



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.07.79 (P. 217350)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.06.81

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1984

Int. Cl.³ C07D 251/02
C07D 231/02

Twórcy wynalazku: Zdzisław Brzozowski, Stefan Angielski, Irena Koza-
kiewicz, Jerzy Rogulski, Elżbieta Pomarnacka-Jan-
kowska, Zbigniew Kamiński

Uprawniony z patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne
„POLFA”, Starogard Gdański, Akademia Me-
dyczna, Gdańsk (Polska)

Sposób wytwarzania nowych 2-amino-6-(2-pirazolino)- -1,3,5-triazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-amino-6-(2-pirazolino)-1,3,5-triazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R, R¹, R², R³ oznaczają wodór lub alkil C₁-C₃, a R⁴ jest atomem wodoru, alkilem C₁-C₃, pirydylem, fenylem, względnie jedno-, dwu- lub trójpodstawionym fenylem, który zawiera atom chlorowca, grupę alkilową C₁-C₃, aminową, hydroksylową, metoksyłową, etoksyłową, sulfamylową lub różne kombinacje tych podstawników w pozycjach 2, 3, 4 i 5.

Stwierdzono, że nowe 2-amino-4-R⁴-6-(R, R¹, R², R³-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny, w zależności od rodzaju podstawników R, R¹, R², R³, R⁴ wykazują działanie hipoglikemizujące lub hiperglikemizujące, diuretyczne lub antydiuretyczne, a w rezultacie mogą mieć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym i lecznictwie jako środki regulujące gospodarkę węglowodanową lub wodno-elektrolitową ustroju, względnie jako półprodukty w syntezie kolejnych ich nowych pochodnych o podobnym lub innym działaniu farmakologicznym.

Zestawiając w tabeli 1 przykłady poznanych właściwości farmakologicznych wytwarzanych według wynalazku związków o ogólnym wzorze 1 wskazują, że związki te wyróżniają się zdolnością hamowania wydalania moczu, względnie podwyższania lub obniżania stężenia glukozy w krwi, natomiast ich działanie wzmagające wydalanie moczu jest w około 20—30% słabsze od notowanego przy analogicznym podawaniu szczurom współczesnych

2

leków diuretycznych (chlorotiazyd, hydrochlorotiazyd, furosemid).

Wśród wymienionych kierunków wyróżniającej się aktywności farmakologicznej związków otrzymanych według wynalazku na zwrócenie uwagi zasługuje wysoka aktywność antydiuretyczna 2-amino-4-(2-benzylamino-4-chloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny (Tabela 1, Związek 3), która stwarza możliwość wykorzystania tego związku w leczeniu moczołki prostej (Diabetes insipidus) i ewentualnego zastąpienia stosowanych w tym celu naturalnych i syntetycznych hormonów przysadki mózgowej (Vasopressine, Vasopresin synth. — Sandoz, itp.), wymagających wielokrotnego podawania drogą iniekcji, a ponadto obarczonych licznymi przeciwwskazaniami oraz niepożądanym działaniem ubocznym, zwłaszcza powodującym owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, krwotoki mózgu, nudności, ataki duszniczy bolesnej i ostrą niedomogę mięśnia sercowego.

Na zwrócenie uwagi zasługuje również wysoka aktywność hipoglikemizująca otrzymanych według wynalazku 2-amino-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny oraz 2-amino-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny i 2-amino-4-metylo-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny, której nie można było przewidywać na podstawie wyników licznie badanych w tym kierunku innych pochodnych 1,3,5-triazyny [J. Am. Chem. Soc.: 81, 2223, 4635 (1959);

J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.: 48, 327 (1959); Helv. Chim. Acta: 48, 1940 (1965)]. Za wyższością właściwości farmakologicznych tych związków przemawia przedstawione w tabeli 2 ich porównanie — w zakresie toksyczności oraz zdolności obniżania stężenia glukozy w krwi szczurów zdrowych lub z cukrzycą doświadczalną (alloksanową) — z współcześnie najaktywniejszym w leczeniu cukrzycy typu młodzieńczego związkiem znanym, tj. chlorowodorkiem 2-fenyletylobiguanidu (Phenformin).

Dalsze badania farmakologiczne wykazały, że otrzymana sposobem według wynalazku 2-amino-4-metylo-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyna jest związkiem według klasyfikacji międzynarodowej mało toksycznym. Przewlekłe podawana szczurom i myszom w okresie 6 tygodni, drogą doustną i dootrzewnową, zachowuje działanie hipoglikemizujące, a równocześnie nie powoduje statystycznie istotnych zmian w ilości krwinek czerwonych i krwinek płytkowych oraz nie wpływa na stan morfologiczny narządów miękkich. Podawana szczurom doustnie w dawkach 1/10 i 1/20 DL_{50} nie powoduje istotnych zmian w ciężarze ciała i narządów wewnętrznych szczurów. Przy dootrzewnowym podaniu szczurom w dawce 1/10 DL_{50} wykazuje słabe ośrodkowe działanie depresyjne i hamujące aktywność lokomotoryczną, które stopniowo zanika i ustępuje w 5 tygodniu stosowania preparatu. Podawana dożylnie kotom w dawkach 0,01–50 mg/kg powoduje niewielki i krótkotrwały spadek ciśnienia krwi, bez zmian w oddychaniu.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają określone wyżej znaczenie, otrzymuje się w reakcjach pochodnych N-(2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny o wzorze ogólnym 2, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 oznacza wodór lub alkil C_1-C_3 , a $n=1$ lub 0, z estrami kwasów karboksylowych o budowie przedstawionej ogólnym wzorem 3, w którym R^4 oznacza wodór, alkil C_1-C_3 , pirydyl, fenyl, względnie jedno-, dwu- lub trójpodstawiony fenyl, który zawiera atom chlorowca, grupa alkilowa C_1-C_3 , aminową, hydroksylową, metoksyową, etoksyową, sulfamylową lub różne kombinacje tych podstawników w pozycjach 2, 3, 4 i 5, a R^5 jest alkilem C_1-C_3 , w temperaturze 50–90°C, w środowisku alkoholowych roztworów alkoholów sodowych zawierających do 3 atomów węgla w łańcuchu węglowodorowym.

Przeprowadzając reakcję sposobem według wynalazku okazało się, że przebiegają one bez znaczącego udziału innych prawdopodobnych przemian substratów, jak również pierwotnych i wtórnych produktów kondensacji estrowej, czy też rozkładu lub izomeryzacji użytych pochodnych 2-pirazoliny, których udział zaznacza się obniżeniem wydajności i czystości pożądanego produktu przy reakcjach przeprowadzonych w temperaturze powyżej 90°C.

Okazało się także, że reakcje te nie przebiegają z użyteczną wydajnością w pożądanym kierunku bez udziału alkoholów sodowych użytego w ilości około dwukrotnie większej od wymaganej do prze-

prowadzenia chlorowodorku pochodnej N-(2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny w wolną zasadę, jak również w temperaturach +20 do –40°C, zalecanych w analogowych reakcjach innych pochodnych biguanidu z estrami kwasów karboksylowych [J. Am. Chem. Soc.: 79, 941, 5064 (1957); 81, 2223 (1959); J. Med. Chem.: 12, 39 (1969); 13, 1081 (1970)].

Przeprowadzając reakcje sposobem według wynalazku zauważono, że ich wydajność z estrami niektórych kwasów karboksylowych, zwłaszcza podatnych do kondensacji estrowej, jest korzystniejsza po uprzednim przeprowadzeniu reagującego chlorowodorku pochodnej N-(2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny w wolną zasadę, bez konieczności jej oddzielania od powstającego ubocznie chlorku sodowego.

Stwierdzono także, że otrzymane sposobem według wynalazku pochodne 2-amino-4-(2,4-dwuchloro-5-sulfamylfenilo)-6-(2-pirazolino)-1,3,5-triazyny reagują z aminami tworząc produkty podstawienia atomu chloru w pozycji 2, identyczne z otrzymanymi w bezpośrednich reakcjach pochodnych N-(2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny z estrami odpowiednich kwasów 2-amino-4-chloro-5-sulfamylbenzoesowych.

Poniższe przykłady wyjaśniają dokładniej sposób według wynalazku.

Przykład I. 10,2 g (0,05 mola) chlorowodorku N-(3-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny wprowadza się do roztworu metanolu sodowego otrzymanego z 2,8 g (0,12 mola) sodu i 100 cm³ bezwodnego metanolu, dodaje się 7,6 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu pirydyno-3-karboksylowego i mieszając ogrzewa się 15 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C dodaje się 150–200 cm³ wody, 5 godzin miesza się w zwykłej temperaturze i poddaje filtracji. Odsączony osad surowej 2-amino-4-(3-pirydylo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny przemywa się wodą do zaniku reakcji na jony chlorkowe, a po wysuszeniu (wyd. 7,7 g tj. 60%; temp. topnienia 282–284°C) oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny 80 cm³ dwumetyloformamidu i 10 cm³ wody. Wydajność 6 g (47%). Temperatura topnienia 280–281°C.

Analogicznie — wprowadzając do procesu 0,05 mola estru etylowego kwasu octowego (4,4 g), masłowego (5,8 g), benzoesowego (7,5 g), 4-amino-benzoesowego (8,3 g), 4-chlorobenzoesowego (9,2 g), 3-chlorobenzoesowego (9,2 g), 2-chlorobenzoesowego (9,2 g), 4-metylobenzoesowego (8,4 g), 3-metylobenzoesowego (8,4 g), 2-metylobenzoesowego (8,4 g) lub pirydyno-4-karboksylowego (7,6 g), względnie estry metylowe kwasów 2-hydroksybenzoesowego (7,6 g), 2-metoksybenzoesowego (8,3 g), 3,4,5-trójmetyksybenzoesowego (11,3 g) lub 2-metoksy-5-chlorobenzoesowego (10,0 g) — uzyskuje się wymienione dalej produkty w stanie surowym o temperaturach topnienia obniżonych w stosunku do związków czystych o 1–3°C, z wydajnością 59–43%, z których po krystalizacji z metanolu, etanolu lub mieszanin dwumetyloformamidu z wodą otrzymuje się odpowiednio:

3,8 g (39,5%) 2-amino-4-metylo-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 245—246°C;

4 g (36,5%) 2-amino-4-propylo-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 181—182°C;

5,6 g (44%) 2-amino-4-fenilo-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 272—273°C;

7 g (48%) 2-amino-4-(4-chlorofenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 306—307°C;

6,6 g (46%) 2-amino-4-(3-chlorofenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 288—289°C;

5,7 g (39%) 2-amino-4-(2-chlorofenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 246—247°C;

2,2 g (16,5%) 2-amino-4-(4-metylofenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 303—310°C;

1,3 g (9,8%) 2-amino-4-(3-metylofenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 232—233°C;

1,5 g (11%) 2-amino-4-(2-metylofenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 231—232°C;

5,8 g (45%) 2-amino-4-(4-pirydylo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 293—294°C;

5,2 g (39%) 2-amino-4-(2-hydroksyfenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 287—288°C;

6,8 g (47%) 2-amino-4-(2-metoksyfenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 253—254°C;

7,5 g (47%) 2-amino-4-(5-chloro-2-metoksyfenilo)-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 271—272°C;

6,9 g (40%) 2-amino-4-(3,4,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 268—269°C.

W analogiczny sposób — przy wprowadzeniu do procesu jednego z chlorowodorów N-(5-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny, N-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny lub N-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny i estru odpowiedniego kwasu karboksylowego — uzyskuje się produkty surowe z wydajnością 85—30%, z których po krystalizacji z metanolu, etanolu, izopropanolu, względnie mieszanin dwumetyloformamidu lub metanolu z wodą, otrzymuje się:

2,9 g (28,1%) 2-amino-4-etylo-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 213—214°C;

7,7 g (60,5%) 2-amino-4-fenilo-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 277—278°C;

3,4 g (24%) 2-amino-4-(2-metoksyfenilo)-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 262—263°C;

6 g (47,3%) 2-amino-4-(4-pirydylo)-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 242—244°C;

3,2 g (26%) 2-amino-4-propylo-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 153—155°C;

5,7 g (40,5%) 2-amino-4-fenilo-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 216—218°C;

5,3 g (35%) 2-amino-4-(4-aminofenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 277—278°C;

7,5 g (47%) 2-amino-4-(3-chlorofenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 192,5—193,5°C;

6,8 g (43%) 2-amino-4-(2-chlorofenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 211—212°C;

7,6 g (49%) 2-amino-4-(2-metoksyfenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 199—201°C;

10,9 g (65%) 2-amino-4-(3-chloro-5-metoksyfenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 218—220°C;

8,2 g (44%) 2-amino-4-(3,4,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 274—275°C;

6,7 g (45%) 2-amino-4-(4-metylofenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 252—254°C;

4,9 g (33%) 2-amino-4-(3-metylofenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 200—202°C;

3,2 g (22,5%) 2-amino-4-(2-metylofenilo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 188—190°C;

5,3 g (37%) 2-amino-4-(4-pirydylo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 235—237°C;

6,8 g (48%) 2-amino-4-(3-pirydylo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 230—232°C;

3,8 g (34,5%) 2-amino-4-metylo-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 254—257°C;

4 g (34,1%) 2-amino-4-etylo-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 231—234°C;

5,8 g (46,7%) 2-amino-4-propylo-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 203—205°C;

3,9 g (27,6%) 2-amino-4-fenilo-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 247—248°C;

5,8 g (36,6%) 2-amino-4-(4-chlorofenilo)-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 277—280°C;

5,2 g (32,8%) 2-amino-4-(3-chlorofenilo)-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 255—257°C;

4,8 g (30,3%) 2-amino-4-(2-chlorofenilo)-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 225—227°C;

4,6 g (32,2%) 2-amino-4-(2-hydroksyfenilo)-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 264—265°C;

4,1 g (26,2%) 2-amino-4-(2-metoksyfenylo)-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 212—215°C;

8,2 g (47,3%) 2-amino-4-(5-chloro-2-metoksyfenylo)-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 246—247°C;

Przykład II. 11,6 g (0,05 mola) chlorowodoru N-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny wprowadza się do metanolowego roztworu metanolanu sodowego, otrzymanego z 2,8 g (0,12 mola) sodu i 100 cm³ bezwodnego metanolu, a następnie mieszając ogrzewa się 4 godziny w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury 30°C dodaje się 5,1 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu propionowego, ponownie ogrzewa się 6 godzin w temperaturze wrzenia, po czym ochładza się do temperatury 20°C, dodaje się 150 cm³ wody i po upływie 5 godzin mieszania w zwykłej temperaturze odsącza się osad mieszaniny produktu reakcji z chlorkiem sodowym. Po przemyciu wodą do zniknięcia reakcji na jony chlorkowe i wysuszeniu otrzymuje się 6 g (51,7%) czystej 2-amino-4-etylo-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze 191,5—192,5°C.

W analogiczny sposób, wprowadzając do procesu estry innych kwasów karboksylowych oraz oczyszczając uzyskane z wydajnością 34—66% produkty reakcji przez krystalizację z metanolu lub rozpuszczenie w metanolu i strącenie wodą, otrzymuje się:

4 g (39%) 2-amino-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 243—245°C;

4,3 g (39%) 2-amino-4-metylo-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 219—221°C;

3,6 g (29%) 2-amino-4-propylo-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 154—155°C;

7,3 (46%) 2-amino-4-(4-chlorofenylo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 228—231°C;

1,9 g (13%) 2-amino-4-(2-hydroksyfenylo)-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 213—215°C.

Tym samym sposobem z chlorowodoru N-(5-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny i estrów metylowych kwasów 2-hydroksybenzoesowego lub 5-chloro-2-metoksybenzoesowego otrzymuje się odpowiednio:

2,4 g (17,7%) 2-amino-4-(2-hydroksyfenylo)-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 231—231,5°C;

6 g (37,6%) 2-amino-4-(5-chloro-2-metoksyfenylo)-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 211—212°C.

Przykład III. Do roztworu metanolanu sodowego, przygotowanego z 2,8 g (0,12 mola) sodu i 100 cm³ bezwodnego metanolu, wprowadza się 11,6 g (0,05 mola) chlorowodoru N-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny, dodaje się 3,7 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu mrówkowego i mieszając 16 godzin ogrzewa się w temperaturze wrzenia. Następnie oddestylowuje się 60—65 cm³ metanolu, ochładza się do tempera-

tury 20°C i dodaje się 100 cm³ wody. Po upływie 4—5 godzin mieszania odsącza się osad, który po przemyciu wodą i wysuszeniu (wyd. 7 g tj. 67%; t. t. 239—241°C) oczyszcza się przez krystalizację z metanolu. Otrzymuje się 5,2 g (50%) 2-amino-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 243—245°C.

Analogicznie, wprowadzając do procesu 4,4 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu octowego, otrzymuje się 3,8 g (34%) 2-amino-4-metylo-6-(5-etylo-4-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 220—221°C.

Tym samym sposobem — stosując chlorowodrek N-(3-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny oraz estry etylowe kwasów mrówkowego i propionowego, względnie chlorowodrek N-(5-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny i estry etylowe kwasów mrówkowego, octowego lub masłowego — otrzymuje się odpowiednio:

2,5 g (28%) 2-amino-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 261—262°C;

4,5 g (43,5%) 2-amino-4-etylo-6-(3-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 207—208°C;

2 g (22,5%) 2-amino-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 228,5—229,5°C;

4,3 g (44,7%) 2-amino-4-metylo-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 254—255°C;

2,9 g (26,3%) 2-amino-4-propylo-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 147—148°C.

Przykład IV. 11,6 g (0,05 mola) chlorowodoru N-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny wprowadza się do roztworu metanolanu sodowego uzyskanego z 5,6 g (0,24 mola) sodu i 7,4 g (0,1 mola) estru etylowego kwasu mrówkowego, a następnie mieszając ogrzewa się 13 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury około 20°C, dodaje się 100 cm³ wody, 5 godzin miesza się w zwykłej temperaturze, po czym odsącza się osad, który po przemyciu wodą i wysuszeniu (wyd. 7,4 g; t. t. 240—290°C) oczyszcza się przez ekstrakcję zanieczyszczeń 150 cm³ wrzącego metanolu. Otrzymuje się 5,2 g (50,4%) 2-amino-6-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 299—301°C.

Przykład V. 11,6 g (0,05 mola) chlorowodoru N-(3,5,5-trójmetylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny i 14,9 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu 2,4-dwuchloro-5-sulfamylbenzoesowego wprowadza się kolejno do roztworu metanolanu sodowego, przygotowanego z 2,8 g (0,12 mola) sodu i 100 cm³ bezwodnego metanolu. Mieszaninę ogrzewa się 14 godzin w temperaturze wrzenia, po czym dodaje się 250 cm³ wody i 1 g węgla aktywnego. Po przesączeniu i zubożeniu filtratu 2% kwasem solnym do pH 7,4 odsącza się wytrącony osad (9,7 g; t. t. 260—276°C), z którego usuwa się rozpuszczalne zanieczyszczenia przez ekstrakcję (30 min.) 75 cm³ wrzącego metanolu. Pozostały osad surowego produktu reakcji (7,5 g; t. t. 276—280°C) oczyszcza się dodatkowo przez rozpuszczenie w 25 cm³ dwumetyloformamidu (90°C) oraz

ponowne wytrącenie 16 cm³ wody (90°C). Po ochłodzeniu, odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się 5,3 g (25%) 2-amino-4-(2,4-dwuchloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny topniejącej w temperaturze 283—285°C.

Przykład VI. 8,6 g (0,02 mola) 2-amino-4-(2,4-dwuchloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny (opisanej w przykładzie V) i 0,18 mola aminy pierwszo- lub drugorzędowej ogrzewa się 3 godziny na wrzącej łaźni wodnej. Po ochłodzeniu (20°C) zakwasza się 10% kwasem octowym do pH 4,6—5. Wytrącony osad produktu surowego odsącza się, przemywa wodą i po wysuszeniu poddaje się oczyszczaniu.

Wprowadzając do procesu 13,2 g butyloaminy i oczyszczając produkt surowy (8,5 g; t. t. 271—281°C) dwukrotnie przez rozpuszczenie w 40 cm³ dwumetyloformamidu i ponowne strącenie dodaniem 28 cm³ wody otrzymuje się 6,9 g (74%) 2-amino-4-(2-butylamino-4-chloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 275—277°C.

Stosując 15,3 g piperydyny i oczyszczając surowy produkt reakcji (12,8 g; t. t. 278—280°C) dwukrotnie, przez kolejne rozpuszczanie w 160 i 120 cm³ dwumetyloformamidu oraz każdorazowe ponowne strącanie dodawaniem 110 i 80 cm³ wody, uzyskuje się 5,7 g (60%) 2-amino-4-(2-piperydino-4-chloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny topniejącej w temperaturze 326—328°C.

Wprowadzając do reakcji 15,7 g morfoliny i oczyszczając produkt surowy (8,2 g; t. t. 340—354°C) przez ekstrakcję zanieczyszczeń 100 cm³ ogrzanego do 90°C dwumetyloformamidu, otrzymuje się 4 g (42%) 2-amino-4-(2-morfolino-4-chloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 348—351°C.

Przeprowadzając reakcję z 12,8 g pirolidyny oraz oczyszczając produkt surowy (8,5 g; t. t. 300—340°C) przez rozpuszczenie w 1500 cm³ dwumetyloformamidu i ponowne strącenie dodaniem 1000 cm³ wody otrzymuje się 4,2 g (45%) 2-amino-

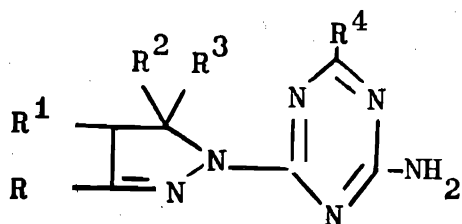
-4-(2-pirolidyno-4-chloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 328—330°C.

Wprowadzając do procesu 17,5 g furfuryloaminy oraz oczyszczając produkt surowy (8,1 g; t. t. 160—260°C) przez rozpuszczenie w 24 cm³ dwumetyloformamidu i ponowne strącenie dodaniem 16 cm³ wody otrzymuje się 3,6 g (37%) 2-amino-4-(2-furfuryloamino-4-chloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 285—287°C.

Przykład VII. Do roztworu metanolanu sodowego, otrzymanego z 100 cm³ bezwodnego metanolu i 3 g (0,13 mola) sodu, wprowadza się 11,6 g (0,05 mola) chlorowodorku N-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino-2-karbonimidoilo)-guanidyny i 18 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu 2-furfuryloamino-4-chloro-5-sulfamylbenzoesowego. Mieszając ogrzewa 14 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C dodaje się 250 cm³ wody, a następnie 10% kwas solny do pH 8. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i po wysuszeniu (5,1 g; t. t. 260—273°C) oczyszcza się dwukrotnie przez rozpuszczanie w ogrzanym do 90°C dwumetyloformamidzie i ponowne strącanie wodą, stosując na 1 g osadu po 3 cm³ dwumetyloformamidu i wody. Otrzymuje się 2,4 g (25%) 2-amino-4-(2-furfuryloamino-4-chloro-5-sulfamylfenylo)-6-(3,5,5-trójmetrylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze topnienia 285—287°C.

Przykład VIII. 10,2 g (0,05 mola) chlorowodorku N-(5-metylo-2-pirazolino-1-karbonimidoilo)-guanidyny i 5,1 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu propionowego wprowadza się kolejno do roztworu etanolanu sodowego, otrzymanego z 120 cm³ bezwodnego etanolu i 2,8 g (0,12 mola) sodu, a następnie mieszając ogrzewa się 12 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu (20°C) dodaje się 180 cm³ wody i po upływie 5 godzin mieszania odsącza się osad, który po przemyciu wodą i wysuszeniu (5,1 g; t. t. 206—209°C) poddaje się oczyszczaniu przez dwukrotną krystalizację, kolejno z 35 i 30 cm³ metanolu. Otrzymuje się 3 g (29,1%) 2-amino-4-etylo-6-(5-metylo-2-pirazolino)-1,3,5-triazyny o temperaturze 213—214°C.

Tabela 1

L. P.						Daw- ka do- ustna mg kg	% zmiany stężenia glu- kozy w krwi szczurów z cukrzycą do- świadczalną (alloksano- wą) po upły- wie 3 godz. od podania preparatu		Diureza u szczurów		
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				cm ³ 3 godz	% wy- dalonego moczu w stosunku do obciąż- enia	% obniż- enia (—) lub pod- wyższe- nia (+) w sto- sunku do grupy kontrol- nej
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	CH ₃	H	H	H	H	200	37	—	—	—	—

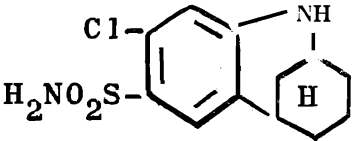
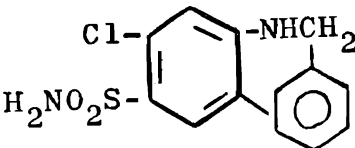
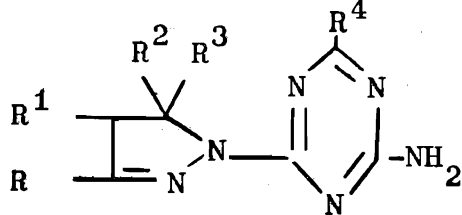
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		50	—	—	3,5	117	+35
3	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		50	—	—	1,2	41	-54
4	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅		200	—	57	—	—	—

Tabela 2

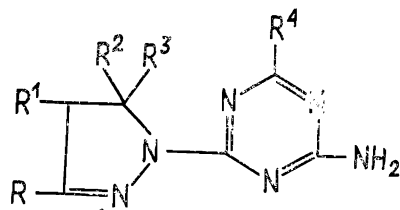
L. P.							Dl ₅₀ mg/kg					% obniżenia stęż. glukozy w krwi szczurów w czasie od podania doustnej dawki 200 mg/kg		
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		myszy		szczury			szczury zdrowe (syte)		szczury cukrzycowe (alloksanowe)
							doustnie	doot-rzewnowo	doustnie	doot-rzewnowo	dożylnie	1 godz	3 godz	3 godz.
1	CH ₃	H	H	H	H		1860	455	3080	460	410	18	20	37
2	H	H	H	CH ₃	H		2150	—	3440	—	—	15	18	33
3	H	H	H	CH ₃	CH ₃		1920	460	3200	475	430	17	19	35
Lek porównawczy: PHENFOR-MIN tj. chlorowodorek 2-fenyl-etylobiguanidu							710	185	650	140	110	15	16	34

Zastrzeżenia patentowe

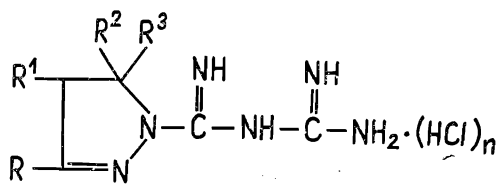
1. Sposób wytwarzania nowych 2-amino-6-(2-pirazolino)-1,3,5-triazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R, R¹, R², R³ oznaczają wodór lub alkil C₁-C₃, a R⁴ jest wodorem, alkilem C₁-C₃, pirydylem, fenylem względnie jedno-, dwu- lub trójpodstawionym fenylem, który zawiera atom chlorowca, grupę alkilową C₁-C₃, aminową, hydroksylową, metoksyłową, etoksyłową, sulfamylową lub różne kombinacje tych podstawników w pozycjach 2, 3, 4 i 5, **znamienny tym**, że N-(2-pirazolino-1-karbonimidilo)-guanidyny o wzorze ogólnym 2, w którym R, R¹,

R², R³ mają wyżej podane znaczenie, a n jest liczbą 1 lub 0, poddaje się reakcji z estrami kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 3, w którym R⁴ ma określone wyżej znaczenie a R⁵ jest alkilem C₁-C₃, w środowisku alkoholowym roztworów alkoholów sodowych w temperaturze 50—90°C.

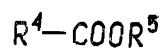
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcje przeprowadza się w środowisku alkoholowym roztworów alkoholów sodowych zawierających do 2 atomów węgla w łańcuchu węglowodorowym,



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3