



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

213378
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 251/46

(22) Přihlášeno 25 05 79
(21) [PV 4527-80]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 26 05 78
(22938/78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 08 84

(72)
Autor vynálezu

BROWN EDWARD DOUGLAS, KNUTSFORD (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

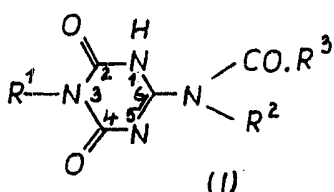
(54) Způsob výroby derivátů 6-acylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu

1

vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 6-acylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu, vykazujících analgetické vlastnosti. Určité z těchto sloučenin mimoto vykazují protizánětlivé vlastnosti nebo/a působí jako inhibitory enzymu prostaglandin-syntetázy.

Je již známo, že určité 3-alkyl-6-acylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-diony vykazují herbicidní vlastnosti (viz britský patentový spis č. 1 464 248). Nyní bylo zjištěno, že určité deriváty 6-acylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu, nesoucí v poloze 3 aromatický nebo heteroaromatický zbytek, jsou překvapivě účinné jako analgetika a mimoto v určitých případech vykazují protizánětlivé vlastnosti nebo/a jsou inhibitory enzymu prostaglandin-syntetázy.

V souhlase s tím popisuje vynález způsob výroby 6-acylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionů obecného vzorce I,



2

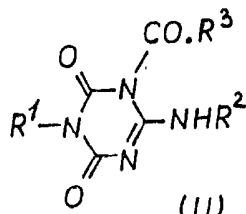
ve kterém

R¹ znamená fenylovou nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, methylenedioxy skupinu, nitroskupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkenyloxy skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 2 až 8 atomy uhlíku a alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dále znamená fenylovou skupinu substituovanou třemi, čtyřmi nebo pěti atomy fluoru, nebo naftyllovou skupinu, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž heteroarylová část je vybrána ze skupiny zahrnující furylový, thienylový, pyridylový, chinolinylový a benzo-thienylový zbytek,

R² představuje alkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až

4 atomy uhlíku, substituovanou jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 1,3-dioxolanylovou, tetrahydrofurylovou nebo tetrahydropyranylovou skupinou, nebo představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenyllovou skupinu, popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^3 znamená methylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s bázemi nebo v případě, že R^1 znamená zbytek nesoucí dialkylaminoskupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, podrobí přesmyku záhřevem na teplotu 15 až 200 °C, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I, popřípadě převede reakcí s vhodnou bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s bází, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 nese jako substituent dialkylaminoskupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Příprava shora zmíněných solí se provádí o sobě známým způsobem.

Je třeba mít na zřeteli, že ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 nebo R^2 obsahuje asymetrický atom uhlíku, například ty sloučeniny, v nichž R^1 znamená 1-(fenyl)ethylovou skupinu, nebo v nichž R^2 znamená 1-(fenyl)ethylovou nebo sek.butylovou skupinu, mohou existovat a být izolovány v racemické formě nebo ve dvou opticky aktivních formách. Vynález zahrnuje jak racemickou formu těch sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelných solí definovaných výše, obsahujících asymetricky substituovaný atom uhlíku, tak i všechny optické isomery, které vykazují shora zmíněné užitečné vlastnosti, přičemž je obecně známo, jak lze racemické formy štěpit nebo připravit optický isomer

přímo syntézou z opticky aktivního výchozího materiálu a jak lze stanovit biologické vlastnosti optických isomerů standardními biologickými testy zmíněnými níže.

Určité deriváty obecného vzorce I mohou existovat ve dvou nebo několika odlišných krystalických formách, to znamená, že se u nich projevuje dobře známý efekt polymorfie, jako je tomu například u derivátů popsaných v příkladech 77 a 78. Jak je známo, fyzikální vlastnosti příslušné sloučeniny jsou zvlášť důležité při manipulaci s materiálem ve velkém množství, například během jeho výroby, čištění a dalšího zpracování. Je třeba zdůraznit, že vynález se týká sloučenin obecného vzorce I nebo jejich shora definovaných farmaceuticky upotřebitelných solí v kterékoli pevné formě nebo směsi těchto forem, přičemž je dobře známo, jak je možno stanovit fyzikální vlastnosti, jako teplotu tání a velikost částic těchto forem.

Vhodnou fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, ve významu symbolu R^1 , je například benzylová, 1-(fenyl)ethylová nebo 2-(fenyl)ethylová skupina. Vhodnou fenyllovou skupinou substituovanou třemi, čtyřmi nebo pěti atomy fluoru, ve významu symbolu R^1 , je například 2,4,6-trifluor-, 2,4,5,6-tetrafluor- nebo 2,3,4,5,6-pentafluorfenylová skupina.

Vhodným heteroarylovým zbytkem ve významu symbolu R^1 je například 2-furylová, 3-furylová, 2-thienylová, 3-thienylová, 3-pyridylová, 6-chinolinyllová, 2-benzthienylová nebo 3-benzthienylová skupina a vhodným heteroarylalkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části ve významu tohoto symbolu je například 2-furyl-, 3-furyl-, 2-thienyl-, 3-thienyl-, 3-pyridyl-, 6-chinolinyl-, 2-benzthienyl- nebo 3-benzthienylmethylová, -1-ethylová nebo -2-ethylová skupina.

Vhodnou alkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku ve významu symbolu R^2 je například n-propylová, isopropylová, isobutylová, n-butylová, sek.butylová, n-pentylová, 2-pentylová, 3-pentylová nebo neopentylová skupina.

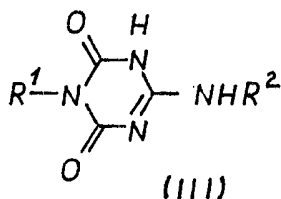
Vhodnou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku ve významu symbolu R^2 je například cyklopropylová nebo cyklohexylová skupina a vhodnou cykloalkylalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části ve významu tohoto symbolu je například cyklohexylmethylová skupina.

Vhodnou alkenylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku ve významu symbolu R^2 je například allylová nebo 2-methylallylová skupina.

Přesmyk obecně vyžaduje použití zvýšené teploty, například 30 až 200 °C, v některých případech však probíhá při teplotě místnosti, například při teplotě 15 až 28 °C. Reakci je možno popřípadě uskutečnit v přítomnos-

ti výševroucího inertního ředidla nebo rozpouštědla, například xylenu nebo toluenu.

Potřebné výchozí látky obecného vzorce II je možno získat reakcí sloučeniny obecného vzorce III,



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, s ke-
tenem, s výhodou při teplotě místnosti ne-
bo v okolí této teploty, v ředidle nebo roz-
pouštědle, například v methylenchloridu.

V četných případech je výhodné připravovat
sloučeniny obecného vzorce II in situ a
používat je bez čištění nebo izolace k reakci
podle vynálezu.

Vhodnou fenylalkylovou skupinou s 1 až
4 atomy uhlíku v alkylové části, ve význa-
mu symbolu R^2 , je například benzylová, 1-
-fenylethylová nebo 2-fenylethylová skupi-
na.

Vhodnými substituenty, které mohou být
přítomny na shora definovaných zbytcích
 R^1 nebo R^2 , jsou:

jako atomy halogenů fluor, chlor nebo
brom,

jako alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlí-
ku methylová nebo ethylová skupina,

jako alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku
methoxyskupina nebo ethoxyskupina,

jako halogenfenylové skupiny chlorfeny-
lová skupina, například 4-chlorfenylová sku-
pina,

jako alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4
atomy uhlíku v alkoxylové části methoxy-
karbonylová nebo ethoxykarbonylová sku-
pina,

jako alkenyloxyskupiny se 3 až 6 atomy
uhlíku allyloxyskupina,

jako dialkylaminoskupiny se 2 až 8 atomy
uhlíku dimethylaminoskupina nebo diethyl-
aminoskupina,

jako alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlí-
ku methylthioskupina,

jako 1,3-dioxolanylové, tetrahydrofurylo-
vé nebo tetrahydropyranylové skupiny 1,3-
-dioxolan-2-ylová, 2-tetrahydrofurylová, 2-
-tetrahydropyranylová nebo 3-tetrahydropy-
ranylová skupina.

Konkrétními, zvláště zajímavými zbytky
ve významu symbolu R^1 jsou například:

fenylová, 2-chlorfenylová, 4-chlorfenylová,
4-fluorfenylová, 2,4-difluorfenylová, 2,3,4,5-
6-pentafluorfenylová, 3-trifluormethylfenylo-
vá, 2-methylfenylová, 3-methylfenylová, 4-
-methylfenylová, 4-ethylfenylová, 2,6-dime-
thylfenylová, 2-methoxyfenylová, 3-methoxy-
fenylová, 4-methoxyfenylová, 4-ethoxyfeny-
lová, 3,4-methyldioxyfenylová, 4-acetoxy-

fenylová, 4-nitrofenylová, 4-kyanfenylová, 4-
-(4-chlorfenyl)fenylová, 4-karboxyfenylová,
4-(ethoxykarbonyl)fenylová, 4-allyloxyfeny-
lová, 4-dimethylaminofenylová, 4-methyl-
thiofenylová, benzylová, 1-(fenyl)ethylová,
4-methoxybenzylová, 2-naftyllová, 2-furylová,
2-thienylová, 3-thienylová, 2-chlorpyrid-3-
-ylová, 6-chinolylová, (2-thienyl)methylová,
(2-furyl)methylová a 2-benzothienylová sku-
pina.

Zvláště vhodnou substituovanou alkylovou
skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu
symbolu R^2 je například substituovaná me-
thylová, ethylová nebo propylová skupina.

Výhodnými zbytky ve významu symbolu
 R^1 jsou například fenylová skupina, popří-
padě substituovaná halogenem, alkylovou
skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy sku-
pinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluor-
methylovou skupinou, a 2-thienylová skupi-
na.

Výhodné skupiny sloučenin obecného
vzorce I tvoří ty látky obecného vzorce I,
v němž

R^2 znamená isopropylovou, isobutylovou,
sek. butylovou nebo 3-pentylovou skupinu,

R^1 má libovolný, z výše uvedených obec-
ných nebo vhodných významů a

R^3 znamená methylovou skupinu, jakož i
farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těch-
to sloučenin s bázemi.

Vhodnými farmaceutickými upotřebitelný-
mi adičními solemi sloučenin obecného vzor-
ce I s bázemi jsou například soli s alkalic-
kými kovy nebo kovy alkalických zemin, ja-
ko soli sodné, draselné, vápenaté nebo ho-
řečnaté, soli hlinité, například disůl s hyd-
roxidem hlinitým, soli s mědí nebo jejími
komplexy, a soli s organickými bázemi po-
skytujícími farmaceuticky upotřebitelný ka-
tiont, například s triethanolaminem nebo
benzylaminem.

Vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými
adičními solemi sloučenin obecného vzorce
I s kyselinami jsou například soli s anorga-
nickými kyselinami, jako s kyselinou chlo-
rovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou,
nebo soli s organickými kyselinami posky-
tujícími farmaceuticky upotřebitelný aniont,
například soli s kyselinou octovou nebo
citrónovou.

Individuální sloučeniny vyrobené způso-
bem podle vynálezu jsou popsány níže v
příkladech provedení. Z těchto produktů
jsou zvláště zajímavé následující látky:

3-(2-thienyl)-6-[(N-acetyl)pent-3-ylami-
no]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion,

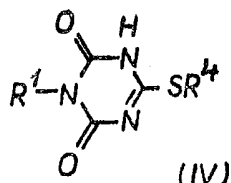
3-(2-thienyl)-6-[(N-acetyl)isobutylami-
no]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion,

3-[4-methylfenyl]-6-[(N-acetyl)isobutyl-
amino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion a

3-[4-methoxyfenyl]-6-[(N-acetyl)isobutyl-
amino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s bázemi.

Výchozí 6-aminoderiváty obecného vzorce III je možno účelně připravit postupem ilustrovaným v příkladech provedení reakcí aminu obecného vzorce $R^2 \cdot NH_2$ s deriváty 6-alkylthio-1,3,5-triazinu obecného vzorce IV,



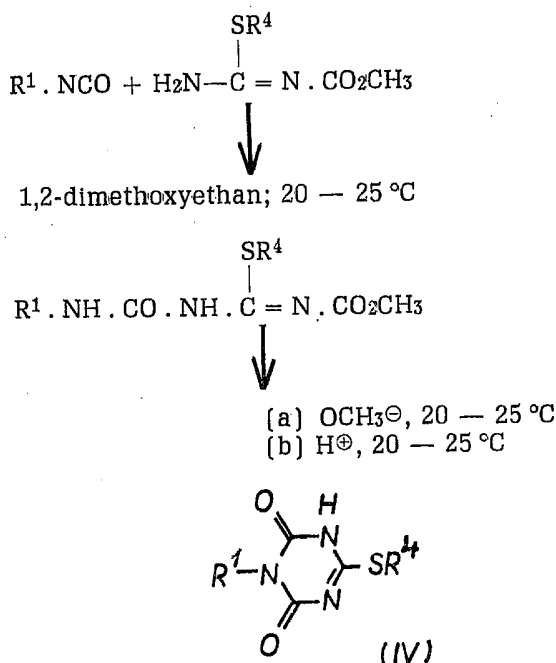
ve kterém

R^1 má shora uvedený význam a

R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například skupinu methylovou.

Amin obecného vzorce $R^2 \cdot NH_2$ se účelně používá ve formě své soli s alkanovou kyselinou s 1 až 4 atomy uhlíku, například ve formě acetátu, a reakce se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí od 100 do 250 °C.

Výchozí 6-alkylthioderiváty obecného vzorce IV je možno připravit standardními postupy známými pro syntézu analogických 1,3,5-triazin-2,4-dionů, například z příslušných isokyanátů ve smyslu následujícího reakčního schématu:



Analgetické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I je možno prokázat standardním testem, při němž se měří inhibice bolestivých křečí vyvolaných u myši intraperitoneální injekcí acetylcholinu, za použití postupu, který popsali Hackett a Buckett (European J. Pharmacology, 1975, 30, 280). Při tomto testu vykazují sloučeniny obecného vzorce I obecně výraznou účinnost při orálním podání v dávce 50 mg/kg nebo v dávce

nižší, aniž jsou při podání účinné dávky pozorovány nějaké zřetelné známky toxicity, výhodné sloučeniny obecného vzorce I pak vykazují výraznou účinnost při orálním podání v dávce 5 mg/kg nebo i v dávce ještě mnohem nižší.

Alternativně je možno analgetické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I prokázat standardním testem, při němž se měří inhibice bolestivosti vyvolané tlakem na tlapku krysy, do níž byly předem injekčně aplikovány kvasnice, za použití postupu, který popsal Randall a Selitto (Arch. int. pharmacodyn. 1957, 111, 409). Při tomto testu sloučeniny obecného vzorce I obecně vykazují výraznou účinnost při orálním podání v dávce 200 mg/kg nebo v mnohem nižší dávce, aniž jsou po podání účinné dávky pozorovány nějaké zřetelné známky toxicity.

Kromě analgetických vlastností vykazují určité sloučeniny obecného vzorce I rovněž protizánětlivé vlastnosti, které je možno prokázat za použití jednoho nebo obou z následujících standardních testů:

a) test na arthritidě vyvolané u krys pomocnou látkou, za použití analogického postupu, jaký popsal B. B. Newbould (British Journal of Pharmacology, 1963, 21, 127);

b) test na karageninem vyvolaném edému u krys, za použití analogického postupu, jaký popsali C. A. Winter a spol. [Proceedings of the Society of Experimental Biology (New York), 1962, 111, 544].

Obecně sloučeniny obecného vzorce I, mající protizánětlivé vlastnosti, vykazují účinnost v jednom nebo v obou z těchto testů při orálním podání v dávce 50 mg/kg nebo v dávce nižší, podávané jako denní dávka po dobu 14 dnů v testu a) nebo jako jednorázová dávka v testu b), aniž v účinné dávce vyvolávají zřetelné známky toxicity. Jako ilustrativní příklad sloučeniny vykazující dobrou protizánětlivou účinnost je možno uvést sloučeninu popsanou níže v příkladu 4.

Určité ze sloučenin obecného vzorce I rovněž inhibují enzym prostaglandin-syntetázu. Tuto vlastnost je možno prokázat standardním testem in vitro, při němž se používá prostaglandin-syntetáza izolovaná ze semených váčků berana. Ty sloučeniny obecného vzorce I, které inhibují prostaglandin-syntetázu, obecně vykazují tuto účinnost in vitro v koncentraci 10^{-4} M nebo v koncentraci ještě mnohem nižší, například 10^{-6} M. Je známo, že inhibitory prostaglandin-syntetázy, například indomethacin nebo flufenamová kyselina, jsou klinicky účinné při léčbě nepříznivých stavů spojených s abnormálně vysokými hladinami prostaglandinů v tkáni, jako jsou například dysmenorrhea nebo menorrhagie.

Při použití k vyvolání shora uvedených farmakologických účinků u teplokrevných živočichů je možno sloučeniny podle vynálezu aplikovat následovně:

a) k vyvolání analgetických účinků v denní orálně podávané dávce pohybující se například od 0,1 do 25 mg sloučeniny obecného vzorce I/kg (u lidí je možno použít například denní dávku ve výši 5 až 1500 mg);

b) k vyvolání protizánětlivých účinků v denní orálně podávané dávce pohybující se například od 1 do 50 mg sloučeniny obecného vzorce I vykazující protizánětlivé vlastnosti/kg (u lidí je možno použít například denní dávku ve výši 50 až 3000 mg);

c) k inhibici prostaglandin-syntetázy in vivo v denní dávce pohybující se například od 1 do 50 mg sloučeniny obecného vzorce I inhibující prostaglandin-syntetázu/kg (u lidí je možno použít například denní dávku ve výši 50 až 3000 mg).

Shora zmíněné celkové denní dávky je možno účelně podávat v několika dílčích dávkách, které nemusejí být nezbytně stejně vysoké.

Sloučeniny obecného vzorce I se účelně podávají ve formě farmaceutických prostředků.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech platí následující pravidla:

i) všechna odpařování, pokud není uvedeno jinak, se provádějí ve vakuu na rotační odparce;

ii) všechna NMR-spektra (pokud jsou uváděna) se měří při 60 MHz v perdeuterodimethylsulfoxidu jako rozpouštědla, za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu;

iii) pokud není uvedeno jinak, provádějí se všechny postupy při teplotě místnosti, tj. při teplotě v rozmezí 18 až 25 °C;

iv) výtěžky (pokud jsou uváděny) jsou čistě ilustrativní a v žádném případě nepředstavují maximální výtěžky, kterých je možno dosáhnout daným postupem.

Příklady 1 — 12

Do suspenze 2,0 g 3-(4-methylfenyl)-6-isobutylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu ve 100 ml methylenchloridu se za míchání po dobu 50 minut uvádí plynný keten (vyrobený pyrolýzou acetonu při teplotě 600 až 700 °C za použití aparatury, kterou popsali Williams and Hurd, J. Org. Chem., 1946, 5, 122 — 125), čímž se in situ připraví 1-acetyl-3-(4-methylfenyl)-6-isobutylamino-tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se nadbytek ketenu odstraní jednogodinovým uváděním argonu do reakční směsi. Výsledná směs se odpaří a odparek se překrystaluje z 1,2-dimethoxyethanu. Získá se 0,87 g 3-(4-methylfenyl)-6-[(N-acetyl)isobutylamino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu (příklad 1) ve formě pevné látky o teplotě tání 159 až 160 °C.

Analogickým postupem se za použití vždy příslušného 6-aminotetrahydro-1,3,5-triazol-2,4-dionu obecného vzorce III připraví následující sloučeniny obecného vzorce I. Tyto látky rezultují ve výtěžcích 10 až 45 % s intermediární tvorbou příslušných 1-acetyl-derivátů odpovídajících obecnému vzorci II.

příklad číslo	R ¹	R ²	teplota tání [°C]
2	3-trifluormethylfenyl	isobutyl	119 — 121
3	4-methoxyfenyl	isobutyl	149 — 151
4	4-methoxyfenyl	n-butyl	163 — 165
5	3-trifluormethylfenyl	n-butyl	146 — 148
6	4-methylfenyl	n-butyl	135 — 136
7	2-chlorfenyl	isobutyl	135 — 137
8	2-chlorfenyl	n-butyl	160 — 161
9	4-chlorfenyl	isobutyl	143 — 144
10	4-chlorfenyl	isopropyl	115 — 118
11	4-chlorfenyl	benzyl	220 — 222
12	2-thienyl	isobutyl	138 — 139

Příprava potřebných výchozích látek obecného vzorce III je ilustrována následující přípravou 3-(3-trifluormethylfenyl)-6-n-butylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu.

14,8 g methyl-N-[1-(amino)-1-(methylthio)methylen]karbamátu se rozpustí ve 150 mlilitrech methylenchloridu, k roztoku se během 5 minut přidá 18,7 g 3-trifluormethylfenylisokyanátu, směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní během 5 minut přidá čerstvě připravený roztok 2,3 g sodíku ve 20 ml methanolu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří a zbytek se rozpustí ve 400 ml vody. Vodný roztok se k odstranění neutrálních vedlejších produktů ex-

trahuje dvakrát vždy 400 ml ethylacetátu, načež se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 500 ml vody a vysuší se kyslíčným fosforečným. Získá se 25,9 g (86 %) 3-(3-trifluormethylfenyl)-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu ve formě bílé pevné látky, tající při 225 až 228 °C.

K 2,4 ml kyseliny octové se za míchání během 15 minut přidá 3,92 ml n-butylaminu. Po třicetiminutové reakci při teplotě místnosti se k roztoku v kyselině octové přidá 6,1 g 3-(3-trifluormethylfenyl)-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu. Výsled-

ná směs se 4 hodiny zahřívá na 145 °C, přičemž uvolňující se methylmerkaptan se zachytává v jímce obsahující nadbytek vodného roztoku hydroxidu sodného a chlornanu sodného. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k ní 75 ml vody, směs se 15 minut míchá, pak se vyloučený bílý pevný produkt odfiltruje a po trojnásobném promytí vždy 150 ml vody se vysuší nad kyslíčnickem fosforečným. Získá se 6,0 g

[95 %] 3-(3-trifluormethylfenyl)-6-n-butylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu o teplotě tání 245 až 247 °C.

Analogickým postupem se reakcí odpovídajícího aminu obecného vzorce $R^2 \cdot NH_2$ s příslušnou sloučeninou obecného vzorce IV, v němž R^4 znamená methylovou skupinu, získají následující výchozí látky, odpovídající obecnému vzorci III.

číslo	R^1	R^2	teplota tání (°C)	výtěžek (%)
1	3-trifluormethylfenyl	isobutyl	272 — 274	95
2	4-methoxyfenyl	isobutyl	284 — 285	95
3	4-methoxyfenyl	n-butyl	254 — 255	94
4	4-methylfenyl	isobutyl	297 — 301	89
5	4-methylfenyl	n-butyl	276 — 278	97
6	2-chlorfenyl	isobutyl	pozn. A	91
7	2-chlorfenyl	n-butyl	243 — 247	91
8	4-chlorfenyl	isobutyl	297 — 299	94
9	4-chlorfenyl	isopropyl	310 — 312 (rozklad)	44
10	4-chlorfenyl	benzyl	pozn. B	95
11	2-thienyl	isobutyl	265 — 268	52

Legenda:

pozn. A: teplota tání > 300 °C

NMR (δ): 0,90 [6 protonů, dublet, $-CH(CH_3)_2$], 1,85 [1 proton, multiplet, $-CH(CH_3)_2$], 3,15 [2 protony, triplet, $N-CH_2-CH$], 7,3 — 7,6 [4 aromatické protony, multiplet];

pozn. B: teplota tání > 300 °C

NMR (δ): 4,5 [2 protony, dublet, $CH_2C_6H_5$], 7,28 [singlet], 7,32 [singlet], 7,47 [dublet] [aromatické protony, celkem 9 protonů], 7,5 — 7,6 [široký signál, 1 proton, NH].

Obdobně se postupem popsaným výše pro přípravu 3-(3-trifluormethylfenyl)-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu připraví reakcí vždy příslušného isokyanátu s methyl-N-[1-amino-1-(methylthio)methylen]-karbamátem potřebné výchozí látky obecného vzorce IV, v němž R^4 znamená methylovou skupinu, mající následující vlastnosti:

číslo	R^1	teplota tání (°C)	výtěžek (%)
1	4-methoxyfenyl	236 — 237	84
2	4-methylfenyl	260 — 265	81
3	2-chlorfenyl	225 — 227	64
4	4-chlorfenyl	286 — 287	74
5	2-thienyl	220 — 222	53

Příklady 13 — 15

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušné 6-aminosloučeniny obecného vzorce III jako výchozí lát-

ky získají následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I. Tyto látky rezultují ve výtěžcích 10 — 30 %, s intermediární tvorbou příslušných 1-acetylderivátů obecného vzorce II.

příklad číslo	R^1	R^2	teplota tání (°C)
13	2-thienyl	n-butyl	176 — 178
14	2-furyl	isobutyl	120 — 122
15	2-furyl	n-butyl	148 — 150

Potřebné výchozí látky obecného vzorce III se připraví vždy z příslušného aminu a odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV

číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)	výtěžek (%)
1	2-thienyl	n-butyl	213 — 215	64
2	2-furyl	isobutyl	253 — 255	67
3	2-furyl	n-butyl	207 — 210	51

Potřebná výchozí látka obecného vzorce IV, již je 3-(2-furyl)-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion, se získá ve výtěžku 45 % ve formě pevného materiálu o teplotě tání 188 až 190 °C analogickým postupem jako v příkladu 1, ale za použití 2-furylisokyanátu jako výchozího materiálu.

příklad číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)
16	2-thienyl	cyklopropyl	208 — 210
17	2-thienyl	3-pentyl	152 — 154
18	3-thienyl	isobutyl	180 — 181
19	3-thienyl	sek.butyl	115 — 117
20	2-furyl	cyklopropyl	211 — 213
21	2-furyl	isopropyl	x) (a)
22	2-chlor-3-pyridyl	sek.butyl	x) (b)

Legenda:

x) izolováno jako sklovitá hmota s uspokojivou mikroanalýzou a následujícím NMR-spektrům:

(a): $\delta = 1,2 - 1,4$ [6 protonů, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2,2 [3 protony, 5, COCH_3], 4,3 — 4,67 [1 proton, septuplet, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6,38 — 6,63 [2 aromatické protony], 7,6 — 7,7 [1 aromatický proton];

(b): (100 MHz) $\delta = 0,78 - 1,0$ [3 protony, triplet, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 1,25 — 1,4 [3 protony, dublet, $\text{CH}(\text{CH}_3)$], 1,5 — 2,03 [2 protony, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 2,28

(R⁴ = methyl) analogickým postupem jako v příkladu 1. Tyto výchozí látky mají následující vlastnosti:

Příklady 16 — 22

Analogickým postupem jako v příkladu 13 je možno připravit následující sloučeniny obecného vzorce I.

Tyto látky rezultují ve výtěžcích 10 — 40 proc. s intermediární tvorbou 1-acetylderivátů odpovídajících obecnému vzorci II.

[3 protony, singlet, COCH_3], 4,17 — 4,57 [1 proton, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 7,53 až 7,7 [1 aromatický proton, dvojitý dublet], 8,0 — 8,16 [1 aromatický proton, dvojitý dublet], 8,43 — 8,53 [1 aromatický proton, dvojitý dublet].

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se reakcí vždy příslušného aminu obecného vzorce R².NH₂ s odpovídající sloučeninou obecného vzorce IV, v němž R⁴ znamená methylovou skupinu, získají ve výtěžku 65 až 80 % potřebné výchozí 6-aminoderiváty obecného vzorce III, shrnuté do následujícího přehledu:

číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)
1	2-thienyl	cyklopropyl	293 — 295
2	2-thienyl	3-pentyl	240 — 242
3	3-thienyl	isobutyl	283 — 284
4	3-thienyl	sek.butyl	149 — 151
5	2-furyl	cyklopropyl	265 — 267
6	2-furyl	isopropyl	264 — 266
7	2-chlor-3-pyridyl	sek.butyl	282 — 283

Další potřebné výchozí látky odpovídající obecnému vzorci IV ($R^4 = \text{methyl}$), kde R^1 znamená 3-thienylovou skupinu a 2-chlor-3-pyridylovou skupinu, se připraví obdobným postupem, jaký je popsán pro přípravu analogické sloučeniny v příkladu 1. Tyto látky se získají ve výtěžcích 60 až 70 % a tají při 159 až 160 °C, resp. 257 až 258 °C.

příklad číslo	R^1	R^2	teplota tání (°C)
23	fenyl	isobutyl	159 — 161
24	fenyl	n-butyl	195 — 197
25	fenyl	3-pentyl	116 — 117
26	4-methylfenyl	cyklopropyl	228 — 230
27	4-methylfenyl	sek.butyl	120 — 122
28	4-methylfenyl	3-pentyl	139 — 140
29	4-nitrofenyl	isobutyl	164 — 166
30	3-trifluormethylfenyl	sek.butyl	x) (a)
31	4-methoxyfenyl	sek.butyl	x) (b)
32	4-methoxyfenyl	3-pentyl	x) (c)
33	4-methoxyfenyl	fenyl	234 — 237
34	3,4-methylenedioxyfenyl	isobutyl	174 — 176
35	3,4-methylenedioxyfenyl	sek.butyl	178 — 180
36	4-(4-chlorfenyl)fenyl	isobutyl	201 — 203
37	2,6-dimethylfenyl	isobutyl	209 — 211

Legenda:

x) produkt izolován ve formě sklovité hmoty s uspokojivou mikroanalýzou a následujícím NMR spektrem:

(a) (100 MHz, CDCl_3 , hodnoty δ): 0,82 až 1,04 [3 protony, triplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 1,52 až 1,66 [3 protony, dublet, $\text{CH}(\text{CH}_3)$], 1,78 až 2,38 [2 protony, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 2,41 [3 protony, singlet, COCH_3], 4,12 až 4,52 [1 proton, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 7,4 až 7,72 [4 aromatické protony];

(b) (hodnoty δ): 0,72 až 1,03 [protony, triplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 1,2 až 1,43 [3 protony, dublet, $\text{CH}(\text{CH}_3)$], 1,5 až 2,02 [2 protony, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 2,26 [3 protony, singlet, COCH_3], 3,85 [3 protony, singlet, CH_3O], 4,07 až 4,60 [1 proton, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 6,93 až 7,47 [4 aromatické protony];

Příklady 23 — 37

Analogickým postupem jako v příkladu 1 je možno ve výtěžku 10 — 45 % připravit následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I.

(c) (100 MHz, hodnoty δ): 0,78 až 1,00 [6 protonů, singlet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 1,47 až 2,04 [4 protony, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 2,30 [3 protony, singlet, COCH_3], 4,02 až 4,40 [1 proton, multiplet, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 3,80 [3 protony, singlet, CH_3O], 6,92 až 7,34 [4 aromatické protony].

Výchozí 8-aminoderiváty obecného vzorce III se získají ve výtěžcích 50 až 75 % analogickým postupem jako v příkladu 1 a mají následující vlastnosti:

číslo	R^1	R^2	teplota tání (°C)
1	fenyl	isobutyl	273 — 277
2	fenyl	n-butyl	238 — 244
3	fenyl	3-pentyl	269 — 271
4	4-methylfenyl	cyklopropyl	310 — 312
5	4-methylfenyl	sek.butyl	145 — 147
6	4-methylfenyl	3-pentyl	283 — 285
7	4-nitrofenyl	isobutyl	272 — 274
8	3-trifluormethylfenyl	sek.butyl	231 — 234
9	4-methoxyfenyl	sek.butyl	272 — 274
10	4-methoxyfenyl	3-pentyl	246 — 251
11	4-methoxyfenyl	fenyl	288 — 291
12	3,4-methylenedioxyfenyl	isobutyl	282 — 284
13	3,4-methylenedioxyfenyl	sek.butyl	259 — 261
14	4-(4-chlorfenyl)fenyl	isobutyl	320 — 322
15	2,5-dimethylfenyl	isobutyl	280 — 290

Další výchozí materiály obecného vzorce IV, v němž R⁴ znamená methylovou skupinu, se získají ve výtěžcích 40 až 45 % obdobným postupem, jaký je popsán pro pří-

pravu analogické sloučeniny v příkladu 1. Tyto materiály mají následující charakteristické vlastnosti:

číslo	R ¹	teplota tání (°C)
1	fenyl	260 — 265
2	4-nitrofenyl	291 — 293
3	3,4-methylenedioxyfenyl	281 — 283
4	4-(4-chlorfenyl)fenyl	301 — 303
5	2,6-dimethylfenyl	265 — 267

Příklady 38 — 39

Analogickým postupem, jaký je popsán v

příkladu 1, je možno ve výtěžku 25 — 30 % získat následující sloučeniny obecného vzorce I:

příklad číslo	R ¹	R ²	fyzikální vlastnosti
38	1-fenylethyl, (+)-forma	sek.butyl	pryskyřičnatý produkt, $[\alpha]_D^{26} = +110^\circ$
39	1-fenylethyl, (—)-forma	sek.butyl	pryskyřičnatý produkt, $[\alpha]_D^{26} = -114^\circ$

Obě shora uvedené sloučeniny mají následující NMR spektrum (CDCl₃, hodnota δ):
 0,94 [6 protonů, dublet, CH₂CH(CH₃)₂],
 1,85 [3 protony, dublet, C₆H₅CHCH₃],
 2,0 až 2,3 [1 proton, multiplet, CH₂CH(CH₃)₂],
 2,39 [3 protony, singlet, COCH₃],

3,83 [2 protony, dublet, NCH₂CH(CH₃)₂],
 6,07 [1 proton, kvadruplet, C₆H₅CHCH₃],
 7,2 až 7,5 [5 aromatických protonů],
 12,3 [1 amidický proton].
 Potřebné výchozí 6-aminoderiváty obecného vzorce III mají následující vlastnosti:

číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)
1	1-fenylethyl, (+)-forma	sek.butyl	160 až 162
2	1-fenylethyl, (—)-forma	sek.butyl	161 až 163

a získají se z odpovídajících sloučenin obecného vzorce IV, v němž R⁴ znamená methylovou skupinu, analogickým způsobem, jaký je popsán v příkladu 1 pro přípravu analo-

gických meziproductů. Meziproducty obecného vzorce IV, v němž R⁴ znamená methylovou skupinu, mají následující vlastnosti:

číslo	R ¹	$[\alpha]_D^{23}$	teplota tání (°C)
1	1-fenylethyl, (+)-forma	+173	176 až 178
2	1-fenylethyl, (—)-forma	—174	175 až 179

a získají se z (+)-, resp. (—)-1-fenylethylisokyanátu a methyl-N-[1-amino-1-(methylthio)methylen]karbamátu za použití postupu popsaného v příkladu 1.

je možno ve výtěžku 10 až 40 % připravit následující sloučeniny obecného vzorce I. Při přípravě těchto látek intermediárně vznikají příslušné 1-acetylderiváty odpovídající obecnému vzorci II.

Příklady 40 až 86

Analogickým postupem jako v příkladu 1

příklad číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)	krystalizační rozpuštědlo
40	4-ethylfenyl	isobutyl	142—143	methanol
41	4-ethoxyfenyl	isobutyl	164—165	methanol
42	4-acetylfenyl	isobutyl	114—115	methanol
43	4-methylfenyl	neopentyl	175—177	voda/methanol
44	3-methylfenyl	isobutyl	107—109	ethanol
45	4-allyloxyfenyl	isobutyl	112—114	ethanol
46	2-benzothienyl	isobutyl	152—153	ethanol
47	4-methoxyfenyl	cyklohexyl	155—157	ethanol
48	4-methylfenyl	cyklohexylmethyl	161—162	ethanol
49	2-methylfenyl	isobutyl	150—152	dichlormethan/pe- trolether (40—60 °C)
50	4-kyanfenyl	isobutyl	176—178	dichlormethan/pe- trolether (40—60 °C)
51	4-methylfenyl	2-methylallyl	180—182	ethanol
52	4-methylfenyl	2-methoxyethyl	162—164	ethanol
53	4-methylfenyl	2-methoxypropyl	252—254	ethanol
54	4-methylfenyl	2-fenylethyl	256—257 (rozklad)	methanol
55	2,4-difluorfenyl	isobutyl	137—138	methanol
56	4-fluorfenyl	isobutyl	182—184	methanol
57	4-fluorfenyl	neopentyl	157—158	voda/methanol
58	4-fluorfenyl	2,2-dimethoxyethyl	186—187	ethanol/acetonitril
59	4-fluorfenyl	cyklohexylmethyl	221—223	acetonitril
60	pentafluorfenyl	isobutyl	122—124	ether/petrolether (40 až 60 °C)
61	4-methylfenyl	2,2-dimethoxyethyl	176—179	—
62	4-methylfenyl	(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)- methyl	116—118	voda/methanol
63	4-methylfenyl	(2-tetrahydrofuryl)methyl	161—162	1,2-dimethoxyethan
64	4-methylfenyl	(2-tetrahydropyranyl)methyl	183—184	1,2-dimethoxyethan
65	4-methylfenyl	(3-tetrahydropyranyl)methyl	165—167	1,2-dimethoxyethan
66	4-methoxyfenyl	neopentyl	161—162	voda/methanol
67	4-methoxyfenyl	2,2-dimethoxyethyl	172—174	methanol
68	4-methoxyfenyl	cyklohexylmethyl	170—171	1,2-dimethoxyethan
69	4-methoxyfenyl	benzyl	235—236	methanol/acetonitril
70	4-methoxyfenyl	3-trifluormethylbenzyl	92—95	ethanol
71	3-methoxyfenyl	isobutyl	147—148	1,2-dimethoxyethan
72	3-methoxyfenyl	cyklohexylmethyl	179—180	1,2-dimethoxyethan
73	2-methoxyfenyl	isobutyl	192—194	1,2-dimethoxyethan
74	2-methoxyfenyl	neopentyl	139—141	voda/methanol
75	4-methoxyfenyl	isobutyl	152—154	1,2-dimethoxyethan
76	1-naftyl	isobutyl	171—172	methanol
77	1-naftyl	neopentyl	108—122 (a)	isopropylalkohol
78	6-chinolyl	isobutyl	135—150 (b)	methanol
79	6-chinolyl	n-butyl	180—181	methanol
80	benzyl	isobutyl	93—94	ether/methanol
81	benzyl	cyklohexylmethyl	125—126	methanol
82	4-methoxybenzyl	isobutyl	63—66 (hemi- hydrát)	ether/petrolether (40 až 60 °C)
83	(2-thienyl)methyl	isobutyl	100—102	ether
84	(2-furyl)methyl	isobutyl	103—104	ether/methanol
85	(2-furyl)methyl	cyklohexylmethyl	161—162	acetonitril
86	4-ethoxykarbonyl- fenyl	isobutyl	191—193	dichlormethan/pe- trolether (40—60 °C)

Legenda:

(a) směs polymorfů, mikroanalýza:

vypočteno:

65,6 % C, 6,0 % H, 15,3 % N,

nalezeno:

65,4 % C, 6,1 % H, 15,1 % N;

(b) směs polymorfů, mikroanalýza:

vypočteno:

61,2 % C, 5,4 % H, 19,8 % N,

nalezeno:

61,1 % C, 5,3 % H, 19,8 % N.

Potřebné výchozí 6-aminoderiváty obecného vzorce III se získají ve výtěžcích v rozmezí 50 až 95 % za použití obdobného postupu, jaký je popsán pro přípravu analogických výchozích látek v příkladu 1. Tyto výchozí látky mají následující charakteristiky:

číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)
1	4-ethylfenyl	isobutyl	274 až 275
2	4-ethoxyfenyl	isobutyl	284 až 286
3	4-acetylfenyl	isobutyl	256 až 258
4	4-methylfenyl	neopentyl	296 až 298
5	3-methylfenyl	isobutyl	277 až 280
6	4-allyloxyfenyl	isobutyl	261 až 264
7	2-benzothienyl	isobutyl	272 až 274
8	4-methoxyfenyl	cyklohexyl	302 až 304
9	4-methylfenyl	cyklohexylmethyl	297 až 299
10	2-methylfenyl	isobutyl	266 až 267
11	4-kyanfenyl	isobutyl	277 až 279
12	4-methylfenyl	2-methylallyl	267 až 269
13	4-methylfenyl	2-methoxyethyl	242 až 244
14	4-methylfenyl	2-methoxypropyl	252 až 254
15	4-methylfenyl	2-fenylethyl	290 až 291 (rozklad)
16	2,4-difluorfenyl	isobutyl	285 až 287
17	4-fluorfenyl	isobutyl	293 až 294
18	4-fluorfenyl	neopentyl	308 až 310
19	4-fluorfenyl	2,2-dimethoxyethyl	280 až 281
20	4-fluorfenyl	cyklohexylmethyl	302 až 303
21	pentafluorfenyl	isobutyl	254 až 257
22	4-methylfenyl	2,2-dimethoxyethyl	188 až 189
23	4-methylfenyl	(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)- methyl	236 až 238
24	4-methylfenyl	(2-tetrahydrofuran-yl)methyl	268 až 269
25	4-methylfenyl	(2-tetrahydropyran-yl)methyl	283 až 284
26	4-methylfenyl	(3-tetrahydropyran-yl)methyl	243 až 246
27	4-methoxyfenyl	neopentyl	299 až 300
28	4-methoxyfenyl	2,2-dimethoxyethyl	183 až 184
29	4-methoxyfenyl	cyklohexylmethyl	280 až 281
30	4-methoxyfenyl	benzyl	258 až 259
31	4-methoxyfenyl	3-trifluormethylbenzyl	257 až 258
32	3-methoxyfenyl	isobutyl	216 až 219
33	3-methoxyfenyl	cyklohexylmethyl	263 až 265
34	2-methoxyfenyl	isobutyl	241 až 243
35	2-methoxyfenyl	neopentyl	273 až 275
36	4-methoxyfenyl	isobutyl	273 až 274
37	1-naftyl	isobutyl	277 až 279
38	1-naftyl	neopentyl	309 až 312
39	6-chinolyl	isobutyl	278 až 279
40	6-chinolyl	n-butyl	266 až 269
41	benzyl	isobutyl	265 až 266
42	benzyl	cyklohexylmethyl	300 až 302
43	4-methoxybenzyl	isobutyl	265 až 266
44	(2-thienyl)methyl	isobutyl	274 až 276
45	(2-furyl)methyl	isobutyl	264 až 266
46	(2-furyl)methyl	cyklohexylmethyl	283 až 286

Potřebné výchozí látky obecného vzorce IV, ve kterém R^4 znamená methylovou skupinu, se získají reakcí příslušného isokyanátu obecného vzorce $R^1.NCO$ s methyl-[1-amino-1-(methylthio)methylen]karbamátem za použití postupu popsaného v příkladu 1. Pokud potřebné isokyanáty nejsou komerčně dostupné, připraví se buď reakcí odpovídajícího aminu obecného vzorce R^1NH_2 s fosgenem (postup A), nebo tepelným rozkladem příslušného azidu kyseliny obecného vzorce $R^1.CO.N_3$ (postup B). V každém z těchto případů se vzniklé isokyanáty používají in situ bez izolace.

Postup A ilustruje následující příklad:

K roztoku fosgenu [12,5% (hmotnost/hmotnost)] ve 230 ml toluenu se při teplotě místnosti během 45 minut za míchání přidá roztok 22,0 g furfurylamínu ve 40 ml suchého toluenu. Směs se během 90 minut postupně zahřeje k varu pod zpětným chladičem a stejnou dobu se vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se, černý zbytek na filtru se odloží a filtrát, obsahující furfurylisokyanát, se během 45 minut za míchání přidá k roztoku 33,6 g methyl-N-[1-amino-1-(methylthio)methylen]karbamátu v 750 ml suchého methylenchloridu. Směs se 1,75 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá čerstvě připravený roztok 6,0 g sodíku v 60 ml methanolu a výsledná zásaditá směs se 60 hodin míchá. Vyloučený bílý pevný produkt se odfiltruje a rozpustí se v 700 ml vody. Roztok se extrahuje dvakrát vždy 300 ml ethylacetátu a extrakty se odloží. Vodná fáze se koncentruje kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 1, čímž se získá 20,8 g 3-furfuryl-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu ve formě bílé pevné látky, tající při 209 až 211 °C.

Postup B ilustruje následující příklad:

K roztok 23,3 g 4-methylthiobenzoylchloridu (připraven jako pevný produkt tající při 48 až 50 °C reakcí 4-methylthiobenzoové kyseliny s nadbytkem thionylchloridu, katalyzovanou dimethylformamidem, a následujícím odpařením zbylého thionylchloridu) ve 100 ml suchého 1,2-dimethoxyethanu se za míchání přidá 9,0 g natriumazidu. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se vyloučený pevný podíl (chlorid sodný) odfiltruje a promyje se 15 ml 1,2-dimethoxyethanu. Kapaliny z promývání se spojí s filtrátem (obsahujícím 4-methylthiobenzoylazid), směs se 4 hodiny zahřívá za míchání na 80 °C, po kteréžto době ustane vývoj plynu a konverze na 4-methylthiofenylisokyanát je ukončena. K roztoku se přidá 16,3 g methyl-N-[1-amino-1-(methylthio)methylen]karbamátu, směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá čerstvý roztok 2,9 g sodíku ve 45 ml methanolu a směs se míchá ještě dalších 18 hodin. Výsledná směs se odpaří a zbytek se rozmíchá s 250 ml vody a 100 ml ethylacetátu. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 100 ml ethylacetátu. Po oddělení se vodná fáze okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 až 2, čímž se získá 26,7 g 3-(4-methylthiofenyl)-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu ve formě bílé pevné látky, tající při 243 až 246 °C.

Výchozí látky obecného vzorce IV, v němž R^4 znamená methylovou skupinu, shrnuté do následujícího přehledu, se připraví v podstatě analogickými postupy, s tím, že v některých případech se používají komerční vzorky isokyanátů (označeno v následující tabulce jako postup C).

číslo	R^1	teplota tání (°C)	postup
1	4-ethylfenyl	254 až 256	B
2	4-ethoxyfenyl	278 až 279 (rozklad)	B
3	3-acetylfenyl	296 až 298 (rozklad)	A
4	3-methylfenyl	209 až 214	C
5	4-allyloxyfenyl	238 až 240	A
6	2-benzothienyl	222 až 226	B
7	2-methylfenyl	199 až 201	C
8	4-kyanfenyl	214 až 216	B
9	2,4-difluorfenyl	221 až 222	A
10	4-fluorfenyl	275 až 276	C
11	pentafluorfenyl	268 až 270	C
12	3-methoxyfenyl	237 až 239	C
13	2-methoxyfenyl	127 až 130	C
14	1-naftyl	195 až 197	C
15	6-chinolyl	270 až 273	A*)
16	benzyl	220 až 222	A
17	4-methoxybenzyl	221 až 224	A
18	(2-thienyl)methyl	226 až 227	A

Legenda:

*) jako rozpouštědlo se namísto methylenchloridu používá tetrahydrofuran.

Výchozí 6-aminoderivát pro práci postupem podle příkladu 86, odpovídající obecnému vzorci III, se připraví následujícím způsobem:

Směs 15,0 g 3-(4-kyanfenyl)-6-isobutylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu a 800 ml ethanolu nasyceného chlorovodíkem se 24 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří, k zbytku se přidá 200 ml vody a pak se přidává nasycený vodný roztok octanu sodného až do pH 4. Vyloučený pevný materiál se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 14,2 g 3-[(4-ethoxykarbonyl)fenyl]-6-isobutylaminotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu o teplotě tání 260 až 262 °C.

Příklady 87 až 90

K roztoku 0,79 g (2,5 mmolu) 3-(4-methylfenyl)-6-[(N-acetyl)isobutylamino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu v 15 ml acetonu se za míchání přidá 2,4 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného (2,4 mmolu). Směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti, načež se odpaří. Zbytek poskytne po tritraci s 5 až 10 ml tetrahydrofuranu a po následujícím vysušení produktu nad kyslíčkem fosforečným 0,46 g sodné soli 3-(4-methylfenyl)

-6-[(N-acetyl)isobutylamino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu (příklad 87) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 192 až 195 °C.

Analogickým postupem se ve výtěžku 55 procent získá sodná sůl 3-(4-methoxyfenyl)-6-[(N-acetyl)isobutylamino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu (příklad 88) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 185 až 188 °C.

Za použití analogického postupu se nahradou roztoku hydroxidu sodného 1 M roztokem kyselého uhličitanu draselného získají:

a) ve výtěžku 22 % draselná sůl 3-(4-methylfenyl)-6-[(N-acetyl)isobutylamino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu (příklad 89) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 257 až 259 °C a

b) ve výtěžku 86 % draselná sůl 3-(4-methoxyfenyl)-6-[(N-acetyl)isobutylamino]tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu (příklad 90) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 268 až 269 °C.

Příklady 91 až 95

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z příslušných 6-aminoderivátů obecného vzorce III s intermediární izolací odpovídajících 1-acetylderivátů obecného vzorce II získají ve výtěžku 20 až 35 % následující sloučeniny obecného vzorce I:

příklad číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
91	4-methylfenyl	2-methylbutyl	120—121	vodný methanol
92	benzyl	isopropyl	124—126	1,2-dimethoxyethan
93	3-methoxyfenyl	isopropyl	160—163	1,2-dimethoxyethan
94	5-methyl-2-thienyl	isobutyl	115—118	1,2-dimethoxyethan
95	4-(dimethylamino)-fenyl	isobutyl	sklovitá látka*)	—

Legenda:

*) mikroanalýza: pro C₁₇H₂₃N₅O₃ vypočteno:
59,1 % C, 6,7 % H, 20,3 % N,
nalezeno:
58,9 % C, 6,7 % H, 20,1 % N.

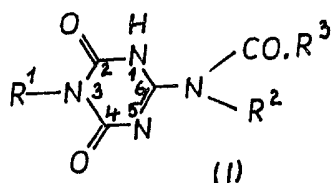
Potřebné výchozí 6-aminosloučeniny obecného vzorce III se získají analogickým postupem jako v příkladu 1 a mají následující charakteristiky:

číslo	R ¹	R ²	teplota tání (°C)
1	4-methylfenyl	2-methylbutyl	272 až 274
2	benzyl	isopropyl	238 až 239
3	3-methoxyfenyl	isopropyl	264 až 265
4	5-methylfenyl	isobutyl	261 až 263
5	4-(dimethylamino)fenyl	isobutyl	284 až 286

Výchozí látky obecného vzorce IV, kde R^4 znamená methylovou skupinu, potřebné pro přípravu sloučenin č. 4 a 5 se připraví 5-methyl-2-thienylisokyanátu, resp. 4-(dimethylamino)fenyliisokyanátu s methyl-[1-amino-1-(methylthio)methylen]karbamátem a mají následující charakteristiky:

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 6-acylamino-tetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionu obecného vzorce I,



ve kterém

R^1 znamená fenylovou nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, methylenedioxy skupinu, nitro skupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkenyloxy skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 2 až 8 atomy uhlíku a alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dále znamená fenylovou skupinu substituovanou třemi, čtyřmi nebo pěti atomy fluoru, nebo naftyllovou skupinu, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž heteroarylová část je vybrána ze skupiny zahrnující furylový, thienylový, pyridylový, chinolinylový a benzothienylový zbytek,

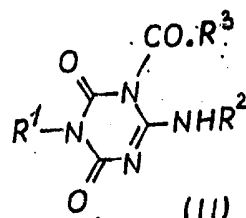
R^2 představuje alkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 1,3-dioxolanylovou, tetrahydrofurylovou nebo tetrahydropyranolylovou skupinou, nebo představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylovou skupinu, popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu,

3-[5-methylthien-2-yl]-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion: teplota tání 225 až 228 °C,

3-[4-dimethylaminofenyl]-6-methylthiotetrahydro-1,3,5-triazin-2,4-dion se izoluje jako pevná látka s vyhovujícím NMR spektrem.

alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^3 znamená methylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s bázemi, nebo v případě, že R^1 znamená zbytek nesoucí dialkylaminoskupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, podrobí přesmyku záhřevem na teplotu 15 až 200 °C, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede reakcí s vhodnou bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s bází, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 nese jako substituent dialkylaminoskupinu s 2 až 8 atomy uhlíku, popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená fenylovou nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, methylenedioxy skupinu, nitro skupinu, acetylovou skupinu, kyanoskupinu, fenylovou skupinu a halogenfenylové skupiny, dále znamená naftyllovou skupinu, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž heteroarylo-

vá část je vybrána ze skupiny zahrnující furylový, thienylový, pyridylový, chinolinylový a benzothienylový zbytek,

R^2 představuje alkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylovou skupinu, popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^3 znamená methylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s bázemi, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R^1 a R^2 mají v tomto bodě uvedený význam a R^3 představuje methylovou skupinu, podrobí přesmyku záhřevem na teplotu 60 až 200 °C, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě pře-

vede působením vhodné báze poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s bází.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se přesmyk provádí v přítomnosti výševroucího inertního ředidla nebo rozpouštědla, jako xyleny nebo toluenu.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém

R^1 znamená 4-methylfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 3-methoxyfenylovou nebo 2-thienylovou skupinu,

R^2 představuje isobutylovou, 2-tetrahydrofurylmethylovou, cyklohexylmethylovou nebo 2-methoxyethylovou skupinu, a

R^3 znamená methylovou skupinu.