

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

147 667

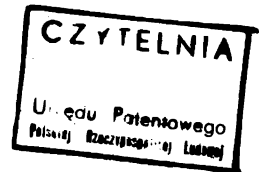
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 85 07 26 P. 254700/

Pierwszeństwo: 84 08 01 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 86 09 23

Opis patentowy opublikowano: 89 10 31



Int. Cl.⁴ C07D 253/06

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu : Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse /Belgia/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH CYJANKÓW ALFA-ARYLO-4- \square 4,5-DIHYDRO- 3,5-DWUKETO-1,2,4-TRIAZYN-2/3H/-YLO \square 7 - BENZYLU

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych cyjanków alfa, arylo-4- \square 4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo \square 7- benzylu, zwalczających bardzo skutecznie pierwotniaki i zapobiegających wzrostowi pierwotniaków.

2-fenylo-as-triazyno-/2H,4H/-diony-3,5 oraz ich stosowanie do zwalczania kokcydiozy omówiono w opisie patentowym St.Zjedn.Am. nr 3912723. Grupa denylowa w tych związkach triazynowych może być podstawiona, między innymi, grupą benzoilową, alfa-hydroksyfenylometylową i fenylosulfonylową. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku różnią się od tych znanych związków tym, że są w rodniku fenylowym podstawione grupą alfa-cyjanofenylo-metylową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe cyjanki α -arylo-4- \square 4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo \square 7-benzylu o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ i R² są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, grupy trójfluorometylowe, /C₁ - C₆/ alkilowe lub /C₁ - C₆/ alkoksylowe, R³ oznacza atom wodoru, grupę /C₁-C₆/ alkilową lub grupę fenylową, ewentualnie podstawioną chlorowcem a R⁴ i R⁵ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, grupy trójfluorometylowe lub /C₁-C₆/ alkilowe.

W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami oraz wszystkich możliwych odmian stereoizomerycznych tych związków. Stosownie tu określenie "chlorowiec" oznacza fluor, chlor, brom i jod. Określenie "grupa /C₁-C₆/ alkilowa, oznacza proste lub rozgałęzione rodniki węglowodorowe o 1-6 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, 1-metyloetylowy, 1,1-dwumetyloetylowy, propylowy, butylowy, pentylowy i heksylowy.

Korzystne właściwości mają te związki, w których R^1 oznacza atom chlorowca, R^2 oznacza atom wodoru, R^3 oznacza atom wodoru, grupę $/C_1 - C_6/$ alkilową lub chlorowcofenylową, a R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie.

Szczególnie korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom chlorowca w pozycji 4, R^2 oznacza atom wodoru, R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R^4 i R^5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, rodniki metylowe lub grupy trójfluorometylowe, przy czym podstawniki R^4 i R^5 znajdują się w pozycjach 2 i/ albo 6 rodnika fenylowego.

Szczególnie cenne właściwości mają, otrzymane poniżej w przykładach związki takie jak cyjanek 2-chloro-alfa/4-chlorofenilo/-4- $\sqrt{4,5}$ -dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/benzylu i cyjanek 2,6-dwuchloro- α -4-chlorofenilo $\sqrt{4/4,5}$ -dichydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo-benzylu oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami i możliwie stereoisomery.

Związki o wzorze 1 wytwarza się przez cyklizację związku o wzorze 2, hydrolizę grupy cyjanowej w wytworzonym związku pośrednim o wzorze 3a i usunięcie grupy karboksylowej z otrzymanego związku o wzorze 3. We wzorach 2, 3a i 3 symbole R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a L we wzorze 2 oznacza grupę ulegającą odszczepieniu, np. grupę $/C_1 - C_6/$ alkoksyłową lub atom chlorowca.

Reakcję cyklizacji prowadzi się znanymi metodami, podanymi np. w Monatshefte der Chemie, 94, 258-262/1963/, np. przez ogrzewanie związku o wzorze 2 do temperatury wyższej od jego temperatury topnienia, lub przez utrzymywanie w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny związku o wzorze 2 z odpowiednim rozpuszczalnikiem, np. z aromatycznym węglowodorem, takim jak benzen, metylobenzen lub dwumetylobenzen, albo z kwasem, np. z kwasem octowym, ewentualnie w obecności zasady, np. octanu potasowego lub octanu sodowego.

Przemianę związku o wzorze 3a w kwas karboksylowy o wzorze 3 prowadzi się w kwaśnym środowisku, np. w środowisku kwasu octowego, wodnego roztworu kwasu solnego lub w mieszaninie takich kwasów. Podwyższona temperatura przyspiesza przebieg reakcji. Kwas o wzorze 3 przeprowadza się w związek o wzorze 1 znaną metodą dekarboksylacji np. przez ogrzewanie tego kwasu lub przez ogrzewanie jego roztworu w kwasie 2-merkaptooctowym, sposobem podanym np. w opisie patentowym St. Zj.Am. nr 3896124.

Związki o wzorze 1 mają charakter zasadowy, toteż można je przeprowadzić w terapeutycznie czynne, nietoksyczne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, np. z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, azotowym, fosforowym, octowym, propionowym, hydroksyoctowym, 2-hydroksypropionowym, pirogronowym, malonowym, szczawiovym, bursztynowym, cis-etylenodwukarboksylowym-1,2, fumarowym, jabłkowym, winowym, cytrynowym, metanosulfonowym, etanosulfonowym, benzenosulfonowym, 4-metylobenzenosulfonowym, cykloheksylosulfaminowym, 2-hydroksybenzoesowym, 4-amino-2-hydroksybenzoesowym itp. Sole te można przeprowadzać w wolne zasady działając alkaliami.

Związki o wzorze 1 mają asymetryczny atom węgla, toteż mogą występować w 2 różnych postaciach enancjomerycznych. Poszczególne enancjomery można oddzielać znanymi metodami. Liczne związki wyjściowe i pośrednie, stosowane w procesie według wynalazku, są związkami znanymi, wytwarzanymi sposobami znanymi lub analogicznymi do znanych. Niektóre z tych metod podano niżej.

Związki o wzorze 2 na ogół można wytwarzać, działając na sól dwuazoniową o wzorze 4, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a X^- oznacza odpowiedni anion, związkiem o wzorze 5, w którym L ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w odpowiednim środowisku, sposobem podanym np. w Monatshefte der Chemie, 94, 694-697/1963/. Przykładami odpowiedniego środowiska są wodne roztwory octanu sodowego i pirydyna.

Sole dwuazoniowe o wzorze 4 można wytwarzać z odpowiednich amin o wzorze 6, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, działając na nie azotynem metalu

alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych o wzorze $M^{n+}/NO_2/n$, w którym M^{n+} oznacza kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, a n oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2. Reakcję tę prowadzi się znanymi metodami, w odpowiednim mrowisku.

Aminy o wzorze 6 można wytwarzać sposobem analogicznym do podanego w opisie patentowym St.Zj.Am. nr 4005218. Związki o wzorze 1, ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami i stereoisomery tych związków są użyteczne przy zwalczaniu pierwotniaków. Działają one skutecznie przeciwko różnym pierwotniakom, np. takim jak Sarcodina, Mastigophora Ciliophora i Sporozoa. Szczególnie skuteczne są one przy zwalczaniu pierwotniaków z rodziny Rhizopoda /korzenionózki/, np. Entamoeba /pełzak/ i z rodziny Mastigophora, takich jak np. Trichomonas /rzęśnistek/, zwłaszcza Trichomonas vaginalis, a także Histomonas, np. Histomonas meleagridis oraz Trypanosoma spp /świdrowce/.

Dzięki temu działaniu, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być skutecznie stosowane do zwalczania pierwotniaków oraz do zapobiegania ich rozwojowi. Szczególnie nadają się one do zwalczania pierwotniaków w przypadkach schorzeń powodowanych przez pierwotniaki. Związki te stosuje się w tym celu w postaci środków, w których stanowią one substancję czynną, a zawierających poza tym ciekły, stały lub półstały nośnik lub rozpuszczalnik. Środki te mogą także zawierać i inne substancje czynne, a podaje się je normalnie stosowanymi metodami. Skuteczna dawka tych związków waha się w dość szerokich granicach i korzystnie stosuje się środki, które w pojedynczej dawce zawierają od 10 do około 2000 mg tych związków.

Środki zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować do zwalczania pierwotniaków powodujących schorzenia u zwierząt ciepłokrwistych, przy czym szczególnie nadają się one do zwalczania i hamowania rozwoju pierwotniaka kokcydiowego u zwierząt ciepłokrwistych. Dzięki temu działaniu związki te można podawać zwierzętom ciepłokrwistym w mieszaninie z pożywieniem lub z wodą pitną.

Silne działanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku przeciwko pierwotniakom wykazano przykładowo w niżej opisanych próbach.

P r ó b a 1. Działanie przeciw ziarenkowcom Eimeria tenella

Kurczęta odmiany Hisex żywiono podstawowym pokarmem, nie zawierającym środka kokcydiostatycznego i gdy miały 18 dni, podzielono je na grupy po 2 sztuki. Wodę podawano w ilościach dowolnych i od dnia zakażenia /dzień 0/ aż do siódmego dnia /wyłącznie/ po zakażeniu podawano zakażonym kurczętom w nieograniczonych ilościach pokarm zawierający badany związek. Równocześnie, grupie 4 kurcząt zakażonych i grupie 4 kurcząt nie zakażonych podawano w dowolnych ilościach pożywienie zwykłe, nie zawierające znanego środka kokcydiostatycznego ani badanego związku. Zakażenie w dniu 0 przeprowadzono podając kurczętom doustnie 10^5 zarodnikujących oocyst Eimeria tenella. W piątym dniu określono kał oceniając go według następującej skali:

- 0 - brak krwawych plam
- 1 - jedna lub dwie krwawe plamy
- 2 - 3 do 5 krwawych plam
- 3 - więcej niż 5 krwawych plam.

W siódmym dniu oznaczono wytwarzanie oocyst gromadząc kał i określając liczbę oocyst na 1 g kału /w skrócie OPG/ oraz ważono kurczęta. W tabeli 1 podano numery badanych związków, według numeracji z przykładu X, dawkę badanego związku w częściach wagowych na 1 milion części wagowych pokarmu, średni względny przyrost ciężaru ciała kurczęcia, średnią ocenę kału według podanej wyżej skali oraz średnią liczbę oocyst OPG x 1000. W pierwszej kolumnie tabeli symbol x oznacza próbę porównawczą, w której kurczęta nie były zarażone, a symbol xx oznacza próbę porównawczą z kurczętami zakażonymi.

T a b e l a 1

Numer związku	Dawka związku	Względy średni przyrost	Średnia ocena kału według skali	Średnia liczba oocyst OPG x 1000
1	100	92	0	0
1	10	99	0	0
1	5	96	0	0
2	100	93	0	0
3	100	94	0	0
3	10	92	0	0
4	100	103	0	0
4	10	100	0	0
4	5	92	1,0	0
5	100	94	0	0
5	10	92	0,8	0
6	100	98	0	0
6	10	97	1,5	0
10	10	97	0	0
10	5	98	0	0
10	1	94	0,5	0
x	-	100	0	0
xx	-	78	2,9	159
13	1	101	0	0
13	0,5	96	0	0
14	1	98	0	0
15	100	99	0	0
15	10	99	0	0
16	100	94	0	0
16	10	97	0	0
16	5	94	0	0

P r ó b a 2. Działanie przeciwko ziarenkowcom *Eimeria scervulina*

Kurczęta odmiany Hisex żywiono podstawowym pokarmem, nie zawierającym środka kokcydiostatycznego i gdy miały 18 dni, podzielono je na grupy po 4 sztuki. Wodę podawano w ilościach dowolnych i od dnia zakażenia /dzień 0/ aż do siódmego dnia /wyłącznie/ po zakażeniu podawano zakażonym kurczętom w nieograniczonych ilościach pokarm zawierający badany związek. Równocześnie, grupie 4 kurcząt nie zakażonych i grupie 4 kurcząt zakażonych podawano bez ograniczenia zwykły pokarm, nie zawierający znanego środka kokcydiostatycznego ani badanego związku. Zakażenie w dniu 0 przeprowadzono podając kurczętom doustnie $2 \cdot 10^6$ zarodnikujących oocyst *Eimeria acervulina*. W 4 i 5 dniu określano kał, oceniając go według następującej skali:

- 0 - normalny
- 1 - nieco rozmięczony
- 2 - biały, wodnisty rozwolniony
- 3 - mulisty, śluzowaty, rozwolniony.

W 5 i 6 dniu oznaczono wytworzenie oocyst, gromadząc kał i określając liczbę oocyst na 1 g kału /OPG/ oraz ważono kurczęta. Wyniki prób podano w tabeli 2, stosując określenia wyjaśnione przy omawianiu tabeli 1, ale stosując skalę podaną w tej próbie.

T a b e l a 2

Numer związku	Dawka związku	Względny średni przyrost ciężaru ciała	Średnia ocena kału	Średnia liczba oocyst OPG x 1000
1	100	81	0,4	0
x	-	100	0	0
xx	-	73	2,8	356
3	100	98	0	0
3	10	84	1,1	147
4	100	97	0	0
4	10	86	1,1	35
4	5	92	1,0	0
5	100	94	0	0
6	100	91	0	3
10	100	85	0,2	0
10	10	85	0,3	14
10	5	90	1,2	33
12	100	97	0,3	0
13	100	97	0	0
13	10	97	0,3	28
13	5	94	0,3	14
13	1	93	0,3	55
14	100	99	0	0
14	10	102	0	5
15	100	99	0	0
15	10	95	0,5	44
16	100	94	0	0
16	10	91	0,1	20

Wynalazek zilustrowano poniżej w przykładach, w których podane części, o ile nie zaznaczono inaczej, są częściami wagowymi.

Wytwarzanie związków pośrednich

P r z y k ł a d I. Mieszaninę 68 części cyjanku 4-fluorobenzylu, 180 części węgla-
nu etylu, 100 części 30% roztworu metanolanu sodowego i 200 części dwumetylobenzenu pod-
daje się destylacji aż do chwili, gdy mieszanina osiągnie temperaturę 100°C. Destylat
chłodzi się, dodaje 80 części propanolu-2, po czym wkrapla się w pokojowej temperaturze
63 części siarczanu metylu. Zachodzi egzotermiczna reakcja i temperatura wzrasta do 80°C.
Następnie, silnie mieszając, dodaje się 120 części propanolu-2, po czym miesza dalej
w ciągu 20 godzin i dodaje 56 części wodorotlenku potasowego, powodując egzotermiczną
reakcję i wzrost temperatury do 75°C. Otrzymaną mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia
pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym chłodzi, wlewa do 750 części wody, od-
dziela fazę wodną i ekstrahuje ją metylobenzenem. Wyciąg suszy się, przesącza, odparowuje
i oleistą pozostałość poddaje destylacji, otrzymując 54 części cyjanku 4-fluoro-alfa-
metylobenzylu o temperaturze wrzenia 110-115°C pod ciśnieniem 1463 Pa.

P r z y k ł a d II. Do roztworu 20 części 1,2-dwuchloro-4-nitrobenzenu w 160 częś-
ciach pirydyny dodaje się, mieszając, pastę z 20 częściami stałego wodorotlenku potasowego
i 40 części pirydyny, po czym chłodzi się do temperatury -5°C, wkrapla 15,6 części cyja-
nku 4-fluoro-alfa-metylobenzylu i miesza dalej w temperaturze -5°C w ciągu 10 godzin.

Następnie usuwa się kąpiel chłodzącą, rozcieńcza mieszaninę 80 częściami benzenu, przesącza, odparowuje przesącz, pozostałość wlewa do wody i ekstrahuje toluenem. Wyciąg suszy się, przesącza, odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny eteru etylowego z toluenem, otrzymując 15 części cyjanu alfa-/2-chloro-4-nitrofenylo/-4-fluoro - alfa-metylobenzylu o temperaturze topnienia 133,1°C.

P r z y k ł a d III. Do mieszaniny 45,3 części 1,2,3-trójchloro-5-nitrobenzenu, 300 części 5 % roztworu wodorotlenku sodowego, 50 części chlorku N,N,N-trójetylobenzylamoniowego i 360 części tetrahydrofuranu wkrapla się, mieszając w ciągu 5 minut, roztwór 33,3 części cyjanu 4-chlorobenzylowego w 90 częściach tetrahydrofuranu, po czym miesza się dalej w temperaturze 50°C w ciągu 4 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę do 1500 części pokruszonego lodu, zakwasza stężonym kwasem solnym i ekstrahuje trójchlorometanem. Wyciąg suszy się, przesącza, odparowuje i pozostałość miesza z eterem dwuizopropylowym, odsącza i suszy. Otrzymuje się 63,8% /93,3% wydajności teoretycznej/ cyjanu 2,6-dwuchloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-nitrobenzylu.

W analogiczny sposób, stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, wytwarza się cyjanek 4-chloro- alfa-/2-chloro-4-nitrofenylo/-alfa-metylobenzylu o temperaturze topnienia 139,3°C.

P r z y k ł a d IV. Do mieszaniny 14,2 części jodku metylu, 153 części 50% roztworu wodorotlenku sodowego, 1 części chlorku N.N.N-trójetylobenzylamoniowego i 67,5 części tetrahydrofuranu wkrapla się, mieszając w ciągu 15 minut, roztwór 37,5 części cyjanu 2-chloro - alfa-[-4-chloro-3-/trójfluorometylo/-fenylo_7-4-nitrobenzylu w 67,5 częściach tetrahydrofuranu, po czym miesza się w temperaturze 50-60°C w ciągu 4 godzin. Następnie dodaje się jeszcze 2,3 części jodku metylu, miesza w temperaturze 50°C w ciągu 1 godziny, wlewa do 1000 części pokruszonego lodu, zakwasza stężonym kwasem solnym i ekstrahuje trójchlorometanem. Wyciąg suszy się, przesącza, odparowuje i pozostałość miesza z 160 częściami etanolu, odsącza, przemywa eterem dwuizopropylowym i suszy. Otrzymuje się 34,2 części /87,7% wydajności teoretycznej/ cyjanu 4-chloro-alfa-/2-chloro-4-nitrofenylo/-alfa-metylo-3-/trójfluorometylo/-benzylowego o temperaturze topnienia 162,5°C.

P r z y k ł a d V. Mieszaninę 20 części cyjanu 4-chloro-alfa/2-chloro-4-nitrofenylo/-alfa-metylobenzylu, 7 części sproszkowanego żelaza, 250 części 0,78n roztworu chlorku amoniowego i 200 części toluenu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym przesącza na gorąco, oddziela fazę wodną i przemywa ją toluenem. Połączone roztwory organiczne płucze się kolejno wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość przemywa się eterem dwuetylowym i suszy, otrzymując 10 części cyjanu alfa-/4-amino-2-chlorofenylo/-4-chloro-alfa-metylobenzylu o temperaturze topnienia 135,2°C.

W podobny sposób wytwarza się cyjanek alfa-/-amino-2-chlorofenylo/-4-fluoro-alfa-metylobenzylu o temperaturze topnienia 121,2°C.

P r z y k ł a d VI. Mieszaninę 31,1 części cyjanu 4-chloro-alfa-/2-chloro-4-nitrofenylo/-alfa-metylo-3-/trójfluorometylo/-benzylu, 2 części 4% roztworu tiofenu w metanolu i 480 części metanolu uwodornia się w aparacie Parr'a w temperaturze 50°C, w obecności 3 części 5% platyny na węglu drzewnym. Po wchłonięciu obliczonej ilości wodoru odsącza się katalizator, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z 160 części izopropanolu. Odsączony produkt przemywa się eterem dwuizopropylowym i suszy, otrzymując 23,7 części /82,4% wydajności teoretycznej/ cyjanu 4-amino-2-chloro-alfa- /-4-chloro-3-/trójfluorometylo/-fenylo_7 - alfa -metylobenzylu o temperaturze topnienia 180,4°C.

P r z y k ł a d VII. Do ochłodzonej do temperatury 5-10°C mieszaniny 15,2 części cyjanu 4-amino-2-chloro-alfa-/-chlorofenylo/- alfa, 5-dwumetylobenzylu, 14,4 części stężonego kwasu solnego i 125 części kwasu octowego wkrapla się w ciągu 30 minut, mieszając, roztwór 3,5 części azotynu sodowego w 15 częściach wody o temperaturze około 10°C.

Następnie miesza się w ciągu 30 minut, po czym w ciągu 2 godzin, w temperaturze pokojowej, dodaje się 10 części octanu sodowego i 7,8 części /2-cyjanoacetylo/-karbaminianu etylowego. Mieszaninę wlewa się następnie do 500 części wody, odsącza produkt, przemywa go wodą, rozpuszcza w dwuchlorometanie, suszy roztwór organiczny, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną trójchlorometanu z metanolem /95:5 objętościowe/. Z czystych frakcji odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z izopropanolem, odsącza, przemywa eterem dwuizopropylowym i suszy, otrzymując 17,5 części /74,1% wydajności teoretycznej/ estru etylowego kwasu /2-5-chloro-4-/1-/4-chlorofenylo/-1-cyjanoetylo/-2-metylofenylo₇-hydrazono₇-2-cyjanoacetylo₇-karbaminowego. .

W analogiczny sposób, stosując odpowiednie produkty wyjściowe, wytwarza się estry etylowe następujących kwasów: kwasu -{2-cyjano-2-₇/4-/1-cyjano-1-fenyloetylo/-fenylo/-hydrazono₇-acetylo₇-karbaminowego,

kwasu - ₇2- ₇/3-chloro-4- /1-/4-chlorofenylo/-1-cyjanoetylo/-fenylo /-hydrazono₇-2-cyjanoacetylo₇ - karbaminowego,

kwasu - ₇2- ₇2- / - 3-chloro-4- /1-cyjano-1-/4-fluorofenylo/-etylo /-fenylo /-hydrazono₇-2-cyjanoacetylo₇ } - karbaminowego.

P r z y k ł a d VIII. Mieszaninę 7,8 części estru etylowego kwasu ₇2-cyjano-2-/₇4-/1-cyjano-1-fenyloetylo/-fenylo/-hydrazono₇-acetylo₇-karbaminowego, 1,98 części bezwodnego octanu potasowego i 120 części kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym zatęża do około 30 części objętościowych i dodaje wody, powoduje wytrącanie produktu. Produkt ten odsącza się, przemywa wodą, rozpuszcza w trójchlorometanie, oddziela resztę wody i suszy roztwór organiczny, przesącza go i odparowuje- otrzymując 6,86 części nitylu kwasu 2-₇4-/1-cyjano-1-fenyloetylo/-fenylo₇-2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazynokarboksylowego-6.

P r z y k ł a d IX. Mieszaninę 6,86 części nitylu kwasu 2- ₇4-/1-cyjano-1-fenyloetylo/-fenylo₇-2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazynokarboksylowego-6, 39 części stężonego kwasu solnego i 150 części kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym odparowuje, rozpuszcza pozostałość w trójchlorometanie, suszy, przesącza i odparowuje. Otrzymuje się 7,2 części kwasu 2-₇4-/1-cyjano-1-fenyloetylo/fenylo₇-2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazynokarboksylowego-6.

Wytwarzanie ostatecznych produktów. Otrzymane związki oznaczono kolejnymi numerami, powołanymi wyżej w tabelach 1 i 2.

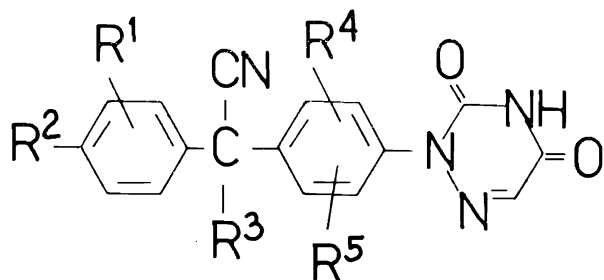
P r z y k ł a d X. Mieszaninę 11,1 części kwasu 2-₇3-chloro-4- /1-/4-chlorofenylo/-1-cyjanoetylo /-5-5metylofenylo₇-2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazynokarboksylowego-6 i 15 części kwasu tioglikolowego miesza się w temperaturze 180°C w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi, dodaje wody, traktuje wodorowęglanem sodowym i ekstrahuje trójchlorometanem. Wyciąg suszy się, przesącza, odparowuje i pozostałość chromatografuje na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną trójchlorometanu z metanolem, /95:5objętościowe/. Z czystych frakcji odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z eterem dwuizopropylowym, odsącza i suszy, otrzymuje się 5 części /50% wydajności teoretycznej/ cyjanu 2-chloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H_-ylo/- alfa 6-dwumetylobenzylu o temperaturze topnienia 226,7°C /związek 1/.

W analogiczny sposób wytworzono następujące związki
cyjanek 4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-metylo-alfa-fenylobenzylu o temperaturze topnienia 189,2°C /związek 2/,
cyjanek 2-chloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-metylobenzylu o temperaturze topnienia 235,1°C /związek 3/,
cyjanek 2-chloro-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-/4-fluorofenylo/-alfa-metylobenzylu o temperaturze topnienia 202,8°C /związek 4/,
cyjanek alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-

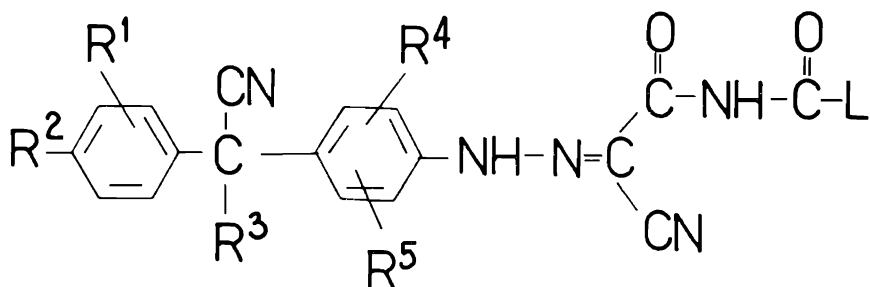
-metylo-2-/trójfluorometylo/-benzylu o temperaturze topnienia 232,8°C /związek 5/,
 cyjanek alfa, alfa-bis/4-chlorofenylo/-2-chloro-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-benzylu o temperaturze topnienia 229,6°C /związek 6/,
 cyjanek 2-chloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-propylobenzylu o temperaturze topnienia 124,2°C /związek 7/,
 cyjanek alfa -butylo-2-chloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-benzylu o temperaturze topnienia 126,3°C /związek 8/,
 cyjanek 4-chloro-alfa [2-chloro-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-fenylo] - alfa-metylo-3-/trójfluorometylo/-benzylu o temperaturze topnienia 233,7°C /związek 9/,
 cyjanek 2,6-dwuchloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/- alfa-metylobenzylu o temperaturze topnienia 184,5°C /związek 10/,
 cyjanek 2-chloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa, 5-dwumetylobenzylu o temperaturze topnienia 285,8°C /związek 11/,
 cyjanek 4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-2-fluoro -alfa-/4-fluorofenylo/-alfa -metylobenzylu o temperaturze topnienia 211,6°C /związek 12/,
 cyjanek 2,6- dwuchloro-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn 2/3H/-ylo/- alfa-/4-fluorofenylo/-benzylu o temperaturze topnienia 250,2°C /związek 13/,
 cyjanek 2-chloro-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-/4-fluorofenylo/-6-metylobenzylu o temperaturze topnienia 222,8°C /związek 14/,
 cyjanek 4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-/4-fluorofenylo/2,6-dwumetylobenzylu o temperaturze topnienia 272,3°C /związek 15/,
 cyjanek alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-2,6-dwumetylobenzylu o temperaturze topnienia 259,6°C /związek 16/,
 cyjanek 2-chloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-benzylu o temperaturze topnienia 197°C /związek 17/,
 cyjanek 2,6-dwuchloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-benzylu o temperaturze topnienia 290°C /związek 18/,
 cyjanek 2-chloro-alfa-/4-chlorofenylo/-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-6-metylobenzylu o temperaturze topnienia 267°C /związek 19/,
 cyjanek 2-chloro-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-/4-fluorofenylo/benzylu o temperaturze topnienia 185°C /związek 20/ i
 cyjanek 2-chloro-4-/4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/-ylo/-alfa-/4-metylofenylo/-benzylu o temperaturze topnienia 162°C /związek 21/.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

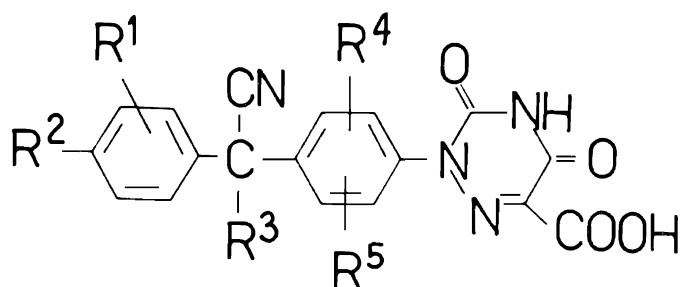
Sposób wytwarzania nowych cyjaneków alfa-arylo-4-[4,5-dihydro-3,5-dwuketo-1,2,4-triazyn-2/3H/ylo] benzylu o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ i R² są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, grupy trójfluorometylowe, /C₁- C₆/alkilowe lub /C₁- C₆/alkoksyłowe, R³ oznacza atom wodoru, grupę /C₁- C₆/alkilową lub grupę fenylową, ewentualnie podstawioną chlorowcem, a R⁴ i R⁵ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, grupy trójfluorometylowe lub /C₁-C₆/alkilowe, albo farmakologiczne dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami lub pojedynczych stereoisomerów tych związków, z n a m i e n n y t y m , że związek o wzorze 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie i L oznacza grupę ulegającą odszczepieniu, poddaje się cyklizacji i w otrzymanym związku o wzorze 3a, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje się grupę cyjanową, a następnie z wytworzonego związku o wzorze 3, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie usuwa się grupę karboksylową, po czym wytworzony związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/albo ewentualnie rozdziela na stereoisomery.



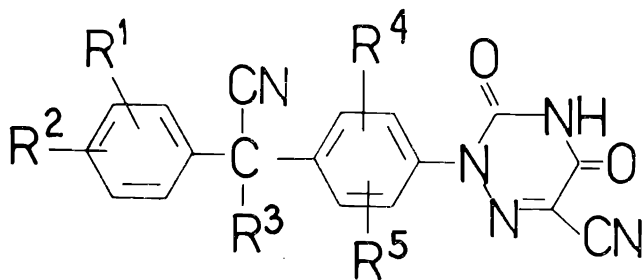
Wzór 1



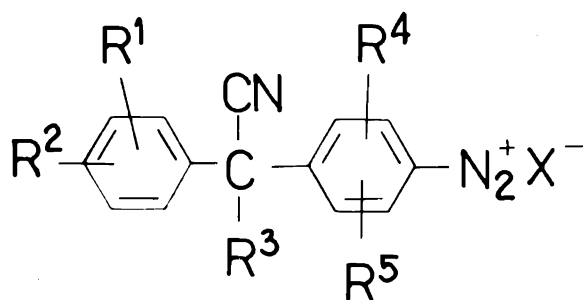
Wzór 2



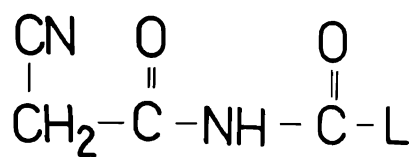
Wzór 3



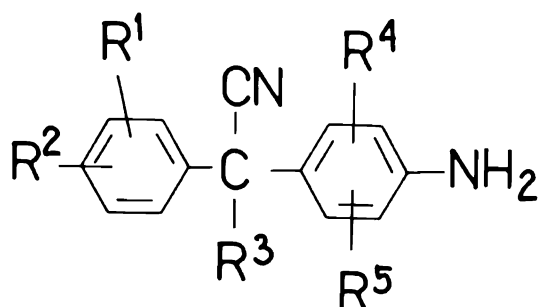
Wzór 3a



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6