

NORGE

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 128712



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. cl. C 07 d 55/20

(52) Kl. 12p-10/05

(21) Patentsøknad nr. 4609/69

(22) Inngitt 20.11.1969

(23) Løpedag 20.11.1969

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 23.5.1970

(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 2.1.1974

(30) Prioritet begjært fra: 22.11.-68 og 6.3.1969
Storbritannia, nr. 55428/68, 11866/69.

(71)(73) Beecham Group Limited,
Beecham House, Great West Road,
Brentford, Middlesex, England.

(72) Patrick Mamalis, "Robins Ruff", 7 Wraylands Drive,
Reigate, Surrey og Dennis James Outred, 5 The Crescent,
Wimbledon Park, London, S.W. 19, begge: England.

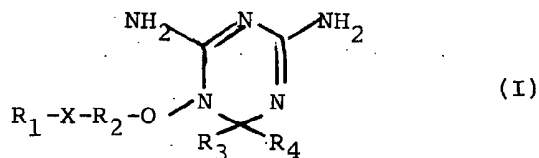
(74) Siv.ing. Sigrun E. Græsbøll.

(54) Analogifremgangsmåte for fremstilling
av anti-malaria-aktive forbindelser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av N-substituerte symmetriske dihydrotriazinderivater. Forbindelsene som fremstilles innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse, er i besittelse av anti-malaria-aktivitet.

I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes nye N-substituerte symmetriske dihydrotriazinderivater av den generelle formel:

128712

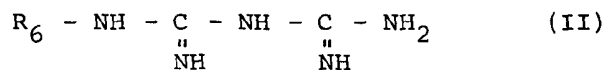


hvor R_1 er en cykloheksyl-, fenyl- eller naftylgruppe som eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 halogenatomer, 1 eller 2 nitro- eller metylgrupper, en trifluormetyl-, benzyl-, metoksy-, etyl- eller propylgruppe eller en usubstituert tetrahydro-naftyl- eller butyl-, propenyl- eller 2,3-diklorpropylgruppe,

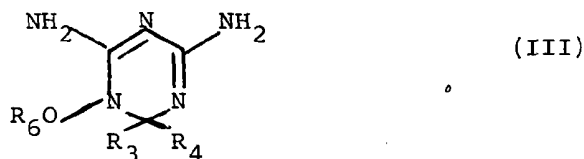
R_2 er en mettet, toverdig, ikke-forgrenet alifatisk gruppe med 1-10 karbonatomer, en $-CH=CH-CH_2-$ eller $-CHCl-CHCl-CH_2-$ gruppe,

R_3 og R_4 er begge metylgrupper eller danner sammen med karbonatomet som de er knyttet til, en cykloheksyl- eller metyl-substituert cykloheksylring,

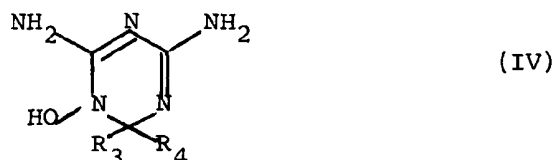
X er et oksygen- eller svovelatom eller en gruppe NR_5 , hvor R_5 er H eller en metyl- eller etylgruppe, og salter og acetylderivater av disse. Fremgangsmåten er karakterisert ved at i nærvær av en syre omsettes et substituert diguanid av den generelle formel:



hvor R_6 er R_1XR_2O- , hvorved man fremstiller forbindelsen av formel (I) direkte, eller R_6 er en slik gruppe at det resulterende triazin av formel (III)



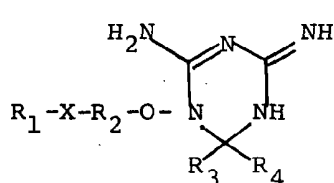
når det utsettes for hydrogenering, omdannes til et hydroksytriazin av formelen



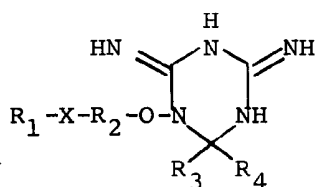
som deretter alkyleres ved omsetning med en forbindelse R_1XR_2Z , hvor Z er en gruppe som lett erstattes ved nukleofil forskyvning, slik at man får forbindelsen av formel (I), og eventuelt dannelse av et salt ved omsetning med minst én mol-ekvivalent av en syre, og eventuelt dannelse av et acetylderivat ved omsetning med et acetyleringsmiddel.

Selv om det her er anvendt formler for å angi forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, så bestemmes dog ikke omfanget av oppfinnelsen av den nøyaktige teoretiske riktighet av disse formler. Navnene og formlene som anvendes her, skal derfor ikke forstås å begrense oppfinnelsen til en eller annen spesifikk tautomer form eller til en spesifikk optisk eller geometrisk isomer.

Strukturformler av den følgende form kan f.eks. omfattes av formelen I



Ia



Ib

Forbindelsene som fremstilles i henhold til foreliggende oppfinnelse, fremstilles hensiktsmessig i form av syreaddisjonssalter, da den frie base har en tendens til å være noe ustabil, og et vidt område av syrer kan anvendes. Hvis forbindelsene skal anvendes farmasøytisk, må syren naturligvis oppvise aksepterbare farmasøytiske egenskaper, som lav toksisitet.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles i form av monohydrohalogensyre-addisjonssalter, f.eks. hydrobromidet eller hydrokloridet. Andre salter kan imidlertid fremstilles ved en enkel reaksjon av basen med syrer, og dette kan være ønskelig for å modifisere egenskapene til produktet, som f.eks. dets toksisitet, smak, fysikaliske form eller frigjøringshastighet i organismen. F.eks. kan forbindelsene fremstilles i form av pikrater, sakkarinater, acetater, syremaleater, syrefthalater, sukkinater, fosfater, p-nitrobenzoater, stearater, mandelater, N-acetyl-glycinater, pamoater, cykloheksylsulfamater, citrater, tartrater eller glukonater.

Stabile salter fremstilles vanligvis med et forhold av 1 molekyl triazin til 1 molekyl av en enverdig syre (eller mer enn 1 molekyl triazin i tilfelle av flerverdige syrer), men muligheten av at forbindelsen oppviser basiske grupper som X eller som substituent i f.eks. R₁, betyr at ytterligere mengde av syre i enkelte tilfeller kan forenes med triazinnet.

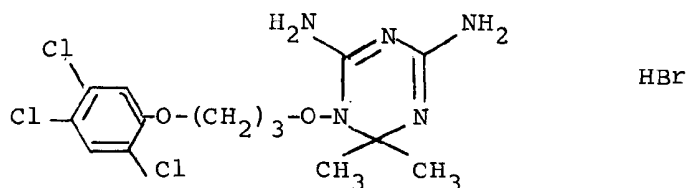
Tilstedeværelsen av aminogrupper på triazinringen av formel I muliggjør fremstilling av acetylderivater ved reaksjon med acyleringsmidler som acylhalogenider, anhydrider og acylazider.

1 til 4 acetylgrupper kan f.eks. innføres i forbindelsen av formel I, skjønt det i enkelte tilfeller kan være vanskelig å fremstille derivater med et høyere antall av acetylgrupper.

Forbindelsene som fremstilles innenfor rammen av oppfinnelsen, oppviser aktivitet overfor bakterier, protozoa, parasitter, innbefattet Plasmodia av malaria, fungi innbefattet dermatofytter og candida, og oppviser i enkelte tilfeller kokkidiostatisk egenskaper.

Således har man iaktatt aktivitet overfor Staph. aureus, Escherichia coli, Candida albicans, Proteus mirabilis, Pseudomonas pyocyanea og Streptococcus haemolyticus.

F.eks. oppviser 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4,5-triklorfenoksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid av formelen

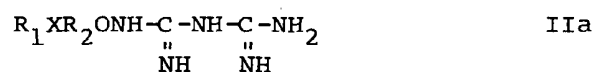


aktivitet overfor cykloguanil-følsomme og cykloguanil-resistente stammer av Plasmodium berghei hos mus.

I enkelte serier av forbindelser som fremstilles i henhold til oppfinnelsen har det vist seg at det oppnås optimal aktivitet når R_1 er aryl bundet direkte til X (se formel I). Det er også å foretrekke at X er oksygen og/eller at R_2 er $-(CH_2)_n-$, hvor n er 2 - 8.

Fortrinnsvis er syren som anvendes ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, en sterk syre som saltsyre eller mursyre, og det anvendes i det minste 1 mol-ekvivalent. Reaksjonen kan i enkelte tilfeller utføres uten ytterligere oppløsningsmidler eller fortynningsmidler, men vanligvis foretrekkes et inert oppløsningsmiddel, som f.eks. en lavere alifatisk alkohol (f.eks. metanol).

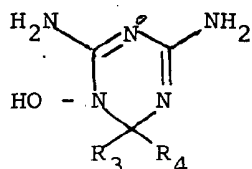
Når R_6 er R_1-X-R_2-O- , blir det substituerte diguanid II



og følgelig omfatter oppfinnelsen også fremstilling av forbindelser av denne art for anvendelse som mellomprodukter ved fremgangs-

måten ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene IIa kan f.eks. fremstilles ved at et bromid av den generelle formel R_1XR_2Br bringes til å reagere med benzhydroksaminsyre og dette behandles med syre slik at det dannes et oksyamin av formelen $R_1XR_2ONH_2$, som deretter bringes til å reagere med dicyandiamid.

Alternativt kan gruppen R_6 velges slik at den kan omdannes til gruppen R_1-X-R_2-O- . F.eks. kan R_6 være en gruppe R_7O , som har evne til å bli utsatt for katalytisk hydrogenolyse. Således kan et R_7ON- substituert triazin fremstilles fra et passende substituert diguanid og derpå hydrogenolyses slik at det dannes hydroksytriazin IV



IV

R_7 kan f.eks. være substituert eller usubstituert benzyl eller substituert eller usubstituert naftylmetyl, og hydrogenolysen kan utføres med hydrogen i nærvær av en palladiumkatalysator.

Hydroksytriazinet IV kan derpå bringes til å reagere på mange forskjellige måter som lett forstås av fagfolk for å danne det ønskede substituerte triazin av formel I.

Fagmannen vil forstå at sidekjeden R_1-X-R_2-O- kan oppbygges eller tilknyttes i trinn, enten før eller etter at det substituerte diguanid II omdannes til det substituerte triazin III. Vanligvis anvendes et minimumsantall av arbeidstrinn for å oppnå maksimale utbytter og for bekvemhets skyld.

Således kan velkjente eter-dannende syntetiske metoder anvendes for å binde side-kjeden til triazinet med O-atomet på forhånd på plass enten på sidekjeden eller på triazinet. Typiske eksempler er:

1. Reaksjon med halogenidet med en hydroksylforbindelse med eller uten tilsatt base.
2. Reaksjon av en reaktiv ester, som f.eks. et sulfonat med en hydroksylforbindelse.

Analoge reaksjoner kan anvendes for å binde R_1 -fragmentet til en partiell sidekjede omfattende R_2 -fragmentet og med X-atomet eller -gruppen på forhånd på plass på et av fragmentene.

Sluttproduktet kan fåes i form av et syreaddisjonssalt som en følge av reaksjonen uten at det er nødvendig å anvende et

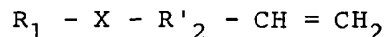
særskilt trinn for saltdannelse, men om nødvendig kan anvendes det ytterligere arbeidstrinn å la den frie base reagere med en syre slik at det dannes et salt. Salter kan overføres til den frie base ved behandling med alkali (f.eks. KOH) og derpå omdannes til andre salter etter som det er ønskelig, ved hjelp av vanlig arbeidsmidler.

Ved en foretrukket fremgangsmåte bringes en forbindelse R_1-X-R_2-Z- , hvor Z er klor eller brom til å reagere med hydroksytriazinet IV i et inert oppløsningsmiddel eller fortynningsmiddel. Eksempler på egnede oppløsningsmidler er dimetylsulfoksyd, dimetylformamid eller etanol.

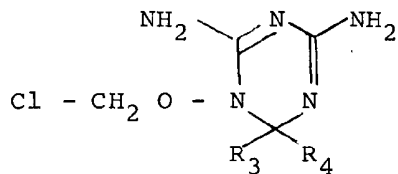
Hydroksytriazinderivatet IV fåes vanligvis i form av et syreaddisjonssalt (f.eks. hydrokloridet), hvorfra den frie base kan frigjøres ved en ekvivalent av base, som f.eks. et alkalimetallhydroksyd (f.eks. kaliumhydroksyd) eller natrium i etanol eller metanol. Blandingen kan derpå inndampes og bringes til å reagere i et passende oppløsningsmiddel (f.eks. dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd). Fortrinnsvis tilsettes ikke ekstra base, da det med 2 ekvivalenter av natrium i alkohol fåes f.eks. et mindre rent produkt.

Ved en modifisert fremgangsmåte som vanligvis gir dårligere utbytter, bringes hydroklorider av forbindelsen IV i dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd til å reagere med en ekvivalent av vandig kaliumhydroksyd (det anvendes så lite vann som mulig) og den resulterende blanding bringes til å reagere for å gi et triazinhydrohalogenid.

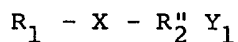
Som nevnt foran kan sidekjeden R_1-X-R_2-O- tilknyttes på forskjellige måter og kan tilknyttes i én reaksjon eller i fragmenter. F.eks. kan en forbindelse av den generelle formel



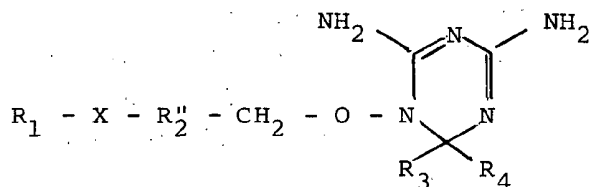
bringes til å reagere med hydroksytriazinet IV, hvor R'_2 er de samme som R_2 i formelen I, men minus to karbonatomer. Alternative forbindelser innenfor rammen av oppfinnelsen kan fremstilles ved å la hydroksytriazinet IV reagere med formaldehyd i nærvær av salt-syre så at det dannes en forbindelse av formelen



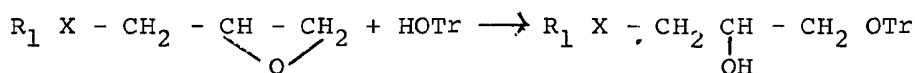
og denne bringes til å reagere med en forbindelse av formelen



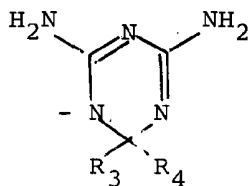
hvor R_2'' er den samme som R_2 i formel I minus ett karbonatom, for å danne forbindelser av den generelle formel



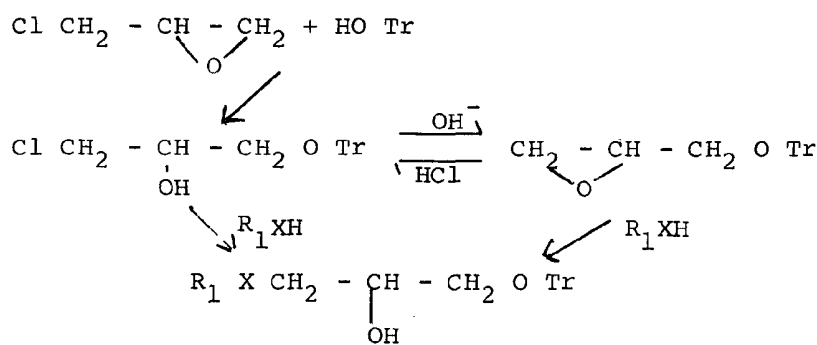
Alternativt kan visse hydroksy-substituerte forbindelser innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å la et passende substituert etylenoksyd reagere med hydroksytriazin IV slik som vist ved reaksjonsskjemaet:



hvor Tr anvendes for å representere

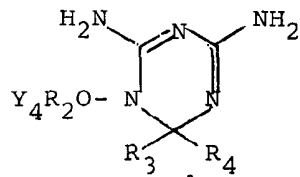


På lignende måte kan visse hydroksysubstituerte forbindelser innenfor rammen av oppfinnelsen fremstilles ved å la epiklorhydrin eller et derivat herav reagere med hydroksytriazinet IV for å danne et klor-hydroksysubstituert eter-mellomprodukt, og dette bringes til ytterligere å reagere med en passende substituert forbindelse som har en hydroksylgruppe eller et reaktivt derivat herav, slik som vist ved følgende reaksjonsskjema:



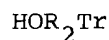
Reaksjoner av de ovenfor viste typer kan utføres under anvendelse av enten hydroksytriazinet IV som et utgangsmateriale eller et triazin med en partiell sidekjede som allerede er på plass, skjønt i mange tilfeller kan et slikt partielt sidekjede-triazin fremstilles fra det opprinnelige hydroksytriazin.

Således kan f.eks. en forbindelse



hvor Y_4 er en reaktiv gruppe, bringes til å reagere med en forbindelse R_1Y_3 hvor Y_3 er en reaktiv gruppe og R_1Y_3 og Y_4 er i stand til å reagere slik at Y_4 omdannes til R_1X .

For å gi et mer spesifikt eksempel kan en forbindelse R_1Z , hvor Z er brom eller klor, bringes til å reagere med en forbindelse



så at det dannes en forbindelse $R_1OR_2O\text{Tr}$.

Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, kan brukes som aktive bestanddeler i farmasøytiske preparater for anvendelse mot malaria, sammen med en farmasøytisk akseptert bærer.

De aktive forbindelser kan således anvendes for behandling og forebygging av malaria hos mennesker. For å forebygge malaria administreres en av de aktive forbindelser til personer som er infisert eller som lett vil kunne bli utsatt for sykdommen. Forbindelsen kan administreres oralt, parenteralt eller ved hjelp av suppositorier, men oral administrering foretrekkes.

I det følgende skal oppfinnelsen klargjøres ved en del eksempler.

Eksempel 1

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4,5-triklorfenoksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid.

En blanding av 18,98 g 2,4,5-triklorfenol, 3,85 g natriumhydroksyd, 15,5 ml vann og 39,3 g 1,3-dibrompropan ble opphetet under tilbakeløp i 60-90 minutter, 25 ml 14% vandig natriumhydroksyd ble tilsatt og blandingen opphetet ved 50-70°C i 30 minutter. Ekstraksjon med eter og inndampning av det tørkede eterlag ga ved destillasjon 16,4 g av 3-(2,4,5-triklorfenoksy)-propylbromid, kp._{0,7} 150-154°C (hovedsakelig 150°C), smp. 34-35°C, sammen med 2,4 g av et høyerekokende materiale, kp._{0,7} 154-164°C og et forløp av 1,75 g olje.

En oppløsning av 5,5 g kaliumhydroksyd i 100 ml metanol ble opphetet under tilbakeløp med 15,23 g 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksy-1,3,5-triazinhydroklorid i 10-30 minutter, blandingen ble inndampet og det gjenværende faste stoff omrørt med 25 g av det tidligere fremstilte bromid i 100 ml dimetylformamid i 3-24 timer ved romtemperatur. Blandingene ble filtrert, filtratet inndampet og det gjenværende faste stoff omrørt med aceton for å gi 23,7 g produkt. Vaskning med vann og med eter gav 19,12 g 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4,5-triklorfenoksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid, 178-181°C.

Eksempel 2

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2'-(p-klorfenyltio)etoksy]-1,3,5-triazinhydrobromid

p-klorbenzentiol (14,5 g, 0,1 mol) oppløst i en metanolisk oppløsning av natriumhydroksyd (4 g i 200 ml) ble behandlet med dibrometan (37,6 g, 2,0 mol) og blandingen omrørt og opphetet under tilbakeløp i 1 1/2 timer, avkjølt og noe uoppløselig materiale fjernet ved filtrering. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, oljen ble fraskilt anorganiske salter, vasket med vann, tørket og destillert for å gi 1-(p-klorfenyl)-2-brometylsulfid (11,9 g kp. 116°/2 mm).

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksy-1,3,5-triazinhydroklorid (3,87 g) ble i metanol bragt til reaksjon med kaliumhydroksyd (1,4 g), metanolen fordampet og det gjenværende suspendert i formdimetylamid og avkjølt ved -10°C. Det ovennevnte bromid (5,05 g) ble tilsatt og blandingen omrørt i flere timer,

128712

10

og temperaturen fikk anledning til å stige langsomt til 20°C. Da man hadde fått en klar oppløsning, ble oppløsningsmidlet fordampet og den gjenværende gummiaktige substans utgudd med aceton for å gi et hvitt, fast stoff (4,9 g). Etter omhyggelig vaskning med vann og tørkning veiet det faste stoff 2,52 g, smp. 193-195°C. Omkrystallisering fra etanol gav et materiale med smp. 202°C, 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2'-(p-klorfenyltio)-etoksy]-1,3,5-triazinhydrobromid.

Eksempel 3

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2'-(2-naftoksy)-etoksy]-1,3,5-triazinhydrobromid

2-(2-naftoksy)-etyl bromid fremstilt fra 2-naftol og 1,2-dibrometan, på lignende måte som beskrevet i eksempel 1, hadde et smeltepunkt 90-91°C etter omkrystallisering fra etanol.

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksey-1,3,5-triazinhydroklorid (3,67 g) ble bragt til reaksjon i metanol med kaliumhydroksyd (1,4 g), metanolen fjernet og det gjenværende suspendert i formdimetylamid og omrørt ved romtemperatur med 2-(2-naftoksy)-etyl bromid (5,0 g) i 2 timer. Opparbeidelse på vanlig måte ga et hvitt, fast stoff (3,4 g), smp. 195-197°C. Omkrystallisering fra etanol ga rent 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2'-(2naftoksy)-etoksy]-1,3,5-triazinhydrobromid, smp. 196°C.

Eksempel 4

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(p-nitrofenoksy)propyl-oksye]-1,3,5-triazinhydrobromid

3-(p-nitrofenoksy)-propyl bromid fremstilt fra p-nitrofenyl og 1,3-dibrompropan, på lignende måte som beskrevet i eksempel 1, hadde et smp. 50-52°C.

Den frie base fra 2,96 g 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksey-1,3,5-triazinhydroklorid ble suspendert i formdimetylamid og behandlet med det ovennevnte bromid (4,0 g) ved romtemperatur. Opparbeidelse på vanlig måte ga 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(p-nitrofenoksy)-propyl oksye]-1,3,5-triazinhydrobromid (4,25 g), smp. 216-217°C.

Eksempel 5

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4-dinitroanilin)-propyl oksye]-1,3,5-triazinhydroklorid

3-(2,4-dinitroanilin)-propan-1-ol fremstilt fra 2,4-dinitroklorbenzen og n-propanolamin i metanol inneholdende natriumacetat, dannet gule nåler, smp. 72°C , etter krystallisering fra metanol.

Det ovennevnte materiale (10 g) ble oppløst i kloroform (15 ml) og dimetylanilin (8 ml). En oppløsning av tionylklorid (5 ml) i kloroform (10 ml) ble tilsatt langsomt under omrøring. Da tilsetningen var fullstendig, ble blandingen behandlet mildt under tilbakesløp i 5 minutter, avkjølt og helt i en blanding av is og N-HCl (100 ml). Det gule, faste stoff som falt ut (5,84 g) var det krevde 3-(2,4-dinitroanilino)-propylklorid og hadde smp. 82°C .

Det ovennevnte klorid (2,6 g) ble tilsatt porsjonsvis til en suspensjon av 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1,3,5-triazin (1,57 g) i formdimetylamid, avkjølt til 0°C , blandingen hensto til den fikk romtemperatur og ble så omrørt i 3 timer. Opparbeidelse på vanlig måte gav en første mengde (0,7 g) av 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksy-1,3,5-triazinhydroklorid, den annen mengde av fast stoff, etter vaskning med vann, veiet 1,03 g og var det ønskede 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4-dinitroanilino)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydroklorid, smp. $220-224^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 6

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2-(n-butylloksy)-etoksy]-1,3,5-triazinhydroklorid

2-(n-butylloksy)-etylchlorid ble fremstilt ved omsetning av tionylklorid med 2-(n-butylloksy)-etanol ("Butyl cellosolve") og hadde kp. $60^{\circ}/1,5$ mm.

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksy-1,3,5-triazinhydroklorid (7,7 g) oppløst i metanol ble behandlet med en oppløsning av kaliumhydroksyd (2,8 g) i metanol som tidligere beskrevet. "Hydroksytriazinbasen" som ble dannet, ble suspendert i formdimetylamid og n-butylloksyetylchloridet (6,0 g) tilsatt. Blanding ble omrørt og opphetet på et dampbad i 5 timer. Opparbeidelse på vanlig måte gav 2,5 g av det ønskede triazin-4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2-(n-butylloksy)-etoksy]-1,3,5-triazinhydroklorid, smp. 208°C .

Eksempel 7

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4,5-triklorfenoksy)-

propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid1. 3-(2,4,5-triklorfenoksy)-propylbromid

2,4,5-triklorfenol (39,5 g) (1 mol) ble oppløst i 25% NaOH oppløsning, (33 ml) og tilsatt 1,3-dibrompropan (81 g, 2 mol). Blandingen ble omrørt og opphetet under mild tilbakeløpsbehandling i 2 timer. Opphetningen ble stanset, 14% NaOH oppløsning (51 ml) ble tilsatt og blandingen holdt ved 50-70°C i 30 minutter. Reaksjonen ble avkjølt og det nederste laget fraskilt og vasket 5 ganger med vann. Oljen ble destillert ved 1 mm for å gi:

1. 30-60°C 25 g $n_D^{23} = 1,5230$ (Gjenvunnet dibrompropan + vann).
2. 130-60°C 50 g $n_D^{23} = 1,5838$ (Det ønskede bromid stivner langsomt til smp. 34-35°C).

2. 3-(2,4,5-triklorfenoksy)-propylbenzhydroksamat

Benzhydroksaminsyre (22,5 g) ble oppløst i metanol (300 ml), og en oppløsning av NaOH (4,8 g) i vann (15 ml) ble tilsatt under omrøring. 3-(2,4,5-triklorfenoksy)-propylbromid (37 g) ble derpå tilsatt, blandingen opphetet under tilbakeløp i 1 time og man lot deretter blandingen stå i noen dager. Oppløsningen ble inndampet under redusert trykk, og den gjenværende gummisubstans ble oppløst i eter (noe anorganisk materiale ble fjernet ved filterering). Eterekstrakten stivnet ved inndampning, og det faste stoff ble omkrystallisert fra petroleter (40-60°C)/etylacetat. Man fikk en totalmengde av 30 g benzhydroksamat, smp. 73-75°C i to arbeidstrinn. En prøve omkrystallisert fra de samme oppløsningsmidler hadde smp. 76-77°C.

3. 3-(2,4,5-triklorfenoksy)-propyloksyaminhydroklorid

Benzhydroksamatet (32,7 g) fra (3) ovenfor ble behandlet med en blanding av konsentrert HCl (18,5 ml) og metanol (300 ml) og blandingen ble opphetet under tilbakeløp i 3 timer. Etter inndampning av oppløsningsmidlet ble den gjenværende olje avkjølt, og eter ble tilsatt. Det faste stoff som utfeltes, ble oppsamlet, vasket med eter og tørket (21 g), smp. 134-136°C.

4. 3'-(2,4,5-triklorfenoksy)-propyloksydidguanid

2,4,5-triklorfenoksypropyloksyaminhydroklorid (61,4 g) fra trinn 3, ble oppløst i etanol (1 liter) og dicyandiamid (25,2 g) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og tilbakeløpsbehandlet i 3 timer, hvorpå oppløsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i vann (ca. 300 ml) og tilsatt

sterk vandig NaOH-oppløsning, en olje skilte seg ut som straks stivnet. Det faste stoff ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og bensin og tørket ved 60°C slik at man fikk et lyserødt, fast stoff (49,5 g), smp. 107-110°C.

En liten prøve ble krystallisert fra etylacetat og hadde smp. 125-126°C (analytisk rent).

5. 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4,5-tri-
klorfenoksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid
Diguanidet (45 g) fra trinn 4 ble oppløst i metanol (200 ml), og konsentrert hydroklorid (25 ml) og aceton (300 ml) ble tilsatt. Reaksjonen lot man pågå i 3 døgn ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk og den gjenværende gummisubstans utgidd med aceton for å gi det ønskede triazin (23,5 g), smp. 187-189°C pluss en liten, annen mengde (vekt ikke bestemt), smp. 181-186°C. Det første materiale gav en riktig analyse uten ytterligere omkrystallisering.

Eksempel 8

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2-(naftoksy)-etyloksy]-
1,3,5-triazinhydroklorid

1. 2-(2-naftoksy)-etylbenzhydroksamat
2-(2-naftoksy)-etyl bromid, smp. 90-91°C (se eksempel 3) (21,4 g) ble oppløst i metanol (50 ml) og langsomt tilsatt til en oppløsning av natriumbenzhydroksamat (15,05 g) i metanol (100 ml). Blandingen ble derpå tilbakeløpsbehandlet kraftig i 6 timer. Uorganisk fast stoff ble fjernet ved filtrering, og oppløsningsmidlet inndampet under redusert trykk. Den gjenværende, gummiaktige substans ble oppløst i etylacetat og vasket flere ganger med vann. Oppløsningsmiddelsjiktet ble tørket med magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Den gjenværende gummisubstans ble utgidd med petroleumeter (kp. 60-80°C), og det ønskede benzhydroksamat krystalliserte ut (15,6 g), smp. 90-93°C. En liten mengde ble omkrystallisert fra etylacetat for å gi en analytisk ren prøve, smp. 100-101°C.

2. 2-(2-naftoksy)-etyloksyaminhydroklorid
2-(2-naftoksy)-etylbenzhydroksamat (7,5 g) ble oppløst i metanol (30 ml) og konsentrert saltsyre (10 ml) tilsatt. Blandingen ble behandlet under tilbakeløp i 3 timer. Etter 2 timer begynte det faste stoff å skille seg ut. Reaksjonen ble avkjølt

og filtrert slik at man fikk 4,6 g av det ønskede oksyamin, smp. 192-194°C. En liten mengde ble omkrystallisert fra metanol for å gi en analytisk ren prøve, smp. 195°C.

Inndampning av moderlutene og behandling av residuet med eter gav ytterligere 0,9 g av et noe mindre rent produkt.

3. 2-(2-naftoksy)-etyloksydiguamid

2-(2-naftoksy)-etyloksyaminhydroklorid (7,8 g) ble oppløst i etanol (100 ml), og dicyandiamid (4,1 g) ble tilsatt. Blandingen ble derpå tilbakeløpsbehandlet i 3 timer, filtrert og inndampet under redusert trykk. Den gjenværende gummisubstans ble oppløst i vann ved oppvarming og oppløsningen gjort alkalisk med sterk NaOH-oppløsning. En olje skilte seg ut, som krystalliserte langsomt. Etter vaskning av det faste stoff med vann og petroleum-eter (kp. 60-80°C), hadde det faste stoff (8,1 g) smp. 135-137°C. En prøve, omkrystallisert fra etylacetat, hadde smp. 139-140°C og gav riktig analyse for det ønskede diguanid.

4. 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2-(2-naftoksy)-etyloksy]-1,3,5-triazinhydroklorid

2-(2-naftoksy)-etyloksydiguamid (8,0 g) ble oppløst i metanol (50 ml), og konsentrert saltsyre (8 ml) og aceton (75 ml) ble tilsatt. Blandingen lot man henstå i 3 døgn ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk, og residuet utgidd med aceton, slik at man fikk det ønskede triazin (5,4 g), smp. 190-193°C. Omkrystallisering fra etanol gav det analytisk rene triazin, smp. 195-196°C (jfr. eksempel 3).

Eksempel 9

Fremstilling av 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(cykloheptyloksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydroklorid

1. En blanding av cykloheptanon (43,3 g), benzen (250 ml) og p-toluensulfonsyre (0,5 g) ble tilbakeløpsbehandlet i noen få minutter og derpå destillert inntil 50 ml av oppløsningsmiddel-vannblandingen ble oppsamlet. 1,3-propandiol (29,4 g) ble tilsatt til reaksjonen og blandingen tilbakeløpsbehandlet i 5 timer. Vannet som ble dannet ved reaksjonen, ble oppsamlet i en Dean & Stark-apparatur inntil volumet var 7 ml. Oppløsningsmidlet ble derpå inndampet og residuet destillert ved 12 mm trykk. Fraksjonen som koker ved 127-132°C og veiet 23,5 g, n_D^{23} 1,4791, var det ønskede produkt, 1,5-diokspiro-(5,6)-dodekan.

2. Vannfritt aluminiumklorid (14 g) ble oppløst i tørr eter (100 ml) og filtrert ned i en 1 liters tre-halset kolbe utstyrt med en rører, kondensator og dryppetrakt. Litiumaluminiumhydrid (1,5 g) oppløst i tørr eter (100 ml) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur og omrørt i 30 minutter. 1,5-diokspiro-(5,6)-dodekan (7,3 g), fremstilt som angitt ovenfor og oppløst i eter, ble tilsatt ved en slik hastighet at reaksjonsproduktet kokte svakt under tilbakeløp. Reaksjonen ble fortsatt ved romtemperatur under omrøring i ytterligere 2 timer.

Reaksjonsproduktet ble avkjølt sterkt, og det ble tilsatt 10% vandig H_2SO_4 langsomt inntil alt det utfelte faste stoff var oppløst. Eterlaget ble derpå fraskilt og vasket med vann inntil nøytralt. Oppløsningsmiddellaget ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og inndampet. 3-cykloheptyloksypropanol-residuet var en farveløs lettflytende olje, som gav bare én topp på G.L.C. (gasskromatografi) og én flekk på T.L.C. (tynnsjikt-kromatografi). Det ble derpå bromert uten ytterligere rensning.

3. 3-cykloheptyloksypropanolen fra den siste reaksjon ble oppløst i benzen og avkjølt til $-10^{\circ}C$. PBr_3 (3 ml) i benzen (15 ml) ble tilsatt dråpevis under omrøring. Temperaturen fikk derpå stige til ca. $20^{\circ}C$ og derpå til $50^{\circ}C$ i 1 time. Blandingen ble avkjølt og vasket med vann, $NaHCO_3$ og vann. Oppløsningsmiddellaget ble tørket med $MgSO_4$ og oppløsningsmidlet fjernet for å gi 3-cykloheptyloksypropylbromid, som en farveløs olje, homogen ved T.L.C. og G.L.C. Utbytte (5,3 g).

4. Det foran fremstilte bromid ble bragt til reaksjon med 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksy-1,3,5-triazinbasen oppnådd fra 3,9 g av hydrokloridet i DMF ved $-10^{\circ}C$. Etter opparbeidelse på vanlig måte fikk man et hvitt, fast stoff (7,5 g) smp. $110^{\circ}C$. Dette faste stoff ble vasket med vann og omkrystallisert fra EtOH for å gi rent 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(cykloheptyloksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydroklorid, smp. $133-135^{\circ}C$ (5,6 g).

Eksempel 10

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(4-cykloheksylfenoksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid

4-cykloheksylfenoksypropylbromid ble fremstilt ved en lignende fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1 fra 4-cykloheksylfenol og dibrompropan i nærvær av NaOH.

Bromidet, kp. 150-160°C/2 mm, n_D^{20} - 1,5468, stivnet langsomt og gav et voksaktig hvitt, fast stoff, smp. 45°C.

Den frie hydroksytriazinbase ble fremstilt fra 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-hydroksy-1,3,5-triazinhydroklorid (3,87 g) ved reaksjon med en metanolisk oppløsning av KOH (1,4 g). Residuet ble etter fordampning av oppløsningsmidlet suspendert i formdimetylamid og omrørt ved romtemperatur i 2 døgn med 4-cykloheksylfenoksypropylbromid (5,94 g). Reaksjonsblandingen ble filtrert og inndampet under redusert trykk. Residuet ble utgnidd med aceton, det faste stoff ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann og tørket. Produktet var det ønskede triazin, smp. 204-207°C (5,48 g), 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(4-cykloheksylfenoksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid.

Eksempel 11

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(4-klor-2-cykloheksylfenoksy)-propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid

4-klor-2-cykloheksylfenoksypropylbromid ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 1. Det hadde kp. 165-175°C/1,5 mm, n_D^{20} 1,5530.

Bromidet (6,63 g) ble bragt til reaksjon med den frie hydroksytriazinbase som man fikk fra hydroksytriazinhydrokloridet (3,87 g) suspendert i formdimetylamid slik som beskrevet i eksempel 10. Etter omrøring i 24 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet til tørrhet.

Residuet ble omrørt med aceton, filtrert og det faste stoff vasket med vann og tørket. Det rå triazin hadde smp. 220-222°C, og ble omkrystallisert fra etanol for å gi det rene stoff, smp. 225°C (5,35 g), 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(4-klor-2-cykloheksylfenoksy)propyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid.

Eksempel 12

Di-acetylderivat av 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4,5-triklorfenoksy)propyloksy]-1,3,5-triazin

5 g av den frie base av tittel-substansen ble opphetet med 25 ml omdestillert eddiksyreanhydrid på et dampbad i 5 minutter og reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet under redusert trykk, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat, vaskning med vann, krystallisering og omkrystallisering fra etanol. Di-acetylderi-

vatet fikk man som små hvite nåler, smp. 171-172°C.

Forbindelsene som er anført i den følgende tabell ble fremstilt ved fremgangsmåten lik den som er beskrevet i eksempel 1.

Ved bruk av nomenklaturen for formel I var R_2 $-(CH_2)_n-$ og R_3 og R_4 var begge metyl unntatt hvor det er anført noe annet.

| Eksempel nr. | n | X | R_1 | Salt | Smp. °C |
|--------------|----|---|--------------------------------------------|----------------------|---------|
| 13 | 2 | O | n-butyl | HBr | 184 |
| 14 | 2 | O | 3,5-dimetyl-4-klorfenyl | HBr | 185-186 |
| 15 | 2 | O | 3-metyl-4-klorfenyl | HBr | 183-184 |
| 16 | 2 | O | 3-trifluormetyl fenyl | HBr | 210 |
| 17 | 2 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 223-225 |
| 18 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Sakkarinat | 208 |
| 19 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Citrat | 186-188 |
| 20 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Maleat | 186 |
| 21 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Acetat | 180 |
| 22 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Embonat | 140 |
| 23 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Glukonat | ca. °85 |
| 24 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Cykloheksyl-sulfamat | 178-179 |
| 25 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | 1/2 pamoat | 150 |
| 26 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HCl | 201-204 |
| 27 | 4 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 190-193 |
| 28 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl | Fosfat | 191-192 |
| 29 | 5 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 128-132 |
| 30 | 6 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 185-186 |
| 31 | 7 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 174-175 |
| 32 | 8 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 184-185 |
| 33 | 9 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 149-150 |
| 34 | 10 | O | 2,4,5-triklorfenyl | HBr | 180-181 |
| 35 | 3 | O | 2,4,5-triklorfenyl ($R_3R_4-(CH_2)-$) | HBr | 193-197 |
| 36 | 2 | O | 4-nitrofenyl | HBr | 207 |
| 37 | 2 | O | 2,4-diklorfenyl | HBr | 200-202 |
| 38 | 3 | O | 2,4-diklorfenyl | HBr | 209-210 |
| 39 | 4 | O | 2,4-diklorfenyl | HBr | 196-197 |
| 40 | 2 | O | 3,4-diklorfenyl | HBr | 198-200 |
| 41 | 3 | O | 3,4-diklorfenyl | HBr | 208-210 |
| 42 | 4 | O | 3,4-diklorfenyl | HBr | 190-191 |
| 43 | 3 | O | 3,5-dimetyl fenyl | HBr | 197-198 |

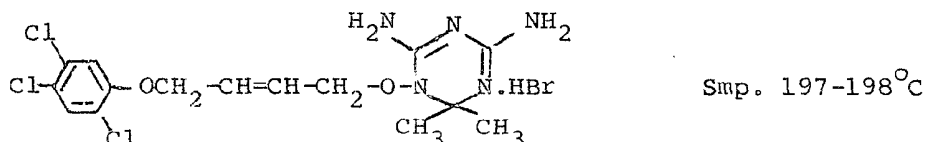
| Eksempel nr. | n | X | R ₁ | Salt | Smp. °C |
|--------------|---|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 44 | 3 | O | (2-naftyl) | HBr | 192-193 |
| 45 | 2 | O | 4-benzylfenyl | HBr | 171 |
| 46 | 2 | S | 2,5-diklor-3-tienylmetyl | HBr | 175 |
| 47 | 2 | NH | Fenyl | HBr | 175 |
| 48 | 3 | S | 4-klorfenyl | HCl | 149 |
| 49 | 3 | O | 4-klorfenyl | HBr | 205 |
| 50 | 3 | O | 2-metoksykarbonylfenyl | HBr | 135 |
| 51 | 2 | O | 4-metoksyfenyl | HBr | 193 |
| 52 | 3 | O | 4-tert-butylfenyl | HBr | 180 |
| 53 | 2 | O | 3,5-dimetylfenyl | HBr | 207 |
| 54 | 4 | O | 3-trifluormetylfenyl | HBr | 157 |
| 55 | 2 | O | 4-klorfenyl | HBr | 191 |
| 56 | 2 | O | 4-benzylfenyl (R ₃ R ₄ -(CH ₂) ₅ -) | HBr | 217 |
| 57 | 2 | NC ₂ H ₅ | Etyl | HCl | 183-185 |
| 58 | 3 | NC ₂ H ₅ | etyl | HCl | 200 |
| 59 | 2 | NCH ₃ | Metyl | HCl | 192 |
| 60 | 2 | NC ₂ H ₅ | Etyl (R ₃ R ₄ -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -) | HCl | 207 |
| 61 | 2 | NC ₂ H ₅ | Etyl (R ₃ R ₄ -(CH ₂) ₅ -) | HCl | 165-167 |
| 62 | 2 | NCH ₃ | Metyl (R ₃ R ₄ -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -) | HCl | 182 |
| 63 | 2 | NCH ₃ | Metyl (R ₃ R ₄ - (CH ₂) ₅ -) | HCl | 218 |
| 64 | 3 | NC ₂ H ₅ | Etyl (R ₃ R ₄ -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -) | HCl | 191 |
| 65 | 3 | NC ₂ H ₅ | Etyl (R ₃ R ₄ -(CH ₂) ₅ -) | HCl | 170-172 |
| 66 | 3 | O | o-bromfenyl | HBr | 180 |
| 67 | 3 | O | p-bromfenyl | HBr | 187 |
| 68 | 4 | O | p-klorfenyl | HBr | 165 |
| 69 | 2 | O | p-klorbenzyl | HBr | 211 |
| 70 | 6 | O | 3,4-diklorfenyl | HBr | 191-193 |
| 71 | 3 | O | 2,4,6-triklorfenyl | HBr | 198 |
| 72 | 4 | O | 2,4,6-triklorfenyl | HBr | 168-170 |
| 73 | 4 | O | Fenyl | HBr | 161-163 |
| 74 | 4 | O | 2,3-dimetylfenyl | HBr | 178-180 |
| 75 | 3 | O | 3,4-dimetylfenyl | HBr | 206-210 |

| Eksempel nr. | n | X | R ₁ | Salt | Smp. °C |
|--------------|---|----|-----------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 76 | 4 | O | 3,4-dimetyl fenyl | HBr | ca. 90 |
| 77 | 4 | O | 3,5-dimetyl fenyl | HBr | 183-185 |
| 78 | 4 | O | 3-metyl -4-klorfenyl | HBr | 182 |
| 79 | 4 | O | 2-cykloheksyl -4-klorfenyl | HBr | 180 |
| 80 | 3 | O | Pentaklor fenyl | HBr | 187 |
| 81 | 3 | S | Pentaklorfenyl | HBr | 193-196 |
| 82 | 2 | NH | p-klorfenyl | HBr | 178-180 |
| 83 | 3 | NH | p-klorfenyl | HBr | 183-185 |
| 84 | 2 | NH | 2,4-diklorfenyl | HBr | 200 |
| 85 | 3 | NH | 2,4-diklorfenyl | HBr | 192 |
| 86 | 3 | NH | 2,6-dinitro-4-metyl fenyl | HBr | 207 |
| 87 | 2 | NH | p-klorbenzyl | HBr | 165-167 |
| 88 | 2 | N | (p-klorbenzyl) -p-klorbenzyl | HBr | 184 |
| 89 | 2 | O | 1-naftyl | HBr | 218 |
| 90 | 3 | O | 1-naftyl | HBr | 191 |
| 91 | 4 | O | 1-naftyl | HBr | 170-172 |
| 92 | 6 | O | 1-naftyl | HBr | 180 |
| 93 | 4 | O | 2-naftyl | HBr | 187 |
| 94 | 6 | O | 2-naftyl | HBr | 165 |
| 95 | 2 | O | 4-klor-1-naftyl | HBr | 211 |
| 96 | 3 | O | 4-klor-1-naftyl | HBr | 191-193 |
| 97 | 6 | O | 4-klor-1-naftyl | HBr | 198 |
| 98 | 2 | O | 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl | HBr | 168-170 |
| 99 | 3 | O | 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl | HBr | 161-163 |
| 100 | 6 | O | 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyl | HBr | 178-180 |
| 101 | 3 | O | 1-naftyl (R ₃ R ₄ -(CH ₂) ₅ -) | HBr | 206-210 |
| 102 | 3 | O | cykloheksyl | HBr | ca. 90 |
| 103 | 3 | NH | cykloheksyl | HBr | 183-185 |
| 104 | 3 | O | 2-klor-4,5-dimetyl fenyl | HBr | 182 |
| 105 | 3 | O | 2-isopropyl-5-metyl fenyl | HBr | 180 |
| 106 | 2 | O | CH ₂ =CH-CH ₂ - | HBr | 160 |
| 107 | 2 | O | CH ₂ Cl-CHCl-CH ₂ - | HBr | 179 |

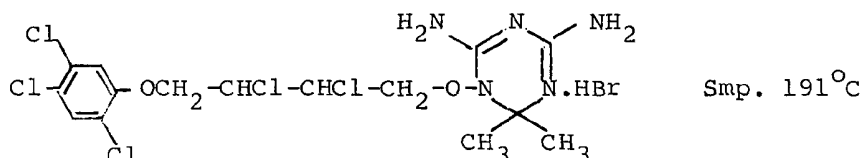
De følgende forbindelser ble også fremstilt ved en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 1.

Eksempel 108

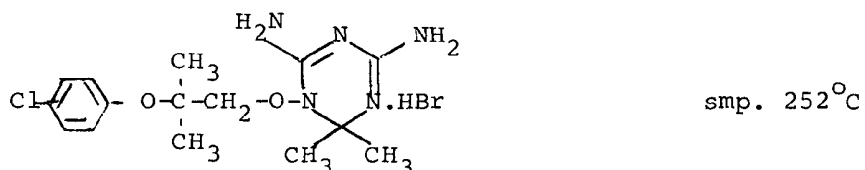
4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[4-(2,4,5-triklorfenoksy)-but-2-enyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid

Eksempel 109

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[4-(2,4,5-triklorfenoksy)-2,3-diklorbutyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid

Eksempel 110

4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[2-(p-klorfenoksy)-2,2-dimetyletyloksy]-1,3,5-triazinhydrobromid

Eksempel 111

En blanding av 2 g 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-(2,4-diklorbenzyloksypropyloksy)-1,3,5-triazinbase og 10 ml omdestillert eddiksyreanhydrid ble opphetet på dampbad i 5 minutter og inndampet ved redusert trykk. Omkrystallisering av det gjenværende faste stoff fra etylacetat-petroleumeter gav 1,7 g produkt, smp. 154-156°C. Ytterligere omkrystallisering gav diacetylderivatet av triazinet, smp. 154-155°C.

Eksempel 112

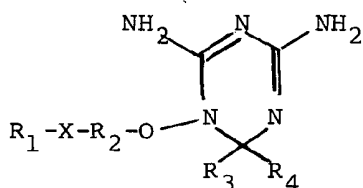
En blanding av den foregående triazinbase etter eksempel 111, 10 ml omdestillert eddiksyreanhydrid og 5 ml trietylamin ble omrørt ved romtemperatur i 72 timer, helt på is, omrørt i 30 minutter og ekstrahert med etylacetat. Etter vaskning med vann ble oppløsningen tørket, behandlet med benkull, konsentrert og tilsatt petroleumeter for å gi 0,7 g av tetraacetylderivatet. Smeltepunktet var uforandret ved ytterligere krystallisering, 124-125°C.

Eksempel 113

Ved en lignende fremgangsmåte som den som er anført i eksempel 112, ble 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimetyl-1-[3'-(2,4,5-triklorfenoksy)propyloksy]-1,3,5-triazinbasen omdannet til dens tetra-acetylderivat, som etter omkrystallisering fra etanol-petroleumeter hadde et smp. av 117-118°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en anti-malaria-aktiv forbindelse av formelen (I):



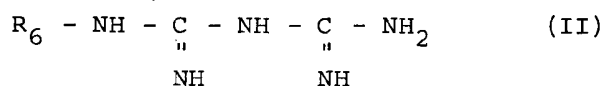
hvor

R_1 er en cykloheksyl-, fenyl- eller naftylgruppe som eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 halogenatomer, 1 eller 2 nitro- eller metylgrupper, en trifluormetyl-, benzyl-, metoksy-, etyl- eller propylgruppe eller en usubstituert tetrahydronaftyl- eller butyl-, propenyl- eller 2,3-diklorpropylgruppe,

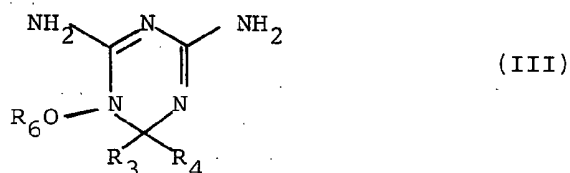
R_2 er en mettet, toverdig, ikke-forgrenet alifatisk gruppe med 1-10 karbonatomer, en $-CH=CH-CH_2-$ eller $-CHCl-CHCl-CH_2-$ gruppe,

R_3 og R_4 er begge metylgrupper eller danner sammen med karbonatomet som de er knyttet til, en cykloheksyl- eller metyl-substituert cykloheksylring,

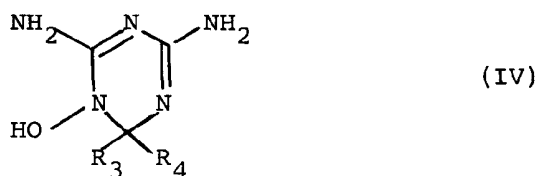
X er et oksygen- eller svovelatom eller en gruppe NR_5 ,
 hvor R_5 er H eller en metyl- eller etylgruppe,
 og salter og acetylderivater av disse,
 k a r a k t e r i s e r t ved at i nærvær av en syre omsettes
 et substituert diguanid av den generelle formel:



hvor R_6 er $\text{R}_1\text{XR}_2\text{O}-$, hvorved man fremstiller forbindelsen av formel
 (I) direkte, eller R_6 er en slik gruppe at det resulterende triazin
 av formel (III)



når det utsettes for hydrogenering, omdannes til et hydroksytriazin
 av formelen



som deretter alkyleres ved omsetning med en forbindelse $\text{R}_1\text{XR}_2\text{Z}$,
 hvor Z er en gruppe som lett erstattes ved nukleofil forskyvning,
 slik at man får forbindelsen av formel (I), og eventuelt dannelsen
 av et salt ved omsetning med minst én mol-ekvivalent av en syre,
 og eventuelt dannelsen av et acetylderivat ved omsetning med et ace-
 tyleringsmiddel.

(56) Anførte publikasjoner:

Britisk patent nr. 831252, 945159, 945160
 Svensk utl. skrift nr. 301479
 U.S. patent nr. 3150133