



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1055331** **A**

(51) **C 07 D 253/06//A 61 K 31/53**

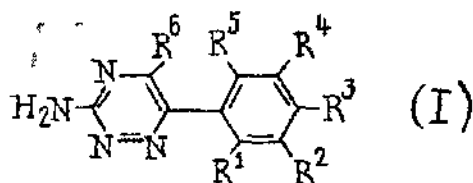
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

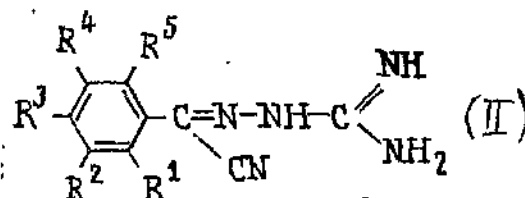
ГПФК

- (21) 2932704/23-04
(22) 02.06.80
(31) 7919257
(32) 01.06.79
(33) Великобритания
(46) 15.11.83. Бюл. № 42
(72) Мартин Джордж Бакстер,
Альберт Реджинальд-Элфик, Алистер
Айнсли Миллер (Великобритания)
(71) Дзе Велкам Фаундейшн Лимитед
(Великобритания)
(53) 547.873.07(088.8)
(56) 1. R.W.A. Rees et al. "Antima-
larial activities of Some 3,5-Diamino-
-as-triazine Derivatives" J. Med.
Chem. 1972, 15, N 8, p. 859.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
3,5-ДИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗИНА ИЛИ ИХ
КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
(57) 1. Способ получения производных
3,5-диамино-1,2,4-триазины общей
формулы



где R^1 - хлор, бром, иод, метил или
трифторметил;
 R^2 - водород или хлор,
или R^1 и R^2 вместе образуют группу
-CH=CH-CH=CH-;
 R^3 - водород или бром;
 R^4 - водород, хлор или бром;

R^5 - водород, метил или фтор;
 R^6 - amino-, ацетиламино- или
диметиламинометиленаминогруппа,,
при условии, что не более чем два за-
местителя из числа R^2 - R^5 отличны
от водорода и что не все заместители
из числа R^2 - R^5 являются водородом,
если R^1 является хлором,
или их кислотно-аддитивных солей,
от л и ч а ю щ и й с я тем, что
соединение общей формулы



где R^1 и R^2 имеют указанные значения,
нагревают при 50-100°C в инертном
растворителе, в котором растворимы
реагенты, с последующим выделением
целевого продукта в виде основания
или кислотно-аддитивной соли, или
ацилированием для получения соедине-
ния I,
где R^6 - ацетиламиногруппа, или ди-
метиламинометилированием для получе-
ния соединения I, где R^6 - диметил-
аминометиленаминогруппа, и выделением
целевого продукта в виде основания
или кислотно-аддитивной соли.

2. Способ по п. 1, от л и ч а ю-
щ и й с я тем, что процесс проводят
в присутствии основания в C_1 - C_4 -ал-
каноле.

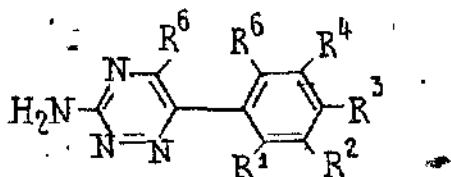
(19) **SU** (11) **1055331** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных 3,5-диамино-1,2,4-триазина, обладающих антиконвульсивными и противоэпилептическими свойствами, которые могут найти применение в медицине.

Известна реакция циклизации амидиногидразонов в производные 3,5-диамино-1,2,4-триазина [1].

Цель изобретения - способ получения новых производных 3,5-диамино-1,2,4-триазина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения производных 3,5-диамино-1,2,4-триазина общей формулы I



где R¹ - хлор, бром, иод, метил или трифторметил;

R² - водород или хлор, или R⁴ и R² вместе образуют группу -CH=CH-CH=CH-;

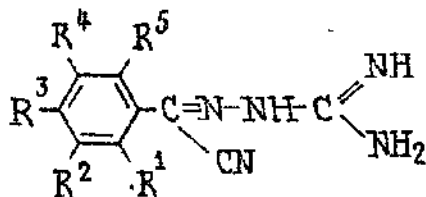
R³ - водород или бром;

R⁴ - водород, хлор или бром;

R⁵ - водород, метил или фтор;

R⁶ - amino-, ацетиламино- или

диметиламинометиленамино-группа, при условии, что не более чем два заместителя из числа R²-R⁵ отличны от водорода, и что не все заместители из числа R²-R⁵ являются водородом, если R¹ является хлором, или их кислотно-аддитивных солей, заключающимся в том, что соединение общей формулы II



где R¹-R⁵ имеют указанные значения, нагревают при 50-100°C в инертном растворителе, в котором растворимы реагенты, с последующим выделением целевого продукта в виде основания или кислотно-аддитивной соли, или ацилированием для получения соединения I, где R⁶ - ацетиламиногруппа, или диметиламинометилированием для получения соединения I, где R⁶ - диметиламинометиленаминогруппа, и выделени-

ем целевого продукта в виде основания или кислотно-аддитивной соли.

Способ предпочтительно осуществляют в присутствии основания в C₁-C₄-алканоле.

В качестве кислотно-аддитивных солей соединений I приемлемы соли соляной, серной, лимонной, винной, фосфорной, молочной, пировиноградной, уксусной, янтарной, щавелевой, фумаровой, малеиновой, ацетоуксусной кислот, метансульфокислоты, п-толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты.

Данные примеры иллюстрируют синтез целевых соединений и антиконвульсивные свойства.

Пример 1. Получение 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина.

2,3-Дихлорбензойная кислота.

Раствор 2,3-дихлориодбензола (37,3 г, 0,14 M) в высушенном натрием простом эфире (300 мл) по каплям добавляют к магниевой стружке (3,65 г, 0,15 г атм) и кристаллам иода при нагревании, таким образом, чтобы получить реактив Гриньяра.

Смесь перемешивают и кипятят в течение 2 ч, затем охлаждают и добавляют по каплям в атмосфере азота в перемешиваемую смесь высушенного металлическим натрием простого эфира (250 мл) и твердой двуокиси углерода (~100 г).

Смесь перемешивают в течение 2 ч, выдерживают в течение ночи с тем, чтобы она нагрелась до комнатной температуры, затем обрабатывают льдом (~150 г) и 2 N соляной кислотой (75 мл), смесь экстрагируют простым эфиром (200, 100 и 50 мл). Объединенные эфирные экстракты промывают водой (2 x 40 мл), затем экстрагируют 2N водным раствором гидрата окиси натрия (100, 50 и 50 мл). Эти щелочные растворы объединяют, перемешивают с активированным углем (3 г) в течение 10 мин, фильтруют и охлажденный фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой (25 мл) при 10°C. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой (2 x 20 мл) и сушат в вакууме. Выход 20,76 г (77,6%), т.пл. 167-169°C.

2,3-Дихлорбензоилхлорид.

Смесь 2,3-дихлорбензойной кислоты (39,4 г 0,2 M) и тионил хлорида (100 мл) нагревают до температуры кипения, а затем кипятят в течение 2,5 ч.

После охлаждения раствор упаривают в вакууме и перегоняют в атмосфере азота. Выход 35,5 г (85%), т. кип. 146-148°C (300 мм от.ст.)

2,3-Дихлорбензоилцианид.

Смесь одновалентной цианистой меди (36,9 г, 0,41 М), иодида калия (68,5 г, 0,41 М) и ксилола (400 мл) кипятят в атмосфере азота с насадкой Дина-Старка в течение 24 ч до полного отделения воды.

Раствор 2,3-дихлорбензоил хлорида (35,5 г, 0,17 М) в высушенном металлическим натрием ксилоле (130 мл) добавляют по каплям в приготовленную выше смесь сухого цианида меди и ксилола. Полученную смесь перемешивают и нагревают до температуры кипения, а затем кипятят в течение 72 ч. Охлажденную смесь фильтруют и твердое вещество тщательно промывают сухим ксилолом (200 мл). Фильтрат и промывочные растворы объединяют и выпаривают в вакууме, получают масло. Выход 32 г (94%).

3,5-Диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин

Раствор 2,3-дихлорбензоил цианида (32 г, 0,16 М) в диметилсульфоксиде (80 мл) добавляют по каплям в перемешиваемую суспензию бикарбоната аминогуанидина (81,67 г, 0,6 М), которую предварительно обрабатывают 8N раствором азотной кислоты (400 мл) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 3 ч, затем выдерживают при комнатной температуре 7 дней. Охлажденную смесь при перемешивании подделачивают 0,88N водным раствором аммиака (400 мл) при 20°C, затем перемешивают при охлаждении льдом в течение 30 мин, фильтруют и полученное твердое вещество тщательно промывают водой и сушат в вакууме. Это вещество добавляют в 10%-ный раствор гидроксида калия в метаноле (400 мл) и раствор кипятят в течение 1,5 ч.

После охлаждения раствор упаривают в вакууме, обрабатывают ледяной водой (800 мл), затем перемешивают в течение 30 мин и фильтруют. Остаток с фильтра сушат и перекристаллизовывают из изопропанола, получают 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин. Выход 6,8 г (15,6%), т. пл. 216-218°C.

Пример 2. Аналогично примеру 1 получают соединения, приведенные в табл. 1 и 2

Т а б л и ц а 1

R	Т.пл. (не откорр.), °C	Выход, % (в расчете на кислоту)
---	------------------------	------------------------------------

H	215-216	7,5
2-Me	131-134	0,3
3-Cl	285-286	1,0

Т а б л и ц а 2

Заместители в фенильном ядре	Т.пл. (не откорр.), °C	Выход, % (в расчете на кислоту)
------------------------------	------------------------	------------------------------------

2,5-Cl ₂	228-230	2
2-Cl, 4-Br	223-225	6
2-Cl, 5-Br	238-240	2
2-CF ₃	177-178	0,4
2-Cl, 6-	226-228	14,5
2-Me	181-183	25
2-Br	204-207	34
2-I	219-222	7
2-Br, 5-Cl	255-256	1,2

Пример 3. Получение 3,5-диамино-6-(2,3,5-трихлорфенил)-1,2,4-триазина.

2,3,2-Трихлорбензойная кислота.

Порошкообразный нитрит натрия (37 г 0,54 М) добавляют порциями к концентрированной серной кислоте (270 мл) при перемешивании в атмосфере азота при температуре не выше 70°C. 3-амино-2,5-дихлорбензойную кислоту (100 г, 0,54 М) растворяют в горячей ледяной уксусной кислоте (1200 мл), полученный раствор быстро охлаждают до комнатной температуры и добавляют по каплям в упомянутую перемешиваемую и охлаждаемую смесь азотной кислоты так, чтобы температура внутри смеси не поднималась выше 30°C. Раствор, образующийся после добавления, выдерживают

ся при комнатной температуре в течение 2 ч, затем его медленно добавляют в перемешиваемый раствор хлорида одновалентной меди (97,0 г, 0,97 М) в концентрированной соляной кислоте (970 мл). Полученную смесь перемешивают до тех пор, пока не прекратится выделение азота, а затем выдерживают в течение ночи. Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме. Выход 90,1 г (89%), т.пл. 164-165°C.

2,3,5-Трихлорбензоилхлорид.

Смесь 2,3,5-трихлорбензойной кислоты (90,0 г, 0,4 М) и диметилформамида (1 мл) в тионилхлориде (200 мл) нагревают до температуры кипения и кипятят 2 ч. Охлажденный раствор упаривают в вакууме, остаток перегоняют в атмосфере азота. Выход 89,2 г (90%), т.кип. 158-160°C (30 мм рт.ст.).

2,3,5-Трихлорбензоилцианид.

Смесь цианида одновалентной меди (89 г, 0,9 М), иодида калия (150,5 г, 25 0,9 М) и ксилола (800 мл) кипятят в атмосфере азота с использованием насадки Дина-Старка в течение 24 ч.

Раствор 2,3,5-трихлорбензоилхлорида (89 г, 0,36 М) в высушенном натрием ксилоле (100 мл) добавляют в упомянутую суспензию. Полученную смесь перемешивают и кипятят 72 ч. Охлажденную смесь фильтруют и твердое вещество тщательно промывают высушенным натрием ксилолом (200 мл). Фильтрат и промывочные растворы объединяют и упаривают в вакууме, получают масло. Выход 76 г (96%).

3,5-Диамино-6-(2,3,5-трихлорфенил)-1,2,4-триазин.

Раствор 2,3,5-трихлорбензоилцианида (38,5 г, 0,16 М) в диметилсульфоксиде (80 мл) добавляют по каплям в перемешиваемую суспензию бикарбоната аминогуанидина (65,76 г, 0,32 М), которая предварительно обрабатывается 8N водным раствором азотной кислоты (560 мл). Смесь перемешивают 3 ч и затем выдерживают при комнатной температуре 21 ч. Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают водой (2 x 100 мл) и сушат в вакууме. Суспензию высушенного твердого вещества в 10%-ном растворе гидрата окиси калия в метаноле (320 мл) кипятят в течение 1 ч, смесь охлаждают и упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают смесью лед-вода (200 мл), полученное

твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат в вакууме. Этот продукт очищают на колонке с силикагелем (25 мм диаметр, 200 г силикагеля МФС) с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/метанол/уксусная кислота (90:2,5:2,5). Фракции с 50 по 80 (900 капель на фракцию) собирают, объединяют и упаривают в вакууме. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из изопропанола, получают 3,5-диамино-6-(2,3,5-трихлорфенил)-1,2,4-триазин. Выход 0,77 г (1,6%), т.пл. 232-235°C.

Пример 4. Получение 5-ацетида-3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина.

Раствор 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина (2 г, 8 мм) и уксусного ангидрида (10 мл) в уксусной кислоте (20 мл) перемешивают и кипятят 2 ч. Раствор затем охлаждают и упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают водным раствором 0,88% аммиака (100 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. Твердое вещество отделяют фильтрацией, сушат, затем перекристаллизовывают из изопропанола, получают 5-ацетида-3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин. Выход 1,0 г (42%), т.пл. 250-252°C.

Пример 5. Получение 3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-5-диметиламино-метиленамино-1,2,4-триазин оксалата.

Диметилацеталь диметилформамида (1 мл) добавляют по каплям к перемешиваемой смеси 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина (1 г, 4 мм) в сухом диметилформамиде (20 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивают и нагревают при 120°C 2 ч, полученный в результате раствор охлаждают и упаривают в вакууме. Полученное масло промывают водой (20 мл), затем растворяют в растворе щавелевой кислоты (1 г) в метаноле (20 мл). При добавлении простого эфира (100 мл) выпадает масло, которое медленно кристаллизуется. Полученную кристаллическую массу перекристаллизовывают из водного изопропанола, получают 3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-5-диметиламино-метиленамино-1,2,4-триазин оксалат. Выход 0,19 г (14%), т.пл. 172-175°C (разл.).

Пример 6. Получение 2,3-дихлорфенил-2-(гуанидинилимино)-ацетонитрила.

Концентрированную серную кислоту (300 мл) добавляют в воду (300 мл), охлаждают до 20°C. Добавляют аминогуанидинбикарбонат (60 г, 0,44 моль) с последующим добавлением раствора 2,3-дихлорбензоилцианида (50 г, 0,25 моль) в ацетонитриле (200 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней, затем подщелачивают добавлением концентрированного раствора аммиака (750 мл) при 10-20°C (с охлаждением). После перемешивания в течение следующих 20 мин твердое вещество отфильтровывают, промывают водой (1500 мл) при 60°C, затем сушат при 50°C в вакууме, получают желтое твердое вещество 143,7 г (68%), т.пл. 172-173°C.

Пример 7. Получение 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина.

А. Смесь 2,3-дихлорфенил-2-(гуанидинилимино)ацетонитрила (5,0 г, 0,02 моль), н.пропанола (46 мл) и активированного угля (1,0 г) перемешивают, кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Горячий раствор фильтруют, оставляют стоять при 5°C в течение ночи, продукт отфильтровывают, затем сушат при 100°C/5 мм рт.ст., получают белое твердое вещество 2,8 г (56%), т.пл. 216-218°C.

В. Раствор 2,3-дихлорфенил-2-(гуанидинилимино)ацетонитрила (5,0 г, 0,02 моль) в смеси н.пропанола (30 мл) и воды (7,5 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ~1 ч. Добавляют активированный уголь (1,2 г), и после перемешивания в течение дополнительных 5 мин горячий раствор фильтруют и оставляют стоять при 5°C в течение 3 ч. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси н.пропанола (20 мл) и воды (5 мл). Твердое вещество отфильтровывают и сушат при 100°C/5 мм рт.ст., получают белое твердое вещество 2,6 г (52%), т.пл. 216-218°C.

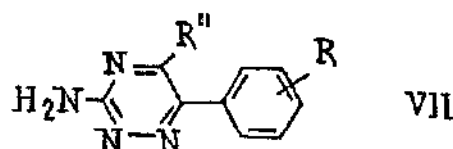
С. Концентрированную серную кислоту (600 мл) добавляют в воду (600 мл) и раствор охлаждают до 20°C. К раствору добавляют бикарбонат аминогуанидина (120 г, 0,88 моль) с последующим добавлением раствора 2,3-дихлорбензоилцианида (100,0 г, 0,5 моль) в ацетонитриле (400 мл). После перемешивания при комнатной температуре в те-

чение 3 дней реакционную смесь подщелачивают добавлением концентрированного раствора аммиака (1500 мл) при 10-20°C, кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 2,5 ч, и растворитель удаляют путем отгонки вплоть до температуры дистиллята 85°C. После перемешивания в течение ночи твердое вещество отфильтровывают, промывают водой (500 мл) при 80°C и сушат при 80°C в вакууме, получают неочищенный продукт (103,6 г, 81%).

Вещество кристаллизуют из н.пропанола, а затем из метанола получают чистый продукт с т.пл. 216-218°C (37,5 г, 29%).

Фармакологическая активность соединений, получаемых по предлагаемому способу, представлена в табл. 3, 4 и 5.

Таблица 3



УИ, R	УИ, R''	ED ₅₀ мыши, мг/кг
2,3-Cl	NH ₂	2,4
2,5-Cl	NH ₂	3,3
2-Me	NH ₂	15,0
2-Cl, 4-Br	NH ₂	12,8
2-Cl, 5-Br	NH ₂	6,0
2-CF	NH ₂	20,0
2-Cl, 6-F	NH ₂	12,2
2,3,5-Cl	NH ₂	0,65
2-Br	NH ₂	8,5
2-I	NH ₂	11,8
2-Br, 5-Cl	NH ₂	4,6
2,3-Cl	NHCOCH ₃	5
2,3-Cl	N=CHNMe ₂	5

Т а б л и ц а 4

УП,	ED ₅₀ , мыши, мг/кг
H	2,9
2-Me	16,5
3-Cl	6,5

Т а б л и ц а 5

УП, R	R''	Мыши	Крысы
2,3-Cl ₂	NH ₂	250	640
2,5-Cl ₂	NH ₂	708	640

Противоconvульсивная активность определялась при помощи стандартного испытания максимальным электротоком.

5

Показатели LD₅₀ (выраженные в мг/кг) 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина и 3,5-диамино-6-(2,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазина определяют на мышах и крысах. LD₅₀ определяется в дозе, при которой 50% животных остаются в живых в течение 10 дней после применения соединения.

10

Составитель А. Орлов

Редактор А. Долинич Техред Т. Маточка Корректор Г. Огар
Заказ 9135/60 Тираж 418 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4