

P.- 22.889  
A 63.043 Bl.  
Case 18600/19191  
- L H (L J R)



277976

30 AGO 1962

277976

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 5 de Junio de 1962, con el No 277.976

en

ESPAÑA

por VEINTE años

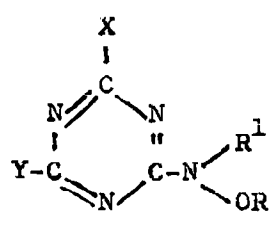
a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Berdan Avenue, Township of Wayne, Nueva Jersey, E. U. A.

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS N-(MONOOXI)AMINO-TRIAZINA "

Este invento se refiere a la provisión de nuevos compuestos de N-(monooxi) aminotriazina de la fórmula general:

5



... I

( y tiene por objeto la provisión de dichos nuevos compuestos) donde X e Y son iguales o diferentes y representan

10



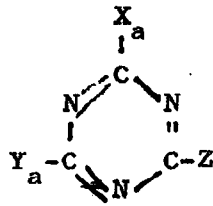
30

tan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo bajo, o los gru-  
pos  $-C(\text{halógeno})_2 R_a$ , (donde  $R_a$  es halógeno, alcohilo bajo o alcoholo bajo halogenado), fenilalcoholo (bajo),  
alcoxi bajo, alcohol (bajo)-mercapto, fenilo, alcoxi(bajo)  
-alcoxi, alcoxi(bajo)-alcoholo, halógeno, mercapto, hidroxi, feroxi, feniltio, amino, grupos amino sustituidos, o  
 $-N \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow OH \end{matrix}$ ; y R es uno cualquiera de los grupos alcoholo bajo, cicloalcoholo de 3 a 7 carbonos, hidroxialcoholo (bajo), fenilo, fenil-alcoholo (bajo), alquenilo bajo o propargilo, y los radicales  $R^1$  son individualmente hidrógeno, o R; y donde los radicales fenilo, cuando están presentes, pueden estar sustituidos por halógeno, alcoxi bajo, alcoholo bajo o trifluorometilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de triazina de fórmula I, cuando X y/o Y son amino o amino sustituido, pueden ser, por ejemplo  $N \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^1 \end{matrix}$ , piperidino, pirrolidino, tetrahidrooxazino, piperazino o 4-R-piperazino.- Análogamente, el presente invento tiene por objeto las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tal como HCl, HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y HClO<sub>4</sub>, y ácidos orgánicos tales como acético, tolueno-sulfónico, y fórmico; o las sales de metal alcalino o alcalinotérreo.

De acuerdo con éste invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I caracterizado por

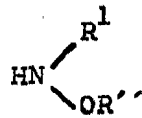
(a) condensar un derivado de triazina de la fórmula

277976



...II

5 donde Z es un grupo desplazable y donde  $X_a$  y/o  $Y_a$  son Z o son X e Y como se ha definido antes, con una monooxi amina de la fórmula



10

...III

donde  $R^1$  tiene la misma significación dada arriba y  $R''$  es un átomo de hidrógeno o R como se ha definido arriba.

(b) y realizar una o más de las operaciones siguientes:

15

(1) cuando  $X_a$  y/o  $Y_a$  son distintos de X e Y, convertir estos grupos en X e Y.

(2) cuando  $R''$  es un átomo de hidrógeno, alcoholar para convertir  $R''$  en R.

20

(3) si se desea, cuando  $R^1$  es hidrógeno, convertir en un grupo R según se ha definido arriba.

(4) si se desea, obtener una sal farmacéuticamente aceptable.

25

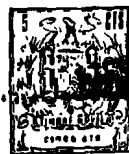
En este procedimiento, el grupo desplazable Z es preferiblemente un átomo de halógeno; un grupo mercapto, un alcohol(bajo)-mercapto; un arilmercapto; un alcoxi bajo; un ariloxi; el grupo  $-C(\text{halogeno})_2R_a$ , donde  $R_a$  es halógeno, alcoholo bajo o alcoholo bajo halogenado; amino; dialcoholamino; o trimetilamino.

30

Pueden prepararse compuestos particularmente de la fórmula I haciendo reaccionar una halo-s-tria

277976





lino-4-cloro-6-dietilamino-s-triazina, 2-metil-4-bencil-  
 -6-clorotriazina, 2-metoxi-4-fenil-6-clorotriazina, 2-  
 etoximetoxi-4-etoximetil-6-bromo-triazina, 2-metilmercap  
 to-4-fenetil-6-clorotriazina, 2-hidroxi-4-feniltio-6-clo  
 5 rotriazina, 2-pirrolidino-4,6-diclorotriazina, 2-pipera-  
 zino-4-dietilamino-6-clorotriazina, 2-morfolino-4-metil-  
 amino-6-clorotriazina y 2-(4-metilpiperazino)-4-metoxi-  
 -6-clorotriazina.

Las oxiaminas incluyen hidroxilamina y -  
 10 sus derivados N-sustituídos, tal como N-metilhidroxilami-  
 na, N-etilhidroxilamina, N-(2-metilfenil) hidroxilamina,  
N-(3-cloro-2-metilfenil)hidroxilamina, alcoxiaminas, tal  
 como metoxiamina, etoxiamina, ciclopropoxiamina, butoxia-  
 mina, ciclohexoxiamina, aliloxamina, propargiloxiamina,-  
 15 aral:oxiaminas tal como benciloxiamina e hidroxialcoxia-  
 minas, tal como hidroxietoxiamina.

En la reacción de una halo-s-triazina --  
 con una oxiamina, es necesario que por lo menos un haló-  
 geno de la halo-s-triazina esté reemplazado por un grupo  
 20 oxiamino.- Al mismo tiempo, uno o más halógenos adicio-  
 nales de la halo-s-triazina pueden estar reemplazados --  
 por un grupo hidroxil.- Los procedimientos siguientes de  
 realización de la reacción se dan como ejemplos de méto-  
 dos posibles.

En el caso de que todos los halógenos del  
 25 anillo triazina han de ser reemplazados, el método prefe-  
 rido consiste en añadir la halo-s-triazina sobre una so-  
 lución acuosa fría (a 0-5° C., aproximadamente) de un ex-  
 ceso (p.ej: unos 2 moles o más/mol de triazina) de la --  
 30 oxiamina y calentar la mezcla de reacción gradualmente -



para efectuar la reacción.- Es conveniente disolver la oxiamina como hidrocioruro u otra sal, en agua, y añadir una cantidad equimolar de álcali, tal como hidróxido sódico, para liberar la oxiamina.- Luego se añade sobre la solución acuosa de oxiamina una solución de la halo-s-triazina en un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como un disolvente oxigenado, p.ej: dioxano, 1,2-dimetoxietano, y éter dimetílico de dietilenoglicol.- Cuando la cantidad de oxiamina empleada no es suficiente para reemplazar todos los halógenos del material de partida triamina, el producto resultante será una halo-oxiamino-s-triazina.- Esta última puede usarse como tal o hacerse reaccionar nuevamente con una amina (p.ej: etilamina, etanclamina, ciclopropilamina, ciclohexilamina, fenilendiamina, etc), un fenol (p. ej: fenol o cresol) o un mercaptano (p.ej: fenilmercaptano) bajo condiciones alcalinas para efectuar una nueva sustitución de los grupos halógeno restantes en el anillo triazina.- Como es natural, la amplitud de la sustitución dependerá de la relación molar de la s-triazina a la amina, fenol o mercaptano.

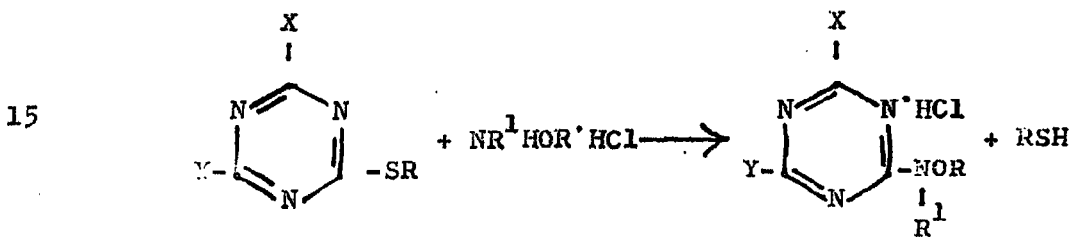
La reacción de reemplazamiento puede modificarse de varias maneras sin apartarse, no obstante, del marco de los principios arriba expuestos.- Entre las modificaciones posibles figuran (1) la adición de álcali acuoso (p.ej: hidróxido sódico) sobre una mezcla de la halo-s-triazina e hidrocioruro de oxiamina en un éter u otro disolvente inerte, (2) la reacción de una halo-s-triazina y una oxiamina en solución alcohólica, (3) la adición de una solución de la oxiamina en dioxano sobre una papilla de la halo-s-triazina en agua,

277976

30 

adición de un álcali acuoso, (4) la adición de pequeñas cantidades de agua sobre una mezcla de una halo-s-triazina, sal de oxiamina y un álcali en un medio de agua-éter. Análogamente, en lugar de hacer reaccionar una halo-triazina para reemplazar los halo-grupos, pueden emplearse mercaptotriazinas y, en este caso, se reemplazará el grupo mercapto.

El procedimiento de este invento incluye un método de condensación para la preparación de los compuestos de la fórmula I por reacción de una mercapto-s-triazina, R-S-triazina con  $\text{RONHR}^1 \cdot \text{HCl}$  donde R y  $\text{R}^1$  son H, alcohol o arilo.




Si R es un átomo de hidrógeno, será necesaria una alcoholación.

20 Son materiales de partida preferidos las mercapto o alcohol (bajo)-mercapto-s-triazinas, tal como 2,4-diamino-6-mercapto-s-triazina, tris(metilmercapto)-s-triazina, 2-dietilamino-4,6-bis(metilmercapto)-s-triazina, 2-amino-4-mercapto-6-metil-s-triazina.

25 Las oxiaminas preferidas serían los haluros (cloruro, bromuro) o sulfatos de hidroxilamina y sus derivados O-sustituídos, tal como metoxiamina, etoxiamina, benciloxiamina.

30 Los productos resultantes de estos materiales de partida preferidos serían 2,4-diamino-6-metoxiami

277076

36 750 

no-s-triazina, 2,4,6-tris(metoxiamino)-s-triazina, 2-die-  
 7 tilamino-4,6-bis-(metoxiamino)-s-triazina, 2-amino-4-me-  
 til-6-metoxiamino-s-triazina.

5 Las reacciones deben efectuarse en un di  
 solvente adecuado que no puede el mismo ser aminado, tal  
 como, por ejemplo, etanol, Cellosolve, dioxano y piridi-  
 na.- Los límites de temperatura son de 30 a 150° C.; --  
 siendo los preferidos entre 60 y 115° C.- Como catalizado  
 res son útiles los ácidos tales como clorhídrico, sulfú-  
 10 rico, acético y p-tolueno- sulfónico.

Igualmente de acuerdo con este invento -  
 se proporciona un procedimiento para la preparación de -  
 los compuestos de la fórmula I, caracterizado por

15 (a) ciclizar un derivado de N-monooxipseudourea de  
 la fórmula:

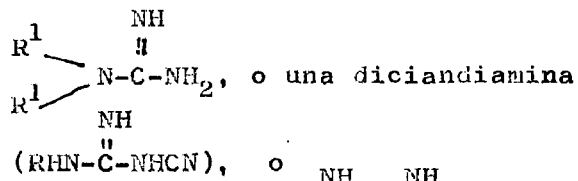


donde

- 20 (1) M puede ser  $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ NH \end{array}$  Calcohilo y la cicla-  
 ción puede efectuarse con el compues-  
 to de fórmula IV solo o en presencia  
 de  $\begin{array}{c} -R-C- \\ | \\ NH \end{array}$  Calcohil-(arilo o aralcohi-  
 25 lo) o  $\begin{array}{c} NH \\ | \\ R-C-NH_2 \end{array}$
- (2) M puede ser un grupo -CN y la cicli-  
 zación puede efectuarse con el com-  
 puesto de fórmula IV solo o en pre-  
 30 sencia de un nitrilo  $R^1CN$ , una gua-  
 nidina

277910

30 APR 1962



5

(3) M puede ser  $-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{NHR}$  y la ciclización se efectúa en presencia de un grupo capaz de proporcionar el radical  $\text{R}^1$  es un átomo de hidrógeno o R

10

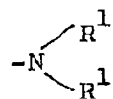
(4) M puede ser  $-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{Alcohol}$  (arilo o aralcoholo) o  $-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{halógeno}$  (y  $\text{R}^1$  no es hidrógeno) y la ciclización se efectúa en presencia de biguanida o biguanida sustituida

15

(b) y luego, si se desea, realizar una o más de las operaciones siguientes

20

(1) cuando el producto de la operación (a) tiene X y/o Y como  $\text{NH}_2$ , convertirlo en



donde un  $\text{R}^1$ , por lo menos, es un radical distinto de hidrógeno y es R

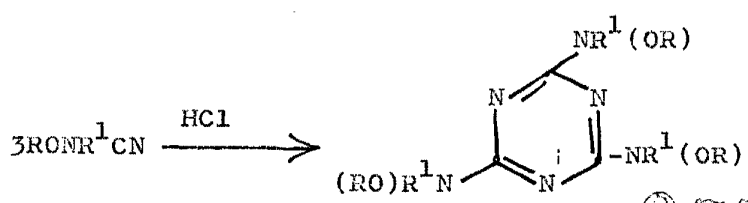
25

(2) formar las sales del mismo donde  $\text{R}$  tiene la misma significación definida anteriormente.

Estos procedimientos de ciclización incluyen los siguientes pasos:

1. Trimerización de alcoxi-cianamidas

30



277876

30

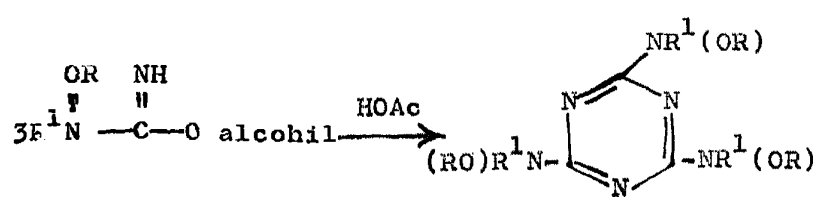
Como existe la probabilidad de que se --  
 formen productos indeseables a partir de RONHCN, los ma-  
 teriales de partida preferidos serían RONR<sup>1</sup>CN donde R y  
 R<sup>1</sup> son alcohol bajo, tal como N-metil-N-metoxi-cianami-  
 5 da; N-etil-N-benciloxi-cianamida; y N-etil-N-etoxi-ciana-  
 mida .- Los productos correspondientes son 2,4,6-tris  
 (N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina; 2,4,6-tris(N-etil-N-  
 benciloxiamino)-s-triazina; 2,4,6-tris(N-etil-N-etoxiami-  
 no)-s-triazina.- Cuando la alcoxicianamida es del tipo  
 10 RONHCN, lo mejor es incluir una alcoxicianamida volumino-  
 sa tal como t-butoxicianamida, que da 2,4,6-tris(t-buto-  
 xiamino)-s-triazina.

Si los materiales de partida son por sí  
 mismos líquidos, no se necesita disolvente; si no es así,  
 15 pueden usarse disolventes apróticos, anhidros, preferible-  
 mente éteres tales como éter dietílico, dioxano, 1,2-di-  
 metoxietano, etc;.

La temperatura de la reacción está com-  
 prendida entre los límites de 0 y 150°C., siendo los pre-  
 20 feridos de 0 a 30°C.

La reacción se realiza preferiblemente -  
 bajo condiciones catalíticas ácidas fuertes, p.ej: HCl -  
 anhidro, ácido sulfúrico, ácido p-tolueno-sulfónico.

25 2. Trimerización de N-alcohol-N-alcoxi-  
-2-alcohol pseudoureas



30

277976



También aquí aumentan las probabilidades de una reacción indeseable cuando hay hidrógeno libre sobre el nitrógeno alcóxido.- Por consiguiente, los materiales de partida preferidos serían los compuestos del tipo

5 RO-NR'-C(NH)OEt, tal como N-metil-N-metoxi-2-metil pseudourea, N-metil-N-butoxi-2-etil pseudourea, N-bencil-N-etoxi-2-metil pseudourea.- Estos compuestos, por ciclización, dan 2,4,6-tris(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina; 2,4,6-tris(N-metil-N-butoxiamino)-s-triazina; 2,4,6, tris

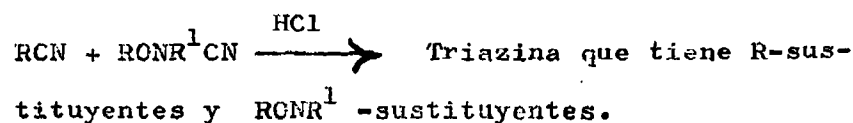
10 (N-bencil-N-etoxiamino)-s-triazina.

También en este caso puede prescindirse del disolvente, si los compuestos son líquidos.- De no ser así, servirán los alcoholes bajos tal como metanol o etanol.

15 Los límites de temperatura preferidos para la reacción son entre 25 y 80° C.

Como catalizadores se prefieren ácidos - tales como acético, clorhídrico, oxálico, fosfórico, etc.

20 3. Co-trimerización de alcoxicianamidas y nitrilos



Las alcoxi-cianamidas preferidas serían las indicadas en el párrafo C-1 anterior.

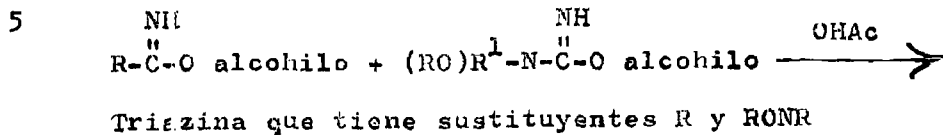
25 Nitrilos preferidos: Per-halo nitrilos tal como trifluoroacetónitrilo, tricloroacetónitrilo; -cloruro de cianógeno y acetónitrilo.

Los productos de estos materiales de partida preferidos son 2,4-bis(triclorometil)-6-(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina; 2,4-bis(trifluorometil)-6-(N-etil-N-etoxiamino)-s-triazina; 2,4-dicloro-6-(N-metoxi-

30

-N-metilamino)s-triazina.

4. Co-trimerización de N-alcohol-N-alcoxi-2-  
-alcohol pseudoureas con varios imidatos

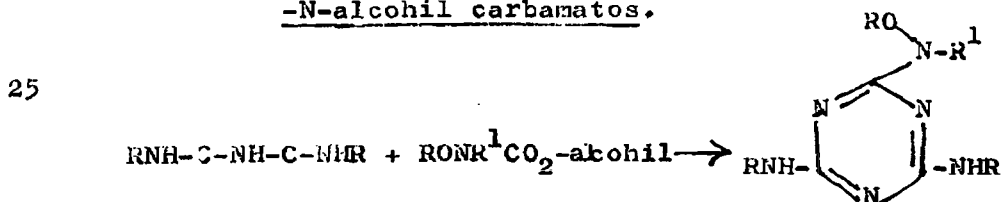


Como materiales de partida se prefieren las N-alcoxi-N-alcohol-2-alcohol pseudoureas, según se ha indicado en el Nº 2 arriba.- Son convenientes los siguientes imidatos: metilacetimidato, metilbencimidato, metiltricloroacetimidato, y alfa-cloroacetimidato.- Son productos preferidos: 2,4-dimetil-6-(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina, 2,4-difenil-6-N-etoxi-N-amino)-s-triazina, 2,4-bis(triclorometil)-6-(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina, etc. (dependiendo, como es natural, de las relaciones de material de partida).

Otras variables de reacción serían las mismas que en el nº 2 anterior.


Estos procedimientos de ciclización incluyen procedimiento de cierre de anillo como sigue:

1. Cierre de anillo de biguanidas y N-alcoxi-N-alcohol carbamatos.



Como materiales de partida de biguanida preferidos están las biguanidas: biguanida, fenilbiguanida, metilbiguanida, 1,5-difenilbiguanida, metoxibiguanida, N-metil-N-metoxibiguanida.- Son materiales de partida N-alcoxi-N-alcoholcarbamato preferidos los N-alcoxi-N-alcoholcarbamatos



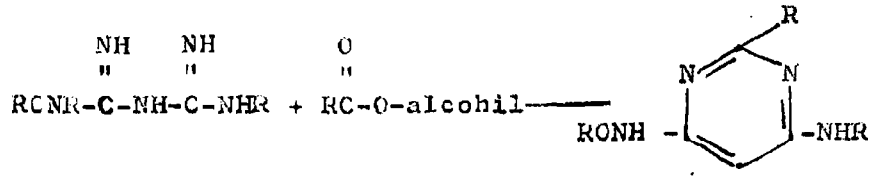
30 

Pueden usarse disolventes hidroxilados \_  
tales como alcoholes bajos, beta-etoxietanol, dioxano, -  
etc.- La reacción puede efectuarse a una temperatura --  
comprendida entre 0°C. y 150°C. (prefiriéndose 60-95°C.)\_

5 Pueden usarse como catalizadores materia  
les básicos como hidróxido sódico, hidróxido potásico, -  
trietilamina y alcóxidos de sodio.

3. Cierre de anillo de una alcoxibiguanida  
con un éster

10



15 Son biguanidas preferidas metoxibiguanida,  
etoxibiguanida, butoxibiguanida, dodeciloxibiguanida,  
N-metil-N-metoxi-biguanida, N-benciloxibiguanida, 1,5-di  
metoxibiguanida, 1-metoxi-5-benciloxi-biguanida.

20 Son ésteres preferidos acetato de etilo,  
trifluoroacetato de etilo, benzoato de metilo, 3,4-diclo  
robenzoato de metilo, cloroacetato de metilo, metil-N-me  
til-N-metoxi carbamato.

25 Son productos de estos materiales de par  
tida preferidos 2-amino-4-metil-6-metoxiamino-s-triazina;  
2-amino-4-etoxiamino-6-trifluorometil-s-triazina; 2,4-bis  
metoxiamino-6-trifluorometil-s-triazina.

30 Pueden usarse disolventes hidroxilados, \_  
tal como alcoholes bajos y alcoxi(bajo)-alcoholes, tal -  
como mono-metiléter de etilenoglicol, pudiendo realizar-  
se la reacción a una temperatura entre 30 y 125°C (prefi-  
riéndose 60-95°C).

277278



Si fueran necesarios catalizadores, se-  
rían de tipo básico; por ejemplo, los alcóxidos de metal  
alcalino, tal como metóxido sódico, propóxido sódico, me-  
tóxido potásico, etc.

5 Los compuestos de este invento son agen-  
tes quelantes para metales pesados, particularmente hie-  
rro.- Por tanto, son útiles como agentes secuestrantes  
o como desactivadores para prevenir el deterioro oxidati-  
vo de aceites minerales y vegetales como consecuencia de  
10 reacciones de oxidación "catalizadas por metal pesado".

Los compuestos de este invento son úti-  
les también como productos farmacéuticos.- Se ha descu-  
bierto que estos compuestos poseen propiedades farmacoló-  
gicas convenientes y son capaces, en particular, de pro-  
ducir un efecto tranquilizante con un mínimo de efectos  
15 secundarios.- La dosificación requerida para producir -  
un efecto tranquilizante sin efectos secundarios tóxicos  
apreciables varía entre aproximadamente 50 miligramos y  
500 miligramos por dosis individual.- El régimen de do-  
sificación puede ajustarse para que proporcione la res-  
20 puesta terapéutica óptima.- Por ejemplo, pueden adminis-  
trarse diariamente varias dosis, o puede reducirse la do-  
sis proporcionadamente como lo exija la situación terapéu-  
tica.

25 Para administración terapéutica, pueden  
mezclarse los nuevos compuestos con excipientes farmacéu-  
ticos y usarse, por ejemplo, en forma de tabletas, gra-  
jeas, cápsulas, supositorios, líquidos que se administra-  
rán en gotas, emulsiones, suspensiones, jarabes, chocola-  
30 te, dulces, goma de mascar, etc.- Tales preparaciones y

277976

30 

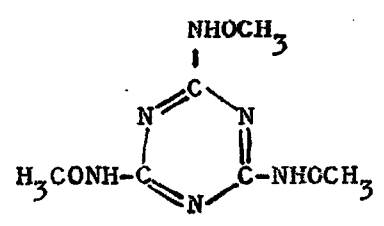
composiciones deben contener por lo menos 0,1% del ingrediente activo.- Como es natural, el porcentaje en las composiciones y preparaciones puede variar y conviene -- que esté comprendido entre, aproximadamente, 2% y, aproximadamente, 60% o más del peso de la unidad.- La cantidad de ingrediente activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación conveniente.- Las composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con el presente invento se preparan de -- tal manera que una forma de dosificación unidad contiene entre, aproximadamente, 1 miligramo y, aproximadamente, 100 miligramos, de los nuevos compuestos.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar con más detalle el presente invento.- Las partes y porcentajes son en peso.

E J E M P L O I

2,4,6,-tris(metoxiamino)-s-triazina

20



25

Una solución de 167 partes (2,4 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina en 200 partes de agua se -- enfría a -10°C., y la solución se neutraliza añadiendo -- gota a gota una solución de 96,0 partes (2,4 moles) de -- hidróxido sódico en 200 partes de agua, mientras se mantiene la temperatura alrededor de -10°C.- Sobre esta solución que está a unos -10°C. se añade gota a gota, a lo

30

277976

largo de un periodo de 0,5 horas, una solución de 36,9 -  
partes (0,2 moles) de cloruro cianúrico en 100 partes de  
dioxano.- La mezcla de reacción resultante se agita a -  
20C., aproximadamente, durante una hora, a 550C., aproxi-  
5 madamente, durante 2 horas, y finalmente, a temperatura  
de reflujo (aproximadamente 910C.) durante 1 hora.- La  
solución de color violeta, de pH 6,0, se enfría a 00C.,  
el precipitado se separa por filtración, se disuelve en  
metanol alcalino que contiene metóxido sódico y se alco-  
10 hila con bromuro de metilo para dar el producto.

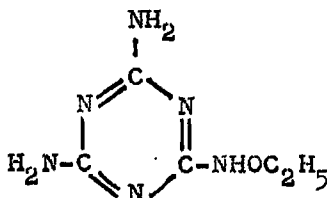
El hidrocloreuro correspondiente se prepa-  
ra fácilmente por tratamiento del producto anterior con  
HCl anhidro.

E J E M P L O 2

15

2,4-Diamino-6-etoxiamino-s-triazina

20



25

30

Sobre una solución de 55,6 partes (0,8 -  
moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 200 partes de  
agua que se ha neutralizado por adición gota a gota de una  
solución de 32,0 partes (0,8 moles) de hidróxido sódico,  
25 en 200 partes de agua, se añaden 29,1 partes (0,2 moles)  
de 2-cloro-4,6-diamino-s-triazina, a -50C, aproximadamen-  
te.- Después de haber calentado la mezcla de reacción a  
550C., aproximadamente durante 3 horas y luego a 1020C.,  
30 aproximadamente, durante 1 hora, se filtra en caliente -

277976

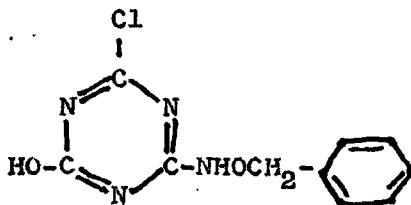


y el filtrado se deja enfriar. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua destilada, se seca al aire y se purifica por cristalización desde agua. Se convierte en el producto final por alcoholación con bromuro de etilo en etanol y etóxido sódico.

E J E M P L O 3

2-cloro-4-hidroxi-6-benciloxiamino-s-triazina

10



Sobre una solución de 18,4 partes (0,1 moles) de cloruro cianúrico en 210 partes de éter a 0°C. se añaden 0,1 moles de hidrocioruro de benciloxiamina y luego gota a gota, a 0°C., aproximadamente, a lo largo de un período de 2 horas, una solución de 8,0 partes (0,2 moles) de hidróxido sódico en 50 partes de agua. Después de agitar a 30°C. aproximadamente, durante 1,5 horas, se evapora a temperatura ambiente la porción etérea de la mezcla de reacción y el residuo se seca en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para dar el producto. El acetato correspondiente se obtiene calentando a reflujo el producto en ácido acético glacial.

25

E J E M P L O 4

2,4-dimetoxi-6-metoxiamino-s-triazina

Una mezcla de 0,2 moles de metoxiamina, 0,1 moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-s-triazina y 90 ml. de

30

277976



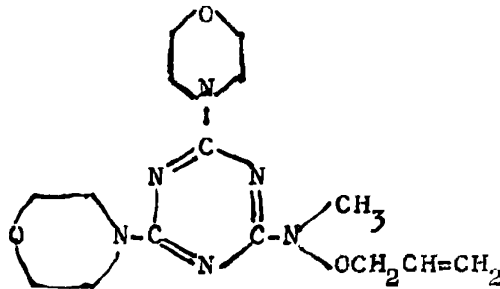
H<sub>2</sub>O se calienta a 50°C. y luego se añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a una velocidad tal que se mantenga la mezcla ligeramente alcalina mientras se calienta gradualmente a 80°C. (se emplea un total de 0,05 moles de carbonato sódico).- La mezcla se calienta a 75-80°C. durante 20 minutos más, se enfría y se filtra.- Se obtienen así 10,3 gr. del material deseado, p.f. 133-135°, después de recristalización de acetona.

E J E M P L O 5

10

2,4-dimorfolino-6-(N-metil-N-aliloxiamino)-s-triazina

15



20

Una solución de 18,4 partes (0,1 moles) de cloruro cianúrico en 50 partes de dioxano se añade a 50°C, aproximadamente, sobre 60 partes de agua de hielo.- Sobre la papilla resultante, se añade gota a gota una solución de 0,1 moles de N-metil-N-aliloxiamina en 25 partes de dioxano a 0°C.- aproximadamente, seguido de una solución de 5,3 partes (0,05 moles) de carbonato sódico en 15 partes de agua.- Después de agitar durante una hora a 30°C., aproximadamente, se trata la mezcla de reacción gota a gota con 0,2 moles de morfolina a 30°C., aproximadamente, y luego con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso.- La mezcla se agita luego a 70°C., aproximadamente, durante una hora, y el sólido se recupera y se seca para dar el producto.

30

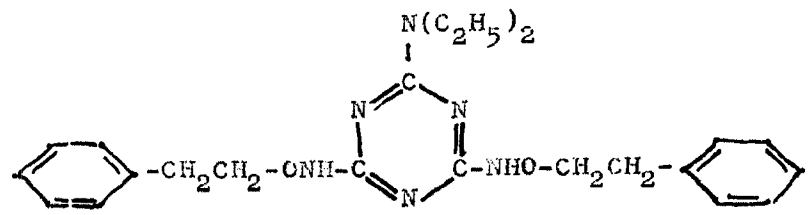
277976

30 100296

E J E M P L O 6

2-dietilamino-4,6-bis-(fenetoxiamino)-  
-s-triazina

5



10

Sobre una solución de hidrocioruro de fenetoxiamina (0,4 moles) en 35 partes de agua neutralizada a una temperatura por debajo de 23°C con una solución de 15,6 partes (0,39 moles) de hidróxido sódico en 35 partes de agua, se añade gota a gota a 5°C., aproximadamente, 11,05 partes (0,05 moles) de 4,6-dicloro-2-dietilamino-s-triazina disueltos en 50 partes de dioxano.- La mezcla de reacción se calienta durante una hora a 60°C., aproximadamente, se calienta a reflujo (90°C) durante dos horas, se enfría y se filtra.- El producto se recristaliza de metanol acuoso.

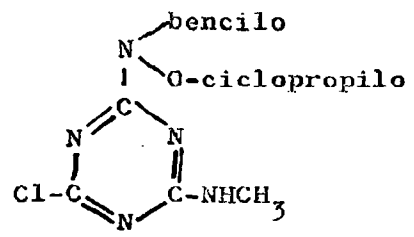
15

20

E J E M P L O 7

2-Metilamino-4-cloro-6-(N-bencil-N-ciclopropoxiamino)-s-triazina

25



30

277878



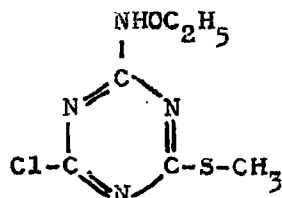
Sobre una solución de 0,11 moles de hidroclo-  
 ruo de N-bencil-N-ciclopropoxiamina en 60 partes  
 de metanol, se añade una solución de 2,3 partes (0,1 mo-  
 les) de sodio en 40 partes de metanol a una temperatura  
 5 de 15° C., aproximadamente.- Después de retirar el pre-  
 cipitado de esta mezcla de reacción, se añaden 0,05 mo-  
 les de 2-metilamino-4,6-dicloro-s-triazina, en porciones,  
 sobre el filtrado, a 20-30° C., aproximadamente.- La --  
 mezcla de reacción se calienta a 40-45° C, durante 20 mi-  
 10 nutos y luego se filtra, y el filtrado se evapora en va-  
 cío para dar una pasta espesa que se trata luego con 75\_  
 partes, aproximadamente, de acetona, se filtra y se seca  
 en vacío.

E J E M P L O 8

15

2-Metiltio-4-cloro-6-etoxiamino-s-triazina

20



25

30

Sobre una solución de 0,2 moles de hidro-  
 cloruro de etoxiamina en 35 partes de agua neutralizada\_  
 con 7,3 partes (0,19 moles) de hidróxido sódico en 35 --  
 partes de agua, se añade a 5° C., aproximadamente, una so-  
 lución de 0,1 moles de 2-metiltio-4,6-dicloro-s-triazina  
 en 50 partes de dioxano.- La mezcla de reacción se ca-  
 lienta luego a 40° C.- aproximadamente, durante una hora\_  
 y luego se deja enfriar.- Después de decantar la porción  
 líquida, se agita el residuo sólido con 150 partes de agua

30 180 4962

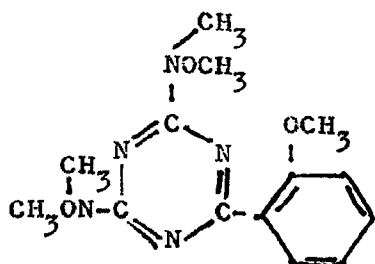
y la mezcla se filtra.- El producto, después de lavar con agua y secar en vacío, sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, se cristaliza de una mezcla de agua y de un éter-alcohol bajo para dar el producto.

5

E J E M P L O 9

2-(o-Metoxifenil)-4,6-bis(N-metoxi-N-metil-amino)-s-triazina

10



15

Una solución de 1,6 moles de hidrocloruro de N-metil-N-metoxiamina en 150 partes de agua se neutraliza a 15° C., aproximadamente, con una solución de 62,4 partes (1,56 moles) de hidróxido sódico en 150 partes de agua.- Sobre la solución resultante se añade gota a gota a lo largo de un periodo de 15 minutos, una solución de 0,24 moles de 2-(o-metoxifenil)-4,6-dicloro-s-triazina mientras se mantiene la temperatura a 0° C., -- aproximadamente.- La mezcla de reacción se agita luego a 55-60° C., durante una hora, seguido de un periodo de reflujo (90° C.) de 3 horas.- La mezcla de reacción enfriada se filtra y la torta de filtración se lava con agua.- El producto se purifica por cristalización de metanol acuoso.

20

25

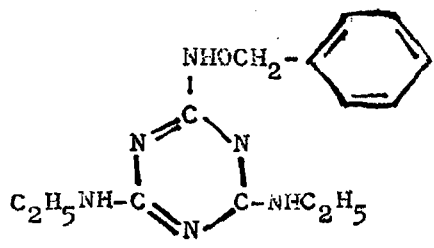
E J E M P L O 10

30

2,4-bis(etilamino)-6-benciloxiamino-s-triazina

277376

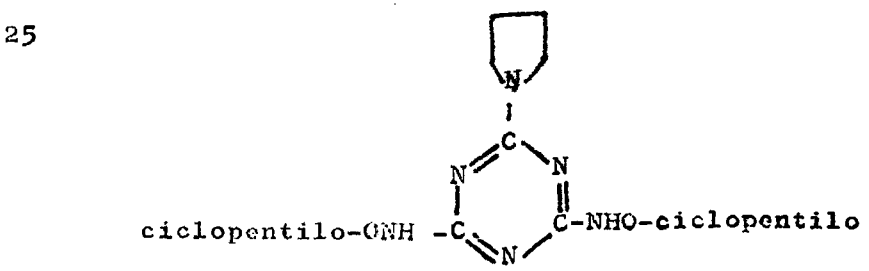
30 181-95



5 Sobre una solución de 0,596 moles de hidroclo-  
 10 drocloruro de benciloxiamina en 60 partes de agua, se añade una solución de 23,2 partes (0,58 moles) de hidróxido sódico en 60 partes de agua.- Luego la solución resultante se  
 15 añade a lo largo de un periodo de 40 minutos sobre una pilla de 30,0 partes (0,149 moles) de 2-cloro-4,6-bis -- (etilamino)-s-triazina en 200 partes, aproximadamente, de éter dietílico de dietilenoglicol mientras se mantiene - la temperatura entre 0º y 15ºC.- Despues de añadir 50 -- partes de agua, se calienta la mezcla de reacción durante una hora a 60º C., aproximadamente, y durante tres horas a temperatura de reflujo.- La mezcla de reacción enfriada se filtra y el precipitado se recristaliza de etanol y luego de metanol acuoso para dar el producto.

20 E J E M P L O 11

2-Pirrolidino-4,6-bis(ciclopentoxiamino)  
-s-triazina



30 Sobre una solución de 0,4 moles de hidro

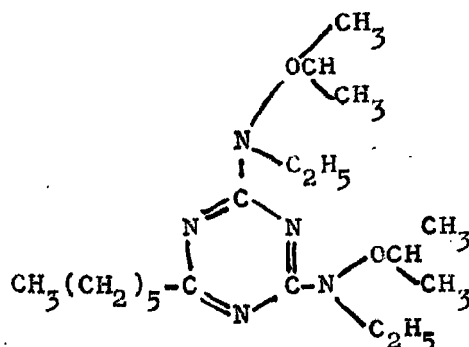
277976



cloruro de ciclopentoxiamina en 35 partes de agua se añade una solución de 15,6 partes (0,39 moles) de hidróxido sódico en 35 partes de agua.- Sobre la solución resultante, a unos 5°C., se añade luego una solución de 0,05 moles de 2-pirrolidino-4,6-dicloro-s-triazina en unas 50 partes de dioxano.- La mezcla de reacción se calienta luego a 40-50°C. durante una hora y luego a reflujo durante 2 horas, se enfría y se filtra.- El precipitado se lava con agua y luego con éter para dar el producto.

E J E M P L O 12

2-Hexil-4,6-bis(N-isopropoxi-N-etilamino)-s-triazina



Una suspensión acuosa en dioxano de 2,4-dicloro-6-hexil-s-triazina se prepara añadiendo, en porciones, una solución de 0,0689 moles de la triazina en 38 partes de dioxano sobre 70 partes de agua de hielo a una temperatura de menos de 10°C.- Luego se añade gota a gota una solución de 0,137 moles de N-etil-N-isopropoxiamina en 48 partes de dioxano, a unos 2°C., durante 22 minutos.- Después de dejar que se caliente a 19°C., la mezcla de reacción de color crema, se añade gota a gota una solución de 5,7 partes (0,137 moles) de hidróxido sódico

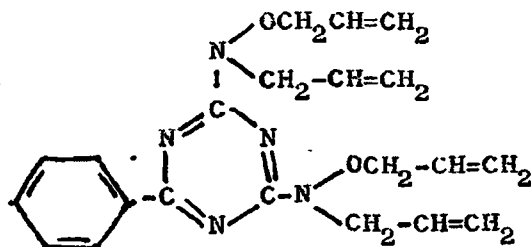
30 AGO 1960

dico al 97% en 20 partes de agua, siendo la temperatura final y el pH, respectivamente, de 34º C., y 4.- La temperatura se lleva luego a unos 70º C., durante unos pocos minutos y luego, después de enfriar, se separa el producto por filtración.- La torta de filtración se lava bien con agua y se seca en vacío para dar el producto.

E J E M P L O 13

2-Fenil-4,6-bis(N-aliloxi-N-alil)-s-triazina

10



15

Una solución de 0,0179 moles de 2-fenil-4,6-dicloro-s-triazina en 9 partes de dioxano se añade rápidamente sobre agua de hielo agitada, a 5º C.- Sobre la papilla resultante se añade una solución de 0,0358 moles de N-alil-N-aliloxiamina en 11,5 partes de dioxano a unos 20º C., en 8 minutos.- Después de que la mezcla se ha calentado a temperatura ambiente, se añaden unas 11,5 partes de solución 3,12 N (0,0358 moles) de hidróxido sódico a lo largo de 12 minutos, a una velocidad tal que se mantenga la mezcla neutra o ligeramente alcalina.- La temperatura se lleva a unos 75º C.- La mezcla se enfría, y la fase acuosa se decanta.- El residuo se convierte en una papilla con agua varias veces y se filtra, y luego se seca al aire, lavándose últimamente el producto con hexano.

30

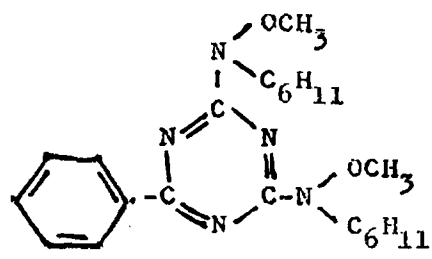
277976



E J E M P L O 14

2-Fenil-4,6-bis(N-metoxi-N-ciclohexilamino)-s-triazina

5



10

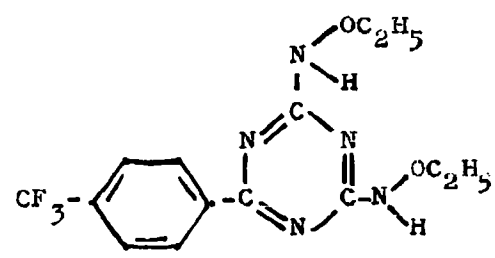
Se repite el procedimiento del Ejemplo - 13 empleando una cantidad equivalente de N-ciclohexil-N-metoxiamina en lugar de la aliloxiamina empleada allí, - obteniéndose fácilmente el producto.

E J E M P L O 15

15

2-(p-trifluorometilfenil)-4,6-bis(etoxiamino)-s-triazina

20



25

Se repite el procedimiento del Ejemplo - 13 empleando cantidades equivalentes como sustitutivas - de etoxiamina y 2-(p-trifluorometilfenil)-4,6-dicloro- triazina en lugar de la amina y la triazina usadas allí, obteniéndose el producto fácilmente.

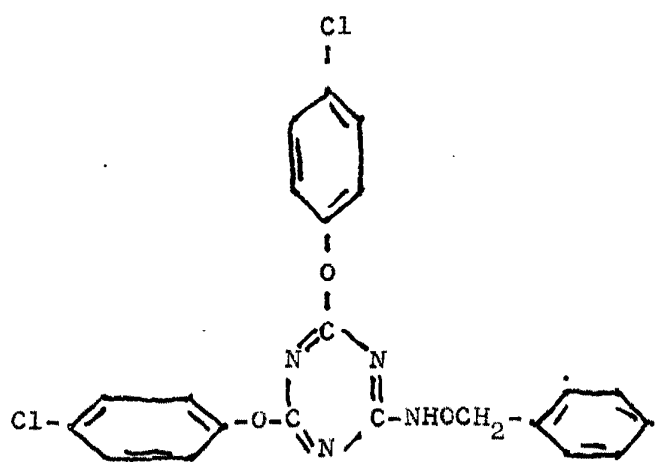
E J E M P L O 16

30

2,4-Di-(p-clorofenoxi)-6-benciloxiamino-s-triazina

Handwritten marks or signatures at the bottom right of the page.

5



10

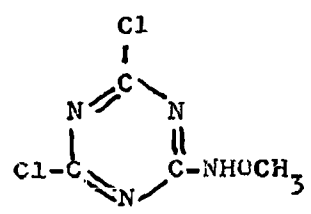
Se repite el procedimiento del Ejemplo 10 empleando una cantidad equivalente de 2,4-di-(p-clorofenoxi)-6-cloro-s-triazina en sustitución de la triazina - empleada allí, y se obtiene el producto.

15

E J E M P L O 17

2,4-dicloro-6-metoxiamino-s-triazina

20



25

30

Una suspensión formada por la adición de una solución de 55,4 partes (0,3 moles) de cloruro cianúrico en 143 partes de dioxano sobre 180 partes de agua de hielo (temperatura máxima 10°C.), se trata gota a gota a unos 3,5°C. con una solución de metoxiamina preparada por neutralización de 25 partes (0,3 moles) de hidrocioruro de metoxiamina con una solución de 12,5 partes (0,3 moles) de hidróxido sódico al 97% en 28 partes de agua; el pH final es aproximadamente 2,5.- Se añade una solución de

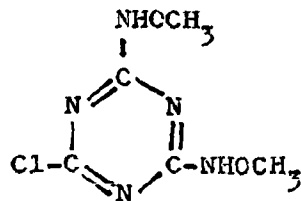


12,5 partes (0,3 moles) de hidróxido sódico al 97% en 41 partes de agua, gota a gota, a unos 30°C., en 9 minutos. La suspensión amarilla se agita durante una hora en frío y se filtra.- La torta se lava con agua.- El producto (35,1 partes) se secó en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.- Fundía a 149° C.

E J E M P L O 18

2-cloro-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina

10



15

Una solución de 27,7 partes (0,15 moles) de cloruro cianúrico en 60 partes de dioxano se añade lentamente sobre 200 partes de agua de hielo a 0-10°C.- Sobre esta suspensión, enérgicamente agitada se añade luego, gota a gota, a unos 30°C, una solución de metoxamina preparada por neutralización de una solución de 25 partes (0,3 moles) de hidrocioruro de metoxiamina disueltas en 73 partes de agua con 12,5 partes (0,3 moles) de hidróxido sódico al 97% en 33 partes de agua a una temperatura por debajo de 25°C.- La adición requiere unos 45 minutos, siendo el pH final 4; la mezcla se deja calentar a 24° (necesitándose algo de calor al final); el pH es ahora 1.- Se añade entonces una solución de 12,5 partes (0,3 moles) de hidróxido sódico al 97% en 37 partes de agua gota a gota, a lo largo de un período de 15 minutos, en cuyo tiempo la temperatura sube a unos 43°C.-

30

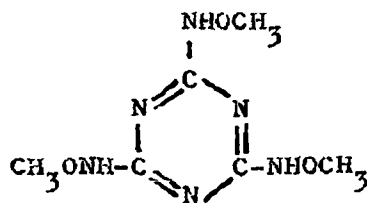


y el pH final es 8.- La mezcla se deja enfriar a 35°C.  
a lo largo de un período de 20 minutos, y luego se en-  
fría en hielo durante 1 hora.- El producto se separa --  
por filtración y la torta se lava con agua.- El produc-  
5 to (16,8 partes) funde a 167-168°C.

### E J E M P L O 19

#### 2,4,6-tris(metoxiamino)-s-triazina

10



15

Una mezcla de 10,8 partes (0,0526 moles)  
de 2-cloro-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina, 40 partes de  
agua y una solución de metoxiamina, preparada por neutra  
lización 4,84 partes (0,058 moles) de hidroccloruro de me  
toxiamina en 10 partes de agua con 18,6 partes de hidró-  
xido sódico 3,12 N (0,058 moles), se calienta lentamente  
20 a reflujo suave.- Antes de alcanzar la temperatura de -  
reflujo, la mezcla se pone ácida (pH 4) y se añade hidró  
xido sódico 3,12 N a una velocidad tal que se mantenga -  
neutra o ligeramente alcalina.- El pH final es aproxima  
damente 8.- Se continúa el reflujo durante unos 20 minu  
25 tos después de haber completado la adición, y luego se -  
enfria la mezcla, se filtra y la torta se lava con agua.  
La torta seca (9 partes) funde a 209,5-210°C. con descom  
posición.

30

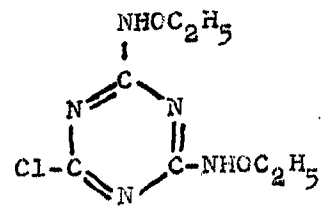
171973



EJEMPLO 20

2-Cloro-4,6-bis(etoxiamino)-s-triazina

5



10

15

20

25

Se dejan caer gota a gota, sobre 15 partes de hielo y agua a unos 20C., 3,32 partes (0,018 moles) de cloruro cianúrico, disueltas en unas 10 partes de dioxano.- La suspensión fina que se forma se trata luego gota a gota a unos 30C., con una solución de etoxi amina preparada por neutralización de 3,15 partes (0,036 moles) de hidrocioruro de etoxamina en 10 partes de agua con 1,49 partes (0,036 moles) de hidróxido sódico al 97% en 5 partes de agua a una temperatura por debajo de 100C. La mezcla (pH 1-2) se deja calentar a unos 230C. y se añaa de gota a gota una solución de 1,49 partes (0,036 moles) de hidróxido sódico al 97% en 10 partes de agua, a una velocidad tal que se mantenga la mezcla neutra o ligeramente alcalina.- Se calienta la mezcla a unos 430C., durante la adición del álcali.- Después de que se ha enfriado la mezcla de reacción, se separa el producto por filtración y se seca.- El producto funde a 164-1650C.

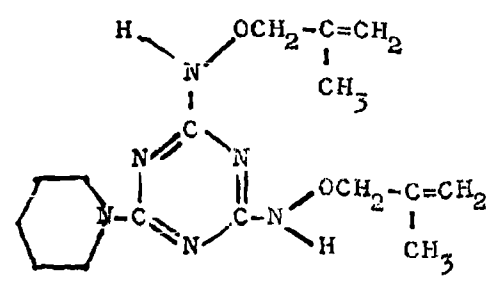
EJEMPLO 21

2-Piperidino-4,6-bis(metaliloxiamino)-s-triazina

30

277976

5



10

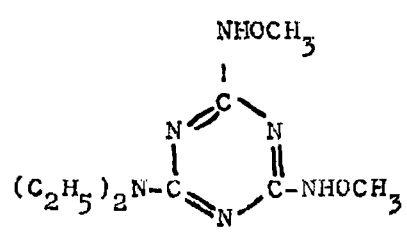
Una mezcla de 0,031 moles de 2-cloro-4,6-bis-(metaliloxiamino)-s-triazina 0,093 moles de piperidina y unas 100 partes de dioxano se calienta a reflujo durante la noche.- El precipitado que se forma por adición de unas 1000 partes de agua, se filtra y se seca al aire, con lo cual se obtiene el producto.- Puede convertirse en formiato por tratamiento con ácido fórmico.

15

E J E M P L O 22

2-Dietilamino-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina

20



25

30

Una suspensión de 5 partes de 2-cloro-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina en 20 partes de agua se trata con 1,77 partes (0,0243 moles) de dietilamina y la mezcla se calienta lentamente a reflujo.- La adición de 24,3 partes de solución de hidróxido sódico 1 N se hace a tal velocidad que se mantenga la mezcla neutra o ligeramente alcalina.- El aceite amarillo pálido que se forma al enfriar, se convierte en un sólido duro, de tipo plástico.- La fase acuosa se separa por decantación, y

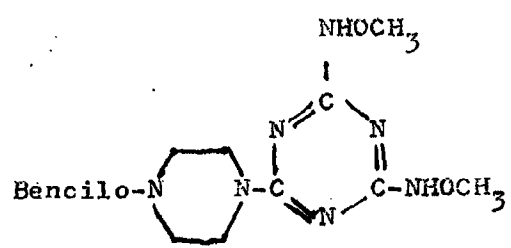
277578

30  
1962

el residuo, sólido, después de agitar y desmenuzar con -  
agua nueva, se separa por filtración y se deja secar al  
aire para dar 3 partes de punto de fusión 97-104°C.- Se  
recristalizan 2,7 partes de este material de 80 partes  
de hexano más 1,5 partes de benceno.- El material seca-  
do (1,21 partes) funde parcialmente a 93-97°C., se reso-  
lidiifica y funde completamente a 105-108°C.

E J E M P L O 23

10 2-(4-Bencilpiperazino)-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina



15 Una mezcla de 5 partes (0,0243 moles) de  
2-cloro-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina, 0,0292 moles de  
4-bencilpiperazina y 40 partes de agua se calienta lenta-  
mente añadiendo durante dicho tiempo hidróxido sódico 1 N  
20 para mantener la mezcla neutra o ligeramente alcalina.-  
Antes de alcanzar la temperatura de reflujo, se añade to-  
da la base (aproximadamente 24,8 partes).- El pH es 4.-  
La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se en-  
fría y se filtra para dar el producto que se lava con --  
25 agua.

Se obtiene la correspondiente 2-piperazi-  
no-s-triazina empleando una cantidad equimolar de piper-  
zina en lugar de la 4-bencilpiperazina.

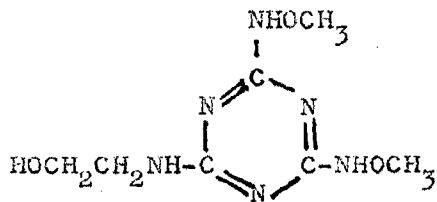
30

277376



E J E M P L O 24

5



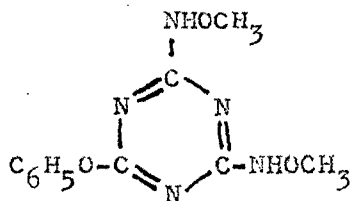
10

Se repite el procedimiento del Ejemplo - 22 usando una cantidad equivalente de beta-hidroxietilamina en lugar de la dietilamina empleada allí.

E J E M P L O 25

2,4-bis(metoxiamino)-6-fenoxi-s-triazina

15



20

25

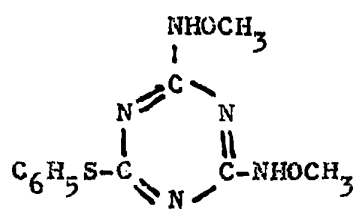
Sobre una solución de 2,4 partes (0,0255 moles) de fenol y 1,02 partes (0,0255 moles) de hidróxido sódico al 97% en 25 partes de agua se añaden 5,0 partes (0,0243 moles) de 2-cloro-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina.- La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas y se enfría, y la fase acuosa se decanta de un material de tipo de melcocha que se coloca en vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.- El material seco (4,7 partes) funde a 141-148°C.

E J E M P L O 26

2,4-bis(metoxiamino)-6-fenilmercapto-s-triazina

30

277976



5

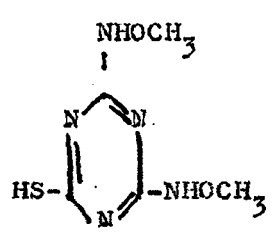
Se repite el procedimiento del Ejemplo -  
25 usando una cantidad equivalente de fenilmercaptano --  
en lugar del fenol obteniendo así el producto deseado.

Analógamente, se obtiene la correspondiente  
6-(p-clorofenilmercapto)-s-triazina empleando como --  
10 mercaptano el p-clorofenilmercaptano.

E J E M P L O 27

2-mercapto-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina

15



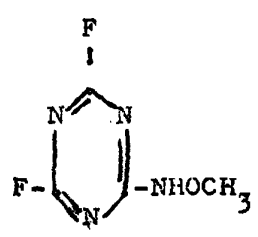
20

Se repite el procedimiento del ejemplo 22  
usando una cantidad equivalente de hidrosulfuro sódico -  
en lugar de la dietilamina y omitiendo la adición del hidro  
dróxido sódico 1 N, obteniéndose así el producto.

E J E M P L O 28

2,4-Difluoro-6-metoxiamino-s-triazina

25



30

277976



30 AGO 1952

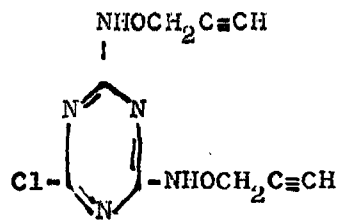
Se repite el procedimiento del Ejemplo -  
17 usando una cantidad equivalente de fluoruro cianúrico  
en lugar del cloruro cianúrico, obteniéndose así el pro-  
ducto.

5

E J E M P L O 29

2-cloro-4,6-bis(propargiloxiamino)-s-triazina

10

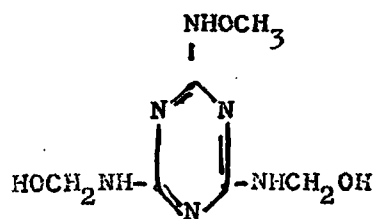


Se repite el procedimiento del Ejemplo -  
20 usando una cantidad equivalente de propargiloxiamina\_  
15 en lugar de etoxiamina para dar el producto deseado.

E J E M P L O 30

2,4-bis(hidroximetilamino)-6-metoxiamino-s-triazina

20



Una papilla de 0,1 moles de 2,4-diamino-  
25 -6-metoxiamino-s-triazina en una solución acuosa que con-  
tiene 0,22 moles de formaldehido se agita a 40°C (pH=8) -  
durante 1 hora seguido de media hora a 80°C.- La mezcla  
deposita, al enfriar, el producto deseado en forma de --  
30 precipitado.

277976

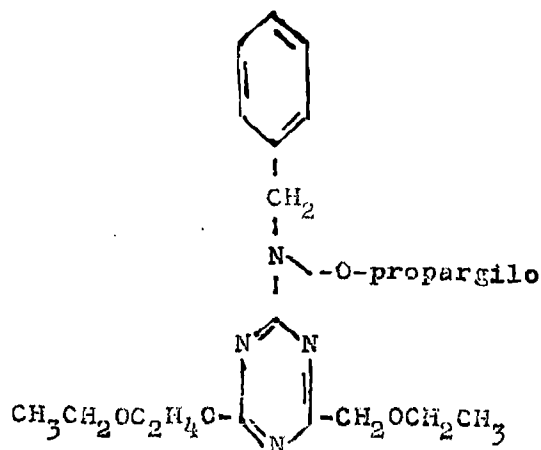


E J E M P L O 31

2-Etoxi-4-etoxi-6-(N-bencil-N-propargiloxiamino)-s-triazina

5

10



15

20

Una mezcla de 0,1 moles de 2-cloro-4-etoxi-6-etoxi-s-triazina y 0,4 moles de N-bencil-N-propargiloxiamina en 150 ml. de agua se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y el producto bruto se aísla por filtración.- El producto se purifica mas formando una papilla con hexano.

E J E M P L O 32

2,4-Diamino-6-metoxiamino-s-triazina

25

30

Una mezcla de 7,15 gr. (0,05 moles) de tioammina, 0,2 moles de hidrocloreuro de metoxiamina y 200 ml. de Cellosolve se calienta a reflujo durante dos horas.- La mezcla se filtra en caliente y la torta se lava con metanol y luego se seca al aire., La base libre del compuesto deseado se obtiene haciendo una papilla con este material en agua y neutralizando a pH 8 me-

277976



diante adición, gota a gota, de álcali de 20%.

E J E M P L O 33

2,4,6-Tris(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina

5

10

Un autoclave forrado de níquel, de 200 - ml., se carga con 86 gr. (1 mol) de N-metil-N-metoxiamida.- Se añade HCl anhidro a 35,15 kg/cm<sup>2</sup> y la mezcla se voltea a temperatura ambiente durante 100 horas.- El contenido del autoclave se seca con ayuda de un litro de agua, se neutraliza a pH 8 con álcali y se deja evaporar hasta un tercio del volúmen para dar cristales del pro- ducto deseado.

E J E M P L O 34

15

2,4,6-Tris(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina

20

Una mezcla de 0,3 moles de N-metil-N-metoxi-2-metil-pseudourea y 0,05 moles de ácido acético se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.- Los cristales de 2,4,6-tris(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina que se forman se filtran y se lavan con agua.

E J E M P L O 35

25

2,4-Bis(triclorometil)-6-N-metil-N-metoxi- amino-s-triazina

30

Se hace pasar una corriente de cloruro - de hidrógeno seco a través de una mezcla de 0,5 moles de tricloroacetónitrilo y 0,25 moles de N-metoxi-N-metilcia namida, enfriada en una mezcla de hielo y sal, hasta que la mezcla está saturada.- Al cabo de cuatro días, se --

27776

30 ABR



filtra la mezcla y el producto se recristaliza de etanol  
acuoso.

E J E M P L O 36

5 2,4-dimetil-6-(N-metil-N-metoxiamino)-s-triazina

Una mezcla de 0,2 moles de metilacetimido, y 0,1 moles de N-metil-N-metoxiamino-2-metil pseudourea y 0,02 moles de ácido acético se agita a temperatura ambiente durante tres días.- El producto es en su  
10 mayor parte el que se busca, con una pequeña cantidad de 2,4,6-trimetil-s-triazina.

E J E M P L O 37

15 2,4-Diamino-6-(N-metoxi-N-metilamino)-s-triazina

Se calientan a reflujo 0,1 moles de bi-  
guanida y 0,09 moles de carbamato de metil-N-metoxi-N-me-  
tilo en 60 ml. de metanol durante tres horas.- Por enfria-  
miento, se separa el producto.

20

E J E M P L O 38

2,4-Diamino-6-(N-metil-N-butoxiamino)-s-triazina

Una solución de 0,8 gr. (0,0121 moles)--  
25 de hidróxido potásico al 85% en 25 ml. de monometiléter  
de etilenoglicol se trata con 18,5 gr. (0,22 moles) de  
diciandiamida en polvo y 0,2 moles de N-metil-N-butoxi-  
cianamida.- La mezcla se agita y se calienta a reflujo  
durante 20 minutos, se neutraliza con ácido acético y el  
30 producto se aísla por eliminación del disolvente a pre-

377976

sión reducida.

E J E M P L O 39

2-Amino-4-metoxiamino-6-trifluorometil-s-triazina

5

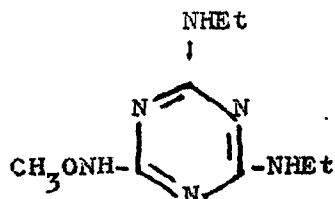
Una solución de 0,1 moles de metoxibigua  
nida en 50 ml. de metanol se trata, gota a gota, con 0,12  
moles de trifluoroacetato de metilo.- La mezcla se ca-  
lienta a reflujo durante tres horas y el producto preci-  
pita al enfriar.

10

E J E M P L O 40

2,4-Bis(etilamino)-6-metoxiamino-s-triazina

15



20

25

30

Se trataron 5 partes de 2,4-dicloro-6-  
metoxiamino-1,3,5-s-triazina con 40 partes de agua y se  
agitó hasta que se había formado una papilla fina.- So-  
bre esta papilla se añadieron 9,12 partes de una solución  
acuosa de etilamina al 70%, y la combinación se calentó  
a reflujo durante una hora y tres cuartos antes de en-  
friar a temperatura ambiente.- El líquido claro que so-  
brenadaba se decantó de la masa amorfa que se había for-  
mado, y esta última se trató varias veces con agua has-  
ta que adquirió naturaleza quebradiza.- Después de se-  
car, se obtuvieron dos partes de material que fundía a -  
88,5-91,5°C., aproximadamente.

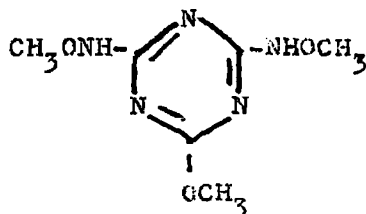
277976



E J E M P L O 41

2-Metoxi-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina

5



10

15

20

Una solución de 18,35 gr. de hidroclore-  
 ro de metoxiamina en 40 partes de agua se neutralizó con  
 NaOH a 25-30°C., y se añadió gota a gota sobre una papilla  
 del compuesto 2,4-dicloro-6-metoxi-s-triazina en 75  
 partes de H<sub>2</sub>O a 2-8°C.- La papilla espesa resultante se  
 calentó a temperatura ambiente y se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> --  
 (0,11 M) y 200 partes de agua.- La mezcla se calentó --  
 lentamente a 75-80°C.- para formar una solución clara.-  
 Se eliminó por evaporación la mayor parte del agua y la  
 papilla espesa resultante se filtró.- El filtrado se --  
 evaporó y el residuo aceitoso se solidificó al enfriar.-  
 Después de recristalizar de acetato de etilo, el produc-  
 to tenía un punto de fusión de 104-105°C., aproximadamen-  
 te.

E J E M P L O 42

2-(p-cloroamilino)-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina

25

30

Se preparó una papilla de 5 partes de 2-  
 -cloro-4,6-metoxiamino-s-triazina en 30 ml. de agua.- So-  
 bre esta papilla, se añadieron 3,82 partes de p-cloroami-  
 lina y 10 partes más de agua.- El pH de esta papilla era  
 aproximadamente 4.- Se añadió lentamente una solución -

277976

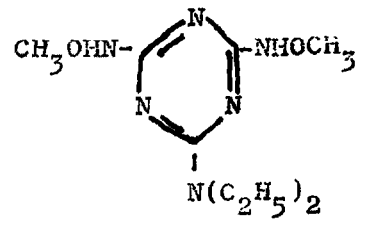
30 APR 1962

de NaOH 1 N (0,0243 M) hasta que el pH de la papilla era  
 alcalino.- El resto de la solución de NaOH se añadió a  
 medida que la temperatura de la papilla se elevaba lenta  
 mente hasta la de reflujo.- Después de haber añadido la  
 5 totalidad de NaOH, el pH era 4,0.- Después de calentar  
 a reflujo durante una hora, se dejó enfriar la mezcla de  
 reacción a la temperatura ambiente, se enfrió profunda-  
 mente y se filtró.- El residuo se lavó con agua y se se-  
 10 có en vacío durante 72 horas dando el producto que fundía  
 con descomposición a 195°C., aproximadamente.

E J E M P L O 43

2-Dietilamino-4,6-bis(metoxiamino)-s-triazina

15



20

Se disolvieron 9,2 partes de sodio en me-  
 tanol y se enfriaron a 8°C.- Se añadieron 21,4 partes -  
 de 2-dietilamino-4,6-bis-hidroxiamino-s-triazina y, des-  
 pués de agitar durante un breve período, se añadieron -  
 58,2 partes de yoduro de metilo a 8°C.- La temperatura  
 25 subió a 20°C.- Se mantuvo la temperatura y, después de  
 agitar durante la noche, se calentó a reflujo la mezcla  
 durante 7 horas.

30

La mezcla de reacción se enfrió, se aña-  
 dieron 100 partes de agua y se extrajo la mezcla con clo-  
 roformo.- Se eliminó el disolvente y el aceite residual

277976

30 AGO 1962

se destiló a presión reducida (p.eb. 119-121°C. a 1 mm.)  
El producto era un aceite amarillo, pálido.

E J E M P L O 44

5                    2-Cloro-4,6-bis(etoxiamino)-s-triazina

Se repite el procedimiento del ejemplo -  
18, haciendo reaccionar una solución en dioxano-agua de  
0,15 moles de cloruro cianúrico con una solución de 0,3  
moles de hidrocioruro de etoxiamina que se ha neutraliza  
do con hidróxido sódico.- Una vez que la reacción se ha  
completado, se recoge el producto por filtración y se la  
va con agua.

E J E M P L O 45

15                    2-Cloro-4,6-bis(butoxiamino)-s-triazina

Se repite el procedimiento del ejemplo -  
18 haciendo reaccionar una solución de 0,15 moles de clo  
ruro cianúrico en dioxano-agua con una solución de 0,3 -  
moles de hidrocioruro de butoxiamina que se ha neutrali  
zado con hidróxido sódico.- Una vez completada la reac  
ción, se recoge el producto y se lava con agua.

E J E M P L O 46

25                    2,4-Dicloro-6-metoxiamino-s-triazina

Una solución agitada de 18,4 partes (0,1  
moles) de cloruro cianúrico en 300 ml. de éter se enfría  
a 0°C. y se trata con 8,6 partes (0,1 moles) de hidroclo  
ruro de metoxiamina.- La mezcla se trata luego, gota a  
gota, a 0-5°C., a lo largo de un período de dos horas, -

277976



con 8,24 partes (0,2 moles) de hidróxido sódico al 97% -  
 disueltas en 50 ml. de agua.- Después de completada la -  
 adición, se agita la mezcla durante una hora y media más  
 a 2-4°C. y se separan las capas.- La capa etérea se de-  
 5 ja evaporar a temperatura ambiente y el producto se ob-  
 tiene en forma de un sólido y se seca en vacío sobre --  
 pentóxido de fósforo.

E J E M P L O 47

2-p-Cloroanilino-4-cloro-6-metoxiamina-s-triazina

10 Una solución de 3,6 partes (0,028 moles)  
 de p-cloroanilina en 16 ml. de dioxano se añade gota a -  
 gota a 26-33°C., a lo largo de un período de 5 minutos,-  
 con agitación, sobre una solución turbia de 5 partes --  
 15 (0,026 moles) de 2,4-dicloro-6-metoxiamino-s-triazina en  
 25 ml. de dioxano.- La temperatura se eleva a 45°C., du-  
 rante unos pocos minutos y luego se deja descender a 40°C  
 en cuyo momento se añaden gota a gota 1,4 partes (0,013\_  
 moles) de carbonato sódico en 50 ml. de agua mientras se man-  
 20 tiene la temperatura entre los límites de 38-42°C.- Des-  
 pués de completada la adición, la mezcla se deja enfriar  
 a temperatura ambiente y la fase acuosa se separa por de-  
 cantación del material gomoso que se recoge.- Después -  
 de purificar por disolución en éter y precipitar por adi-  
 25 ción de hexano, seguido de otra recristalización de éter  
 -hexano, se obtiene el producto como un sólido cristalino.

Esta solicitud, que corresponde a la pre-  
 sentada en E.U.A. el 5 de Junio de 1961, bajo el número\_  
 114.657, y el 26 de Abril de 1962, Nº 190.267, se acoge\_  
 30 a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so

277976

304501962

bre Propiedad Industrial.

5

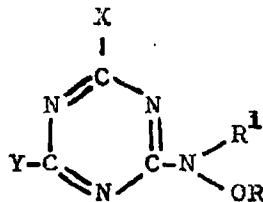
-- N O T A --

10

Los puntos de invención propia y nueva - que se presentan para que sean objeto de ésta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de N-(monooxi)amino triazina de la fórmula general

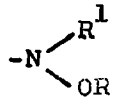


... I

20

en la cual X e Y son iguales o diferentes, siendo átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior, o los grupos --C(halogeno)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> (en la cual R<sub>a</sub> es halógeno, alcohilo inferior o alcohilo inferior halogenado), fenilo, alcohilo inferior, alcoxi inferior, alcohilo inferior mercapto, -

25

fenilo, alcoxialcoxi inferior, alcoxi inferior, alcohilo halógeno, mercapto, hidroxí, fenoxi, tiofenilo, amino, - grupos amino substituido, o  y R es alcohilo inferior, o cicloalcohilo de 3 a 7 átomos de carbono, hidro

30

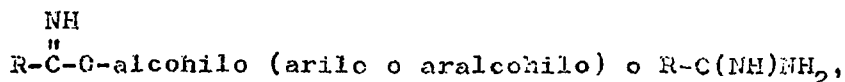
alqueno inferior o un grupo propargilo; y los radicales

37:970

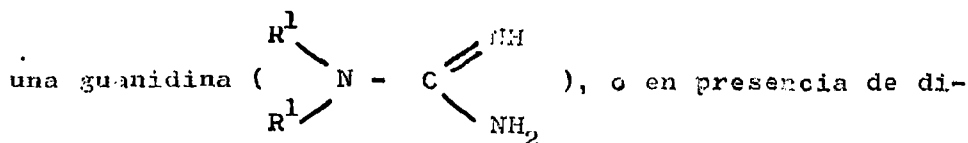


30 AER 1964

la ciclación con el compuesto de la fórmula IV solamente\_ o en presencia de



M puede ser un grupo -CN, pudiéndose efectuar la ciclación con el compuesto de la fórmula IV solamente, o en presencia de un nitrilo R<sup>1</sup>CN,



ciandiamida (RHN- $\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}$ -NH<sub>2</sub>), o M puede ser - $\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}$ -NH- $\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}$ -NHR y se efectúa la ciclación en presencia de un grupo capaz de -

suministrar el radical R<sup>1</sup>C $\begin{matrix} \diagdown \\ \diagup \end{matrix}$  en el cual R<sup>1</sup> es un átomo\_

de hidrógeno o R, o M puede ser - $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -O-alcoholo (arilo o -

aralcoholo), o - $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -halogeno (y R<sup>1</sup> no es hidrógeno), efect-

tuándose la ciclación en presencia de biguanida o bigua-

nida sustituida y (b) seguidamente, si se desea, si el\_

product) de la etapa (a) tiene X y/o Y como un grupo NH<sub>2</sub>, se le convierte en -N $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^1 \end{matrix}$  en la cual por lo menos un R<sup>1</sup>

es distinto de hidrógeno y es R, y/o se forman sus sales; en donde R es como se ha definido anteriormente.

2.- Un procedimiento de acuerdo con el\_ punto 1, caracterizado por el hecho de que el grupo despla- zable Z es un átomo de halógeno; un grupo mercapto; un alcoholo inferior mercapto; un arilmercapto; un alcoxi inferior; un ariloxi; el grupo -C(halogeno)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, en el cual R<sub>a</sub> es halógeno, alcoholo inferior o alcoholo infe- rior halogenado; amino; dialcoholamino; o trimetilamino.

277976



3.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1\_ o 2, caracterizado por el hecho de que cuando Z es un al\_ coxi inferior, es el grupo  $-OCH_2CN$  o  $-OCH_2C\equiv CH$

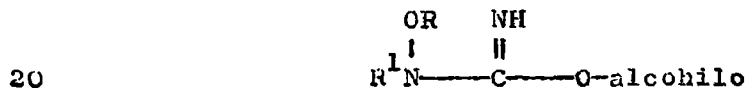
5 4.- Un procedimiento de acuerdo con cual\_ quiera de los puntos precedentes, caracterizado por el - hech de que X y/o Y son  $\begin{matrix} & R^1 \\ & \diagdown \\ N & \\ & \diagup \\ & R^1 \end{matrix}$ , piperidino, pirroli\_ dino, tetrahidroxacino, piperazino o 4-R-piperazino; don\_ de  $R^1$  es como se ha definido en el punto 1.

10 5.- Un procedimiento de acuerdo con el\_ punto 1, caracterizado por el hecho de que se trimeriza\_ una alcoxi cianamida de la fórmula



15 en la cual R y  $R^1$  son como se han definido en el punto 1.

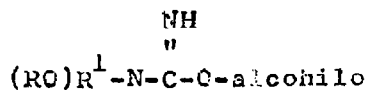
6.- Un procedimiento de acuerdo con el\_ punto 1, caracterizado por el hecho de que trimeriza una N-alcohil-N-alcoxi-2-alcohil pseudourea de la fórmula



en la cual R y  $R^1$  son como se han definido en el punto 1.

25 7.- Un procedimiento de acuerdo con el\_ punto 1, caracterizado por el hecho de que se cotrimeriza un nitrilo de la fórmula  $RCN$  con una alcoxicianamida de\_ la fórmula  $RONR^1CN$ , en la cual R y  $R^1$  son como se han de\_ finido en el punto 1.

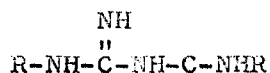
30 8.- Un procedimiento de acuerdo con el\_ punto 1, caracterizado por el hecho de que se copolimeri\_ za N-alcohil-N-alcoxi-2-alcohil pseudourea de la fórmula





con un imidato de la fórmula  $R-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}-\text{alcoholo}$ , en la cual R y R<sup>1</sup> son como se han definido en el punto 1.

9.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una biguanida de la fórmula:



con un N-alcoxi-N-alcohol carbamato de la fórmula:



en la cual R y R<sup>1</sup> son como se han definido en el punto 1.

10.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una biguanida de la fórmula

15 
$$\text{RNH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHCN}$$
 con una N-alcohol-N-alcoxi cianamida de la fórmula:



20 en la cual R y R<sup>1</sup> son como se han definido en el punto 1.

11.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una alcoxi biguanida de la fórmula:



con un éster



30 en la cual R es como se ha definido en el punto 1, y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o R.

277976



30 AGO 1962

12.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS N-(HONCOCKI)AMINO-TRIAZINA/

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de cuarenta y nueve hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 30 AGO. 1962

P. A.

Alberto de Eizabury  
For Eizen

277976