



373657

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION IPC  
CLASE C-07 A-61  
SUBCLASE D K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, BRENT  
FORD, Middlesex, INGLATERRA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
DERIVADOS SIMETRICOS DE DI-HIDROTRIAZINA  
N-SUSTITUIDOS.

Prioridad: Patente británica n.º 55428 del 22-11-1968.  
nº 11866 del 6-3-1969.



373657

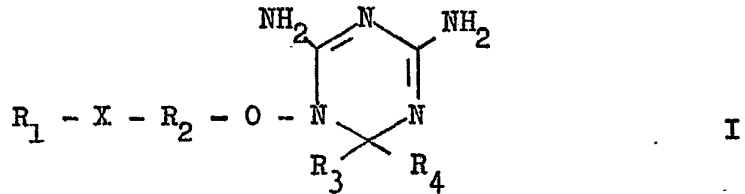
1

Este invento se refiere a derivados de di-hidro-triazina simétricos N-sustituídos y a los procedimientos para su obtención. Los compuestos comprendidos dentro del presente invento poseen actividad antimicrobiana de diversas clases, incluida la actividad contra la malaria.

5

Por consiguiente, el presente invento proporciona nuevos derivados de di-hidrotiazina simétricos N-sustituídos, de fórmula general

10



15

donde

R<sub>1</sub> es un radical hidrocarburo con o sin sustituyentes o un radical heterocíclico con o sin sustituyentes,

X es oxígeno, azufre o NR<sub>5</sub>, donde R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo inferior con o sin sustituyentes o aril-

20

alquilo inferior con o sin sustituyentes, conteniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R<sub>2</sub> es un grupo alifático divalente de 1 a 16 átomos de carbono que puede llevar sustituyentes o no,

25

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y

R<sub>4</sub> es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> iguales o diferentes y pudiendo

estar unidos para formar un grupo espirocicloalcano o un grupo alquil(inferior)espirocicloalcano com-

30

373657



198 MAR 1958

1                   prendiendo el carbono-2 del anillo de triazina  
y sales de los mismos, con la excepción de que cuando X  
es oxígeno, R<sub>1</sub> no es 1,2-diamino-4,6-dihidro-2-R<sub>3</sub>-2-R<sub>4</sub>-  
(1,3,5-triazin-1-ilo).

5                   Un rasgo caracterizador importante de los compues-  
tos del presente invento es la presencia del átomo o gru-  
po X. Dada la presencia del átomo o grupo X, se obtienen  
compuestos con útiles e interesantes propiedades dentro de  
una amplia gama de variaciones estructurales en el grupo  
10                   orgánico R<sub>1</sub> y en una gama algo más restringida de varia-  
ciones de los grupos orgánicos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>.

                  Dentro de la definición de R<sub>1</sub> deseamos incluir:  
radicales arilo, incluido el arilo parcialmente hi-  
15                   drogenado y el arilo policíclico; radicales alifáti-  
cos, incluidos los cicloalifáticos; radicales alifáti-  
cos y cicloalifáticos saturados e insaturados; radi-  
cales heterocíclicos y combinaciones de estos grupos,  
todos ellos conteniendo de 1 a 24 átomos de carbono.

20                   R<sub>1</sub> puede ser por ejemplo fenilo, naftilo, fenantri-  
lo, pirenilo, antrilo, bencilo, cinamilo, feniletilo, fe-  
nilpropilo, tetrahidronaftilo e hidrofenilo; alquilo de  
cadena lineal o ramificada, como metilo; etilo, n-propilo,  
isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo y  
25                   n-decilo; cicloalquilo, como ciclopentilo, ciclohexilo,  
cicloheptilo y metilciclohexilo; alquenilo, como vinilo,  
alilo y butenilo; alquinilo; grupos heterocíclicos, como  
piridilo, quinolilo, furilo y tienilo.

30                   El grupo R<sub>1</sub> puede contener una amplia gama de sus-

373657



1 tituyentes: por ejemplo, cuando la naturaleza del propio  
R<sub>1</sub> es adecuada, puede estar monosustituído o polisustituí-  
do con grupos alquilo, como metilo, etilo, etc; ciclo-  
alquilo de 3 a 8 átomos de carbono como ciclohexilo, ci-  
5 clopentilo y cicloheptilo; halógenos, como cloro, bromo;  
nitro, haloalquilo inferior, como monocloro-, dicloro-  
tricloro-, fluor- o bromo-alquilo inferior; alcoxilo in-  
ferior como metoxi, etoxi y propiloxi; alcoxi(inferior)-  
carbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propil-  
10 oxicarbonilo; arilalquilo inferior como bencilo, fenil-  
etilo; carboxi; hidroxilo; mercapto; ciano; alquil(infe-  
rior)tio como metiltio y etiltio; alquil(inferior)sulfo-  
nilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi(inferior)alquilo;  
cianocalquilo inferior; sulfonamido; amino; monoalquil(in-  
15 ferior)amino y dialquil(inferior)amino como metilamino y  
etilamino. Cuando R<sub>1</sub> contiene más de un sustituyente, es-  
tos pueden ser iguales o diferentes. En general, salvo in-  
dicación en contrario, estos grupos pueden contener de 1  
a 24 átomos de carbono si no se utiliza el prefijo "infe-  
20 rior" y de 1 a 6 átomos de carbono si se emplea el prefijo  
"inferior".

Dentro de la definición de R<sub>2</sub> deseamos incluir los  
grupos alifáticos divalentes de cadena lineal o ramifica-  
da, tanto saturados como insaturados. Por ejemplo R<sub>2</sub> pue-  
de ser propileno, vinileno,  $-(CH_2)_n-$  donde n es 1-16, v.g.  
25 tetrametileno.

R<sub>2</sub> puede estar monosustituído o polisustituído, por  
ejemplo con hidroxilo, alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos  
de carbón o halógeno.  
30

373657



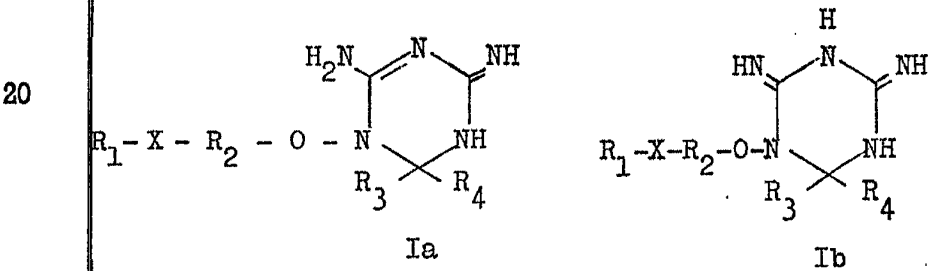
18 MAR 1964

1  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser ambos, por ejemplo, metilo, hidrógeno y etilo respectivamente o pueden estar unidos para formar un grupo espirocicloalcano que comprende el átomo de carbono-2 del anillo de triazina, por ejemplo espirociclohexano o 4-metilciclohexano.

5 Cuando X es  $NR_5$ ,  $R_5$  puede ser, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo o bencilo, que pueden contener sustituyentes halogenados especialmente cloro.

10 Aunque en esta memoria se han utilizado fórmulas para representar los compuestos del presente invento, el valor del mismo no reside en la corrección teórica exacta de dichas fórmulas. Los nombres y fórmulas utilizados aquí no están destinados a limitar el invento a ninguna forma tautómera específica ni a ningún isómero óptico o geométrico específico.

15 Las estructuras de la siguiente forma pueden contribuir por ejemplo a la fórmula I



25 Los compuestos del presente invento se preparan convencionalmente en forma de sales de adición con ácidos, ya que la base libre suele ser algo inestable y se puede utilizar una amplia gama de ácidos. Si los compuestos han de ser aplicados farmacéuticamente, el ácido debe poseer, naturalmente, propiedades farmacéuticas aceptables tales como baja toxicidad.

30



373657

1

5

10

15

20

25

30

Por lo tanto, los compuestos del presente invento pueden prepararse en forma de sales de adición de ácido monohalohídrico, por ejemplo el hidrobromuro o el hidrocioruro. Sin embargo, pueden prepararse otras sales por simple reacción de la base con el ácido y puede ser conveniente con objeto de modificar las propiedades del producto tales como su toxicidad, sabor, forma física o velocidad de liberación al organismo. Por ejemplo, los compuestos pueden encontrarse en forma de picrato, sacarinato, acetato, maleato ácido, ftalato ácido, succinato, fosfato, p-nitrobenzoato, estearato, mandelato, N-acetilglicinato, pamoato, ciclohexilsulfamato, citrato, tartrato o gluconato.

Las sales estables se forman normalmente con una proporción de una molécula de triazina a una molécula de ácido monobásico (o más de una molécula de triazina en el caso de los ácidos polibásicos), pero la posibilidad de contener grupos básicos como X o como sustituyentes en R<sub>1</sub>, por ejemplo, significa que pueden ser combinadas otras cantidades de ácido con la triazina en algunos casos.

La presencia de los grupos amino en el anillo de triazina de fórmula I crea la posibilidad de formar derivados acílicos por reacción con agentes acilantes como haluros de acilo, anhídridos y azidas de acilo. Por ejemplo, pueden asociarse de 1 a 4 grupos acetilo con el compuesto de fórmula I, aunque en algunos casos puede ser más difícil preparar derivados con los números más altos de grupos acetilo. El presente invento incluye, por lo tanto, los compuestos de fórmula I en forma de derivados de acilo (preferiblemente acilo alifático inferior, por ejemplo

373657

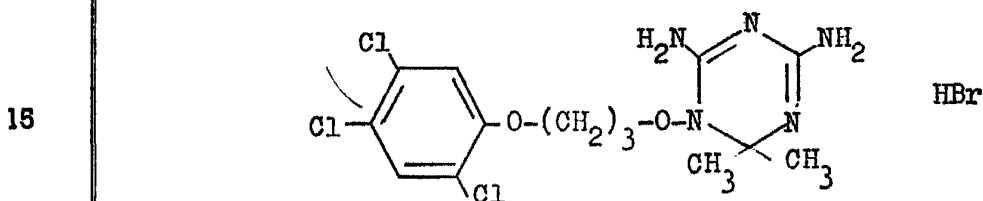


1 derivados de acetilo).

Los compuestos comprendidos dentro del presente invento poseen actividad contra las bacterias, protozoos, parásitos, incluido el Plasmodia de la malaria, hongos incluido el Dermatophytes y Candida y también presentan propiedades coccidiostáticas en ciertos casos.

Así, se ha observado actividad contra Staph. aureus, Escherichia coli, Candida albicans, Proteus mirabilis, Pseudomonas pyocyanea y Streptococcus haemolyticus.

10 Por ejemplo, el hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina de fórmula



20 presenta actividad contra las variedades de Plasmodium berghei sensibles al cicloguanilo y resistentes al cicloguanilo en los ratones.

En algunas series de compuestos de acuerdo con el presente invento se encuentra que se obtiene la actividad óptima cuando R<sub>1</sub> es un grupo arilo unido directamente a X (véase fórmula I). También es preferible que X sea oxígeno y/o que R<sub>2</sub> sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- donde n es 2-8.

30 El presente invento proporciona también un procedimiento para la preparación de los compuestos del mismo, que consiste en hacer reaccionar una diguanida sustituida de fórmula:





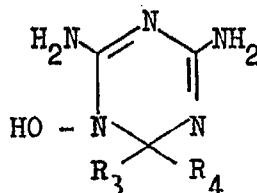
373657

18 NOV 1960

1 den prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un bro-  
muro de fórmula general  $R_1XR_2Br$  con ácido benzohidroxámico  
y tratando éste con ácido para formar una oxiamina de fór-  
mula  $R_1XR_2ONH_2$  que después se hace reaccionar con diciandi-  
5 amida.

Alternativamente, el grupo  $R_6$  puede estar seleccio-  
nado de forma que sea convertible en el grupo  $R_1XR_2O$ . Por  
ejemplo,  $R_6$  puede ser un grupo  $R_7O$  que sea capaz de expe-  
rimentar hidrogenolisis catalítica. Así, una triazina sus-  
tituída con  $R_7ON-$  puede formarse a partir de una diguanida  
10 apropiadamente sustituída y después hidrogenolizada para  
producir la hidroxitriazina IV

15



IV

20  $R_7$  puede ser, por ejemplo, bencilo con o sin sus-  
tituyentes o naftilmetilo con o sin sustituyentes y la  
hidrogenolisis puede realizarse con hidrógeno en presen-  
cia de un catalizador de paladio.

A continuación la hidroxitriazina IV puede reac-  
cionar por diversos métodos conocidos por los expertos  
25 en la técnica para producir la triazina sustituída desea-  
da de fórmula I.

Los expertos en la técnica comprenderán además que  
la cadena lateral  $R_1XR_2O$  puede ser construída o enlazada  
por etapas, antes o después de haber convertido la digua-  
nida II en la triazina sustituída III. Normalmente se em-  
30

373657



1 pleu el número mínimo de etapas para conseguir rendimien-  
tos óptimos, por comodidad y por otros factores.

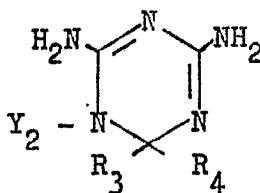
5 Así, pueden utilizarse métodos de síntesis conoci-  
dos para la formación de éteres para unir la cadena late-  
ral a la triazina con el átomo de oxígeno colocado previa-  
mente en su lugar sobre la cadena lateral o sobre la tri-  
azina. Como ejemplos típicos citaremos los siguientes:

1. La reacción de un haluro con un compuesto hidro-  
xilado, con o sin adición de base;
- 10 2. Reacción de un éster reactivo, por ejemplo un  
sulfonato, con un compuesto hidroxílico.

15 Pueden utilizarse reacciones análogas para unir el  
fragmento  $R_1$  a una cadena lateral parcial que contiene el  
fragmento  $R_2$  y con el átomo o grupo X previamente situado  
en cualquiera de los fragmentos.

20 El producto final puede ser obtenido en forma de  
una sal de adición con ácido como consecuencia de la reac-  
ción, sin necesidad de una etapa distinta de formación de  
sal pero si es necesaria la etapa adicional de hacer reac-  
cionar la base libre con un ácido para formar una sal, pue-  
de hacerse así. Las sales pueden ser convertidas de nuevo  
en la base libre por tratamiento con un álcali (v.g. KOH)  
y después convertidas en otras sales necesarias por me-  
dios convencionales.

25 Otro aspecto del presente invento proporciona un  
procedimiento para la preparación de los compuestos del  
mismo que consiste en hacer reaccionar una triazina



V

30



1 donde  $Y_2$  es un grupo reactivo, con un compuesto  $R_8Y_1$ , don-  
de  $R_8Y_1$  es un grupo capaz de reaccionar con  $Y_2$  para formar  
el grupo  $R_6$  (véase fórmula II) y opcionalmente formar una  
sal cuando sea necesario.

5 Preferiblemente  $Y_1$  o  $Y_2$  son OH o derivados de OH  
capaces de reaccionar entre sí para formar una unión de  
oxígeno. Por lo tanto,  $Y_1$  e  $Y_2$  deben tener como mínimo un  
átomo de oxígeno entre ellos. Convenientemente  $Y_2$  es OH  
u OM, donde M es un metal como por ejemplo sodio, potasio  
10 o litio e  $Y_1$  es cloro, bromo o yodo. Otros derivados reac-  
tivos del grupo OH son los derivados de ácido sulfónico.

En un procedimiento preferido, se hace reaccionar  
un compuesto  $R_1XR_2Z$ , donde Z es cloro o bromo, con la hi-  
droxitriazina IV en un disolvente o diluyente inerte. Co-  
mo ejemplos de disolventes adecuados citaremos el dimetil-  
15 sulfóxido, la dimetilformamida o el etanol.

El derivado de hidroxitriazina IV se obtiene normal-  
mente en forma de una sal de adición con ácido (v.g. el  
hidrocloruro) a partir de la cual puede ser liberada la  
base libre mediante un equivalente de base, por ejemplo un  
20 hidróxido de metal alcalino (v.g. hidróxido potásico) o  
sodio en etanol o metanol. La mezcla puede ser evaporada a  
continuación y después se hace reaccionar en un disolvente  
adecuado (v.g. dimetilformamida o dimetilsulfóxido). Es  
preferible no agregar una cantidad de base en exceso, ya  
25 que con dos equivalentes de sodio en alcohol, por ejemplo,  
se obtiene un producto menos puro.

En un procedimiento modificado, que normalmente da  
peores rendimientos, el hidrocloruro del compuesto IV en  
30 dimetilformamida o dimetilsulfóxido se hace reaccionar

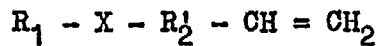
373657



1 con un equivalente de hidróxido potásico en solución acuosa (utilizando la menor cantidad de agua posible) y la mezcla resultante se hace reaccionar para dar un hidrohaleuro de triazina.

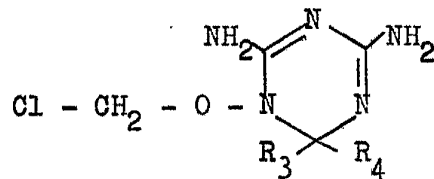
5 La triazina Y<sub>2</sub>N-sustituída V puede prepararse a partir de una diguanida apropiadamente sustituida como se ha indicado anteriormente o por cualquier otro método conveniente.

10 Como se ha indicado previamente, la cadena lateral R<sub>1</sub>XR<sub>2</sub>O puede ser unida por diversos métodos y puede unirse en una sola reacción o en fragmentos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



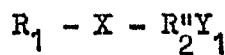
15 con la hidroxitriazina IV, donde R'<sub>2</sub> es igual a R<sub>2</sub> en la fórmula I pero contiene dos átomos de carbono menos. Alternativamente, pueden prepararse compuestos comprendidos dentro de este invento haciendo reaccionar la hidroxitriazina IV con formaldehído en presencia de ácido clorhídrico para formar un compuesto de fórmula

20



25

y hacer reaccionar este último con un compuesto de fórmula



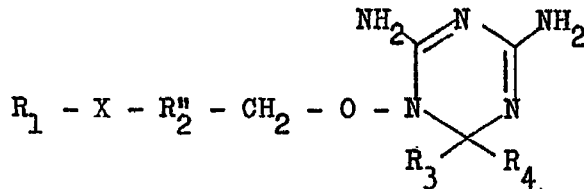
donde R''<sub>2</sub> es igual a R<sub>2</sub> en la fórmula I pero contiene un átomo de carbono menos, para formar compuestos de fórmula general

30



373657

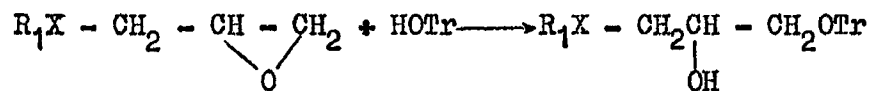
1



5

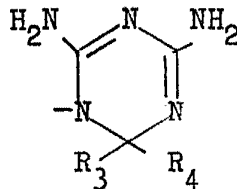
Alternativamente, pueden prepararse ciertos com-  
 puestos hidroxilados comprendidos dentro del presente in-  
 vento haciendo reaccionar un óxido de etileno apropiada-  
 mente sustituido con la hidroxitriazina IV como ilustra  
 el esquema de reacción:

10



donde Tr se utiliza para representar el radical

15



20

Análogamente, pueden prepararse ciertos compuestos  
 hidroxilados comprendidos dentro del presente invento ha-  
 ciendo reaccionar epíclorhidrina o un derivado de la mis-  
 ma con la hidroxitriazina IV para formar un éter cloro-  
 hidroxilado intermedio y después hacer reaccionar este úl-  
 timo con un compuesto apropiadamente sustituido que con-  
 tenga un grupo hidroxilo o un derivado reactivo del mismo,  
 como ilustra el siguiente esquema de reacción:

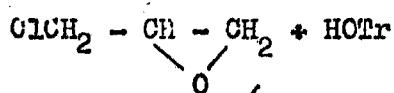
25

30

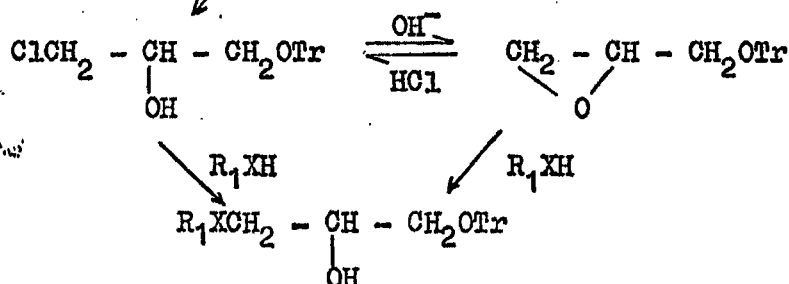
373657



1



5



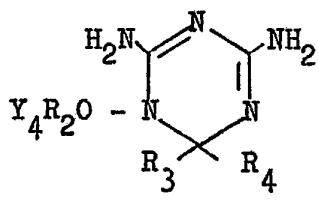
10

Las reacciones de los tipos antes ilustrados pueden ser realizadas claramente utilizando la hidroxitriazina IV como material de partida o una triazina con una cadena lateral parcial ya situada, aunque en muchos casos esta triazina con una cadena lateral parcial puede prepararse originalmente a partir de la hidroxitriazina.

15

Así, por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto

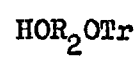
20



donde  $Y_4$  es un grupo reactivo con un compuesto  $R_1Y_3$ , donde  $Y_3$  es un grupo reactivo y  $R_1Y_3$  e  $Y_4$  son capaces de reaccionar para convertir  $Y_4$  en  $R_1X$ .

25

Para proporcionar un ejemplo más específico, se puede hacer reaccionar un compuesto  $R_1Z$ , donde  $Z$  es bromo o cloro, con un compuesto



para formar un compuesto  $R_1OR_2\text{OTr}$ .

30

El presente invento también proporciona composiciones farmacéuticas para uso contra la malaria que contienen

373657



1989

1        como ingrediente activo un compuesto del presente invento  
      junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5        Así, los compuestos activos de este invento pueden  
      ser empleados para el tratamiento y prevención de la mala-  
      ria en el hombre. Por lo tanto, un aspecto del presente  
10        invento es un método de tratamiento o prevención de la ma-  
      laria en el hombre que consiste en administrar uno de los  
      compuestos activos a la persona infectada o en peligro. El  
      compuesto puede ser administrado por vía oral, parenteral  
      o mediante supositorio, aunque se prefiere la ruta oral.

15        Como se ha indicado anteriormente, el compuesto  
      de este invento puede ser administrado por vía oral, pa-  
      renteral o mediante un supositorio. La solubilidad en agua  
      del hidrocioruro del compuesto y de la mayoría de otras  
20        sales es baja y el hidrocioruro no es higroscópico. Si se  
      requiere el empleo de soluciones, será necesario agregar  
      agentes solubilizantes al agua, escoger disolventes no  
      acuosos, encontrar una sal más soluble o preparar solucio-  
      nes muy diluídas.

25        Se prefieren las formulaciones orales y con la con-  
      dición citada relativa a las soluciones, las formulaciones  
      orales típicas serán tabletas, píldoras, cápsulas, saqui-  
      tos, gránulos, polvos, goma de mascar, suspensiones, emul-  
      siones y soluciones: las formulaciones por vía oral espe-  
30        cialmente preferidas son las tabletas y cápsulas. Cuando  
      sea adecuado y cuando sea necesario, las formulaciones pue-  
      den contener diluyentes, agentes aglutinantes, agentes dis-  
      persantes, agentes tensoactivos, agentes lubricantes, mate-  
      riales de revestimiento, agentes saborizantes, agentes co-  
      lorantes, disolventes, agentes espesadores, agentes de sus-



373657

1 pensión, edulcorantes o cualquier otro aditivo farmacéuti-  
camente aceptable, por ejemplo gelatina, lactosa, almidón,  
talco, estearato magnésico, aceites hidrogenados, poligli-  
5 cápsulas y similares, representarán dosis unidad previa-  
mente medidas pero en el caso de los gránulos, polvos, sus-  
pensiones y similares, las formulaciones pueden ser pre-  
sentadas como dosis unidad previamente medidas o en vasi-  
10 jas para dosis múltiples de las que puede extraerse la do-  
sis unidad apropiada.

La forma inyectable puede ser una solución, suspen-  
sión o emulsión acuosa o no acuosa, en un líquido farma-  
céuticamente aceptable (v.g. agua estéril exenta de piró-  
15 genos o aceites parenteralmente aceptables) o una mezcla  
de líquidos que puede contener agentes bacteriostáticos,  
antioxidantes u otros preservativos, reguladores de pH  
(preferiblemente en el intervalo fisiológico de pH de  
6,5 a 7,0), solutos para que la solución sea isotónica con  
20 la sangre, agentes espesadores, agentes de suspensión u  
otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Estas formas  
se presentarán como dosis unidad, por ejemplo ampollas o  
dispositivos de inyección no recuperables o en forma de  
dosis múltiples como frascos de los cuales puede sacarse  
25 la dosis apropiada o en forma sólida o concentrado que  
puede ser utilizado para preparar rápidamente una formula-  
ción inyectable. De preferencia, todas las formulaciones  
para inyección se esterilizan. Los supositorios que contie-  
nen el compuesto contendrán también vehículos adecuados  
(v.g. manteca de cacao o poliglicoles).

30 Además de los aditivos farmacéuticos normales, pue-

373657



1 den incluirse dentro de las formulaciones del compuesto  
otros agentes terapéuticos, especialmente otros agentes  
contra la malaria (v.g. sulfonamidas).

5 En tanto en cuanto las formulaciones del presente  
invento son nuevas, este invento también proporciona un  
método para su producción.

A continuación describiremos los ejemplos del  
invento.

EJEMPLO 1

10 Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-  
(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina

15 Se calienta a reflujo durante 60-90 minutos, una  
mezcla de 18,98 g de 2,4,5-triclorofenol, 3,85 g de hidró-  
xido sódico, 15,5 ml de agua y 39,3 g de 1,3-dibromopropa-  
no, se añaden 25 ml de solución acuosa al 14 % de hidróxi-  
do sódico y la mezcla se calienta a 50-70° durante 30 mi-  
nutos. Por extracción con éter y evaporación de la capa  
etérea seca se obtiene, por destilación, 16,4 g de bromuro  
de 3-(2,4,5-triclorofenoxi)propilo, p.e.<sub>0,7</sub> 150-154° (prin-  
cipalmente 150°), p.f. 34-35°, junto con 2,4 g de un mate-  
rial de punto de ebullición más elevado, p.e.<sub>0,7</sub> 154-164°  
20 y unas cabezas de 1,74 g de aceite.

25 Se calienta a reflujo una solución de 5,5 g de hi-  
dróxido potásico en 100 ml de metanol con 15,23 g de hidro-  
cloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-hidroxi-  
1,3,5-triazina, durante 10-30 minutos, se evapora la mez-  
cla y el sólido residual se agita con 25 g del bromuro pre-  
viamente preparado en 100 ml de dimetilformamida, durante  
3 a 24 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la mez-  
cla, se evapora el filtrado y el sólido residual se agita  
30

373657



1 con acetona dando 23,7 g de producto. Lavando con agua y con éter se obtienen 19,12 g de hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina, 178-181°.

5

EJEMPLO 2

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2'-(p-clorofeniltio)etoxi]-1,3,5-triazina

10

Se tratan 14,5 g (0,1 moles) de p-clorobencenotiol disueltos en una solución metanólica de hidróxido sódico (4 g en 200 ml) con 37,6 g (2,0 moles) de dibromoetano y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 1,5 horas, se enfría y una pequeña cantidad de materia insoluble se separa por filtración. El disolvente se separa "a vacío", se separa el aceite de las sales inorgánicas, se lava con agua, se seca y se destila dando sulfuro de 1-(p-clorofenil)-2-bromoetilo (11,9 g, p.e. 116°/2 mm).

15

20

Se hacen reaccionar 3,87 g de hidrocioruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina (3,87 g) en metanol con 1,4 g de hidróxido potásico, se evapora el metanol y el residuo se suspende en formodimetilamida y se enfría a -10°C. Se agrega el bromuro anterior (5,05 g) y la mezcla se agita durante varias horas, dejando que la temperatura ascienda lentamente hasta 20°C. Cuando se ha obtenido una solución transparente, se evapora el disolvente y la goma residual se tritura con acetona para dar 4,9 g de un sólido blanco. Después de lavar a fondo con agua y secar, el sólido pesa 2,52 g, p.f. 193-195°C. Por cristalización en etanol se obtiene un material con un punto de fusión de 202°C, hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2'-(p-clorofeniltio)etoxi]-1,3,5-

25

30

373657



1 triazina.

EJEMPLO 3

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2'-(2-naftoxi)etoxi]-1,3,5-triazina

5 El bromuro de 2-(2-naftoxi)etilo preparado a partir de 2-naftol y 1,2-dibromoetano, de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, tiene un punto de fusión de 90-91°C después de cristalización en etanol.

10 Se hacen reaccionar 3,67 g de hidrocioruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina en metanol con 1,4 g de hidróxido potásico, se separa el metanol y el residuo se suspende en formodimetilamida y se agita a la temperatura ambiente con 5,0 g de bromuro de 2-(2-naftoxi)etilo, durante 2 horas. Trabajando en la forma habitual se obtienen 3,4 g de un sólido blanco, p.f. 195-197°C. Por cristalización en etanol se obtiene hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2'-(2-naftoxi)etoxi]-1,3,5-triazina puro, p.f. 196°C.

EJEMPLO 4

20 Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(p-nitrofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina

25 El bromuro de 3-(p-nitrofenoxi)propilo preparado a partir de p-nitrofenol y 1,3-dibromopropano, de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, tiene un punto de fusión de 50-52°C.

30 La base libre procedente de 2,96 g de hidrocioruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina se suspende en formodimetilamida y se trata con 4,0 g del bromuro anterior a la temperatura ambiente. Trabajando en la forma habitual se obtienen 4,25 g de hidrobromuro

373657



1 muro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(p-nitro-  
fenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina p.f. 216-217°C.

EJEMPLO 5

5 Hidrocloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-  
(2,4-dinitroanilino)-propiloxi]-1,3,5-triazina

El 3-(2,4-dinitroanilino)propan-1-ol preparado a partir de 2,4-dinitroclorobenceno y n-propanolamina en metanol conteniendo acetato sódico, forma agujas amarillas, p.f. 72°C, después de cristalización en metanol.

10 Se disuelven 10 g del producto anterior en 15 ml de cloroformo y 8 ml de dimetilalanilina. Se agrega lentamente con agitación una solución de 5 ml de cloruro de tionilo en 10 ml de cloroformo; cuando la adición es completa, la mezcla se calienta suavemente a reflujo durante 5 minutos, se enfría y se vierte sobre una mezcla de hielo y HCl 1 N (100 ml). El sólido amarillo que precipita (5,84 g) es el cloruro de 3-(2,4-dinitroanilino)propilo requerido y tiene un punto de fusión de 82°C.

20 Se agregan 2,6g del cloruro anterior, en porciones, a una suspensión de 1,57 g de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1,3,5-triazina en formodimetilamida enfriada a 0°C, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Trabajando en la forma habitual se obtiene una primera masa cristalina (0,7 g) de hidrocloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina y la segunda masa de sólido, después de lavar con agua, pesa 1,03 g y es el hidrocloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(2,4-dinitroanilino)-propiloxi]-1,3,5-triazina requerido, p.f. 220-224°C.

30

373657

18 mm



1

EJEMPLO 6

Hidrocloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2-(n-butiloxi)etoxi]-1,3,5-triazina

5

Se prepara cloruro de 2-(n-butiloxi)etilo por reacción de cloruro de tionilo con 2-(n-butiloxi)etanol ("Butyl cellosolve") y tiene un punto de ebullición de 60°/1,5 mm.

10

Se tratan 7,7 g de hidrocloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina disueltos en metanol con una solución de 2,8 g de hidróxido potásico en metanol, como se ha descrito previamente. La "Base de hidroxitriazina" formada se suspende en formodimetilamida y se agregan 6,0 g de cloruro de n-butiloxietilo. La mezcla se agita y se calienta en un baño de vapor durante 5 horas. Trabajando en la forma habitual se obtienen 2,5 g de la triazina requerida, hidrocloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2-(n-butiloxi)etoxi]-1,3,5-triazina, p.f. 208°C.

15

EJEMPLO 7

20

Hidrocloruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina

25

1. Se introducen 137 g (1,0 moles) de ácido benzohidroxámico y 1,5 litros de I.M.S. en un matraz provisto de agitador, embudo de decantación y condensador y se agita hasta que la disolución es completa. Se añade una solución de 40 g (1,0 moles) de hidróxido sódico en 100 ml de agua, con intensa agitación. La sal sódica de ácido benzohidroxámico puede precipitar en este momento.

30

Se agregan gota a gota, a lo largo de 45 minutos, 170 g (120 ml) de bromuro de bencilo, la mezcla se vuelve transparente gradualmente, quedando solamente una pequeña

373657



1 cantidad de materia inorgánica sin disolver. La mezcla de  
reacción se deja preferiblemente a la temperatura ambiente  
durante 3 días, ya que si se calienta a reflujo durante 1 a  
2 horas se obtienen rendimientos ligeramente más bajos.

5 Se separa el disolvente a presión reducida y el  
residuo oleoso se disuelve en acetato de etilo y se lava  
varias veces con agua. El extracto en disolvente se seca  
con sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad  
bajo vacío.

10 El residuo sólido se tritura con éter y se recoge  
para dar el benzohidroxamato de bencilo requerido  
( $C_6H_5CONHOCH_2C_6H_5$ ), p.f. 100-102°C.

2. Se disuelven 170 g del benzohidroxamato de bencilo  
en 500 ml de metanol y se añaden 165 ml de ácido clorhí-  
15 drico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo duran-  
te 3 horas, se filtra en caliente y se deja cristalizar.  
El sólido recogido por filtración se lava bien con éter has-  
ta que desaparece todo olor a benzoato de metilo. El ren-  
dimiento de hidrocloreuro de amino-oximetilbenceno es el  
20 siguiente:

Primera cosecha, 120 g, p.f. 227-230° (tubo sella-  
do). Por concentración de los líquidos madre y tratamiento  
con éter se obtiene una segunda cosecha, 20 g, p.f. 220-  
225°C (tubo sellado).

25 Rendimiento total = 140 g (aproximadamente 90 %).

3. Se disuelven 97,5 g de hidrocloreuro de amino-oxi-  
metilbenceno y 51,4 g de dicianidamida en 300 ml de I.M.S.,  
con agitación y calefacción. Después la mezcla se calienta  
a reflujo durante 3 horas, se filtra si es necesario y se  
30 evapora a presión reducida. El residuo oleoso se disuelve

373657



1 en agua y se trata con solución acuosa concentrada de NaOH (aproximadamente 6 N), con agitación. La base de diguanida que se separa solidifica al enfriar y se recoge, se lava con agua y se seca.

5 El rendimiento de base benciloxidiguanida es de 95-100 g, p.f. 98-100°C (80 %).

10 4. Se disuelven 52 g de base benciloxidiguanida en 200 ml de I.M.S. y se añaden 43 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de 200 ml de acetona. De preferencia la mezcla de reacción se deja a la temperatura ambiente durante 3 días ya que un periodo de reflujo de 2 a 3 horas da unos rendimientos ligeramente más bajos. Generalmente se separa algo de triazina que puede ser recogida por filtración, lavada con agua y secada.

15 Los líquidos madre se evaporan a sequedad y el residuo se tritura con acetona para dar un sólido blanco. El sólido se recoge, se lava con agua y se seca.

20 El rendimiento total de hidrocloreuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-benciloxi-1,3,5-triazina es de 61 g, p.f. 204-206°C (80 %).

25 5. Se agitan con hidrógeno 41 partes de hidrocloreuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-benciloxi-1,3,5-triazina disueltas en 320 partes de etanol y 220 partes de agua, empleando de 0,25 a 1,0 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón, que es un catalizador constituido por carbón vegetal activo lavado al ácido (90 partes) sobre el que se han adsorbido 10 partes en peso de paladio metálico en forma finamente dividida, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica hasta que cesa

30



373657

12 NOV. 1953

1 la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa por  
 filtración y el filtrado se evapora a sequedad dando 24,5  
 partes de hidrocioruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-  
 dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina, p.f. 234-235°C (desc.).  
 5 Por cristalización se obtienen 24,5 partes de hidrocioru-  
 ro, p.f. 234-235°C (desc.). Por cristalización en etanol  
 se obtienen unas agujas que funden a 237°C (desc.). La  
 reducción descrita en este ejemplo puede efectuarse uti-  
 lizando un catalizador de platino, de la siguiente forma:

10 Se sacuden con hidrógeno y óxido platínico a la  
 temperatura ambiente y a la presión atmosférica, hasta  
 que se observa una absorción de hidrógeno superior en un  
 10 % a la calculada teóricamente, 11 partes de hidrocioru-  
 ro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-benciloxi-  
 15 1,3,5-triazina disueltas en 200 partes de metanol y 100  
 partes de agua. Se interrumpe la hidrogenación, se retira  
 el catalizador y el filtrado transparente se evapora a se-  
 quedad a presión reducida. El residuo sólido se tritura  
 con acetona y el hidrocioruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-  
 20 2,2-dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina se recoge con un  
 rendimiento igual al teórico, p.f. 234°C (desc.).

EJEMPLO 8

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-  
(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina

25 1. Bromuro de 3-(2,4,5-triclorofenoxi)propilo

Se disuelven 39,5 g (1 mol) de 2,4,5-triclorofenol  
 en 33 ml de solución al 25 % de hidróxido sódico y se aña-  
 den 81 g (2 moles) de 1,3-dibromopropano. La mezcla se agi-  
 ta y se calienta a suave reflujo durante 2 horas. Se reti-  
 30 ra la fuente de calor y se añaden 51 ml de solución al

373657



1 14 % de hidróxido sódico y la mezcla se mantiene a 50-70°C durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción y la capa inferior se separa y se lava cinco veces con agua. El aceite se destila a 1 mm de presión para dar:

5 i. 30-60°C, 25 g,  $n_D^{23} = 1,5230$  (dibromopropano recuperado + agua).

ii. 130-160°C, 50 g,  $n_D^{23} = 1,5838$  (el bromuro requerido solidifica lentamente hasta un punto de fusión de 34-35°C).

10 2. Benzohidroxamato de 3-(2,4,5-triclorofenoxi)propilo

Se disuelven 22,5 g de ácido benzohidroxámico en 300 ml de metanol y se añade con agitación una solución de 4,8 g de hidróxido sódico en 15 ml de agua. Después se agregan 37 g de bromuro de 3-(2,4,5-triclorofenoxi)propilo se calienta a reflujo la mezcla durante 1 hora y finalmente se deja en reposo durante varios días. La solución se evapora a presión reducida y la goma residual se disuelve en éter (algo de materia inorgánica se separa por filtración). El extracto etéreo solidifica por evaporación y el sólido se cristaliza en éter de petróleo (40-60°)/acetato de etilo. Se obtienen en dos masas un total de 30 g de benzohidroxamato, p.f. 73-75°C. Una muestra recristalizada en los mismos disolventes tiene un punto de fusión de 76-77°C.

25 3. Hidrocioruro de 3-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi-  
amina

30 Se tratan 32,7 g del benzohidroxamato de (3) del ejemplo anterior con una mezcla de 18,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 300 ml de metanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de evaporar el

373657



1 disolvente, el aceite residual se enfría y se agrega éter.  
Se recoge el sólido que precipita, se lava con éter y se  
seca (21 g, p.f. 134-136°C).

4. 3'-(2,4,5-Triclorofenoxi)-propiloxidiguanida

5 Se disuelven 61,4 g del hidrocioruro de 2,4,5-tri-  
clorofenoxipropiloxiamina de la etapa 3 en 1 litro de eta-  
nol y se añaden 25,2 g de diaciandiamida. La mezcla se agi-  
ta y se calienta a reflujo durante 3 horas y después el  
disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se di-  
10 suelve en unos 300 ml de agua y se alcaliniza con solución  
acuosa concentrada de hidróxido sódico, separándose un  
aceite que solidifica pronto. El sólido se recoge por fil-  
tración, se lava con agua y petróleo y se seca a 60°C dan-  
do 49,5 g de un sólido de color rosa pálido, p.f. 107-  
15 110°C.

Una pequeña muestra cristalizada en acetato de eti-  
lo tiene un punto de fusión de 125-126°C (analíticamente  
pura).

20 5. Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-  
1-[3'-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina  
na

25 Se disuelven 45 g de la diguanida de la etapa 4 en  
200 ml de metanol y se añaden 25 ml de ácido clorhídrico  
concentrado y 300 ml de acetona. La mezcla de reacción se  
deja en reposo durante 3 días a la temperatura ambiente.  
Se evapora el disolvente a presión reducida y la goma re-  
sidual se tritura con acetona dando 23,5 g de la triazina  
requerida, p.f. 187-189°C, más una pequeña cantidad de  
segunda cosecha (peso no registrado), p.f. 181-186°C. El  
30 producto de la primera cosecha da un análisis correcto sin



373657

1 nueva cristalización.

EJEMPLO 9

Hidrocloreuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2-  
(2-naftoxi)etiloxi]-1,3,5-triazina

5 1. Benzohidroxamato de 2-(2-naftoxi)etilo

Se disuelven 21,4 g de bromuro de 2-(2-naftoxi)-  
etilo, p.f. 90-91°C (véase Ejemplo 3) en 50 ml de metanol  
y se añade lentamente sobre una solución de 15,05 g de  
benzohidroxamato sódico en 100 ml de metanol. Después la  
10 mezcla se calienta a reflujo intensamente durante 6 ho-  
ras. El sólido inorgánico se separa por filtración y el  
disolvente se evapora a presión reducida. La goma residual  
se disuelve en acetato de etilo y se lava varias veces con  
agua. La capa de disolvente se seca con sulfato magnésico,  
15 se filtra y se evapora. La goma residual se tritura con  
éter de petróleo (p.e. 60-80°C) y cristaliza el benzohidro-  
xamato requerido (15,6 g), p.f. 90-93°C. Una pequeña can-  
tidad se recrystaliza en acetato de etilo dando una mues-  
tra analíticamente pura, p.f. 100-101°C.

20 2. Hidrocloreuro de 2-(2-naftoxi)etiloxiamina

Se disuelven 7,5 g de benzohidroxamato de 2-(2-nafto-  
xi)etilo en 30 ml de metanol y se añaden 10 ml de ácido  
clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo  
durante 3 horas. Al cabo de 2 horas comienza a separarse  
un sólido; se enfría la mezcla de reacción y se filtra  
25 para dar 4,6 g de la oxiamina requerida, p.f. 192-194°C.  
Una pequeña cantidad se recrystaliza en metanol dando una  
muestra analíticamente pura, p.f. 195°C.

30 Por evaporación de los líquidos madre y tratamiento  
del residuo con éter se obtienen 0,9 g más de un producto



373657

18

1 algo menos puro.

3. 2-(2-Naftoxi)etiloxidiguanida

5 Se disuelven 7,8 g de hidrocioruro de 2-(2-naftoxi)-  
etiloxiamina en 100 ml de etanol y se añaden 4,1 g de di-  
ciandiamida. Después la mezcla se calienta a reflujo duran-  
te 3 horas, se filtra y se evapora a presión reducida. La  
10 goma residual se disuelve en agua calentando y la solución  
se alcaliniza con hidróxido sódico concentrado. Se separa  
un aceite que cristaliza lentamente; después de lavar el  
sólido con agua y éter de petróleo (p.e. 60-80°C), el só-  
lido (8,1 g) tiene un punto de fusión de 135-137°C. Una  
muestra recristalizada en acetato de etilo tiene un punto  
de fusión de 139-140°C y su análisis es el correcto para  
la diguanida requerida.

15 4. Hidrocioruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-  
1-[2-(2-naftoxi)etiloxi]-1,3,5-triazina

20 Se disuelven 8,0 g de 2-(2-naftoxi)etiloxidiguanida  
en 50 ml de metanol y se añaden 8 ml de ácido clorhídrico  
concentrado y 75 ml de acetona. La mezcla se deja en repo-  
so durante 3 días a la temperatura ambiente. Se evapora el  
disolvente a presión reducida y el residuo se tritura con  
acetona dando 5,4 g de la triazina requerida, p.f. 190-  
193°C. Por cristalización en etanol se obtiene triazina  
analíticamente pura, p.f. 195-196°C (véase Ejemplo 3).

25 EJEMPLO 10

Preparación de hidrocioruro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-  
dimetil-1-[3'-(cicloheptiloxi)propiloxi]-1,3,5-triazina

30 1. Se calienta a reflujo durante algunos minutos una  
mezcla de 43,3 g de cicloheptanona, 250 ml de benceno y  
0,5 g de ácido p-toluensulfónico y después se deja destilar

373657



1 hasta que se recogen 50 ml de la mezcla de agua y disolven-  
te. Se añaden 29,4 g de 1,3-propanodiol a la mezcla de reac-  
ción y se calienta a reflujo durante 5 horas. El agua pro-  
ducida en la reacción se recoge en un aparato de Dean-Stark  
5 hasta que el volumen asciende a 7 ml. Después se evapora el  
disolvente y el residuo se destila a una presión de 12 mm.  
La fracción que hierve a 127-132°C, 23,5 g,  $n_D^{23}$  1,4791  
es el producto requerido, 1,5-dioxaspiro (5,6)-dodecano.

10 2. Se disuelven 14 g de cloruro de aluminio anhidro en  
100 ml de éter seco y se filtra en un matraz de 1 litro y  
tres bocas provisto de agitador, condensador y embudo decan-  
tador. Se añaden gota a gota 1,5 g de hidruro de litio y  
aluminio disueltos en 100 ml de éter seco a la temperatura  
ambiente y se agita durante 30 minutos. El 1,5-dioxaspi-  
15 ro-(5,6)-dodecano (7,3 g), preparado en la forma descrita  
y disuelto en éter, se agrega a una velocidad tal que la  
mezcla de reacción refluye suavemente. La reacción se pro-  
sigue a la temperatura ambiente, con agitación, durante  
2 horas más.

20 A continuación se enfría la mezcla de reacción in-  
tensamente y se añade lentamente solución acuosa al 10 %  
de ácido sulfúrico hasta que se disuelve todo el sólido  
precipitado. Después se separa la capa etérea y se lava  
con agua hasta neutralidad. La capa de disolvente se seca  
25 sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. El residuo  
de 3-cicloheptiloxipropanol es un aceite móvil incoloro  
que da solamente un máximo por cromatografía de gas-líquido  
y una mancha por cromatografía en capa delgada. Por lo tan-  
to es sometido a bromación sin nueva purificación.

30 3. El 3-cicloheptiloxipropanol procedente de la última



373657 18

1 reacción se disuelve en benceno y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se  
añaden gota a gota, con agitación, 3 ml de  $\text{PBr}_3$  en 15 ml  
de benceno. Entonces se deja que la temperatura ascienda  
5 hasta unos  $20^{\circ}\text{C}$  y después se calienta a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 1 ho-  
ra. Se enfría la mezcla y se lava con agua, bicarbonato só-  
dico y agua. La capa de disolvente se seca con sulfato mag-  
nésico y se separa el disolvente dando bromuro de 3-ciclo-  
heptiloxipropilo en forma de aceite incoloro, que es homo-  
gáneo por cromatografía en capa delgada y por cromatogra-  
10 fía de gas-líquido. Rendimiento 5,3 g.

4. El bromuro preparado en la forma descrita se hace  
reaccionar con la base 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-  
1-hidroxi-1,3,5-triazina procedente de 3,9 g del hidroclo-  
ruro, en dimetilformamida a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de trabajar en  
15 la forma habitual se obtienen 7,5 g de un sólido blanco,  
p.f.  $110^{\circ}\text{C}$ . Este sólido se lava con agua y se recristaliza  
en etanol dando hidrocloreuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-  
2,2-dimetil-1-[3'-(cicloheptiloxi)propiloxi]-1,3,5-triazi-  
na puro, p.f.  $133-135^{\circ}\text{C}$  (5,6 g).

20 EJEMPLO 11

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-  
(4-ciclohexilfenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina

Se prepara bromuro de 4-ciclohexilfenoxipropil por  
un método similar al descrito en el Ejemplo 1 a partir de  
25 4-ciclohexilfenol y dibromopropano, en presencia de hidró-  
xido sódico. El bromuro, p.e.  $150-160^{\circ}/2$  mm,  $n_D^{20}$  1,5468,  
solidifica lentamente dando un sólido blanco céreo, p.f.  
45°.

La base de hidroxitriazina libre se prepara a partir  
30 de 3,87 g del hidrocloreuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-



373657

1 dimetil-1-hidroxi-1,3,5-triazina por reacción con una solu-  
ción metanólica de 1,4 g de KOH. El residuo después de la  
evaporación del disolvente se suspende en formodimetilami-  
da y se agita a la temperatura ambiente durante 2 días con  
5 5,94 g del bromuro de 4-ciclohexilfenoxipropilo. La mezcla  
de reacción se filtra y se evapora a presión reducida. El  
residuo se tritura con acetona, se recoge el sólido por  
filtración, se lava con agua y se seca. El producto es la  
triazina requerida, p.f. 204-207°C (5,48 g), hidrobromuro  
10 de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(4-ciclohexil-  
fenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina.

EJEMPLO 12

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-  
(4-cloro-2-ciclohexilfenoxi)propiloxi]-1,3,5-  
15 triazina

Se prepara bromuro de 4-cloro-2-ciclohexilfenoxi-  
propilo de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.  
Tiene un punto de ebullición de 165-175°C/1,5 mm,  
n<sup>20</sup><sub>D</sub> 1,5530.

20 Se hacen reaccionar 6,63 g del bromuro con la base  
hidroxitriazina libre obtenida a partir de 3,87 g de hidro-  
cloruro de hidroxitriazina suspendida en formodimetilamida  
como se ha descrito en el Ejemplo 11. Después de agitar du-  
rante 24 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de  
25 reacción se filtra y se evapora a sequedad.

El residuo se agita con acetona, se filtra y el só-  
lido se lava con agua y se seca. La triazina cruda tiene  
un punto de fusión de 220-222°C y se recristaliza en etanol  
dando el material puro, p.f. 225°C (5,35 g), hidrobromuro  
30 de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(4-cloro-2-

373657 18



1 ciclohexilfenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina.

EJEMPLO 13

Derivado diacetílico de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-  
1-[3'-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina

5 Se calientan 5 g de la base libre del título con  
25 ml de anhídrido acético bidestilado en un baño de vapor  
durante 5 minutos y la mezcla de reacción se evapora a se-  
quedad a presión reducida, seguido de extracción con aceta-  
to de etilo, lavado con agua, cristalización y recristali-  
10 zación en etanol. El derivado diacetílico se obtiene en  
forma de pequeñas agujas blancas, p.f. 171-172°C.

EJEMPLO 14

Tabletas de hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-  
dimetil-1-[3'-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-tri-  
15 azina

Una tableta contiene 10 mg de ingrediente activo

Formulación para la producción de 100.000 tabletas

(aproximadamente 15 kg)

	Ingrediente activo	1000 g
20	Almidón de maíz (límite de humedad 6-9 %)	1500 g
	Polvos de goma arábica	500 g
	Lactosa	8000 g
	Azúcar glas	4500 g
	Talco	200 g
25	Estearato magnésico	100 g
	Parafina líquida	15 g
	Agua	aproximadamente 1 litro
	N.B. producción teórica	100.000 tabletas

30



373657

1

METODO

(1) Granulación

5

1. Secar el almidón en una estufa de aire caliente a 40°C hasta que la humedad es reducida al límite de 6-9 % en peso/peso.

2. Tamizar cada uno de los polvos por separado a través de un tamiz de 40 mallas.

10

3. Colocar el ingrediente activo en un mezclador planetario y agregar gradualmente la lactosa con agitación continua.

4. Agregar el azúcar glas, el almidón y la goma arábiga, mezclar durante unos 5 minutos después de cada adición y proseguir la mezcla durante 20 minutos más.

15

5. Con agitación constante, agregar agua suficiente hasta que se obtenga una consistencia adecuada para gránulos (aproximadamente 1 litro).

6. Pasar los gránulos húmedos por un granulador rotatorio provisto de un tamiz de 10 mallas.

20

7. Secar los gránulos sobre bandejas a 50°C aproximadamente.

(2) Mezcla para comprimidos

25

1. Pasar los gránulos secos por un tamiz de 16 mallas.

2. Tamizar una cantidad suficiente de gránulos secos en un tamiz de 40 mallas para obtener aproximadamente 500 g de finos.

3. Mezclar la parafina líquida con los finos y pasarla por un tamiz de 20 mallas.

30

4. Pasar el talco y el estearato magnésico por un tamiz de 20 mallas.

373657

18



1

5. A la masa de los gránulos añadir en un mezclador planetario los finos lubricados, seguido del talco y del estearato magnésico. Mezclar a fondo durante 10 minutos como mínimo después de cada adición y finalmente durante 20 minutos.

5

(3) Formación de tabletas

Comprimir las tabletas en una máquina rotatoria utilizando troqueles y límites de espesor especificados.

10

Comprobar el peso de las tabletas - 10 tabletas pesan 1,5 g. Revestimiento N.B.

Las tabletas pueden ser revestidas por pulverización con una película de laca de revestimiento especificada.

15

Los compuestos dados en la siguiente tabla se preparan por procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1.

Utilizando la nomenclatura de la fórmula I, R<sub>2</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo salvo indicación en contrario.

20

Ej. nº	n	X	R <sub>1</sub>	Sal	p.f. °C	
15	2	0	n-butilo	HBr	184	
16	2	0	3,5-dimetil-4-clorofenilo	HBr	185-186	
17	2	0	3-metil-4-clorofenilo	HBr	183-184	
18	2	0	3-trifluormetilfenilo	HBr	210	
25	19	2	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	223-225
	20	3	0	2,4,5-triclorofenilo	sacarinato	208
	21	3	0	2,4,5-triclorofenilo	citrato	186-188
	22	3	0	2,4,5-triclorofenilo	maleato	186
	23	3	0	2,4,5-triclorofenilo	acetato	180
30	24	3	0	2,4,5-triclorofenilo	embonato	140

373657



	Ej. nº	n	X	R <sub>1</sub>	Sal	p.f. °C
1	25	3	0	2,4,5-triclorofenilo	gluconato	85
	26	3	0	2,4,5-triclorofenilo	ciclohexil sulfamato	178-179
5	27	3	0	2,4,5-triclorofenilo	1/2 pamoato	150
	28	3	0	2,4,5-triclorofenilo	HCl	201-204
	29	4	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	190-193
	30	3	0	2,4,5-triclorofenilo	fosfato	191-192
	31	5	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	128-132
10	32	6	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	185-186
	33	7	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	174-175
	34	8	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	184-185
	35	9	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	149-150
	36	10	0	2,4,5-triclorofenilo	HBr	180-181
15	37	3	0	2,4,5-triclorofenilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> )-)	HBr	193-197
	38	2	0	4-nitrofenilo	HBr	207
	39	2	0	2,4-diclorofenilo	HBr	200-202
	40	3	0	2,4-diclorofenilo	HBr	209-210
20	41	4	0	2,4-diclorofenilo	HBr	196-197
	42	2	0	3,4-diclorofenilo	HBr	198-200
	43	3	0	3,4-diclorofenilo	HBr	208-210
	44	4	0	3,4-diclorofenilo	HBr	190-191
	45	3	0	3,5-dimetilfenilo	HBr	197-198
	46	3	0	(2-naftilo)	HBr	192-193
25	47	2	0	4-bencilfenilo	HBr	171
	48	2	S	2,5-dicloro-3-tienilmetilo	HBr	175
	49	2	NH	fenilo	HBr	175
	50	3	S	4-clorofenilo	HCl	149
30	51	3	0	4-clorofenilo	HBr	205



373657

	Ej. nº	n	X	R <sub>1</sub>	Sal	p.f. °C
1	52	3	0	2-metoxicarbonilfenilo	HBr	135
	53	2	0	4-metoxifenilo	HBr	193
5	54	3	0	4-terc-butilfenilo	HBr	180
	55	2	0	3,5-dimetilfenilo	HBr	207
	56	4	0	3-trifluormetilfenilo	HBr	157
	57	2	0	4-clorofenilo	HBr	191
	58	2	0	4-bencilfenilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -)	HBr	217
10	59	2	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	etilo	HCl	183-185
	60	3	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	etilo	HCl	200
	61	2	NCH <sub>3</sub>	metilo	HCl	192
	62	2	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	etilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -)	HCl	207
15	63	2	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	etilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -)	HCl	165-167
	64	2	NCH <sub>3</sub>	metilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -)	HCl	182
	65	2	NCH <sub>3</sub>	metilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -)	HCl	218
	66	3	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	etilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -)	HCl	191
20	67	3	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	etilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -)	HCl	170-172
	68	3	0	o-bromofenilo	HBr	180
	69	3	0	p-bromofenilo	HBr	187
	70	4	0	p-clorofenilo	HBr	165
	71	2	0	p-clorofenilo	HBr	211
25	72	6	0	3,4-diclorofenilo	HBr	191-193
	73	3	0	2,4,6-triclorofenilo	HBr	198
	74	4	0	2,4,6-triclorofenilo	HBr	168-170
	75	4	0	fenilo	HBr	161-163
30	76	4	0	2,3-dimetilfenilo	HBr	178-180

373657



	Ej. n°	n	X	R <sub>1</sub>	Sol	p.f. °C
1	77	3	0	3,4-dimetilfenilo	HBr	206-210
	78	4	0	3,4-dimetilfenilo	HBr	~ 90
	79	4	0	3,5-dimetilfenilo	HBr	183-185
5	80	4	0	3-metil-4-clorofenilo	HBr	182
	81	4	0	2-ciclohexil-4-clorofenilo	HBr	180
	82	3	0	pentaclorofenilo	HBr	187
	83	3	S	pentaclorofenilo	HBr	193-196
	84	2	NH	p-clorofenilo	HBr	178-180
10	85	3	NH	p-clorofenilo	HBr	183-185
	86	2	NH	2,4-diclorofenilo	HBr	200
	87	3	NH	2,4-diclorofenilo	HBr	192
	88	3	NH	2,6-dinitro-4-metilfenilo	HBr	207
	89	2	NH	p-clorobencilo	HBr	165-167
15	90	2	N	(p-clorobencil )p-cloroben- cilo	HBr	184
	91	2	0	1-naftilo	HBr	218
	92	3	0	1-naftilo	HBr	191
	93	4	0	1-naftilo	HBr	170-172
20	94	6	0	1-naftilo	HBr	180
	95	4	0	2-naftilo	HBr	187
	96	6	0	2-naftilo	HBr	165
	97	2	0	4-cloro-1-naftilo	HBr	211
	98	3	0	4-cloro-1-naftilo	HBr	191-193
25	99	6	0	4-cloro-1-naftilo	HBr	198
	100	2	0	5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo	HBr	168-170
	101	3	0	5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo	HBr	161-163
	102	6	0	5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo	HBr	178-180
	103	3	0	1-naftilo (R <sub>3</sub> R <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -)	HBr	206-210
30	104	3	0	ciclohexilo	HBr	~ 90



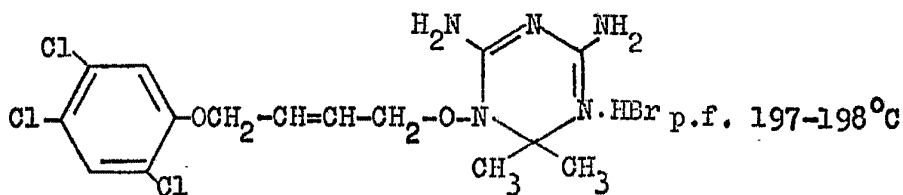
373657

Ej. nº	n	X	R <sub>1</sub>	Sal	p.f. °C
105	3	NH	ciclohexilo	HBr	183-185
106	3	0	2-cloro-4,5-dimetilfenilo	HBr	182
107	3	0	2-isopropil-5-metilfenilo	HBr	180
108	2	0	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	HBr	160
109	2	0	CH <sub>2</sub> Cl-CHCl-CH <sub>2</sub>	HBr	179

Los siguientes compuestos se preparan también y se caracterizan por un método similar al descrito en el Ejemplo 1.

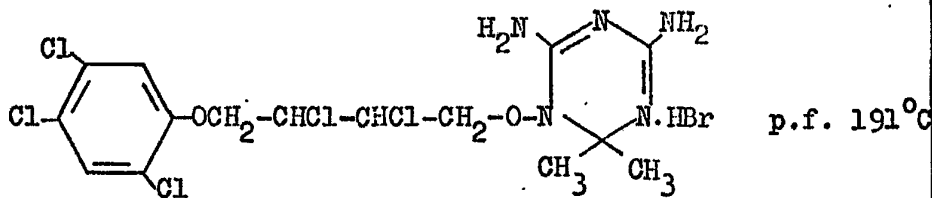
EJEMPLO 110

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[4-(2,4,5-triclorofenoxi)-but-2-eniloxi]-1,3,5-triazina



EJEMPLO 111

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[4-(2,4,5-triclorofenoxi)-2,3-diclorobutiloxi]-1,3,5-triazina





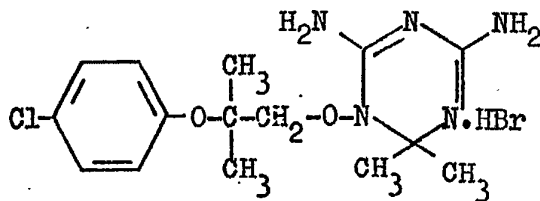
18 NOV 1952

1

EJEMPLO 112

Hidrobromuro de 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[2-(p-clorofenoxi)-2,2-dimetiletiloxi]-1,3,5-triazina

5



p.f. 252°C

10

EJEMPLO 113

En un baño de vapor se calienta durante 5 minutos y se evapora a presión reducida una mezcla de 2 g de la base 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-(2,4-diclorobenciloxipropiloxi)-1,3,5-triazina y 10 ml de anhídrido acético bidestilado. Por cristalización del sólido residual en acetato de etilo/éter de petróleo se obtienen 1,7 g de producto, p.f. 154-156°C. Mediante una nueva cristalización se obtiene el derivado diacetílico de la triazina, p.f. 154-155°C.

15

20

EJEMPLO 114

Una mezcla de la base triazina anterior del Ejemplo 113, 10 ml de anhídrido acético bidestilado y 5 ml de trietilamina se agita a la temperatura ambiente durante 72 horas, se vierte sobre hielo, se agita durante 30 minutos y se extrae con acetato de etilo. Después de lavar con agua, la solución se seca, se trata con carbón activo, se concentra y se agrega éter de petróleo para dar 0,7 g del derivado tetraacetílico. El punto de fusión permanece inalterado después de cristalizar nuevamente, 124-125°C.

25

30

373657



1

EJEMPLO 115

5

Por un método similar al descrito en el Ejemplo 114, la base 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina se convierte en su derivado tetraacetílico, que después de cristalización en etanol/éter de petróleo tiene un punto de fusión de 117-118°C.

10

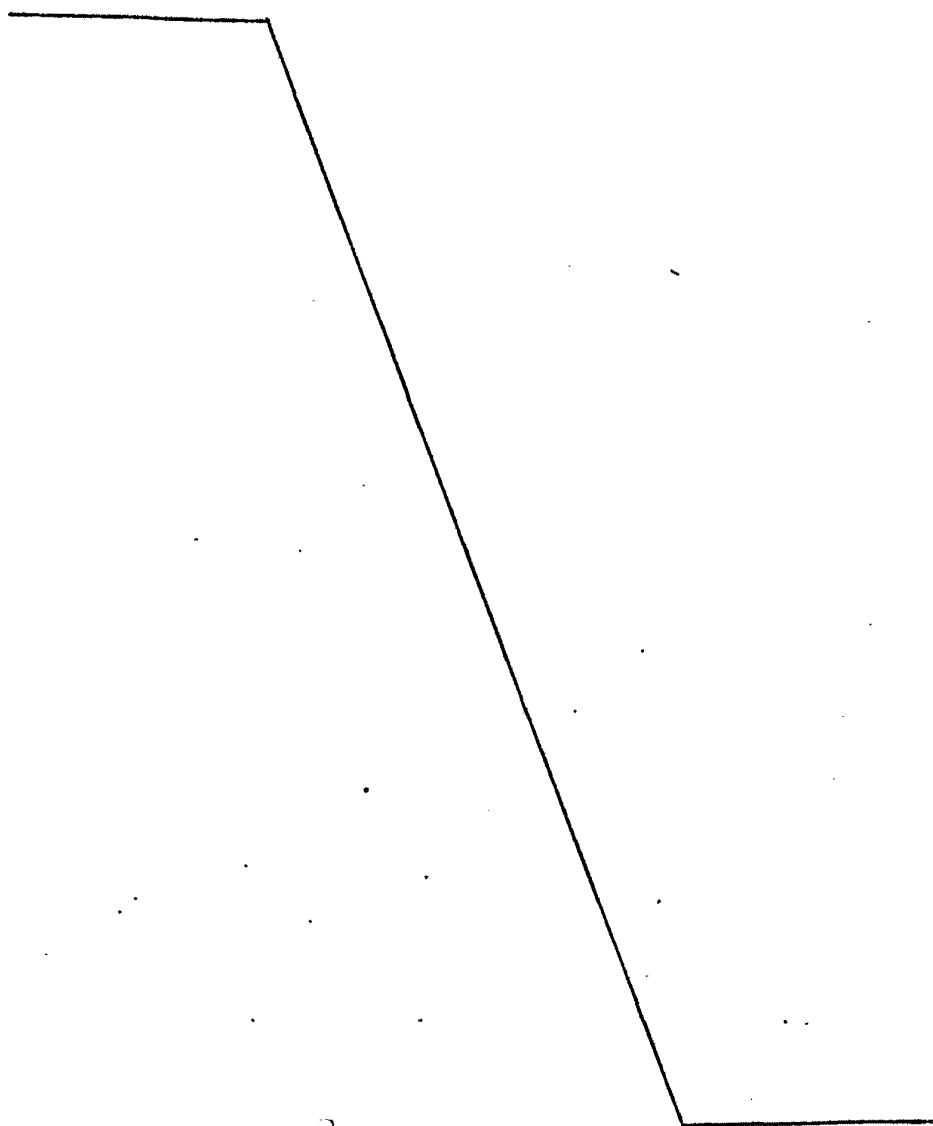
15

20

25

30

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

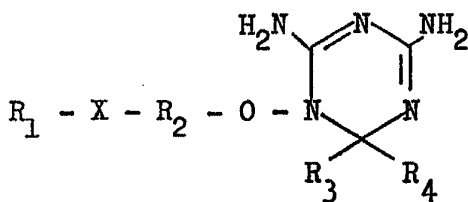


373657



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados simétricos de di-hidrotriazina N-sustituídos de fórmula general



donde

$\text{R}_1$  es un radical hidrocarburo con o sin sustituyentes o un radical heterocíclico con o sin sustituyentes,  $\text{X}$  es oxígeno, azufre o  $\text{NR}_5$ , donde  $\text{R}_5$  es hidrógeno o alquilo inferior con o sin sustituyentes o arilalquilo inferior con o sin sustituyentes, conteniendo la porción alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

$\text{R}_2$  es un grupo alifático divalente de 1 a 16 átomos de carbono que puede llevar sustituyentes o no,

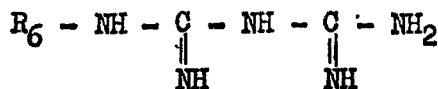
$\text{R}_3$  es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y

$\text{R}_4$  es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  pueden ser iguales o diferentes y pueden estar unidos para formar un grupo espirocicloalcano o alquil(inferior)espirocicloalcano incluido el átomo de carbono-2 del anillo de triazina,

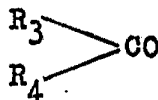
y sus sales, a excepción de que cuando  $\text{X}$  es oxígeno,  $\text{R}_1$  no es 4,6-diamino-1,2-dihidro-2- $\text{R}_3$ -2- $\text{R}_4$ -(1,3,5-triazin-1-ilo), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una digua-



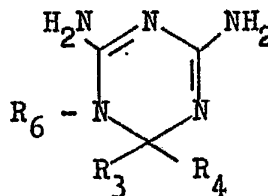
1 nida sustituida de fórmula general



5 donde R<sub>6</sub> es R<sub>1</sub>XR<sub>2</sub>O- o un grupo capaz de convertirse en aquél, con un compuesto carbonílico



10 en presencia de un catalizador ácido para formar un compuesto de fórmula

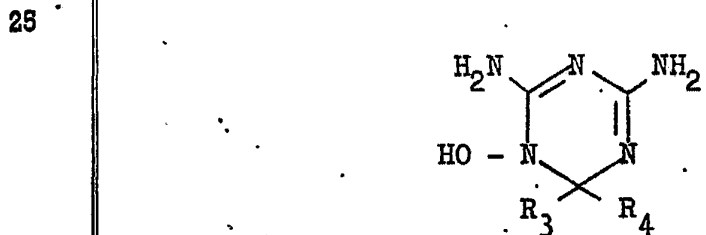


15 y, cuando sea necesario, convertir R<sub>6</sub> en R<sub>1</sub>XR<sub>2</sub>O- y opcionalmente formar una sal cuando sea necesario.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es R<sub>1</sub>XR<sub>2</sub>O.

20 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, en el que se utiliza un ácido fuerte y un disolvente inerte.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en formar la hidroxitriazina de fórmula



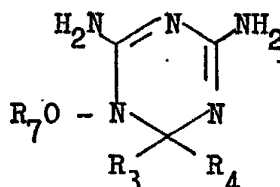
30



373657

1 y después hacer reaccionar esta última para convertir el grupo OH en  $R_1XR_2O-$ .

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que  $R_6$  es un grupo  $R_7O$ , donde  $R_7$  es un grupo capaz de experimentar hidrogenolisis y que comprende la formación de un compuesto de fórmula

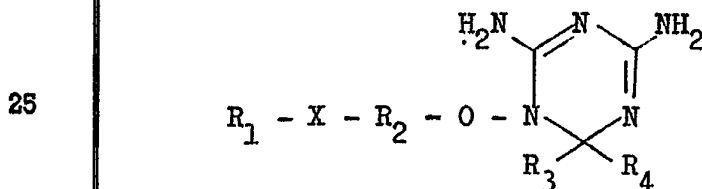


y su sometimiento a hidrogenolisis para convertir  $OR_7$  en OH.

15 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que la hidrogenolisis se realiza con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, en el que  $R_6$  es bencilo con o sin sustituyentes o naftilmetilo con o sin sustituyentes.

8. Un procedimiento para la preparación de derivados de di-hidrotriazina N-sustituídos de fórmula general



donde

$R_1$  es un radical hidrocarburo con o sin sustituyentes o un radical heterocíclico con o sin sustituyentes,

30

37365719 ENE



1

X es oxígeno, azufre o NR<sub>5</sub>, donde R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo inferior con o sin sustituyentes o arilalquilo inferior con o sin sustituyentes, conteniendo la porción alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

5

R<sub>2</sub> es un grupo alifático divalente de 1 a 16 átomos de carbono que puede llevar sustituyentes o no,

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y

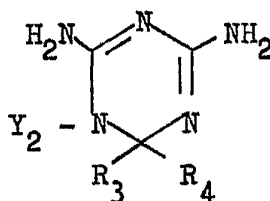
10

R<sub>4</sub> es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser iguales o diferentes y pueden estar unidos para formar un grupo espirocicloalcano o alquil(inferior)espirocicloalcano incluyendo el átomo de carbono 2 del anillo de triazina,

15

y sales de los mismos, a excepción de que cuando X es oxígeno, R<sub>1</sub> no es 4,6-diamino-1,2-dihidro-2-R<sub>3</sub>-2-R<sub>4</sub>-(1,3,5-triazin-1-ilo), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una triazina de fórmula

20



25

donde Y<sub>2</sub> es un grupo reactivo, con un compuesto R<sub>8</sub>Y<sub>1</sub>, donde R<sub>8</sub>Y<sub>1</sub> es un grupo capaz de reaccionar con Y<sub>2</sub> para formar el grupo R<sub>6</sub> definido en la Reivindicación 1 y opcionalmente, cuando sea necesario, convertir R<sub>6</sub> en R<sub>1</sub>KR<sub>2</sub>O- y/o formar una sal.

30

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en

373657



1 el que  $Y_1$  e  $Y_2$  son OH o derivados reactivos del mismo, con-  
teniendo por lo menos un átomo de oxígeno entre ellos.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9,  
en el que  $Y_2$  es OH e  $Y_1$  es cloro, bromo o yodo.

5 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reiv-  
indicaciones 8 a 10, en el que  $R_8$  es  $R_1XR_2$ .

12. Un procedimiento según cualquiera de las Reiv-  
indicaciones 1 a 11, que comprende la etapa adicional de  
hacer reaccionar el producto con un agente de acilación pa-  
ra formar un derivado acilado.

10 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12,  
en el que el agente de acilación es un agente de acetila-  
ción.

14. Un procedimiento según cualquiera de las Reiv-  
indicaciones 1 a 13, en el que  $R_1$  es fenilo o naftilo con  
o sin sustituyentes.

15 15. Un procedimiento según cualquiera de las Reiv-  
indicaciones 1 a 14, en el que  $R_1$  está sustituido con uno  
o más átomos de halógeno.

20 16. Un procedimiento según la Reivindicación 15,  
en el que  $R_1$  es triclorofenilo.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 16,  
en el que  $R_1$  es 2,4,5-triclorofenilo.

25 18. Un procedimiento según la Reivindicación 17,  
en el que  $R_1$  es 2,4,6-triclorofenilo.

19. Un procedimiento según cualquiera de las pro-  
cedentes reivindicaciones, en el que X es oxígeno.

30 20. Un procedimiento según cualquiera de las pro-  
cedentes reivindicaciones, en el que  $R_2$  es  $-(CH_2)_n-$ , don-  
de n es 1-16.

POOR  
QUALITY

373657



1

21. Un procedimiento según la Reivindicación 20, en el que n es 2-8.

5

22. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo.

10

23. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones a excepción de la Reivindicación 18, en el que el producto es 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,2-dimetil-1-[3'-(2,4,5-triclorofenoxi)propiloxi]-1,3,5-triazina y sus sales.

15

24. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 u 8, en el que

X es oxígeno, azufre, NH o  $NCH_3$ ,

20

$R_1$  es arilo, comprendidos los grupos arilo policíclico, alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, aralquilo conteniendo la porción alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 24 átomos de carbono, aralquenilo conteniendo la porción alquenilo de 1 a 24 átomos de carbono o heterocíclico y

25

cuando  $R_1$  contiene un anillo arilo, éste puede estar monosustituído o polisustituído con alquilo, halógeno, nitro, haloalquilo, alcoxi, carboalcoxi, aralquilo, carboxi, hidroxilo, mercapto, ciano, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alcoxisulfonilalquilo y sulfonamido que pueden ser iguales o diferentes,

30

cuando  $R_1$  contiene una porción alifática, esta porción

373657



1

puede estar monosustituída o polisustituída con halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboalcoxi y grupos heterocíclicos que pueden ser iguales o diferentes y

5

cuando  $R_1$  contiene un anillo heterocíclico, el anillo puede estar monosustituído o polisustituído con halógeno, nitro, alcoxilo, carboalcoxi, hidroxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxialquilo o cianoalquilo, que pueden ser iguales o diferentes y

10

$R_2$  es un radical hidrocarburo alifático divalente conteniendo de 1 a 16 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada y estar monosustituído o polisustituído con hidroxilo, metoxi o halógeno, cuyos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

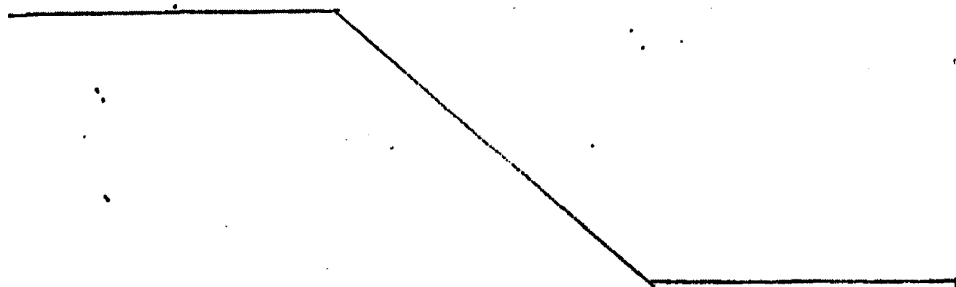
15

25. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 u 8, en el que  $R_1$  está sustituido como mínimo con un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

20

26.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS SIMETRICOS DE DI-HIDROTRIAZINA N-SUSTITUIDOS".

25



30

373657,8



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de cuarenta y ocho páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 18 de Noviembre de 1969.

BERNARDO UNGRIA,

P.P.

10

15

20

25

30