

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 243306 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **433527**

(22) Data zgłoszenia: **2020.04.10**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2021.10.11 BUP 28/2021**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.07.31 WUP 31/2023**

(51) MKP:

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

- 
- (73) Uprawniony z patentu:  
**POLITECHNIKA KRAKOWSKA  
IM. TADEUSZA KOŚCIUSZKI, Kraków, PL**
- (72) Twórca(-y) wynalazku:  
**DAMIAN KUŁAGA, Kraków, PL  
JOLANTA JAŚKOWSKA, Kraków, PL  
GRZEGORZ SATAŁA, Kraków, PL**
- (74) Pełnomocnik:  
**Andrzej Stachowski, Kraków, PL**
- 

(54) Tytuł:

**Nowe pochodne indoloaminotriazyn oraz sposób ich wytwarzania**

**PL 243306 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe pochodne indoloaminotriazyn o Wzorze 1 oraz sposób ich wytwarzania. Związki o Wzorze 1 wykazują wysoką aktywność i selektywność do receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>, w związku z powyższym mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego w tym depresji, schizofrenii lub choroby afektywnej-dwubiegunowej.

Zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego (oun) w niedalekiej przyszłości mogą stanowić jedną z głównych przyczyn dysfunkcji utrudniających funkcjonowanie człowieka w społeczeństwie. Mimo, że współczesna medycyna dysponuje lekami, które pozwalają leczyć zaburzenia oun, to leki te wykazują liczne efekty uboczne oraz mają wysoki potencjał uzależniający. Co więcej należy je stale i długotrwale przyjmować, a mimo to, 30% pacjentów w ogóle nie odpowiada na leczenie. Wobec tego wciąż aktualne są prace mające na celu znalezienie bardziej skutecznego leku.

Molekularnym celem nowych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy (oun) są głównie receptory serotoninowe. Liczne doniesienia naukowe, wskazują, że oddziaływanie na receptor 5-HT<sub>7</sub> ma istotne znaczenie w kierunku leczenia depresji i objawów jej towarzyszących. Przykładem nielicznych związków, charakteryzujących się wysoką aktywnością i selektywnością do receptora 5-HT<sub>7</sub> są aminotriazyny, będące pochodnymi 1-fenyletyloaminy.

Opisane dotychczas w literaturze metody syntezy aminotriazyn oraz ich zastosowania jako ligandów receptora 5-HT<sub>7</sub> obejmują jedno zgłoszenie patentowe WO 0185701(A1) „5-HT<sub>7</sub> receptor antagonists” oraz jedną publikację Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004 Aug 16; 14(16):4245–8 „Aminotriazine 5-HT<sub>7</sub> antagonists”. Wspomniane pochodne aminotriazyn z punktu widzenia struktury chemicznej są pochodnymi 1-fenyletyloaminy, w przeciwieństwie do związków będących przedmiotem wynalazku, które są pochodnymi indolu.

Ujawniona w powyższych publikacjach synteza znanych związków z grupy aminotriazyn, wykazujących aktywność do receptora 5-HT<sub>7</sub>, polega na sekwencji trzech reakcji alkilowania, prowadzonych według załączonego Schematu 1. Zgodnie ze Schematem 1, pierwszy etap stanowi kondensacja chlorku cyjanurowego (Wzór 2) z 1-fenyletyloaminą (Wzór 3), w obecności N,N-diizopropyletyloaminy (DIPEA) jako zasady i tetrahydrofuranu (THF) jako rozpuszczalnika, w efekcie czego otrzymuje się 4,6-dichloro-N-(1-fenyletylo)-1,3,5-triazyno-2-aminę o Wzorze 4, stanowiącą półprodukt I. Druga reakcja alkilowania polega na wymianie atomu chloru w pierścieniu triazyny w powstałym półprodukcie I o Wzorze 4, na grupę aminową (NH<sub>2</sub>). Reakcja przebiega z udziałem amoniaku i trwa 48 godzin w efekcie czego otrzymuje się półprodukt II, tj. 6-chloro-N<sup>2</sup>-(1-fenyletylo)-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze 5. Końcowa reakcja, prowadzona w ostatnim etapie procesu, jest reakcją kondensacji półprodukту II o wzorze 5 z aminą (J-NH<sub>2</sub>), którą opisano na Schemacie 1 przykładowo jako 3-fenylpropylaminę, 2-fenoksyletyloaminę lub 2-fenyletyloaminę. Końcową reakcję przeprowadza się w ciągu 24 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika jakim jest THF i w obecności zasady – DIPEA, otrzymując pochodne 1-fenyletyloaminy o wzorze ogólnym 6. W tym procesie stosuje się 10% (mol.) nadmiar aminy w stosunku do 6-chloro-N<sup>2</sup>-(1-fenyletylo)-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy o Wzorze 5. W zależności od użytej aminy, otrzymano bibliotekę związków charakteryzującą się różnym powinowactwem do receptora 5-HT<sub>7</sub>, które określone zostało poprzez wyznaczenie wartości K<sub>i</sub> (stała powinowactwa). Otrzymane wartości mieszczą się w przedziale od 2 nM do 41 μM. Przykładowe, znane związki będące pochodnymi 1-fenyletyloaminy to N<sup>2</sup>-(1-fenyletylo)-N<sup>4</sup>-(3-fenylpropyl)-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o wzorze 6a (5-HT<sub>7</sub> K<sub>i</sub>=60 nM) i N<sup>2</sup>-(1-fenyletylo)-N<sup>4</sup>-(2-fenoksyletylo)-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o wzorze 6b (5-HT<sub>7</sub> K<sub>i</sub>=8 nM).

Zagadnieniem technicznym postawionym do rozwiązania przez wynalazek jest uzyskanie nowych pochodnych indoloaminotriazyn, wykazujących aktywność i selektywność do receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Zagadnieniem technicznym postawionym do rozwiązania jest również opracowanie szybkiego i efektywnego sposobu wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn, wykazujących aktywność i selektywność do receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>.

Stanowiące przedmiot wynalazku nowe pochodne indoloaminotriazyn, to związki do tej pory nie opisane w literaturze. Stwierdzono, że można je otrzymać sposobem bazującym na sekwencji reakcji alkilowania, pokazanym na załączonym Schemacie 2 i Schemacie 3.

Zaskakującym okazało się, że przy syntezie nowych pochodnych indoloaminotriazyn, w przypadku prowadzenia w ramach ostatniego etapu procesu końcowej reakcji alkilowania w obecności pro-

mieniowania mikrofalowego w warunkach bezrozpuszczalnikowych, można uzyskać oczekiwany produkt finalny o ogólnym Wzorze 1, w znacznie krótszym czasie niż w reakcji prowadzonej bez udziału pola promieniowania mikrofalowego (tj. w warunkach przedstawionych na Schemacie 2).

W początkowym etapie prac nad wynalazkiem, przykładowy nowy związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-fenyloetylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina, o Wzorze 1a (związek nr 1a w Tabeli 1) otrzymano na ścieżce reakcji zgodnej ze Schematem 2. Substratami wyjściowymi była tryptamina o Wzorze 7 i chlorek cyjanurowy o Wzorze 2. W wyniku reakcji otrzymano najpierw półprodukt I, tj. N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę o Wzorze 8, który poddano następnie reakcji z amoniakiem, uzyskując 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze 9, stanowiącą kolejny półprodukt II. W trzecim etapie, półprodukt II o Wzorze 9 ogrzewano we wrzącym tetrahydrofuranie w obecności 2-fenyloetyloaminy o Wzorze 10a, uzyskując finalnie nowy związek o Wzorze 1a.

Dysponując wiedzą, potwierdzoną laboratoryjnie, że nowe pochodne indoloaminotriazyn można uzyskać na drodze reakcji powyżej opisanej i przedstawionej na Schemacie 2, te same nowe związki otrzymano sposobem według wynalazku, z użyciem w ostatnim etapie procesu pola promieniowania mikrofalowego w końcowej reakcji, tj. według ścieżki syntezy przedstawionej na załączonym Schemacie 3. W przypadku ścieżki syntezy przedstawionej na Schemacie 2, czas syntezy produktu finalnego wahał się między 24 a 48 godzinami, natomiast dzięki metodzie według wynalazku czas ten udało się skrócić do ok. 2–5 minut.

Nieoczekiwany również okazało się, wyeliminowanie lub znaczne zredukowanie ilości rozpuszczalników, których w sposobie według wynalazku używa się jedynie do zwilżenia reagentów. To z kolei ułatwia utylizację odpadów poreakcyjnych i pozwala na obniżenie kosztów syntezy, a także sprawia, że sposób według wynalazku jest z jednej strony ekonomiczny, a z drugiej strony bezpieczniejszy dla środowiska.

Nowe związki będące pochodnymi indoloaminotriazyn, zsyntezowane zgodnie z opracowaną metodą i będące przedmiotem wynalazku, zostały opisane ogólnym Wzorem 1. Zawierają one układ **G-(E)<sub>n</sub>-D-P**, gdzie **G** jest grupą metylenową (CH<sub>2</sub>) lub grupą metylową (CH<sub>3</sub>), **E** jest grupą metylenową (CH<sub>2</sub>) lub brak jest podstawnika **E**, **D** jest atomem tlenu lub jest brak podstawnika **D**, **P** jest pierścieniem fenylowym niepodstawionym lub brak jest podstawnika **P**, zaś **n** ma wartość 1 lub zero, a ponadto zawierają podstawnik **W**, który jest grupą aminową (NH<sub>2</sub>) lub atomem chloru (Cl).

Aktywność biologiczna nowych związków opisanych Wzorem 1 została ustalona w radioizotopowych testach *in vitro*, zgodnie z standardową procedurą opisaną przez Hogendorf i współaut. *Scientific Report*, 2017, 7, 1444. Badanie polegało na inkubacji receptora 5-HT<sub>7</sub> ze związanym radioligandem oraz badanym związkiem. Po ustaleniu się równowagi, wyznaczono stałą równowagi **K<sub>i</sub>**, która określa ilość wypartego radioliganda przez badany związek. Im mniejsza wartość stałej **K<sub>i</sub>**, tym związek badany jest bardziej aktywny.

Analizując zależność struktura – aktywność (SAR), zaskakującym okazało się, że przyłączenie bliskiego analogu serotoniny – tryptaminy do rdzenia aminotriazynowego skutkowało otrzymaniem nowych związków o Wzorze 1, silnie selektywnych tylko do receptora 5-HT<sub>7</sub>.

Zgodnie z wynalazkiem, nowe pochodne indoloaminotriazyn o Wzorze 1, zawierają układ **G-(E)<sub>n</sub>-D-P**, gdzie **G** stanowi grupa metylenowa (CH<sub>2</sub>) lub grupa metylowa (CH<sub>3</sub>), **E** stanowi grupa metylenowa (CH<sub>2</sub>) lub brak jest podstawnika **E**, **D** stanowi atom tlenu lub brak jest podstawnika **D**, **P** stanowi pierścień fenyłowy niepodstawiony lub brak jest podstawnika **P**, a **n** ma wartość 1 lub zero, a ponadto zawierają podstawnik **W**, który stanowi grupa aminowa (NH<sub>2</sub>) lub atom chloru (Cl).

Z uwagi na wysoką aktywność do receptora 5-HT<sub>7</sub>, korzystnie jest gdy w Wzorze 1, w układzie **G-(E)<sub>n</sub>-D-P**, **n** ma wartość 1. Przy tym najkorzystniej jest, gdy dodatkowo podstawnik **W** stanowi grupa aminowa (NH<sub>2</sub>).

Korzystnie, gdy podstawnik **W** jest grupą aminową, podstawnik **G** jest grupą metylenową, podstawnik **E** jest grupą metylenową, podstawnik **P** jest pierścieniem fenyłowym niepodstawionym, brak jest podstawnika **D**, a **n** ma wartość 1, to nową pochodną indoloaminotriazyn jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze 1a.

Korzystnie, gdy podstawnik **W** jest grupą aminową, podstawnik **G** jest grupą metylenową, podstawnik **E** jest grupą metylenową, podstawnik **P** jest pierścieniem fenyłowym niepodstawionym, podstawnik **D** jest atomem tlenu, a **n** ma wartość 1, to nową pochodną indoloaminotriazyn jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-(2-fenoksyetylo)-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze 1b.

Korzystnie, gdy podstawnik **W** jest atomem chloru, podstawnik **G** jest grupą metylenową, podstawnik **E** jest grupą metylenową, podstawnik **P** jest pierścieniem fenylowym niepodstawionym, brak jest podstawnika **D**, a **n** ma wartość 1, to nową pochodną indoloaminotriazyn jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-fenetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1c**.

Korzystnie, gdy podstawnik **W** jest grupą aminową, podstawnik **G** jest grupą metylenową, brak jest podstawników **E**, **P**, **D**, a **n** ma wartość 0, to nową pochodną indoloaminotriazyn jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1 H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1d**.

Korzystnie, gdy podstawnik **W** jest atomem chloru, podstawnik **G** jest grupą metylenową, brak jest podstawników **E**, **P**, **D**, a **n** ma wartość 0, to nową pochodną indoloaminotriazyn jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1e**.

Nowe pochodne indoloaminotriazyn o korzystnej aktywności do receptora 5-HT<sub>7</sub>, opisane wzorami: **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1e**, zostały przedstawione w Tabeli 1 jako związki o numerach odpowiednio **1a** do **1e**, przy czym Tabela 1 dla każdego ze związków nr **1a** do **1e** zawiera wartości podstawników **W**, **G**, **E**, **n**, **D**, **P** – występujących w Wzorze **1**. Ponadto w Tabeli 1 zestawiono dla każdego ze związków nr **1a** do **1e** wartość zmierzonej stałej powinowactwa **K<sub>i</sub>** do różnych receptorów, w tym do receptora 5-HT<sub>7</sub>. Porównawczo w Tabeli 1, w ostatnim wierszu przedstawiono profil wiązalności znanego związku (*R*)-3-((2-(2-(4-metylopiperydyn-1-ylo)etylo)pirolidyn-1-ylo)sulfonylo)fenol (**SB-269970**), który uznawany jest jako jeden z najbardziej selektywnych związków do receptora 5-HT<sub>7</sub> (dane pochodzą z bazy ChEMBL – <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>).

Zgodnie z wynalazkiem, sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn o Wzorze **1**, zawierających układ **G-(E)<sub>n</sub>-D-P**, gdzie **G** stanowi grupa metylenowa (CH<sub>2</sub>) lub grupa metylowa (CH<sub>3</sub>), **E** stanowi grupa metylenowa (CH<sub>2</sub>) lub brak jest podstawnika **E**, **D** stanowi atom tlenu lub brak jest podstawnika **D**, **P** stanowi pierścień fenyłowy niepodstawiony lub brak jest podstawnika **P**, a **n** ma wartość 1 lub zero, a ponadto zawierających podstawnik **W**, który stanowi grupa aminowa (NH<sub>2</sub>) lub atom chloru (Cl), w procesie obejmującym prowadzone kolejno etapami po sobie reakcje alkilowania substratów i półproduktów, z wykorzystaniem w końcowej reakcji alkilowania czynnika zasadowego i katalizatora przeniesienia międzyfazowego, charakteryzuje się tym, że w ostatnim etapie procesu, końcową reakcją alkilowania aminy o Wzorze **10**, gdzie **G** stanowi grupa metylenowa (CH<sub>2</sub>) lub grupa metylowa (CH<sub>3</sub>), **E** stanowi grupa metylenowa (CH<sub>2</sub>) lub brak jest podstawnika **E**, **D** stanowi atom tlenu lub brak jest podstawnika **D**, **P** stanowi pierścień fenyłowy niepodstawiony lub brak jest podstawnika **P**, a **n** ma wartość 1 lub zero, z:

- N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminą o Wzorze **8**, albo
- 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminą o Wzorze **9**,

po której to reakcji alkilowania uzyskuje się finalny związek, będący nową pochodną indoloaminotriazyn, prowadzi się w warunkach bezrozpuszczalnikowych w polu promieniowania mikrofalowego o mocy 40 do 100 W przez 2 do 5 minut, ewentualnie przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, acetonitrylem lub wodą jako czynnikami przenoszącymi energię promieniowania mikrofalowego, przy czym końcową reakcją alkilowania prowadzi się przy stosunku molowym aminy o Wzorze **10** do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**, wynoszącym od 1 do 3. Po zakończeniu wspomnianej reakcji alkilowania, uzyskaną nową pochodną indoloaminotriazyn separuje się w znany sposób ze środowiska poreakcyjnego.

Korzystnie, N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-amina o Wzorze **8**, będąca substratem stosowanym w końcowej reakcji alkilowania, jest produktem reakcji kondensacji chlorku cyjanurowego o Wzorze **2** i tryptaminy o Wzorze **7**, prowadzonej w temperaturze od 0 do 5°C, a najkorzystniej od 0 do 3°C, w ciekłych rozpuszczalnikach, którymi są bezwodny tetrahydrofuran (THF) lub 1,4-dioksan, z użyciem czynnika zasadowego, którym jest trietyloamina, N,N-diizopropylloetyloamina (DIPEA), węgiel potasu, węgiel sodu lub wodorotlenek sodu, a najkorzystniej DIPEA, oraz przy korzystnym molowym stosunku reagentów o Wzorze **7** i Wzorze **2** wynoszącym 1:1.

Korzystnie, 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **9**, będąca substratem stosowanym w końcowej reakcji alkilowania, jest produktem reakcji kondensacji N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminy o Wzorze **8** i amoniaku, prowadzonej w temperaturze 25–40°C, w ciekłych rozpuszczalnikach, którymi są chlorek metylenu, chloroform, tetrahydrofuran (THF), aceton, N,N-dimetyloformamid (DMF) lub 1,4-dioksan, a zwłaszcza THF lub aceton, przy wpro-

wadzeniu do środowiska reakcji amoniaku w postaci jego 25% roztworu wodnego z nadmiarem molowym od 5 do 10 w stosunku do związku o Wzorze **8**, a najkorzystniej 6-krotnym nadmiarem molowym oraz mieszaniu reagentów przez czas 8 do 48 godzin, a najkorzystniej przez 8 godzin.

W ostatnim etapie procesu, korzystnym jest użycie w końcowej reakcji alkilowania trzykrotnego nadmiaru molowego aminy o Wzorze **10**, w stosunku do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**.

Jako czynnik zasadowy w ostatnim etapie procesu, stosuje się w końcowej reakcji alkilowania węglan potasu, węglan sodu, wodorowęglan potasu, wodorowęglan sodu, wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu, wodorotlenek wapnia, w ilości 1–3-krotnego nadmiaru molowego w stosunku do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**.

Ponadto, mając na uwadze wydajność syntezy, korzystnie stosuje się w ostatnim etapie procesu 3-krotny nadmiar molowy węglanu potasu w stosunku do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**.

Z racji tego, że w ostatnim etapie procesu, w końcowej reakcji alkilowania nie stosuje się, albo stosuje się niewielką ilość cieczy, którymi tylko zwilża się reagenty, korzystne jest użycie w ostatnim etapie syntezy katalizatora przeniesienia międzyfazowego (*phase transfer catalyst*, PTC) w ilości molowej 0,1:1 w stosunku do substratu o Wzorze **8**, albo o Wzorze **9**. Wspomnianym katalizatorem są czwartorzędowe sole amoniowe, a zwłaszcza bromek tetrabutylamoniowy (TBAB), chlorek tetrabutylamoniowy (TBAC), chlorek tetraetylamoniowy (TEAC), przy czym najkorzystniej z uwagi na wydajność jest stosować TBAB.

W celu ułatwienia zajścia końcowej reakcji alkilowania ewentualnie stosuje się *N,N*-dimetyloformamid (DMF), acetonitryl (ACN) lub wodę jako czynniki przenoszące energię promieniowania mikrofalowego, którymi zwilża się reagenty. W tym wypadku najkorzystniej jest zastosować DMF w ilości do 3% (mas.) reagentów.

Korzystny sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej  $N^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)- $N^4$ -fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1a**, polega na tym, że w trzecim i ostatnim etapie procesu prowadzi się reakcję alkilowania, stosując 6-chloro- $N^2$ -[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze **9** (0,450 g, 1,558 mmol), węglan potasu (0,645 g, 4,675 mmol), bromek tetrabutylamoniowy (0,050 g, 0,155 mmol), 2-fenetyloaminę o Wzorze **10a** (0,588 mL, 4,675 mmol), a syntezę prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 50 W przez 2 minuty i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej *N,N*-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym 6-chloro- $N^2$ -[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,558 : 4,675 : 0,155 : 4,675.

Korzystny sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej  $N^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)- $N^4$ -(2-fenoksyetylo)-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1b**, polega na tym, że w trzecim i ostatnim etapie procesu prowadzi się reakcję alkilowania, stosując 6-chloro- $N^2$ -[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze **9** (0,450 g, 1,558 mmol), węglan potasu (0,645 g, 4,675 mmol), bromek tetrabutylamoniowy (0,050 g, 0,155 mmol), 2-fenoksyetyloaminę o Wzorze **10b** (0,641 g, 4,675 mmol), a reakcję syntezy prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 40 W przez 4 minuty i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej *N,N*-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym 6-chloro- $N^2$ -[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,558 : 4,675 : 0,155 : 4,675.

Korzystny sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej  $N^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro- $N^4$ -fenyloetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1c**, polega na tym, że w drugim i ostatnim etapie procesu prowadzi się reakcję alkilowania, stosując  $N$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę o Wzorze **8** (0,450 g, 1,460 mmol), węglan potasu (0,604 g, 4,380 mmol), bromek tetrabutylamoniowy (0,047 g, 0,146 mmol), 2-fenetyloaminę o Wzorze **10a** (0,55 mL, 4,380 mmol), a reakcję syntezy prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 70 W przez 5 minut i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej *N,N*-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym  $N^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro- $N^4$ -fenyloetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,460 : 4,380 : 0,146 : 4,380.

Korzystny sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej  $N^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)- $N^4$ -metylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1d**, polega na tym, że w trzecim i ostatnim etapie procesu prowadzi się reakcję alkilowania, stosując 6-chloro- $N^2$ -[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze **9** (0,450 g, 1,558 mmol), węglan potasu (0,645 g, 4,675 mmol), bromek tetrabutylamoniowy (0,050 g, 0,155 mmol), metyloaminę o Wzorze **10c** (0,403 mL, 4,675

mmol), a reakcję syntezy prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 100 W przez 3 minuty, a następnie jeszcze przez dodatkowe 2 minuty bez zmiany mocy i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,558 : 4,675 : 0,158 : 4,675.

Korzystny sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1e**, polega na tym, że w drugim i ostatnim etapie procesu prowadzi się reakcję alkilowania, stosując N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę o Wzorze **8** (0,450 g, 1,460 mmol), węglan potasu (0,604 g, 4,380 mmol), bromek tetrabutylamoniowy (0,047 g, 0,146 mmol), metyloaminę o Wzorze **10c** (0,379 mL, 4,380 mmol), a reakcję syntezy prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 100 W przez 5 minut i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-fenyloetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,460 : 4,380 : 0,146 : 4,380.

Korzystnie, nowe związki o Wzorze **1a**, Wzorze **1b** i Wzorze **1d** otrzymuje się na drodze trzy etapowego procesu, stosując jako substrat w ostatnim etapie procesu, w końcowej reakcji alkilowania, związek o Wzorze **9** natomiast związki o Wzorze **1c** i Wzorze **1e** uzyskuje się w dwuetapowym procesie, stosując jako substrat w ostatnim etapie procesu, w końcowej reakcji alkilowania, związek o Wzorze **8**.

Poniżej w Tabeli 1 zestawiono stałą powinowactwa *K<sub>i</sub>* dla przykładowych nowych pochodnych indoloaminotriazyn o Wzorach **1a**, **1b**, **1c**, **1d** i **1e** oraz dla związku referencyjnego SB-269970, przy czym związki Wzorach **1a**, **1b**, **1c**, **1d** i **1e** zostały wpisane w Tabelę 1 jako związki o numerach odpowiednio **1a** do **1e**.

Tabela 1

Numer związku	Podstawniki						Stała powinowactwa <i>K<sub>i</sub></i> [nM]					
	W	G	E	n	D	P	Receptor 5-HT <sub>7</sub>	Receptor SERT	Receptor 5-HT <sub>6</sub>	Receptor 5-HT <sub>2A</sub>	Receptor 5-HT <sub>1A</sub>	Receptor D <sub>2</sub>
1a	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	-	fenyl	8	65710	665	1388	2836	11490
1b	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	O	fenyl	55	51210	530	1352	8047	6428
1c	Cl	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	-	fenyl	5802000	-	-	-	-	-
1d	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	-	0	-	-	13410	-	-	-	-	-
1e	Cl	CH <sub>3</sub>	-	0	-	-	1751000	-	-	-	-	-
SB-269970	-	-	-	-	-	-	1,3	-	6309	5	5000	316

Natomiast w Tabeli 2 zestawiono korzystne podstawniki aminy NH<sub>2</sub>-G-(E)<sub>n</sub>-D-P o ogólnym Wzorze **10**, stanowiącej jeden z reagentów w końcowej reakcji alkilowania, prowadzonej w końcowym etapie syntezy nowych pochodnych indoloaminotriazyn według wynalazku.

Tabela 2

NH <sub>2</sub> - G-(E) <sub>n</sub> -D-P					
Nazwa aminy	G	E	n	D	P
10a	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	-	fenyl
10b	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	O	fenyl
10c	CH <sub>3</sub>	-	0	-	-

Wytwarzanie nowych pochodnych indoloaminotriazyn sposobem według wynalazku pozwala na przeprowadzenie, w ostatnim etapie procesu syntezy nowych pochodnych, w bardzo krótkim czasie w bezrozpuszczalnikowej reakcji alkilowania substratów, zachodzącej pod wpływem pola promieniowania mikrofalowego. Opracowana metoda syntezy umożliwia w sposób szybki, efektywny i bezpieczny dla środowiska otrzymać nowe związki, które są aktywne i selektywne tylko do receptora 5-HT<sub>7</sub>.

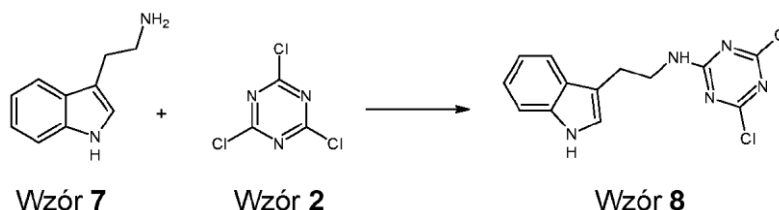
Wynalazek objaśniono poniżej w przykładach, w których zostały przedstawione reakcje otrzymywania substratów wraz z pokazaniem odpowiednich parametrów procesu, oraz reakcje, w których otrzymano nowe związki, będące pochodnymi indoloaminotriazyn.

Jak chodzi o chlorek cyjanurowy, tryptaminę, 2-fenyletyloaminę, 2-fenoksyetyloaminę i metyloaminę, używane w przedstawionych poniżej przykładach jako substraty w reakcjach alkilowania, po których otrzymuje się przykładowe nowe związki (będące pochodnymi indoloaminotriazyn), to stosowano komercyjne odczynniki firm Sigma-Aldrich, POCH, Acros Organics, Chempur.

Ponadto, przykładowy sposób otrzymywania związków o Wzorze **8** i Wzorze **9** będących substratami potrzebnymi do przeprowadzenia końcowej reakcji alkilowania, po której otrzymuje się finalny produkt w postaci nowych pochodnych indoloaminotriazyn według wynalazku, przedstawiono poniżej.

Przykłady otrzymywania substratów używanych do otrzymywania nowych pochodnych indoloaminotriazyn

Przykład 1 (Związek o Wzorze **8**) o nazwie chemicznej N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-amina



W trójzcyjnej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w termometr oraz wkraplacz umieszczono chlorek cyjanurowy (Wzór **2**) (2,302 g, 12,48 mmol), który następnie rozpuszczono w 46 mL bezwodnego THF. Całość oziębiono w łaźni lodowej do temperatury 0°C, a następnie dodano N,N-diizopropyletyloaminę – DIPEA (2,175 mL, 12,48 mmol). Całość mieszano kilka minut, a następnie wkroplono roztwór tryptaminy (Wzór **7**) (2 g, 12,48 mmol) w 14 mL bezwodnego THF, utrzymując mieszaninę reakcyjną w temperaturze 0–3°C. Po wkropleniu roztworu tryptaminy, mieszano jeszcze zawartość kolby przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji, odparowano około 75% rozpuszczalnika, a pozostałość przeniesiono do rozdzielacza, uprzednio dodając 40 mL wody oraz zakwaszając mieszaninę 1M HCl. Układ ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu. Warstwę organiczną wysuszone nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. W ten sposób otrzymano 2,9 g (75%) brunatnego osadu, który został użyty do kolejnych reakcji.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC:  $R_f=0.78$  (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

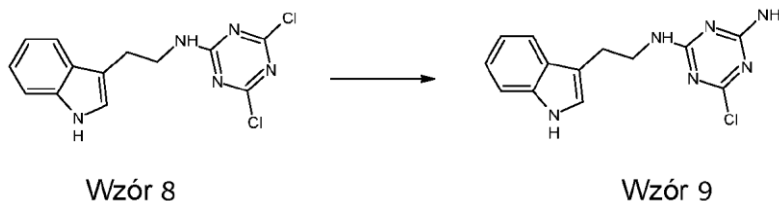
$T_{top}=188-190^{\circ}\text{C}$

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy –  $^1\text{H-NMR}$

Masa molowa: 308,16 g/mol

Wzór sumaryczny:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5$

Przykład 2 (Związek o Wzorze **9**) o nazwie chemicznej 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]1,3,5-triazyno-2,4-diamina



W kolbie okrągłodennej rozpuszczono N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę (Wzór **8**) (2 g, 6,490 mmol) w 28 mL bezwodnego THF. Do powstałej mieszaniny dodano 25% wodę amoniakalną (2,869 mL, 42,185 mmol) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 8 godzin. Następnie rozpuszczalnik odparowano do sucha, a pozostałość przeniesiono do rozdzielacza, uprzednio dodając 20 mL wody oraz zakwaszając mieszaninę 1M HCl. Układ ekstrahowano 3 porcjami

chlorku metylenu. Warstwę organiczną wysuszone nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. W ten sposób otrzymano 1,6 g (85%) beżowego osadu, który został użyty w kolejnych reakcjach.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC:  $R_f=0.65$  (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

$T_{top}=173-174^{\circ}\text{C}$

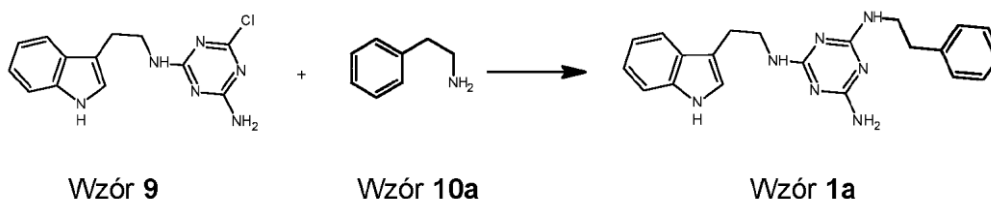
Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy –  $^1\text{HNMR}$

Masa molowa: 288,74 g/mol

Wzór sumaryczny:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$

Przykłady otrzymywania nowych pochodnych indoloamino-triazyn

Przykład 3 – referencyjny (Związek 1a z Tabeli 1) o nazwie chemicznej  $\text{N}^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)-etylo)- $\text{N}^4$ -fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina



W przykładzie tym pokazano sposób otrzymania nowej pochodnej indoloamino-triazyn o Wzorze 1a według ścieżki syntezy przedstawionej na Schemacie 2, tj. bez użycia promieniowania mikrofalowego w końcowej reakcji alkilowania.

W kolbie okrągłodennej rozpuszczono  $\text{N}^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (Wzór 9) (0,450 g, 1,558 mmol) w 50 mL bezwodnego THF, a następnie dodano N,N-diizopropyleoetyloaminę – DIPEA (0,814 mL, 4,675 mmol) oraz 2-fenyloetyloaminę (Wzór 10a) (0,588 mL, 4,675 mmol). Powstałą mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny w temperaturze  $70^{\circ}\text{C}$ . Po zakończeniu reakcji, rozpuszczalnik odparowano do sucha, a pozostałość przeniesiono do rozdzielacza dodając uprzednio wodę, po czym ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu. Warstwę organiczną wysuszone nad siarczanem magnezu po czym zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, elując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,49 g (84%) czystego związku o Wzorze 1a, który następnie rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzone do temperatury  $-20^{\circ}\text{C}$  i tak utrzymywano 12 h. Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszone na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodurek) związku o Wzorze 1a w postaci białego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC:  $R_f=0.47$  (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

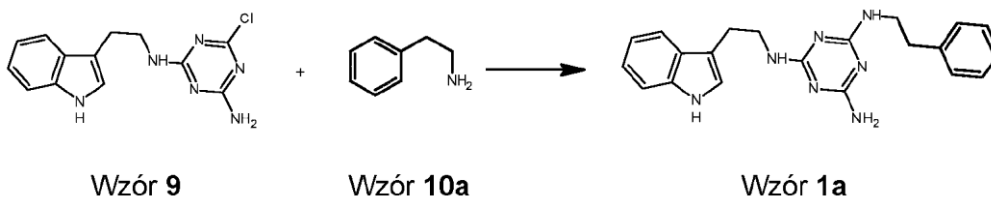
Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

Temperatura topnienia:  $148-150^{\circ}\text{C}$

Masa molowa: 373,45 g/mol

Wzór sumaryczny:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7$

Przykład 4 (Związek 1a z Tabeli 1) o nazwie chemicznej  $\text{N}^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)- $\text{N}^4$ -fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina



W moździerzu utarto  $\text{N}^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (Wzór 9) (0,450 g, 1,558 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,645 g, 4,675 mmol) oraz TBAB (0,050 g, 0,155 mmol). Mieszaninę przeniesiono do szklanego reaktora ciśnieniowego, dodano 2-fenyloetyloaminę (Wzór 10a) (0,588 mL,

4,675 mmol) oraz 2 krople DMF, po czym szczelnie zamknięto korkiem silikonowym. Całość wymieszano i umieszczono w reaktorze mikrofalowym. Reakcję prowadzono przez 2 minuty, stosując moc 50 W. Następnie, dodano 15 cm<sup>3</sup> wody i mieszaninę reakcyjną ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu. Warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, eluując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,5 g (86%) związku o Wzorze **1a**. Tak otrzymany związek o Wzorze **1a** rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzono do temperatury -20°C i tak utrzymywano przez 12 h. Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszono na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodorek) związku o Wzorze **1a** w postaci białego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Ultrasprawną chromatografią cieczą ze spektroskopią mas (UPLC-MS)

Warunki analizy: Waters UPLC z detektorem PDA. Kolumna: 1,7 μm Aquity UPLC BEH C18. Faza mobilna: metanol: woda + kwas mrówkowy (4:6+0,1%, v/v). Metoda jonizacji: elektrorozpylanie. Detektor: kwadropol. Widma masowe zarejestrowane trybem dodatnim.

UPLC-MS: czystość: 96%; czas retencji: 2,96 min; m/z=374 [M+H]

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC: R<sub>f</sub>=0.47 (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

T<sub>top</sub>=148–150°C

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy – <sup>1</sup>H-NMR

Warunki analizy: Aparat Bruker 400 MHz z TMS (trimetylosilan) jako wzorzec wewnętrzny.

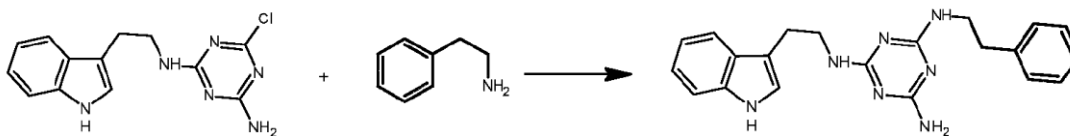
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, MeOD; protony aminowe nie widoczne), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,4-6,9 (m, 9H), 3,8-3,5 (m, 4H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H)

Masa molowa: 373,45 g/mol

Wzór sumaryczny: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>

Na załączonym rysunku przedstawiono spektrogram masowy (Fig. 1), chromatogram UPLC (Fig. 2) oraz spektrogram protonowego rezonansu jądrowego (Fig. 3).

Przykład 5 (Związek 1a z Tabeli 1) o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina



Wzór 9

Wzór 10a

Wzór 1a

W moździerzu utarto N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (Wzór 9) (0,450 g, 1,558 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,645 g, 4,675 mmol) oraz TBAB (0,050 g, 0,155 mmol). Mieszaninę przeniesiono do szklanego reaktora ciśnieniowego, dodano 2-fenyloetyloaminę (Wzór 10a) (0,195 mL, 1,558 mmol) oraz 2 krople DMF, po czym szczelnie zamknięto korkiem silikonowym. Całość wymieszano i umieszczono w reaktorze mikrofalowym. Reakcję prowadzono przez 2 minuty z mocą mikrofal 50 W. Następnie dodano 20 cm<sup>3</sup> wody i ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu, warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, eluując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,45 g (78%) czystego związku o Wzorze **1a**, który następnie rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzono do temperatury -20°C i tak utrzymywano 12 h. Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszono na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodorek) związku o Wzorze **1a** w postaci białego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Ultrasprawną chromatografią cieczą ze spektroskopią mas (UPLC-MS)

Warunki analizy: Waters UPLC z detektorem PDA. Kolumna: 1,7 μm Aquity UPLC BEH C18. Faza mobilna: metanol: woda + kwas mrówkowy (4:6+0,1%, v/v). Metoda jonizacji: elektrorozpylanie.

Detektor: kwadrupol. Widma masowe zarejestrowane trybem dodatnim. UPLC-MS: czystość: 99%; czas retencji: 2,89 min;  $m/z=374$  [M+H]

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC:  $R_f=0,46$  (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

Temperatura topnienia: 148–149°C

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy –  $^1\text{H-NMR}$

Warunki analizy: Aparat Bruker 400 MHz z TMS (trimetylosilan) jako wzorzec wewnętrzny.

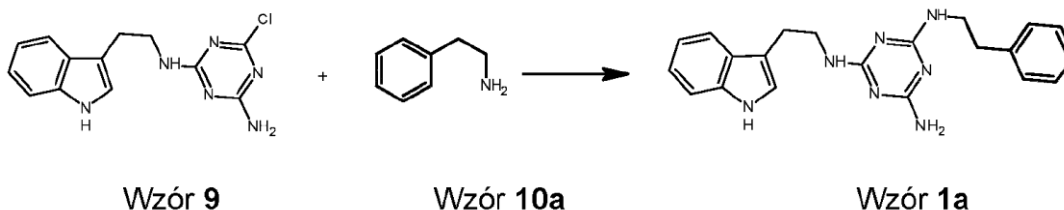
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, MeOD; protony aminowe nie widoczne), 7,59 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,5-6,9 (m, 9H), 3,7-3,5 (m, 4H), 3,1-3,05 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H)

Masa molowa: 373,45 g/mol

Wzór sumaryczny:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7$

Na załączonym rysunku przedstawiono spektrogram masowy (Fig. 4) oraz chromatogram UPLC (Fig. 5).

Przykład 6 (Związek 1a z Tabeli 1) o nazwie chemicznej  $\text{N}^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)- $\text{N}^4$ -fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina



W moździerzu utarto  $\text{N}^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (Wzór 9) (0,450 g, 1,558 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,645 g, 4,675 mmol) oraz TBAB (0,050 g, 0,155 mmol). Mieszaninę przeniesiono do szklanego reaktora ciśnieniowego, dodano 2-fenetyloaminę (Wzór 10a) (0,588 mL, 4,675 mmol), po czym szczelnie zamknięto korkiem silikonowym. Całość wymieszano i umieszczono w reaktorze mikrofalowym. Reakcję prowadzono przez 2 minuty z mocą mikrofal 50 W. Następnie dodano 20  $\text{cm}^3$  wody i ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu, warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, eluując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,25 g (48%) czystego związku o Wzorze 1a, który następnie rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzono do temperatury  $-20^\circ\text{C}$  i tak utrzymywano 12 h. Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszono na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodorek) związku o Wzorze 1a w postaci białego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Ultrasprawną chromatografię cieczową ze spektroskopią mas (UPLC-MS)

Warunki analizy: Waters UPLC z detektorem PDA. Kolumna: 1,7  $\mu\text{m}$  Aquity UPLC BEH C18.

Faza mobilna: metanol: woda + kwas mrówkowy (4:6+0,1%, v/v). Metoda jonizacji: elektrorozpylanie.

Detektor: kwadrupol. Widma masowe zarejestrowane trybem dodatnim. UPLC-MS: czystość: 97%; czas retencji: 2,95 min;  $m/z=374$  [M+H]

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC:  $R_f=0,46$  (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

Temperatura topnienia: 147–149°C

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy –  $^1\text{H-NMR}$

Warunki analizy: Aparat Bruker 400 MHz z TMS (trimetylosilan) jako wzorzec wewnętrzny.

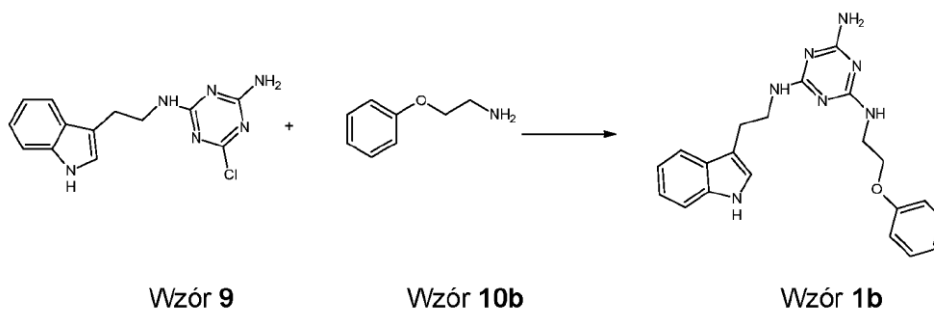
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, MeOD; protony aminowe nie widoczne), 7,57 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,5-6,9 (m, 9H), 3,7-3,55 (m, 4H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H)

Masa molowa: 373,45 g/mol

Wzór sumaryczny:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7$

Na załączonym rysunku przedstawiono spektrogram masowy (Fig. 6) oraz chromatogram UPLC (Fig. 7).

Przykład 7 (Związek 1b z tabeli 1) o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-(2-feno-ksyetylo)-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina



W moździerzu utarto N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (Wzór 9) (0,450 g, 1,558 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,645 g, 4,675 mmol) oraz TBAB (0,050 g, 0,155 mmol). Mieszaninę przeniesiono do szklanego reaktora ciśnieniowego, dodano 2-fenoksyetyloaminę (Wzór 10b) (0,641 g, 4,675 mmol) oraz 2 krople DMF, po czym szczelnie zamknięto korkiem silikonowym. Całość wymieszano i umieszczono w reaktorze mikrofalowym. Reakcję prowadzono przez 4 minuty z mocą mikrofal 40 W. Następnie dodano 20 cm<sup>3</sup> wody i ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu, warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, elując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,42 g (71%) czystego związku o Wzorze 1b, który następnie rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzono do -20°C i tak utrzymywano 12 h. Osad następnie odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszono na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodorek) związku o Wzorze 1b w postaci białego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Ultrasprawa chromatografia cieczowa ze spektroskopią mas (UPLC-MS)

Warunki analizy: Waters UPLC z detektorem PDA. Kolumna: 1,7 μm Aquity UPLC BEH C18. Faza mobilna: metanol: woda + kwas mrówkowy (4:6+0,1%, v/v). Metoda jonizacji: elektrorozpylanie. Detektor: kwadrupol. Widma masowe zarejestrowane trybem dodatnim. UPLC-MS: czystość: 99%; czas retencji: 3,03 min; m/z=390 [M+H]

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC: R<sub>f</sub>=0,46 (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

Temperatura topnienia: 177–180°C

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy – <sup>1</sup>H-NMR

Warunki analizy: Aparat Bruker 400 MHz z TMS (trimetylosilan) jako wzorzec wewnętrzny.

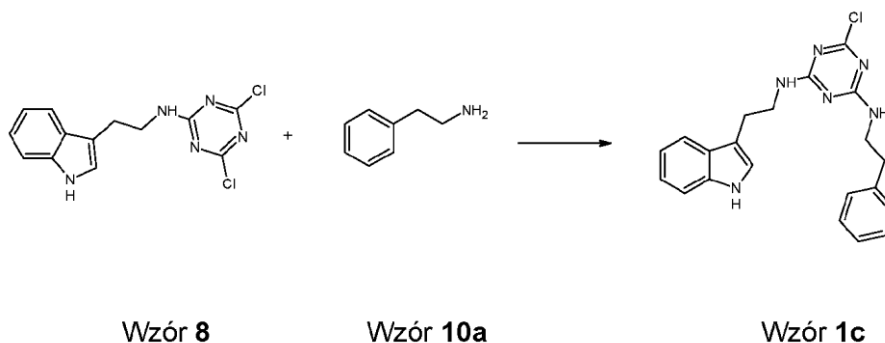
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, MeOD; protony aminowe nie widoczne), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,4-7,2 (m, 3H), 7,1-6,9 (m, 6H), 4,2-4,55 (m, 2H), 3,82-3,66 (m, 4H), 3,1-3,05 (t, J=16Hz, 2H)

Masa molowa: 389,45 g/mol

Wzór sumaryczny: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O

Na załączonym rysunku przedstawiono spektrogram masowy (Fig. 8), chromatogram UPLC (Fig. 9) oraz spektrogram protonowego rezonansu jądrowego (Fig. 10).

Przykład 8 (Związek 1c z Tabeli 1) o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-fenetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina



W moździerzu utarto N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę (Wzór **8**) (0,450 g, 1,460 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,604 g, 4,380 mmol) oraz TBAB (0,047 g, 0,146 mmol). Mieszaninę przeniesiono do szklanego reaktora ciśnieniowego, dodano 2-fenyletyloaminę – Wzór **10a** (0,550 mL, 4,380 mmol) oraz 2 krople DMF, po czym szczelnie zamknięto korkiem silikonowym. Całość wymieszano i umieszczono w reaktorze mikrofalowym. Reakcję prowadzono przez 5 minut z mocą mikrofal 70 W. Następnie dodano 20 cm<sup>3</sup> wody i ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu, warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, elując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,35 g (60%) czystego związku o Wzorze **1c**, który następnie rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzono do -12°C i tak utrzymywano 12 h. Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszono na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodorek) związku o Wzorze **1c** w postaci białego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Ultrasprawa chromatografia cieczowa ze spektroskopią mas (UPLC-MS)

Warunki analizy: Waters UPLC z detektorem PDA. Kolumna: 1,7 μm Aquity UPLC BEH C18. Faza mobilna: metanol: woda + kwas mrówkowy (4:6+0,1%, v/v). Metoda jonizacji: elektrorozpylanie. Detektor: kwadrupol. Widma masowe zarejestrowane trybem dodatnim. UPLC-MS: czystość: 98%; czas retencji: 2,77 min; m/z=392 [M+H]

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC: R<sub>f</sub>=0,46 (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

Temperatura topnienia: 173–175°C

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy – <sup>1</sup>H-NMR

Warunki analizy: Aparat Bruker 400 MHz z TMS (trimetylosilan) jako wzorzec wewnętrzny.

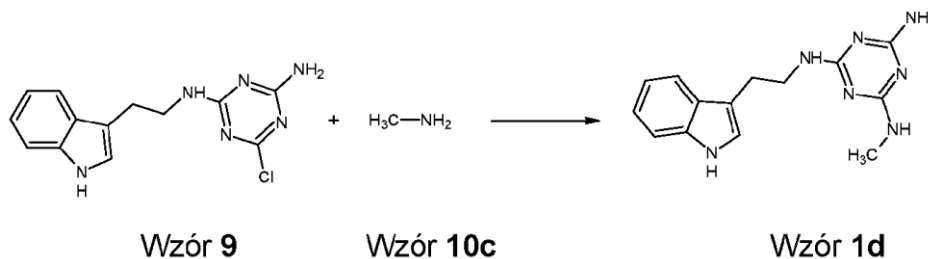
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, MeOD; protony aminowe nie widoczne), 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,5-6,9 (m, 9H), 3,75-3,56 (m, 4H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H)

Masa molowa: 392,80 g/mol

Wzór sumaryczny: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>

Na załączonym rysunku przedstawiono spektrogram protonowego rezonansu jądrowego (Fig. 11).

Przykład 9 (Związek 1d z Tabeli 1) o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina



W moździerzu utarto N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę (Wzór **9**) (0,450 g, 1,558 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,645 g, 4,675 mmol) oraz TBAB (0,050 g, 0,155 mmol). Mieszaninę przeniesiono do szklanego reaktora ciśnieniowego, dodano metyloaminę (Wzór **10c**) (0,403 mL, 4,675 mmol) oraz 2 krople DMF, po czym całość zamknięto szczelnie korkiem silikonowym. Całość wymieszano i umieszczono w reaktorze mikrofalowym. Reakcję prowadzono przez 3 minuty, a następnie przez jeszcze dodatkowe 2 minuty z mocą mikrofal 100 W w obu przypadkach. Następnie dodano 20 cm<sup>3</sup> wody i ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu, warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, elując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,33 g (78%) czystego związku o Wzorze **1d**, który następnie rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzono do -12°C i tak utrzymywano 12 h. Osad następnie odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszono na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodorek) związku o Wzorze **1d** w postaci kremowego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Ultrasprawa chromatografia cieczowa ze spektroskopią mas (UPLC-MS)

Warunki analizy: Waters UPLC z detektorem PDA. Kolumna: 1,7  $\mu\text{m}$  Aquity UPLC BEH C18. Faza mobilna: metanol: woda + kwas mrówkowy (4:6+0,1%, v/v). Metoda jonizacji: elektrorozpylanie. Detektor: kwadropol. Widma masowe zarejestrowane trybem dodatnim. UPLC-MS: czystość: 96%; czas retencji: 2,68 min;  $m/z=284$  [M+H]

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC:  $R_f=0,46$  (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

Temperatura topnienia: 183–185°C

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy –  $^1\text{H-NMR}$ 

Warunki analizy: Aparat Bruker 400 MHz z TMS (trimetylosilan) jako wzorzec wewnętrzny.

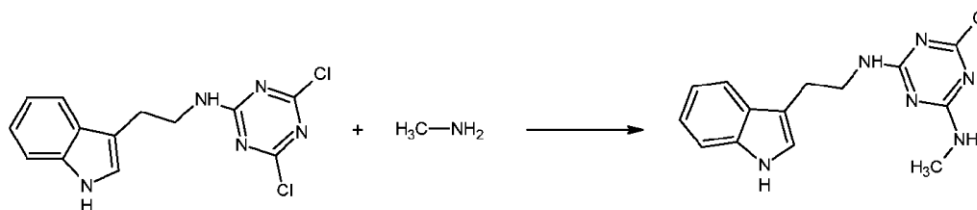
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, MeOD; protony aminowe nie widoczne), 7,6 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,36-7,34 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,13-7,1 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 7,05-7,0 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 3,75 (s, 2H), 3,1 (s, 2H), 2,9 (s, 3H)

Masa molowa: 283,33 g/mol

Wzór sumaryczny:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_7$

Na załączonym rysunku przedstawiono spektrogram protonowego rezonansu jądrowego (Fig. 12).

Przykład 10 (Związek 1e z Tabeli 1) o nazwie chemicznej  $\text{N}^2$ -(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro- $\text{N}^4$ -metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina



Wzór 8

Wzór 10c

Wzór 1e

W moździerzu utarto N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę (Wzór 8) (0,450 g, 1,460 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,604 g, 4,380 mmol) oraz TBAB (0,047 g, 0,146 mmol). Mieszaninę przeniesiono do szklanego reaktora ciśnieniowego, dodano metyloaminę (Wzór 10c) (0,379 mL, 4,380 mmol) oraz 2 krople DMF, po czym całość szczelnie zamknięto silikonowym korkiem. Całość wymieszano i umieszczono w reaktorze mikrofalowym. Reakcję prowadzono przez 5 minut z mocą mikrofal 100 W. Następnie dodano 20  $\text{cm}^3$  wody i ekstrahowano 3 porcjami chlorku metylenu, warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem magnezu i następnie zagęszczono. Surowy produkt oczyszczano metodą kolumny chromatograficznej, eluując mieszaniną chloroform : metanol 95 : 5. Otrzymano 0,33 g (78%) czystego związku o Wzorze 1e, który następnie rozpuszczono w acetonie, dodano 4M HCl w dioksanie, schłodzono do  $-12^\circ\text{C}$  i tak utrzymywano 12 h. Osad następnie odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimnym acetonem i suszono na powietrzu, otrzymując w ten sposób sól (chlorowodorek) związku o Wzorze 1e w postaci białego ciała stałego.

Wyniki analiz potwierdzających strukturę otrzymanego związku:

Ultrasprawa chromatografia cieczowa ze spektroskopią mas (UPLC-MS)

Warunki analizy: Waters UPLC z detektorem PDA. Kolumna: 1,7  $\mu\text{m}$  Aquity UPLC BEH C18. Faza mobilna: metanol: woda + kwas mrówkowy (4:6+0,1%, v/v). Metoda jonizacji: elektrorozpylanie. Detektor: kwadropol. Widma masowe zarejestrowane trybem dodatnim. UPLC-MS: czystość: 96%; czas retencji: 2,68 min;  $m/z=284$  [M+H]

Chromatografia cienkowarstwowa – TLC

TLC:  $R_f=0,46$  (układ eluentów chloroform : metanol – 9 : 1 v/v)

Temperatura topnienia (wyznaczona na aparacie Boetius)

Temperatura topnienia: 193–195°C

Protonowy magnetyczny rezonans jądrowy –  $^1\text{H-NMR}$ 

Warunki analizy: Aparat Bruker 400 MHz z TMS (trimetylosilan) jako wzorzec wewnętrzny.

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, MeOD; protony aminowe nie widoczne), 7,57 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,37-7,34 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,14-7,1 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H), 7,05-7,0 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 3,75 (s, 2H), 3,1 (s, 2H), 2,95 (s, 3H)

Masa molowa: 302,76 g/mol

Wzór strukturalny: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>6</sub>

Na załączonym rysunku przedstawiono spektrogram protonowego rezonansu jądrowego (Fig. 13).

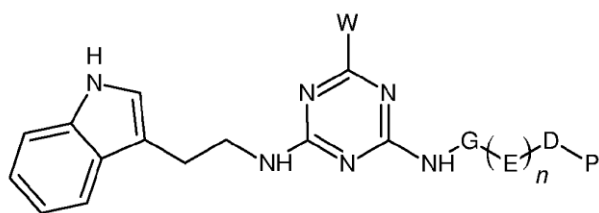
### Zastrzeżenia patentowe

1. Nowe pochodne indoloaminotriazyn o Wzorze **1**, zawierające układ **G-(E)<sub>n</sub>-D-P**, gdzie **G** jest grupą metylenową lub grupą metylową, **E** jest grupą metylenową lub brak jest podstawnika **E**, **D** jest atomem tlenu lub brak jest podstawnika **D**, **P** jest pierścieniem fenylovym niepodstawionym lub brak jest podstawnika **P**, a **n** ma wartość 1 lub zero, a ponadto zawierające podstawnik **W**, który jest grupą aminową lub atomem chloru.
2. Nowe pochodne indoloaminotriazyn według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że w układzie **G-(E)<sub>n</sub>-D-P**, **n** ma wartość 1, zaś podstawnik **W** jest grupą aminową.
3. Nowa pochodna indoloaminotriazyn według zastrz. 1, którą jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1a**.
4. Nowa pochodna indoloaminotriazyn według zastrz. 1, którą jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-(2-fenoksyetylo)-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1b**.
5. Nowa pochodna indoloaminotriazyn według zastrz. 1, którą jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-fenetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1c**.
6. Nowa pochodna indoloaminotriazyn według zastrz. 1, którą jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1d**.
7. Nowa pochodna indoloaminotriazyn według zastrz. 1, którą jest związek o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1e**.
8. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn o Wzorze **1**, zawierających układ **G-(E)<sub>n</sub>-D-P**, gdzie **G** jest grupą metylenową lub grupą metylową, **E** jest grupą metylenową lub brak jest podstawnika **E**, **D** jest atomem tlenu lub brak jest podstawnika **D**, **P** jest pierścieniem fenylovym niepodstawionym lub brak jest podstawnika **P**, a **n** ma wartość 1 lub zero, a ponadto zawierających podstawnik **W**, który jest grupą aminową lub atomem chloru, w procesie obejmującym prowadzone kolejno etapami po sobie reakcje alkilowania substratów i półproduktów, z wykorzystaniem w końcowej reakcji alkilowania czynnika zasadowego i katalizatora przeniesienia międzyfazowego, **znamienny tym**, że w ostatnim etapie procesu, prowadzi się końcową reakcję alkilowania aminy o Wzorze **10**, gdzie **G** jest grupą metylenową lub grupą metylową, **E** jest grupą metylenową lub brak jest podstawnika **E**, **D** jest atomem tlenu lub brak jest podstawnika **D**, **P** jest pierścieniem fenylovym niepodstawionym lub brak jest podstawnika **P**, a **n** ma wartość 1 lub zero, z:
  - N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminą o Wzorze **8**, albo
  - 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminą o Wzorze **9**,w warunkach bezrozpuszczalnikowych w polu promieniowania mikrofalowego o mocy 40 do 100 W przez 2 do 5 minut, ewentualnie przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, acetonitrylem lub wodą, przy czym reakcję alkilowania prowadzi się przy stosunku molowym aminy o Wzorze **10** do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**, wynoszącym od 1 do 3, a po jej zakończeniu uzyskaną nową pochodną indoloaminotriazyn, separuje się ze środowiska poreakcyjnego.
9. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8, **znamienny tym**, że N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-amina o Wzorze **8**, będąca substratem stosowanym w reakcji alkilowania aminy o Wzorze **10**, jest produktem reakcji kondensacji chlorku cyjanurowego o Wzorze **2** i tryptaminy o Wzorze **7**, prowadzonej w temperaturze od 0 do 5°C, a najkorzystniej od 0 do 3°C, w ciekłych rozpuszczalnikach, którymi są bezwodny tetrahydrofuran lub 1,4-dioksan, z użyciem czynnika zasadowego, którym jest trietyloamina, N,N-diizopropylaoetyloamina, węgiel potasu, węgiel sodu lub wodorotlenek sodu, a najkorzystniej N,N-diizopropylaoetyloamina, oraz przy korzystnym molowym stosunku reagentów o Wzorze **7** i Wzorze **2** wynoszącym 1:1.
10. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8, **znamienny tym**, że 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **9**, będąca

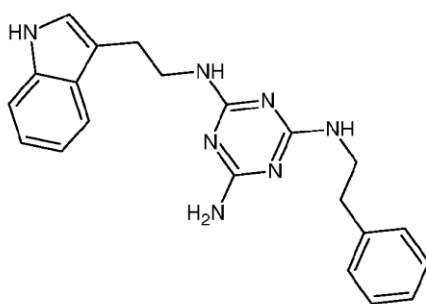
- substratem stosowanym w końcowej reakcji alkilowania aminy o Wzorze **10**, jest produktem reakcji kondensacji N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminy o Wzorze **8** i amoniaku, prowadzonej w temperaturze 25–40°C, w ciekłych rozpuszczalnikach, którymi są chlorek metylenu, chloroform, tetrahydrofuran, aceton, N,N-dimetyloformamid lub 1,4-dioksan, a zwłaszcza tetrahydrofuran lub aceton, przy wprowadzaniu do środowiska reakcji amoniaku w postaci jego 25% roztworu wodnego z nadmiarem molowym od 5 do 10 w stosunku do związku o Wzorze **8**, a najkorzystniej z 6-krotnym nadmiarem molowym, oraz przy mieszaniu reagentów przez czas 8 do 48 godzin, a najkorzystniej przez 8 godzin.
11. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w ostatnim etapie procesu używa się w końcowej reakcji alkilowania trzykrotnego nadmiaru molowego aminy o Wzorze **10**, w stosunku do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**.
  12. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w ostatnim etapie procesu jako czynnik zasadowy, stosuje się w końcowej reakcji alkilowania węglan potasu, węglan sodu, wodorowęglan potasu, wodorowęglan sodu, wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu, wodorotlenek wapnia, w ilości 1–3-krotnego nadmiaru molowego w stosunku do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**.
  13. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8 albo 12, **znamienny tym**, że jako czynnik zasadowy, stosuje się węglan potasu, w ilości 3-krotnego nadmiaru molowego w stosunku do substratu o Wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**.
  14. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w ostatnim etapie procesu stosuje się w końcowej reakcji alkilowania katalizator przeniesienia międzyfazowego, w ilości molowej 0,1 : 1 w stosunku do substratu o wzorze **8**, albo substratu o Wzorze **9**, przy czym katalizatorem przeniesienia międzyfazowego są czwartorzędowe sole amoniowe, a zwłaszcza bromek tetrabutylamoniowy, chlorek tetrabutylamoniowy, chlorek tetraetylamoniowy.
  15. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8 albo 14, **znamienny tym**, że katalizatorem przeniesienia międzyfazowego jest bromek tetrabutylamoniowy.
  16. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w ostatnim etapie procesu stosuje się w końcowej reakcji alkilowania N,N-dimetyloformamid, acetonitril lub wodę, którymi zwilża się reagenty.
  17. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indoloaminotriazyn według zastrz. 8 albo 16, **znamienny tym**, że w ostatnim etapie procesu reagenty zwilża się w końcowej reakcji alkilowania dimetyloformamidem w ilości do 3% mas.
  18. Sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-fenylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1a**, według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w końcowej reakcji alkilowania stosuje się 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze **9**, w ilości 0,450 g (1,558 mmol), węglan potasu, w ilości 0,645 g (4,675 mmol), bromek tetrabutylamoniowy, w ilości 0,050 g (0,155 mmol), 2-fenetyloaminę o Wzorze **10a**, w ilości 0,588 mL (4,675 mmol), a reakcję prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 50 W przez 2 minuty i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,558 : 4,675 : 0,155 : 4,675.
  19. Sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-(2-fenoksyetylo)-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1b**, według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w końcowej reakcji alkilowania stosuje się 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze **9**, w ilości 0,450 g (1,558 mmol), węglan potasu, w ilości 0,645 g (4,675 mmol), bromek tetrabutylamoniowy, w ilości 0,050 g (0,155 mmol), 2-fenoksyetyloaminę o Wzorze **10b**, w ilości 0,641 g (4,675 mmol), a reakcję prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 40 W przez 4 minuty i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,558 : 4,675 : 0,155 : 4,675.

20. Sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-fenyloetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1c**, według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w końcowej reakcji alkilowania stosuje się N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę o Wzorze **8**, w ilości 0,450 g (1,460 mmol), węglan potasu, w ilości 0,604 g (4,380 mmol), bromek tetrabutylamoniowy, w ilości 0,047 g (0,146 mmol), 2-fenetyloaminę o Wzorze **10a**, w ilości 0,55 mL (4,380 mmol), a reakcję prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 70 W przez 5 minut i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-fenyloetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,460 : 4,380 : 0,146 : 4,380.
21. Sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4,6-triamina o Wzorze **1d**, według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w końcowej reakcji alkilowania stosuje się 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminę o Wzorze **9**, w ilości 0,450 g (1,558 mmol), węglan potasu, w ilości 0,645 g (4,675 mmol), bromek tetrabutylamoniowy, w ilości 0,050 g (0,155 mmol), metyloaminę o Wzorze **10c**, w ilości 0,403 mL (4,675 mmol), a reakcję prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 100 W przez 3 minuty, a następnie jeszcze przez dodatkowe 2 minuty bez zmiany mocy i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym 6-chloro-N<sup>2</sup>-[2-(1H-indo-3-ilo)etylo]-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,558 : 4,675 : 0,155 : 4,675.
22. Sposób wytwarzania nowej pochodnej indoloaminotriazyn o nazwie chemicznej N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-metylo-1,3,5-triazyno-2,4-diamina o Wzorze **1e**, według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w końcowej reakcji alkilowania stosuje się N-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-4,6-dichloro-1,3,5-triazyno-2-aminę o Wzorze **8**, w ilości 0,450 g (1,460 mmol), węglan potasu, w ilości 0,604 g (4,380 mmol), bromek tetrabutylamoniowy, w ilości 0,047 g (0,146 mmol), metyloaminę o Wzorze **10c**, w ilości 0,379 mL (4,380 mmol), a reakcję prowadzi się polu promieniowania mikrofalowego o mocy 100 W przez 5 minut i przy zwilżeniu mieszaniny reakcyjnej N,N-dimetyloformamidem, przy stosunku molowym N<sup>2</sup>-(2-(1H-indo-3-ilo)etylo)-6-chloro-N<sup>4</sup>-fenyloetylo-1,3,5-triazyno-2,4-diaminy do węglanu potasu do bromku tetrabutylamoniowego do 2-fenetyloaminy, wynoszącym 1,460 : 4,380 : 0,146 : 4,380.

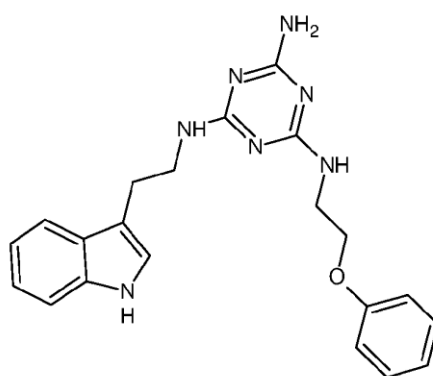
## Rysunki



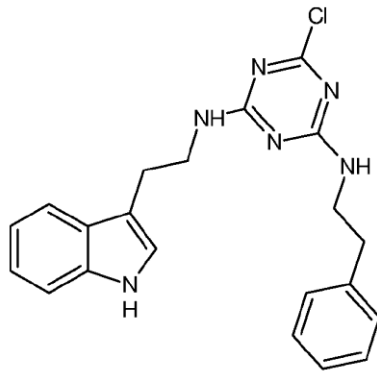
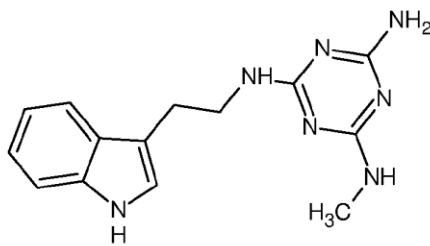
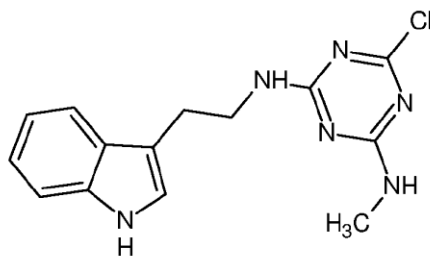
Wzór 1

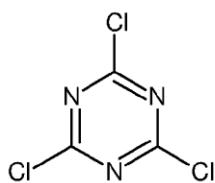
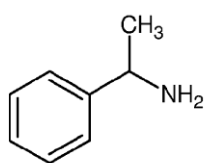
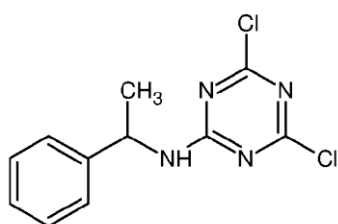
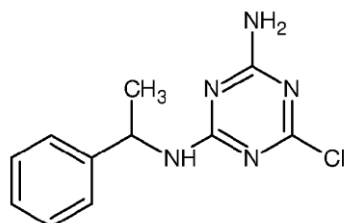


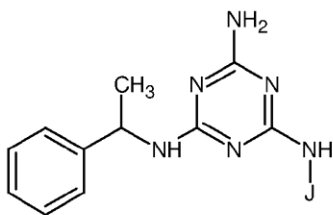
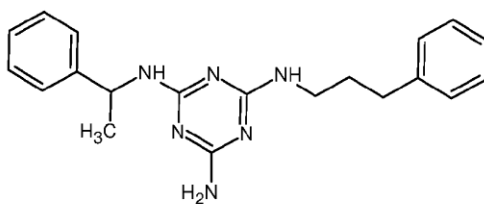
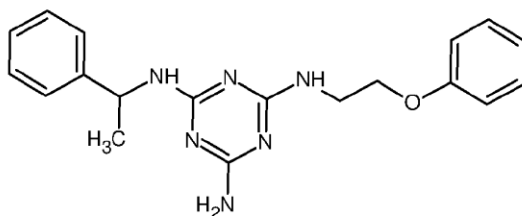
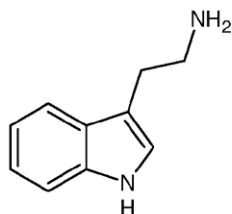
Wzór 1a

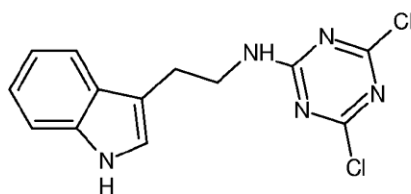
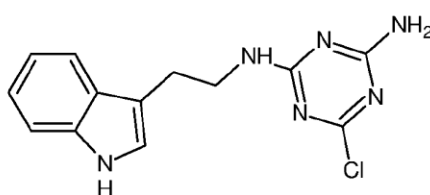
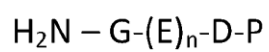
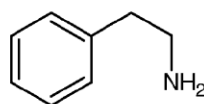


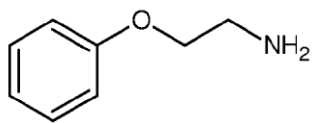
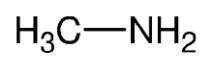
Wzór 1b

**Wzór 1c****Wzór 1d****Wzór 1e**

**Wzór 2****Wzór 3****Wzór 4****Wzór 5**

**Wzór 6****Wzór 6a****Wzór 6b****Wzór 7**

**Wzór 8****Wzór 9****Wzór 10****Wzór 10a**

**Wzór 10b****Wzór 10c**

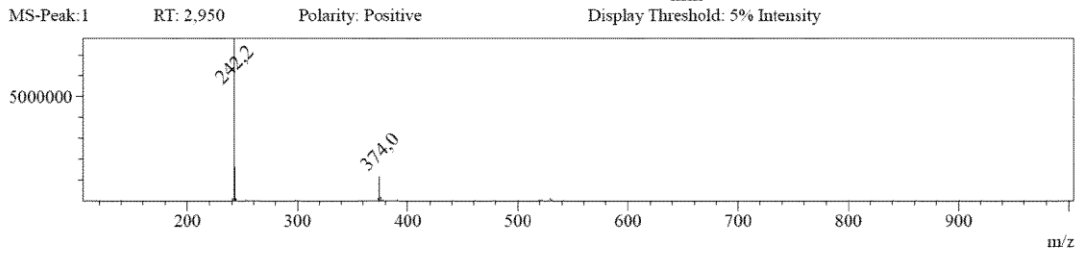
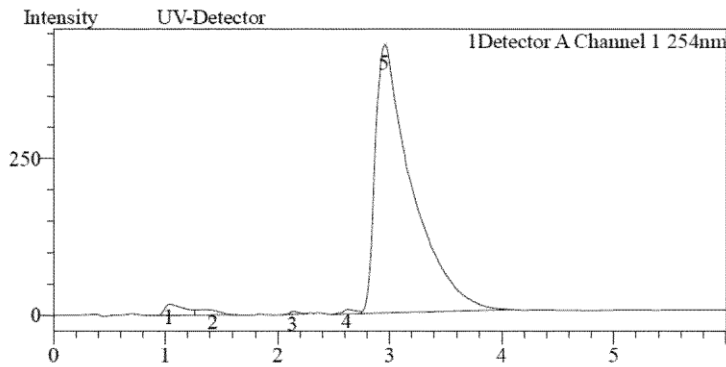


Fig. 1



Detector A Channel 1 254nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	1,042	212649	2,1
2	1,435	116858	1,1
3	2,146	21912	0,2
4	2,625	59631	0,6
5	2,962	9761618	96,0
Total		10172668	100,0

Fig.2

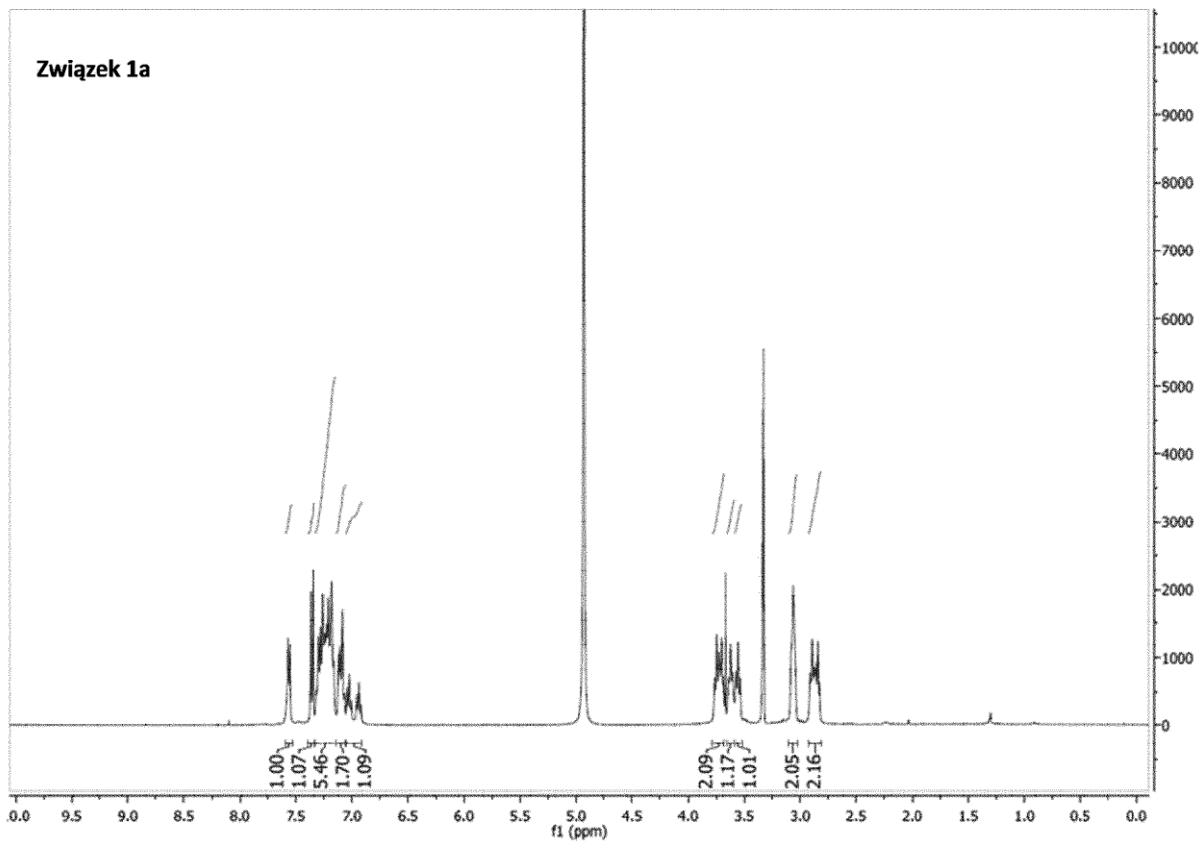


Fig.3

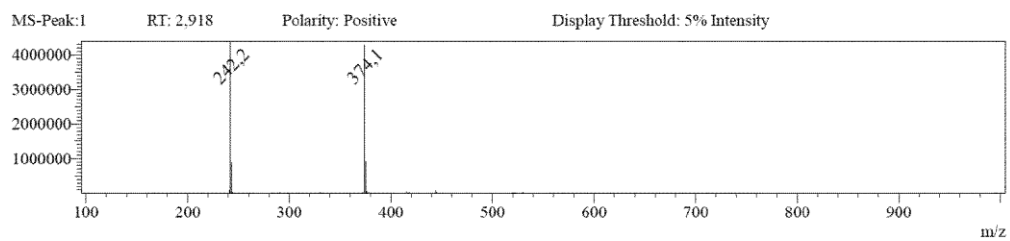


Fig. 4

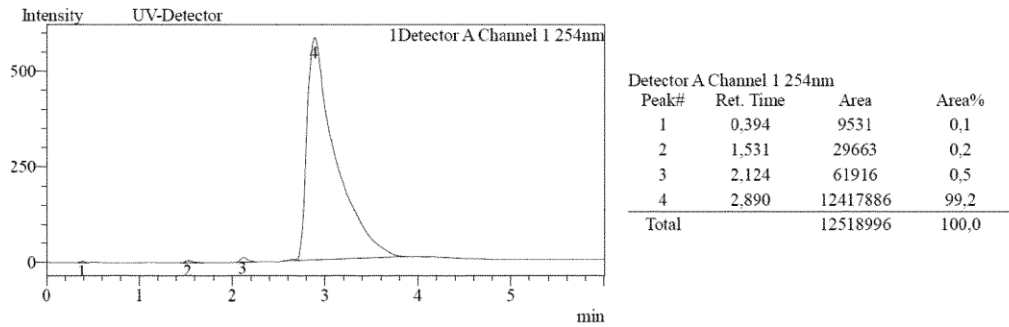


Fig. 5

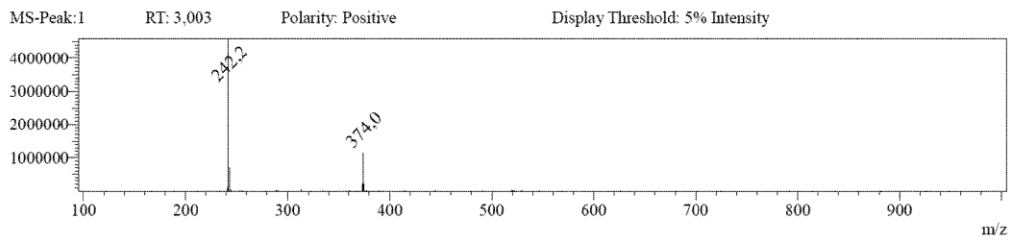


Fig.6

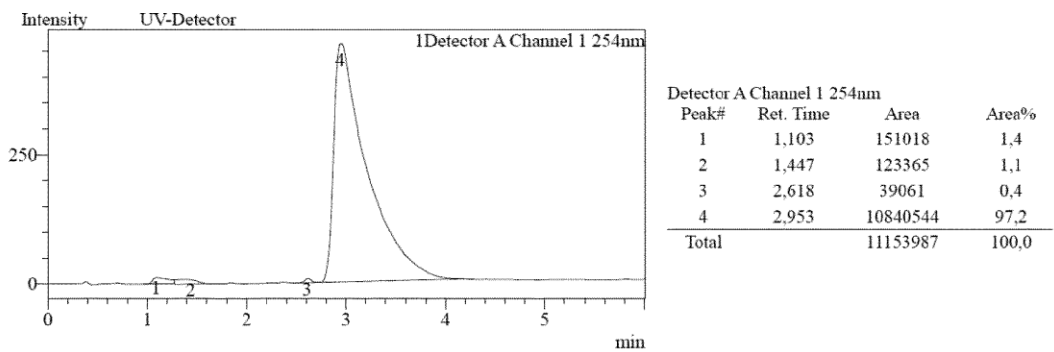


Fig.7

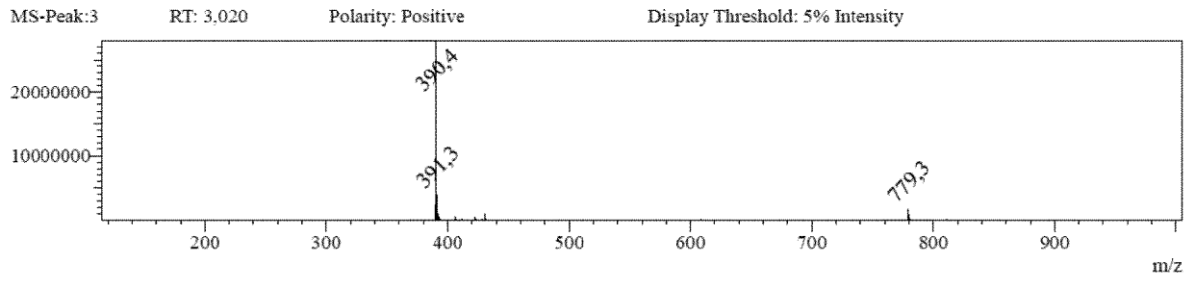
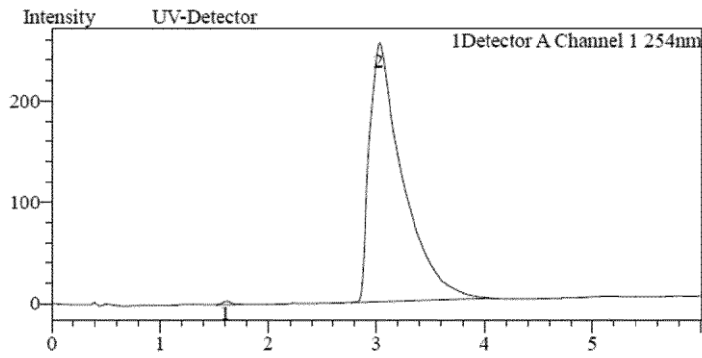


Fig.8



Detector A Channel 1 254nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	1,616	15653	0.3
2	3,032	5433661	99.7
Total		5449313	100.0

Fig.9

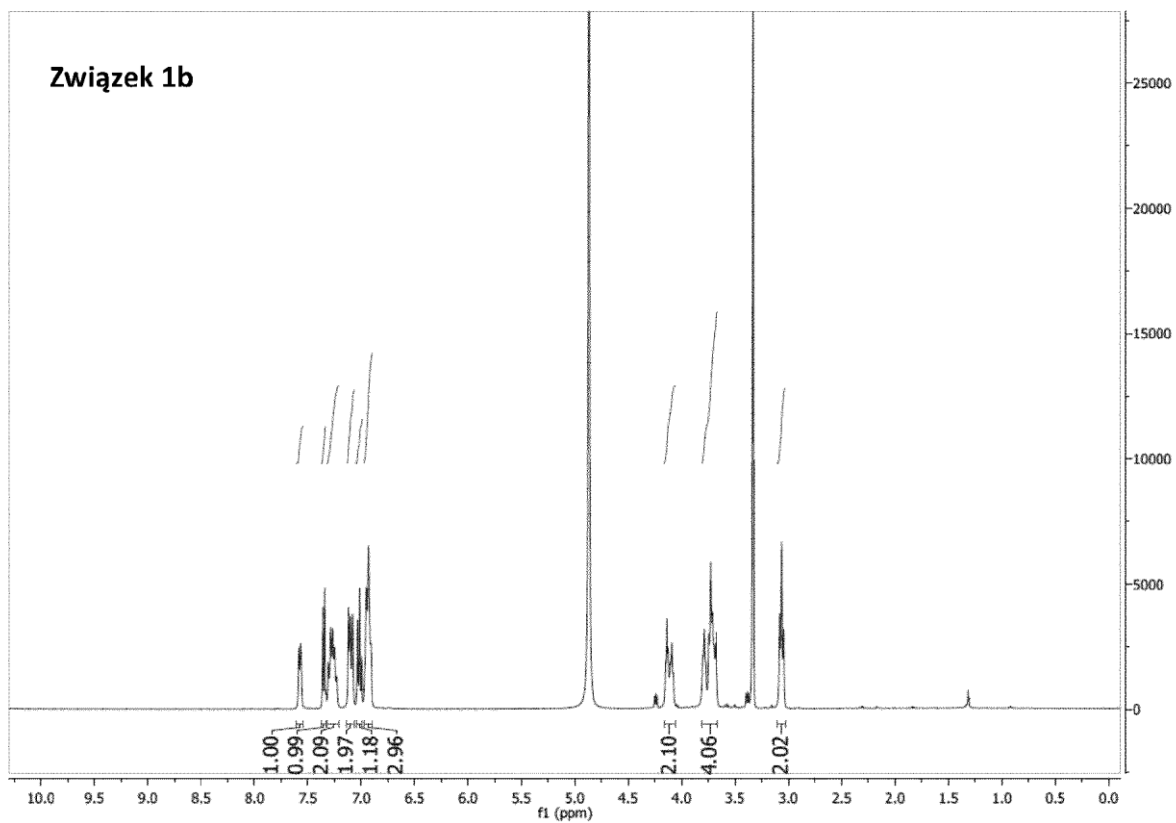


Fig. 10

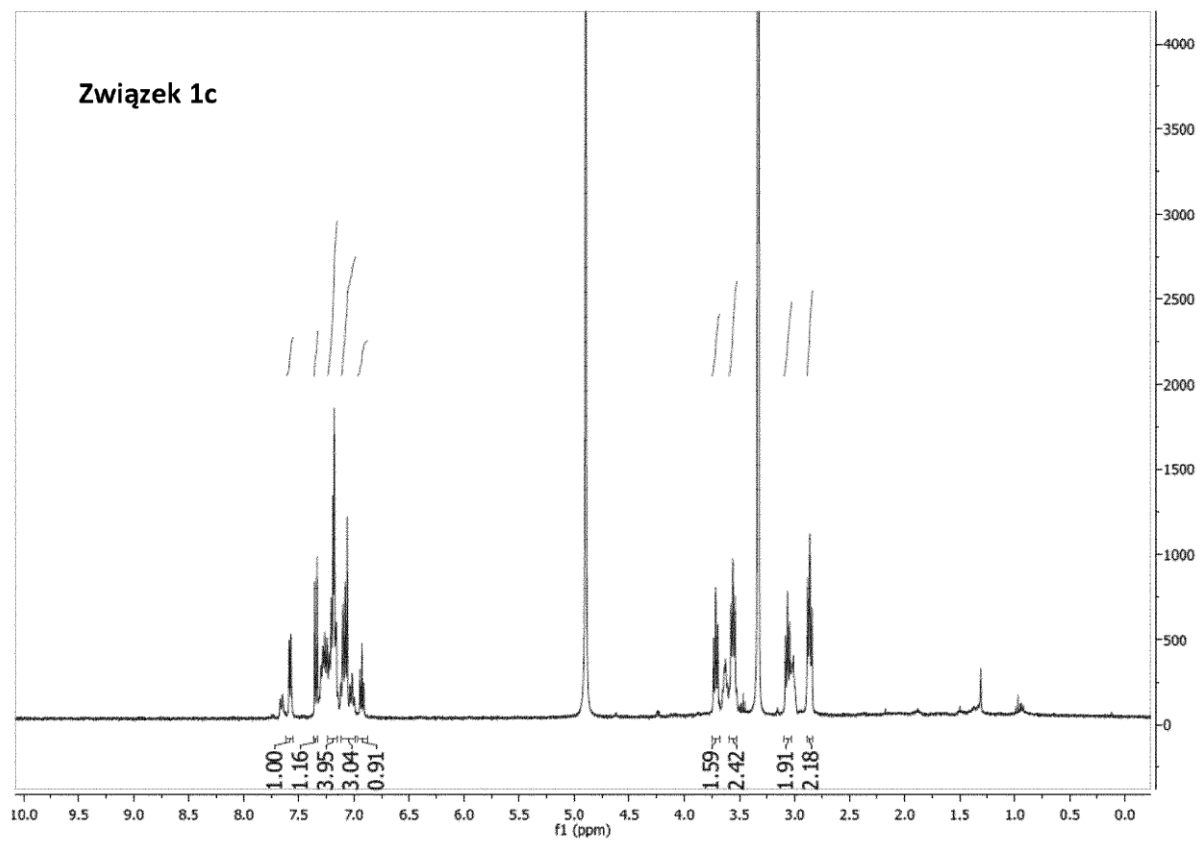


Fig.11

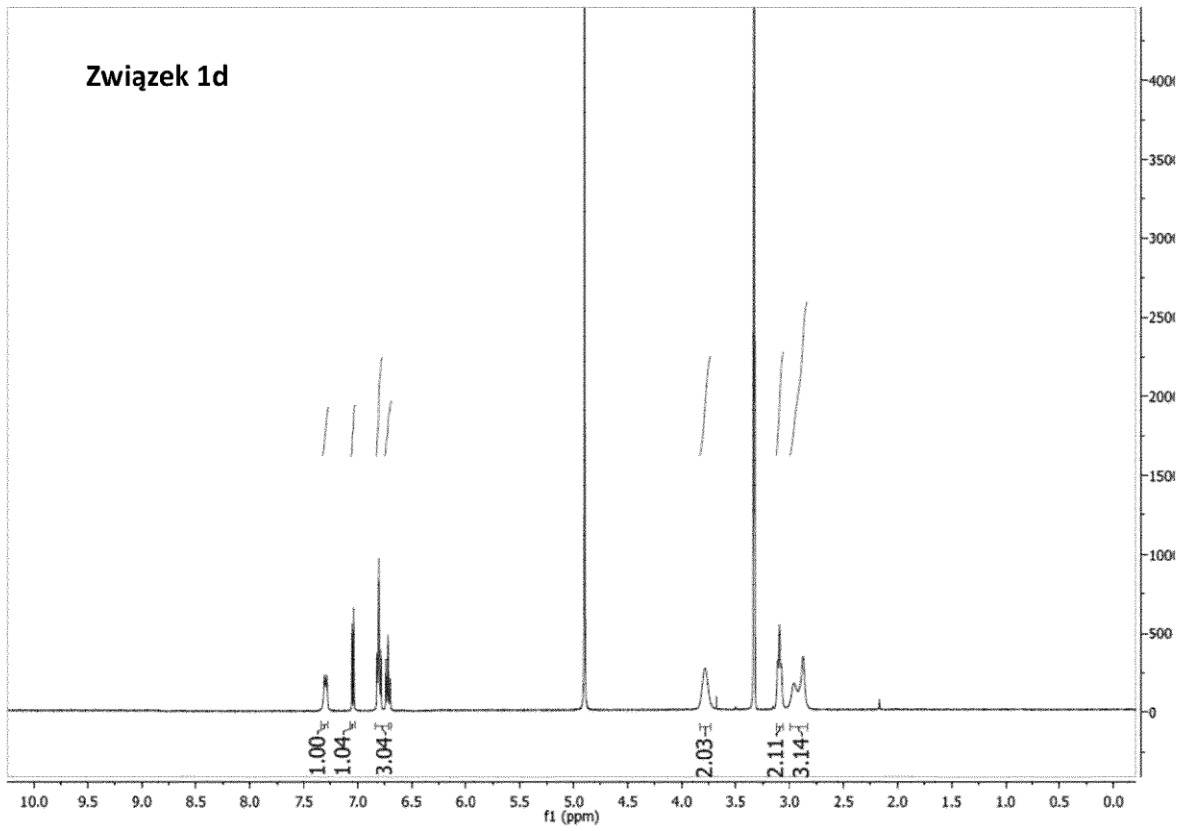


Fig.12

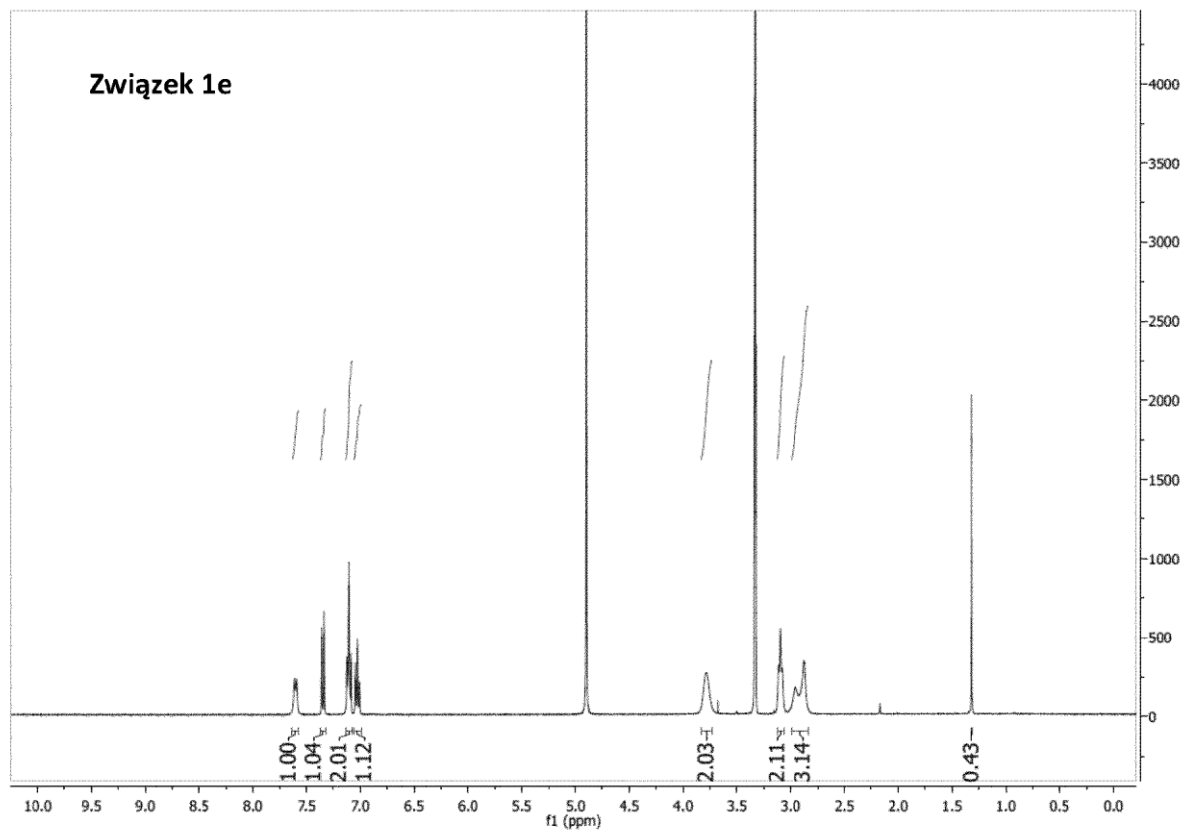
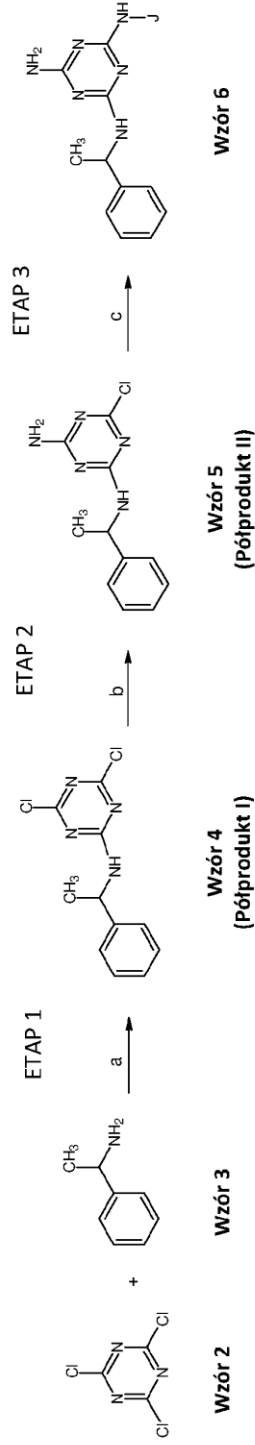


Fig.13

## Schemat 1

Schemat ścieżki syntezy prowadzącej do otrzymania przykładowych, znanych w literaturze analogów aminotriazyn na drodze reakcji konwencjonalnych z użyciem rozpuszczalnika



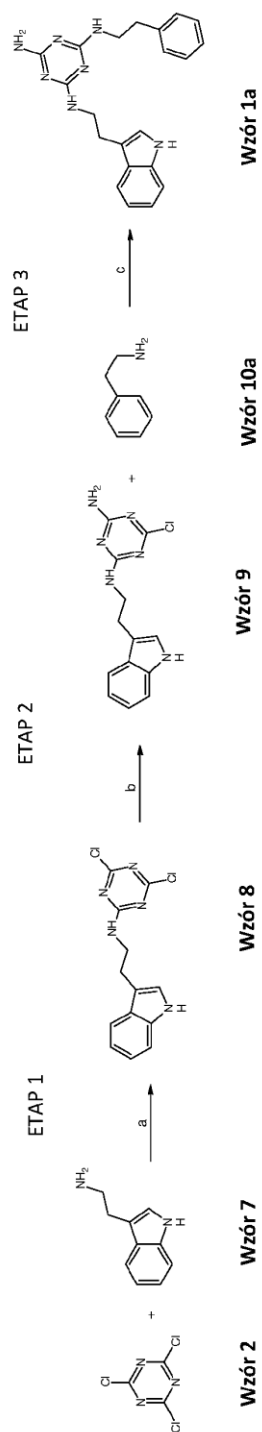
**a** – DIPEA, tetrahydrofuran, 0°C → temperatura pokojowa

**b** – 25% woda amoniakalna, tetrahydrofuran, 48 godzin, temperatura pokojowa

**c** – amina (J-NH<sub>2</sub>; gdzie J przykładowo to: 3-fenylopropanoamina, 2-fenoksyetyloamina, 2-fenyletyloamina), DIPEA, tetrahydrofuran, 24 godzin, ogrzewanie we wrzącym rozpuszczalniku

## Schemat 2

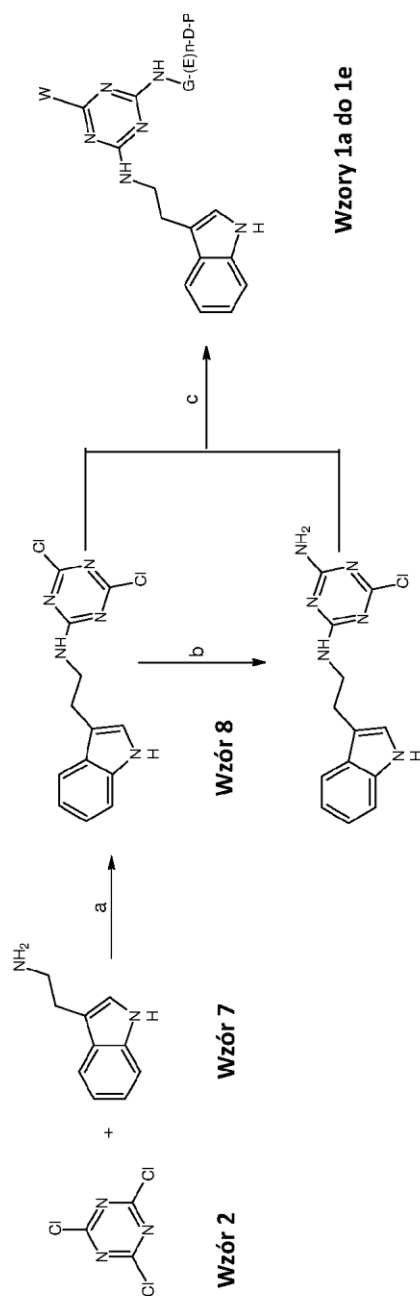
Schemat ścieżki syntezy prowadzącej do otrzymania przykładowej nowej pochodnej indoloamino-triazzyn na drodze reakcji konwencjonalnych z użyciem rozpuszczalnika



- a – DIPEA, tetrahydrofuran, 30 minut, 0°-3°C → temperatura pokojowa
- b – 25% woda amoniakalna, tetrahydrofuran, 8 godzin, temperatura pokojowa
- c – 2-fenyletoaminy, DIPEA, tetrahydrofuran, 24-48 godzin, refluks

### Schemat 3

Schemat ścieżki syntezy prowadzącej do otrzymania przykładowych nowych pochodnych indoloamino-triazyn na drodze reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku



Wzór 9

- a – DIPEA, tetrahydrofuran, 30 minut, 0°-3°C → temperatura pokojowa  
 b – amoniak, tetrahydrofuran, 8 godzin, temperatura pokojowa  
 c – amina  $\text{NH}_2\text{-G-(E)}_n\text{-D-P}$  (o wzorze ogólnym 10),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TBAB, MW 40-100 W, 2-5 min.