

- [5] Y. SATO, T. TANAKA, M. KATO & K. TSUDA, Chem. pharmaceut. Bull. (Jap.) *11*, 1579 (1963).  
 [6] P. TH. HERZIG & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry *16*, 1050 (1951); C. P. BALANT & M. EHRENSTEIN, *ibid.* *17*, 1587; L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. *75*, 4377 (1953); A. S. MEYER, J. org. Chemistry *20*, 1240 (1955).  
 [7] F. SONDEHEIMER, S. KAUFMANN, J. ROMO, H. MARTINEZ & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. *75*, 4712 (1953).  
 [8] R. D. MUIR & R. M. DODSON, US.-Patent 2823170 vom 11. 2. 1958, vgl. Chem. Abstr. *52*, 9234b (1958).  
 [9] A. SCHUBERT, G. LANGBEIN & R. SIEBERT, Chem. Ber. *90*, 2576 (1957).  
 [10] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. *1946*, 39.  
 [11] E. VISCHER & A. WETTSTEIN, Experientia *9*, 371 (1953).  
 [12] J. FRIED, R. W. THOMA, D. PERLMAN, J. E. HERZ & A. BORMAN, Recent Progr. Hormone Res. *11*, 149 (1955).  
 [13] A. WETTSTEIN, Experientia *11*, 474 (1955).  
 [14] A. SCHUBERT & R. SIEBERT, Chem. Ber. *91*, 1856 (1958).  
 [15] R. F. ZÜRCHER, Helv. *44*, 1380 (1961); *46*, 2054 (1963).  
 [16] K. TORI & E. KONDO, Steroids *4*, 713 (1964).  
 [17] L. L. SMITH, Steroids *4*, 395 (1964).  
 [18] M. KARPLUS, J. chem. Physics *30*, 11 (1959); J. Amer. chem. Soc. *85*, 2870 (1963).  
 [19] M. ISHIDATE & M. OKADA, Japan. Patent 13075 vom 24. 7. 1960, vgl. Chem. Abstr. *59*, 12135a (1963); M. OKADA, A. YAMADA & M. ISHIDATE, J. pharmaceut. Soc. Jap. *85*, Nr. 9 (1965), im Druck.  
 [20] E. WEISS-BERG & CH. TAMM, Helv. *46*, 1166 (1963).  
 [21] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.

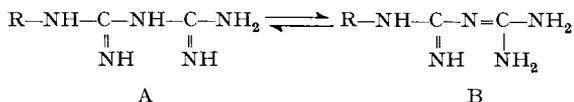
## 208. Studien über Triazine als eventuelle orale Antidiabetika

von Hans Suter und Hans Zutter

(9. X. 1965)

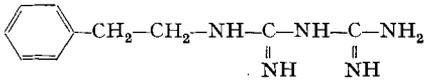
Die intensive Bearbeitung hypoglykämisch wirkender Sulfonamide während der letzten Jahre hat auch eine neue Bearbeitung von Guanidinverbindungen ausgelöst. Im Anschluss an frühere Arbeiten [1] sind laufend neue Biguanid-Derivate zur klinischen Prüfung gelangt [2]. Einige davon erlangten eine gewisse praktische Bedeutung. Die bis heute verwendeten Guanidinverbindungen (Übersicht s. Tabelle 1) zeigen aber für eine Dauerverabreichung, wie sie diese Indikation erfordert, eine relativ geringe therapeutische Breite.

Die Struktur der Biguanidgruppe wird konventionell als offene Kette dargestellt.

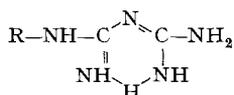


Diese Formulierung repräsentiert die Eigenschaften dieser Molekeln völlig ungenügend. Nach GAGE [7] wird das konjugierte Doppelbindungssystem der tautomeren Form B durch eine intermolekulare Wasserstoffbrücke unter Bildung eines Sechser-

Tabelle 1. Die bekanntesten Guanidin- und Biguanid-Verbindungen mit hypoglykämischer Wirkung

$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{10}\text{NHC}-\text{NH}_2 \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{NH} \end{array}$ <p>Synthalin A</p>	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{12}\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{NH} \end{array}$ <p>Synthalin B</p>
$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH} \qquad \qquad \text{NH} \end{array}$ <p>1-Butylbiguanid [3]</p>	$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11}\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH} \qquad \qquad \text{NH} \end{array}$ <p>1-Amylbiguanid [4]</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \qquad \parallel \qquad \parallel \\ \text{H}_3\text{C} \text{ NH} \qquad \text{NH} \end{array}$ <p>1,1-Dimethylbiguanid [5]</p>	 <p>1-(β-Phenyläthyl)-biguanid [6]</p>

ringes stabilisiert. Die Eigenschaften dieser Verbindungen werden daher am besten durch diese ihre stabilste Form dargestellt.



Betrachtet man auf diese Weise die Struktur der bis heute in der Therapie verwendeten Biguanidverbindungen, so liegt es nahe, Substanzen mit stabileren Ringen herzustellen und zu untersuchen. Wir haben daher neben zwei neuen Biguanidinen 10 ebenfalls neue Triazine hergestellt<sup>1)</sup> (Übersicht s. Tabelle 2), um festzustellen, ob die Stabilisierung der Biguanidgruppe durch Ringbildung die Verträglichkeit und Wirkung steigert.

Die Prüfung dieser 12 Verbindungen auf blutzuckersenkende Wirkung<sup>2)</sup> am Kaninchen bei *p.o.* Dosierung von 0,25 g bzw. 0,5 g/kg und Kontrolle der Glykämie nach 30, 60, 90 und 120 Minuten ergab eine schwache signifikante Wirkung für die Stoffe 1, 5, 6, 9; die anderen waren praktisch wirkungslos. Die Verbindung 5 war am wirksamsten, ohne jedoch den therapeutischen Index von Nadisan und Tolbutamid auch nur annähernd zu erreichen.

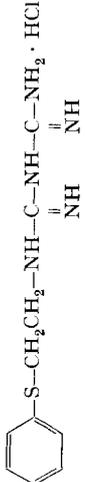
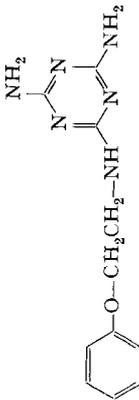
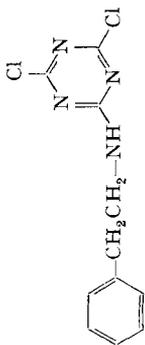
Die Herstellung der aufgeführten Stoffe erfolgte in Analogie zu bekannten Verfahren; im experimentellen Teil beschränken wir uns daher auf deren Angabe.

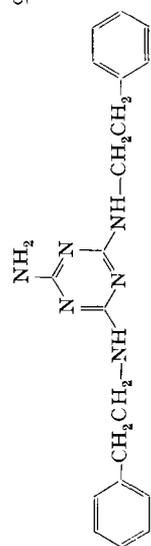
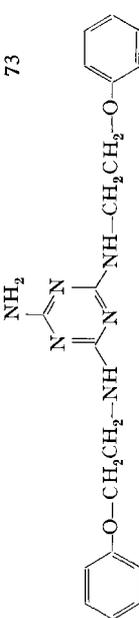
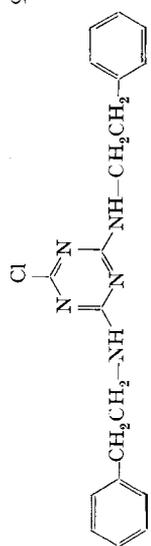
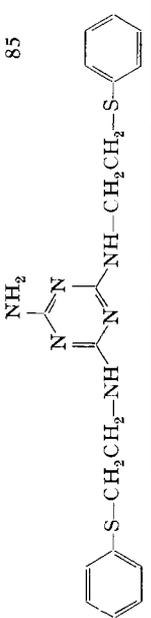
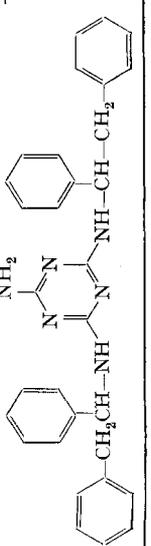
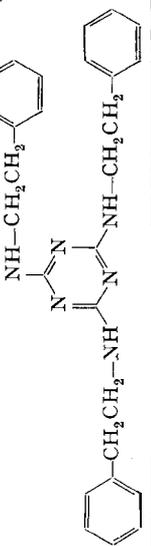
**Experimentelles.** – I. Die *Biguanide* (Verbindungen Nr. 1 und 2) wurden nach SHAPIRO [8] durch Umsatz der entsprechenden Aminhydrochloride mit Dicyandiamid in der Schmelze hergestellt. Verbindung Nr. 1 wurde durch Zusatz von ätherischem HCl zur Kristallisation gebracht.

II. Die *Avalkyl-* (*Aryloxyalkyl-* bzw. *Arylthioalkyl-*)-amino-4,6-diamino-*s*-triazine (Verbindungen Nr. 3, 4 und 5) haben wir erhalten:

a) Durch Umsatz des entsprechendenamins mit Cyanurchlorid zum substituierten 2-Amino-4,6-dichlor-*s*-triazin (Verbindung Nr. 6) nach THURSTON *et al.* [9] und darauffolgender Umsetzung mit äthanolischem Ammoniak bei ca. 110° (Verbindung Nr. 5).

Tabelle 2. Die neu hergestellten Stoffe

Nr.	Konstitution	Ausbeute %	Krist. aus	Smp. °C	Summenformel (Molgew.)	Elementaranalyse
1			<i>i</i> -Propanol	195-198	$C_{10}H_{17}ON_3Cl_2$ (294,2)	ber. C 40,82 N 23,81 gef. C 41,07 N 23,60 H 5,83% Cl 24,10% H 5,75% Cl 24,05%
2		53	<i>i</i> -Propanol	134-135	$C_{10}H_{16}N_3Cl$ (273,8)	ber. C 43,85 N 25,58 S 11,70% gef. C 43,98 N 25,76 S 11,89% H 5,89% Cl 12,95
3		100	Äthanol oder Wasser	166-167	$C_{11}H_{14}N_6$ (230,3)	ber. C 57,37 N 36,50% gef. C 57,49 N 36,56% H 6,13% H 6,00%
4		84	Äthylacetat oder Wasser	161-162	$C_{11}H_{14}ON_6$ (246,3)	ber. C 53,64 N 34,13% gef. C 53,94 N 34,31% H 5,73% H 5,76%
5		50	Äthylacetat	116-117	$C_{11}H_{14}N_6S$ (262,3)	ber. C 50,37 N 32,05 gef. C 50,36 N 32,29 H 5,38% S 12,20% H 5,27% S 12,34%
6		99	Ligroin	134-135	$C_{11}H_{16}N_4Cl_2$ (269,1)	ber. N 20,82 gef. N 20,71 Cl 26,34% Cl 26,18%

7		98	Benzol oder Isopropanol	139	$C_{19}H_{22}N_6$ (334,4)	ber. C 68,24 N 25,13% gef. C 68,39 N 25,21%	H 6,63% H 6,66%
8		73	Äthanol	157-158	$C_{19}H_{20}O_2N_6$ (366,4)	gef. N 22,81% ber. N 22,94%	
9		94	Dioxan	246-248	$C_{19}H_{20}N_5Cl$ (353,8)	ber. C 64,49 N 19,79 gef. C 64,55 N 19,55	H 5,63% Cl 10,02% H 5,81% Cl 9,92%
10		85	Benzol oder <i>i</i> -Propanol	122-123	$C_{19}H_{22}N_6S_2$ (398,4)	ber. C 57,28 N 21,10 gef. C 57,10 N 21,25	H 5,57% S 16,06% H 5,51% S 16,18%
11		—	<i>i</i> -Propanol	172-174	$C_{31}H_{30}N_6$ (486,6)	ber. N 17,27% gef. N 17,45%	
12		99	<i>i</i> -Propanol	134-135	$C_{27}H_{30}N_6$ (438,6)	ber. C 73,94 N 19,16% gef. C 74,19 N 19,35%	H 6,90% H 6,72%

Durch Umsatz von Cyanurchlorid mit 2 bzw. 3 Molen Amin + 2 bzw. 3 Mol. KOH erhält man die Verbindungen Nr. 9 und Nr. 12.

b) Durch Umsatz von 2-Chlor-4,6-diamino-*s*-triazin mit dem entsprechenden Amin nach KAISER *et al.* [10] (Verbindungen Nr. 3, 4 und 5).

III. Die 2,4-Di-[(*aralkyl oder aryloxyalkyl bzw. arylthioalkyl*)-amino]-6-amino-*s*-triazine (Verbindungen Nr. 7, 8, 10, 11) wurden durch Umsetzung von 2-Amino-4,6-dichlor-*s*-triazin [11] mit je 4 Mol. des entsprechendenamins in siedendem Dioxan (Verbindungen Nr. 7, 10, 11) oder mit 2 Mol. Amin + 2 Mol. KOH in siedendem Dioxan/Wasser (Verbindung Nr. 8) dargestellt.

Angaben über Eigenschaften der Verbindungen Nr. 1-12 sind in der Tabelle 2 enthalten, ebenso die Analysendaten und die erhaltenen Ausbeuten.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Zwei neue Biguanide und 10 neue Triazine wurden hergestellt um festzustellen, ob die Stabilisierung der Biguanidgruppe durch Ringbildung die antidiabetische Wirksamkeit und Verträglichkeit steigert.

Die hergestellten Aralkylamino-, Aryloxyalkylamino-, Arylthioalkylamino-*s*-triazine zeigten nur geringe blutzuckersenkende Wirkung.

Bern,  
Schweiz. Serum- und Impfinstitut

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. BÜCHI, Schweiz. Apoth. Zeitung *95*, 931, 949, 966 (1957); *96*, 5 (1958).
- [2] F. BERTRAM *et al.*, Internat. Biguanid-Symposium (Thieme 1960).
- [3] H. MEHNERT, Münchner Med. Wschr. *100*, 1849 (1958).
- [4] R. WILLIAM, Diabetes *7*, 87 (1958).
- [5] E. AZERAD, Presse méd. *67*, 765 (1959).
- [6] G. UNGAR, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. *95*, 190 (1957); J. POMMERANZE, *ibid.* *95*, 193 (1957); L. P. KROLL, *ibid.* *95*, 345 (1957); N. WICK, J. biol. Chemistry *233*, 296 (1958).
- [7] J. C. GAGE, J. chem. Soc. *1949*, 221; F. H. S. CURD, *ibid.* *1946*, 729.
- [8] S. L. SHAPIRO, J. Amer. chem. Soc. *79*, 5064 (1957).
- [9] J. T. THURSTON *et al.*, J. Amer. chem. Soc. *73*, 2981 (1951).
- [10] D. W. KAISER *et al.*, J. Amer. chem. Soc. *73*, 2984 (1951).
- [11] J. T. THURSTON *et al.*, J. Amer. chem. Soc. *73*, 2983 (1951).

- <sup>1)</sup> Die Arbeit wurde im Auftrag des SCHWEIZ. SERUM- UND IMPFINSTITUTES in der EPROVA AG., FORSCHUNGSINSTITUT, Schaffhausen, ausgeführt.
- <sup>2)</sup> Die Prüfungen auf blutzuckersenkende Wirkung wurden in verdankenswerter Weise im Laboratorium von Herrn Prof. T. GORDONOFF, Bern, ausgeführt.