

408318

16



A1 408.318 751101 C 07 C 115/00

P-52,567

Case 1/437

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07C/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en D-6507 Ingelheim am Rhein, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENIL-
-3-HIDROXI-3-METIL-TRIAZENOS"

(Clase Internacional C07c, A61k)

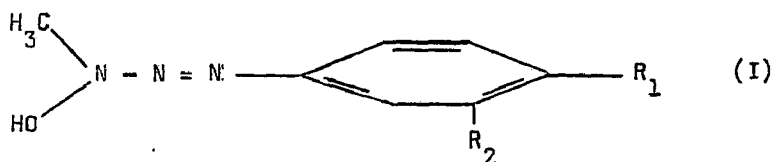
13.11.72

408318



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenil-3-hidroxi-3-metil-triazenos de la fórmula general

5

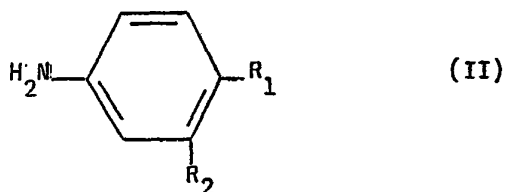


10

en donde R_1 representa un radical carbamoilo, un radical N-(alcoholo inferior)-carbamoilo, un radical alcoxicarbonilo, un radical fenilo o un grupo ciano y R_2 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados por ejemplo por diazotación de un compuesto de la fórmula general

15



20

en donde a R_1 y R_2 corresponden los significados arriba indicados, y por reacción del compuesto diazoico así obtenido con N-metilhidroxilamina o una de sus sales.

La diazotación de un compuesto de la fórmula II se efectúa

25

408318



túa de manera usual poniendo el compuesto en disolución o en sus-
pensión en agua, tratando con un exceso de un ácido mineral con-
centrado, por ejemplo ácido clorhídrico, y añadiendo nitrito de
sodio con enfriamiento. Después de terminada la diazotación, la
5 solución de sal de diazonio es vertida lentamente en porciones a
una temperatura entre 0 y + 10°C, con vigorosa agitación, en una
solución acuosa de clorhidrato de N-metilhidroxilomina, enfriada
y tamponada a un valor de pH de aproximadamente seis, es agitada
posteriormente durante algún tiempo y el producto final formado
10 es tratado de modo usual.

Las anilinas de la fórmula general II utilizadas como
sustancias de partida pueden obtenerse, por ejemplo, por reduc-
ción química o catalítica de los correspondientes compuestos
para-nitrados, por ejemplo mediante virutas de hierro y un ácido
15 acuoso o mediante PtO_2 en etanol.

Los nuevos triazenos poseen un intenso efecto supresor
de inmunidad, que hace posible su utilización tanto en transplan-
tes de órganos como también en aquellas enfermedades cuya causa
estriba en la formación acrecentada de anticuerpos.

20 Por ejemplo, en el llamado ensayo de GFP (ensayo de cé-
lulas formadoras de placas) de acuerdo con Jerne, Nordin y Henry
(véase Cell. Bound Antibodies, página 109 (B. Amos y H. Koprowski,
Wistar Institute Press, Filadelfia, 1963)), por administración
diaria de 150 mg/kg i.p. o 200 mg/kg p.o. de 1- $\overline{\text{C}}$ para-(isopro-
25 pilcarbamoil)-fenil $\overline{\text{C}}$ -3-hidroxi-3-metil-triazeno se reprime prác-

13.11.72

408318

16



5 ticamente de modo completo la inmunidad provocada por eritrocitos de oveja (en un 96,6 o 96,0%). Una supresión de inmunidad de este grado podía ser provocada hasta ahora sólo mediante antisuero de linfocitos o con grandes dosis de Procarbazin (N-isopropil-d-(2-metilhidrazino)-para-toluamida), apareciendo en estos casos no obstante efectos secundarios intensos, que no se observaron en el caso presente.

10 El ensayo de poliartritis efectuado en ratas análogamente a los datos de B.B. Newbould, Brit. J. Pharmacol. volumen 24, página 632 (1964) proporcionó con una dosis oral de 200 (3 días) o 100 (11 días) mg/kg de 1- $\bar{\bar{L}}$ para-(isopropilcarbamoil)-fenil $\bar{\bar{J}}$ -3-hidroxi-3-metil-triazeno, una disminución de la hinchazón de la pata tratada y de la no tratada de 58,7 o 83,3% respectivamente.

15 En el ensayo de trasplante de piel en ratones dosificación del compuesto arriba citado : 100 mg/kg i.p. desde el día -4 hasta el día +3, y 50 mg/kg i.p. desde el día +4 hasta el día +13) el tiempo de supervivencia del animal injertado fue de 21,1 días (animales testigo no tratados : 12,6 días).

20 La dosis letal media (DL₅₀) del 1- $\bar{\bar{L}}$ para-(isopropilcarbamoil)-fenil $\bar{\bar{J}}$ -3-hidroxi-3-metil-triazeno en ratones es muy superior a 1.000 mg/kg en el caso de administración oral.

25 Para la utilización en la terapia, los nuevos compuestos son mezclados con materiales de carga o sustancias excipientes, agentes extendedores, disgregantes, aglutinantes, lubrican

15.11.72

408318

16



tes, espesantes o diluyentes farmacéuticos usuales. Como formas de preparados farmacéuticos entran en consideración, por ejemplo, tabletas, grageas, píldoras, cápsulas o polvos dispersables.

5 Tabletas adecuadas pueden prepararse por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz, o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, eventualmente también agentes para lograr un efecto de liberación retardada tal como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

15 De modo correspondiente pueden prepararse grageas revisitando núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes utilizados usualmente en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir en varias capas. Igualmente, también la envolvente de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

20 Cápsulas que contienen la o las sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas

13.11.72

408318

16



con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

La dosis diaria para la administración de los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I es de 5 50 a 300 mg y puede ser administrada en 1 a 4 dosis individuales.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

10 1- / para-(isopropilcarbamoil)-fenil / -3-hidroxi-3-metil-triazeno.

A una suspensión, enfriada a 10°C, de 10 g de para-isopropilcarbamoilanilina en 100 ml de agua se añaden 12 ml de ácido clorhídrico concentrado. Esta solución es enfriada a 0 hasta 5°C y a esta temperatura se incorporan lentamente 4,8 g de nitrato de sodio. A continuación, la solución de sal de diazonio es 15 incorporada con agitación a una temperatura entre 0 y 10°C, en porciones, en una solución de 6,7 g de clorhidrato de N-metilhidroxilamina en 100 ml de agua, que había sido tamponada con una solución al 10% de acetato de sodio a un valor de pH de seis. El 20 valor del pH es mantenido constante por adición de más cantidad de solución de acetato de sodio y la solución es agitada a alrededor de 5°C durante una hora más.

El precipitado que se forma es filtrado con succión, lavado, secado y purificado por recristalización en acetonitrilo. 25

13.11.72

408318

16 NOV 1972



Rendimiento: 6,2 g (= 39% de la teoría) de p. de f.
212-213°C.

Ejemplo 2

5 1-(para-(n-propilcarbamoil)-fenil)-3-hidroxi-3-metil-triazeno

Una mezcla enfriada a 10°C, consistente en 15 g de para-
n-propilcarbamoilanilina en 130 ml de agua, es incorporada con
agitación en 16 ml de ácido clorhídrico concentrado, la solución
es enfriada a 0°C y mezclada en porciones con 5 g de nitrilo de
10 sodio. En la solución de sal de diazonio así obtenida se incor-
pora con agitación en porciones una solución de 8,4 g de clor-
hidrato de N-metilhidroxilamina en 125 ml de agua (tamponada con
una solución al 10% de acetato de sodio a un valor de pH de apro-
ximadamente seis). Caso de que sea necesario, con el fin de man-
15 tener el valor del pH, se añade más cantidad de solución de ace-
tato de sodio. La mezcla de reacción es agitada durante una hora
a aproximadamente 5°C, el precipitado es filtrado con succión,
lavado, secado y recristalizado en acetonitrilo.

Rendimiento: 11,2 g (= 56,0% de la teoría) de p. de f.
20 209-210°C.

Ejemplo 3

1-(para-cianofenil)-3-hidroxi-3-metil-triazeno

59 g (0,5 moles) de 4-aminobenzonitrilo son incorpora-
25 dos con agitación a la temperatura ambiente en 1 litro de agua.

13.11.72

16 NOV 1972
FBI
RECEIVED

408318

A la suspensión enfriada a una temperatura de 0-5°C se añaden
gota a gota 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y luego
34,5 g de nitrito de sodio en 100 ml de agua. La sal de dia-
zonio que se forma es vertida en una solución fría de 55 g
5 (0,66 moles) de clorhidrato de N-metilhidroxilamina en 1 li-
tro de agua y se mantiene un valor de pH de 6 a 7 mediante adi-
ción de solución saturada de carbonato de sodio. Los crista-
les que se separan son filtrados, son disueltos en cloroformo,
la solución es secada sobre sulfato de sodio anhidro y el
10 cloroformo es evaporado. La recrystalización se efectúa en clo-
roformo/éter. Se obtienen 40,5 g (46% de la teoría) del compues-
to del título de punto de fusión 190-192°C.

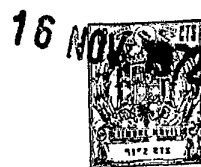
Ejemplo 4

15 1-(para-bifenilil)-3-hidroxi-3-metil-triazeno.

50,0 g (0,296 moles) de 4-aminobifenilo son incorpora-
dos con agitación a la temperatura ambiente en 600 ml de agua.
La suspensión es enfriada a 5°C y es acidificada con 60 ml de
ácido clorhídrico concentrado (al 38%). A la solución transpa-
20 rente así obtenida se añade una solución de 20 g (0,29 moles)
de nitrito de sodio en 50 ml de agua. La solución que contie-
ne la sal de diazonio es vertida en una solución fría de 33 g
(0,40 moles) de clorhidrato de N-metilhidroxilamina en 600 ml
de agua y se mantiene un valor de pH de 6 a 7 agregando una
25 solución saturada de carbonato de sodio. El producto obtenido

13.11.72

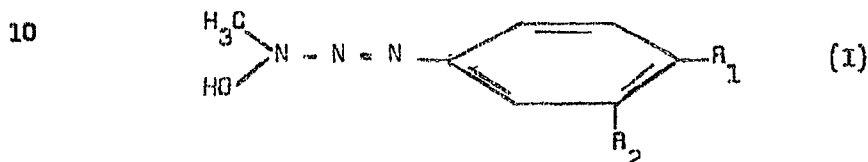
408318



es filtrado, disuelto en cloroformo, y la solución es secada sobre sulfato de sodio y evaporada en vacío hasta sequedad. El producto bruto es recristalizado tres veces en cloroformo/éter.

5 Rendimiento: 38,3 g = 57% de la teoría, de p. de f. 162-163°C.

De modo análogo a la reacción descrita en los Ejemplos 1 e 3 se obtuvieron además los siguientes compuestos:



15

Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	p. de f. °C.	
5	-CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	189 - 190	
6	-COOCH ₂ CH ₃	H	144 - 146	
7	-CONH ₂	CH ₃	213	
20	8	-CONH ₂	H	205 - 206

Ejemplos de administración farmacéutica

a) Grageas.

1 núcleo para grageas contiene:

25 1- $\overline{[}$ oara-(isopropilcarbamoil)-fenil $\overline{]}$ -3-hidroxi-3-metil-triazeno

100,0 mg

13.11.72

408318

16 NOV 1972



Lactosa	60,0 mg
Fécula de maíz	35,0 mg
Gelatina	3,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
5	<hr/> 200,0 mg

Preparación:

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y nuevamente triturada a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de modo usual con una envoltente que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las gregas terminadas son pulidas con ayuda de cera de abejas.

b) Tabletas.

1- para-(isopropilcarbamoil)-fenil-3-hidroxi-3-metil-triazeno	100,0 mg
20 Lactosa	70,0 mg
Fécula de maíz	50,0 mg
Almidón soluble	7,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
25	<hr/> 230,0 mg

13.11.72

408318



Preparación

5 La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. Luego la mezcla es comprimida para formar tabletas de 230 mg de peso, cada una de las cuales contiene 100 mg de sustancia activa.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 23 de Febrero de 1972, bajo el nº P 22 08 368.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15
REIVINDICACIONES

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

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos

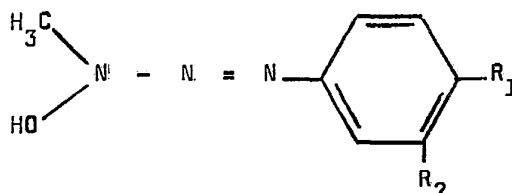
11.3.74

408318



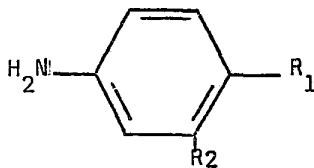
1-fenil-3-hidroxi-3-metil-triazenos de la fórmula general

5



en donde R_1 significa un radical carbamoilo, un radical N-(alco-
hilo inferior)-carbamoilo, un radical alcoxicarbonilo, un radi-
cal fenilo o un grupo ciano y R_2 significa un átomo de hidróge-
no o un grupo metilo, caracterizado porque se diazota un compues-
to de la fórmula general

10



15

en donde R_1 y R_2 poseen los significados arriba indicados, y el
compuesto diazoico así obtenido es hecho reaccionar con N-metil-
hidroxilamina o una de sus sales.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenil-
-3-hidroxi-3-metil-triazenos.

20

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

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por
una sola cara.

25

Madrid, 16 MAR. 1974

P. A.