



429468

COFE

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik Ge-
sellschaft mit beschränkter Haftung, de
nacionalidad alemana, domiciliada en - -
D-775 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, (Ale-
mania); por: "PROCÉDIMIENTO PARA LA PRE-
PARACION DE N-ACIL-N"-(3-AMINO-2-CIANO-
ACRILÓIL)-FORMAMIDRAZONAS".

---ooo000ooo---



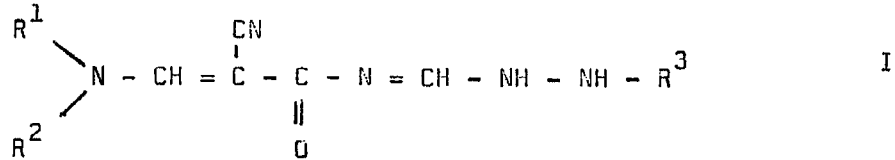
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de N-acil-N''-(3-amino-2-ciano-acriloil)-formamidrazonas sustituidas terapéuticamente valiosas, especialmente con propiedades que inhiben la xantinoxidasa..

5 Desde hace mucho tiempo se conocen derivados de la pirazolo $\overline{3,4-d}$ pirimidina, que tienen propiedades inhibitoras - de enzimas. Así, la 4-hidroxi-1H-pirazolo $\overline{3,4-d}$ pirimidina, - que es conocida bajo la designación de "Allopurinol", inhibe a la enzima xantinoxidasa.

10 Este enzima cataliza en vivo la oxidación de derivados de purina para formar ácido úrico. De igual manera, el Allopurinol reprime la oxidación de 6-mercapto-purina para formar ácido 6-tioúrico (memoria de publicación alemana DT-OS 1.904.894). Da
15 do que el Allopurinol disminuye intensamente las cantidades de ácido úrico formadas en el metabolismo de purina, es utilizado terapéuticamente para el tratamiento de la artritis o gota. No -
20 obstante, una desventaja del Allopurinol consiste en que tiene una toxicidad aguda relativamente elevada y en comparación con su toxicidad es utilizado en dosis relativamente elevadas, dentro del margen de 100 a 800 mg por persona y por día. Por lo tanto era deseable desarrollar productos que al mismo tiempo que -
 tuviesen una toxicidad esencialmente menor inhibiesen también - la xantinoxidasa y pudieran ser utilizados para el tratamiento de la artritis.



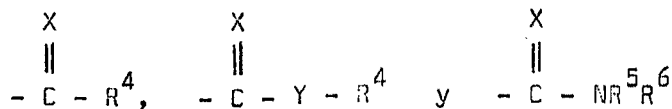
Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparaci3n de N-acil-N''-(3-amino-2-ciano-acriloil)-formamidozanas sustituidas de la f3rmula general I



5 y de sus taut3meros y sales con 3cidos org3nicos e inorg3nicos, en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y significan un 3tomo de hidr3geno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 3tomos de carbono o un radical cicloalcoholo con 3 a 6 3tomos de carbono, en donde, cuando uno de los radicales R¹ o R² significa un 3tomo de hidr3geno el otro radical posee un significado diferente de hidr3geno o en donde

10 R¹ y R² forman conjuntamente un grupo alcoholeno con 2 a 5 3tomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un hetero3tomo tal como -O-, -S-, o por el grupo -NR⁷-, por ejemplo un grupo 3-aza,3-tia,3-oxa-pentametileno o un grupo pentametileno; R³ significa uno de los

15 siguientes radicales



en donde R⁴ significa un 3tomo de hidr3geno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 14 3tomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por



un átomo de oxígeno, un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo sustituido con grupos alcohilo, alcoxi o alcoholmercapto de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, con grupos alcoxicarbo-
5 nilo con 2 a 5 átomos de carbono, con halógeno, con grupos trifluorometilo, nitro y/o ciano, o preferiblemente no sustituido, o un radical fenilalcohilo, siendo el radical alcohilo de cadena recta o ramificada y poseyendo 1 a 6, preferiblemente 1 a 2, átomos de carbono, pudiendo estar el radical fenilo sustituido tal
10 como arriba se indica, y en donde los radicales alcohilo o cicloalcohilo pueden estar sustituidos eventualmente con un grupo básico formador de sales, especialmente un grupo $-NR^{5,6}$;

R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramificada
15 con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, o un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, o R^5 y R^6 significan conjuntamente un grupo alcohileno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios
20 grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo, tal como -O-, -S-, o por el grupo $-NR^7-$, por ejemplo un grupo 3-aza- o 3-tia-, preferiblemente un grupo 3-oxa-pentametileno, y especialmente un grupo pentametileno;

X significa un átomo de azufre o un grupo $-NR^7-$, espe-
25 cialmente un átomo de oxígeno;

Y significa un átomo de azufre o especialmente un átomo de oxígeno; y

R^7 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo



de cadena recta o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo, con 1 a 7, especialmente 1 a 5, átomos de carbono, o un radical fenilo eventualmente sustituido con grupos alcoholilo o alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, con halógeno o con trifluorometilo.

Un grupo alcoholilo de cadena recta o ramificada con hasta 7 átomos de carbono es, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, pentilo, isopentilo, 1- o 2-metil-butilo, ter.-pentilo, hexilo, isohexilo, 1-, 2- o 3-metil-pentilo, 1-, 2- o 3-etil-butilo, 1,2-, 1,3- o 2,3-dimetil-butilo, heptilo o isoheptilo; no obstante, también puede ser insaturado y entonces es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, 2-metil-alilo, propen-1-ilo, buten-1- o -2-ilo, 2-metil-propen-1-ilo, propin-1- o -2-ilo, penten-1-, -2-, -3- o -4-ilo, hexen-1-, -2-, -3-, -4- o -5-ilo, hepten-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-ilo o pentadien-1,4-, -1,3- o -2,4-ilo.

Un grupo alcoxi o alcoholmercapto de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono es, por ejemplo, un grupo alcoxi derivado de los grupos alcoholilo con hasta 7 átomos de carbono arriba citados, tal como, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi o ter.-butoxi, o un grupo alcoholmercapto derivado de éstos, tal como por ejemplo un grupo metilmercapto, etilmercapto, propilmercapto, isopropilmercapto o butilmercapto.

Un grupo cicloalcoholilo con 3 a 6 átomos de carbono es, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, 2- o 3-metil-ciclopentilo, o preferiblemente un grupo ciclohexilo.

Un grupo alcoholileno con 2 a 5 átomos de carbono formado



a partir de los radicales R^1 y R^2 o R^5 y R^6 es de cadena recta o ramificada, y es por ejemplo un grupo etileno, trimetileno, 1- o 2-metil-etileno, tetrametileno, 1-, 2- o 3-metil-trimetileno, 1- o 2-etil-etileno o pentametileno.

5 Un átomo de halógeno es un átomo de flúor o yodo, especialmente un átomo de cloro o bromo.

 Un grupo alcoxicarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono es un grupo alcoxicarbonilo derivado de uno de los grupos alcoxi con hasta 4 átomos de carbono que arriba se han mencionado, tal
10 como por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo.

 Un radical fenilalcohilo es, por ejemplo, un radical 1- o 2-fenil-etilo, preferiblemente un radical bencilo.

15 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento, sus tautómeros y sus sales farmacológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas y correspondientemente pueden ser utilizados como medicamentos. Tienen especialmente un efecto inhibitorio
20 frente al fermento xantinaoxidasasa que es de nuevo tipo para uno de tales grupos de sustancias, y poseen una toxicidad extraordinariamente pequeña. Los nuevos compuestos producen en ratas, en el caso de administración por vía peroral, una pronunciada disminución del nivel de ácido úrico en la sangre. Lo mismo ocurre
25 con las 4(LH)-pirimidinonas seguidamente descritas y sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos.

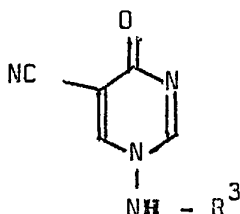
 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento y sus sales farmacológicamente compatibles con ácidos



orgánicos e inorgánicos pueden encontrar utilización por lo tanto como valiosos agentes terapéuticos, preferiblemente para el tratamiento de la artritis, y además también como agentes para el tratamiento de la insuficiencia coronaria y con efecto anti-arrítmico, así como en calidad de valiosos productos intermedios, por ejemplo para la preparación de otros compuestos, especialmente compuestos farmacológicamente activos.

A partir de los compuestos de acuerdo con el invento se pueden preparar 4(LH)-pirimidinonas tal como se describen en la memoria de patente luxemburguesa número 66.039 "compuestos de 4(LH)-pirimidinona, procedimiento para su preparación y medicamentos que los contienen":

Compuestos de 4(LH)-pirimidinona de la fórmula general



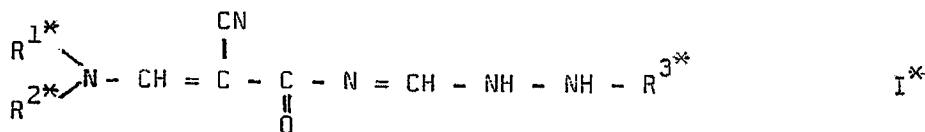
y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en donde R^3 posee los significados indicados para la fórmula I, pueden ser preparados a partir de los compuestos de acuerdo con el invento calentando un compuesto de la fórmula I o sus tautómeros o sales con un ácido orgánico o inorgánico y/o tratando con ácidos orgánicos o inorgánicos y, cuando se desea, en un compuesto obtenido con un grupo formador de sales, transformando un compuesto libre en su sal, especialmente en su sal farmacológicamente compatible o transformando una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, especialmente una sal farmacológicamente compatible, En este



caso los compuestos de la fórmula I son calentados o sin presen-
 cia de disolventes o de mezclas de disolventes orgánicos inertes,
 preferiblemente a temperaturas de 100 a 180°C; o también son tra-
 tados con ácidos orgánicos o inorgánicos en o sin presencia de
 5 disolventes o mezclas de disolventes orgánicos con enfriamiento
 o a temperaturas elevadas, preferiblemente a 0°C hasta 100°C, es-
 pecialmente a 70° hasta 100°C, y convenientemente en condiciones
 anhidras.

Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, ben-
 10 ceno, tolueno, xileno y orto-diclorobenceno. Como ácidos orgáni-
 cos o inorgánicos se pueden utilizar, por ejemplo : halogenuros
 de hidrógeno, preferiblemente cloruro de hidrógeno, ácido para-
 toluensulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido perclóri-
 co, utilizándose preferiblemente ácido acético. Si la reacción
 15 de cierre de anillo se lleva a cabo en presencia de ácidos, és-
 tos deben estar presentes por lo menos en cantidades catalíticas.
 Las mencionadas 4(III)-pirimidinonas y sus sales farmacológicamen-
 te compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, pueden encon-
 trar utilización como valiosos agentes terapéuticos, preferible-
 20 mente para el tratamiento de la artritis, y además también como
 agentes para el tratamiento de la insuficiencia coronaria y con
 efecto antiarrítmico.

De los compuestos de la fórmula I manifiestan efectos
 especialmente buenos los compuestos de la fórmula general I*





y sus tautómeros y sales con ácidos orgánicos e inorgánicos en donde R^{1*} y R^{2*} son iguales o diferentes y significan un grupo alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4, preferiblemente 1 a 2, átomos de carbono o un radical ciclohexilo o

5 R^{1*} y R^{2*} significan conjuntamente un grupo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y preferiblemente un grupo $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ o un grupo $-CH_2-CH_2-N(R^{7*})-CH_2-CH_2-$, en donde R^{7*} significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholilo con 1 a 2 átomos de carbono eventualmente sustituido con hidroxilo, además

10 un radical fenilo eventualmente sustituido con un grupo alcoholilo, y especialmente un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, R^{3*} significa un grupo

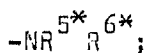


o además un grupo



15 R^{4*} significa un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 14, especialmente 1 a 7 átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, además un radical fenilo, un radical bencilo o un radical cicloalcoholilo con 3 a 6 átomos de carbono, tal como preferiblemente un radical ciclohexilo, pudiendo estar sustituido

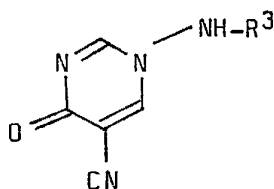
20 un radical alcoholilo o cicloalcoholilo, eventualmente, con un grupo básico formador de sales, tal como especialmente un grupo





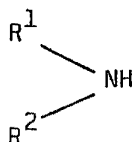
R^{5*} y R^{6*} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, en primer término la N-metoxicarbonil-N''-(3-dietil-amino-2-ciano-acrilóil)-formamidrazona, la N-metoxicarbonil-N''-(3-morfolino-2-ciano-acrilóil)-formamidrazona, la N-metoxicarbonil-N''-3-(4-metil-piperazinil)-2-ciano-acrilóil-formamidrazona, la N-metoxicarbonil-N''-3-(4-(2-hidroxietyl)-piperazinil)-2-ciano-acrilóil-formamidrazona y la N-metoxicarbonil-N''-(3-dimetil-amino-2-ciano-acrilóil)-formamidrazona, que en dosis de 10 a 100 mg/kg en ratas en el caso de administración por vía peroral manifiestan una pronunciada disminución del nivel de ácido úrico.

El procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I y de sus tautómeros y sales con ácidos orgánicos e inorgánicos está caracterizado porque
 a) se hace reaccionar un compuesto de 4-(1H)-pirimidinona de la fórmula general II



II

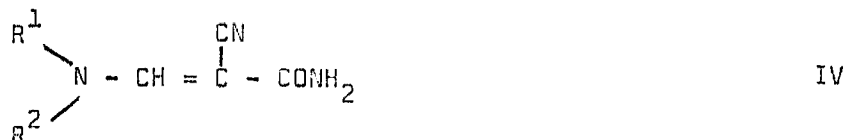
en donde R³ tiene los significados arriba mencionados, con una amina de la fórmula general III



III



en donde R^1 y R^2 poseen los significados arriba mencionados, o
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



5 en donde R^1 y R^2 poseen los significados arriba mencionados, con un ortoéster trialcohílico de ácido fórmico ($HC(OR)_3$) o un éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico alifático ($R'COOCH(OR)_2$) en presencia de un anhídrido de ácido, y el producto de reacción obtenido es hecho reaccionar con un derivado de hidrazina de la fórmula general V



10 en donde R^3 posee los significados arriba mencionados y, cuando se desea, en un compuesto obtenido de acuerdo con a) o con b) se transforma un compuesto libre en una sal, especialmente en una sal farmacológicamente compatible, o se transforma una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, especialmente en una sal farmacológicamente compatible.

15 En el caso de la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la variante a) se trabaja preferiblemente en un disolvente orgánico inerte o en una mezcla de disolventes orgánicos inertes tal como, por ejemplo, en benceno, tolueno, xileno, dioxano, acetato de etilo,
20 cloroformo, dimetilformamida, acetonitrilo, o en alcoholes, tales como por ejemplo etanol o isopropanol y preferiblemente en



metanol, con enfriamiento o a temperatura elevada, preferiblemente a temperaturas entre 0° y 100°C, y especialmente entre 20° y 30°C.

De acuerdo con la variante de procedimiento b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV con un ortoéster trialcohílico de ácido fórmico o con un éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico orgánico en presencia o preferiblemente sin presencia de disolventes orgánicos inertes, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, orto-dicloro-benceno, trabajándose a la temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas de 50° hasta 150°C, especialmente a 80° hasta 120°C, o a la temperatura de ebullición del disolvente. En este caso, en el caso de la reacción del compuesto IV con ortoésteres trialcohílicos de ácido fórmico se trabaja convenientemente en presencia de cantidades por lo menos equimolares de anhídrido, y en el caso de la reacción del compuesto IV con ésteres dialcoximetílicos se trabaja convenientemente en presencia de cantidades por lo menos catalíticas de anhídrido, empleándose el ortoéster o el éster dialcoximetílico preferiblemente en exceso especialmente en una cantidad 2 a 4 veces molar, referida al compuesto IV.

La reacción del producto de reacción, obtenido a partir del compuesto IV y ortoéster trialcohílico de ácido fórmico o éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico orgánico, con el derivado de hidrazina V se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en cloroformo, benceno, tolueno, xileno, dioxano, dimetilformamida y especialmente acetato de etilo, con enfriamiento, a la temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas elevadas especialmente entre 50 y



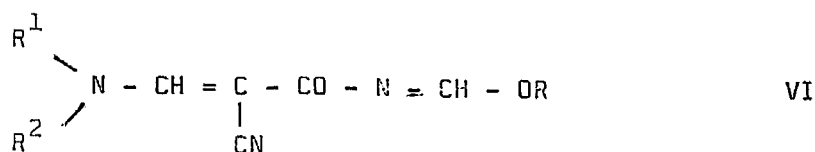
150°C, o a la temperatura de ebullición del disolvente.

Ortoésteres trialcohólicos de ácido fórmico $\text{HC}(\text{OR})_3$ son aquellos en los que R significa un grupo alcoholilo con 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y especialmente son el ortoéster trietilico o el ortoéster trimetilico de ácido fórmico.

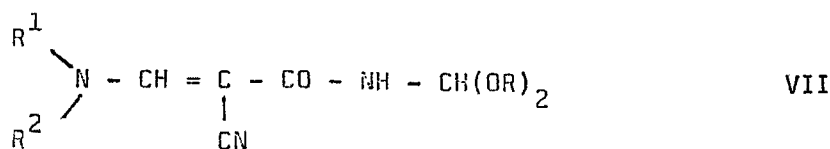
Esteres dialcoximetílicos de ácidos carboxílicos orgánicos $\text{R}'\text{COOCH}(\text{OR})_2$ son aquellos en los que R' significa un radical orgánico, por ejemplo arilo, aralcoholilo, cicloalcoholilo y preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y R significa un grupo alcoholilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y especialmente el acetato de (dimetoximetilo) o el acetato de (dietoximetilo).

Anhídridos de ácido son anhídridos simétricos o anhídridos mixtos de ácidos carboxílicos orgánicos, preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo anhídrido de ácido propiónico o anhídrido de ácido butírico, y especialmente anhídrido de ácido acético o anhídrido de ácido fórmico y de ácido acético. En este caso puede ser conveniente, además de agregar el anhídrido (por lo menos cuando se trata de uno diferente de un anhídrido mixto que contiene el componente de ácido fórmico), añadir una cantidad por lo menos catalítica de ácido fórmico, con lo cual se disminuye el tiempo de reacción.

El producto de reacción obtenido por reacción del compuesto IV con ortoéster trialcohólico de ácido fórmico o con un éster (dialcoximetílico) de un ácido carboxílico orgánico es, basándose en mediciones de RMN una mezcla de



y



o sus formas tautómeras, en donde R, R¹ y R² poseen los significados arriba mencionados.

Las condiciones de reacción en las reacciones arriba descritas se escogen en tal caso tomando en consideración todos los sustituyentes que se encuentran en los participantes en la reacción.

El invento concierne también a las formas de realización del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto, por ejemplo del compuesto de fórmula VI y/o de fórmula VII, aislado desde la mezcla de reacción que puede obtenerse como producto intermedio de una cualquiera de las etapas del procedimiento, y se llevan a cabo las etapas de procedimiento adicionales, o se interrumpe el procedimiento en una cualquiera de las etapas, o se forma en las condiciones de reacción un compuesto utilizado como sustancia de partida, o se le utiliza en forma de un derivado capaz de reaccionar, en una forma tautómera o en forma de una sal.

Los nuevos compuestos con grupos básicos formadores de sales, tales como por ejemplo grupos NR⁵R⁶, dependiendo de las condiciones de reacción, pueden obtenerse en forma libre o



en forma de sus sales, las cuales formas son susceptibles de ser transformadas unas en otras de manera en sí conocida.

Las sales de los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser fácil o difícilmente solubles en agua, pudiendo utilizarse las sales difícilmente solubles en especial para la preparación de formas de liberación retardada de los compuestos de acuerdo con el invento.

Como sustancias de partida para el procedimiento del presente invento se utilizan preferiblemente las que conducen a los compuestos especificados más arriba como especialmente valiosos.

Las sustancias de partida de la fórmula II son descritas en la memoria de patente luxemburguesa número 66.039.

Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse por reacción, preferiblemente a una temperatura de reacción de 50 a 80°C, de cianacetamida con formamidoacetales $R^1R^2N-CH(OR)_2$, en donde R, R^1 y R^2 poseen los significados arriba mencionados. La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos, por ejemplo en un alcohol ROH, o preferiblemente en un exceso de formamidoacetal. Después de concentrar la mezcla de reacción por evaporación en vacío se recuperan los compuestos de fórmula IV y se recristalizan. Compuestos de fórmula IV, en los que R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo 3-oxa-pentametileno pueden prepararse también de acuerdo con la memoria de patente belga número 727.754 por calentamiento de morfolina con ortoéster trietilico de ácido fórmico y cianacetamida.

Los ésteres dialcoximetílicos de un ácido carboxílico orgánico pueden ser preparados de acuerdo con el procedimiento



descrito por J. W. Scheeren y W. Stevens, Rec. 85 [1966]793.

Los compuestos de la fórmula V son conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos. Derivados de hidrazina de la fórmula V, en donde R³ significa un grupo acilo, pueden ser preparados por reacción de los correspondientes ésteres de ácido clorofórmico con hidrato de hidrazina de acuerdo con H. Böshagen y J. Ullrich, Chem. Ber. 92 [1959] 1.478-80.

La 4-fenilsemicarbazida puede obtenerse a partir de fenil-urea e hidrato de hidrazina (Houben-Weyl, volumen 8, 167; Organic Synthesis Coll. Vol. I, 2ª edición, 1.948, página 450); la 4,4-dimetilsemicarbazida puede obtenerse a partir de dimetilamida de ácido clorofórmico e hidrato de hidrazina, y la 4-metilsemicarbazida puede obtenerse a partir de metil-isocianato e hidrato de hidrazina (Rec. Trav. Chim. Pays Bas 62, 5; C. 1944, 541).

Pueden prepararse medicamentos que contengan uno o varios de los compuestos de acuerdo con el invento en forma libre o en forma de una sal por adición de ácido farmacológicamente compatible en calidad de sustancia activa, eventualmente también en mezcla con otras sustancias farmacológicamente activas. Estos medicamentos pueden ser preparados de modo usual, combinando la sustancia activa con un excipiente farmacéutico, tal como un material de carga, un agente diluyente, un agente corrector del sabor y/o otros componentes usuales para medicamentos. Los agentes pueden ser preparados, por ejemplo, en estado sólido en forma de tabletas o cápsulas, o en forma líquida como soluciones o suspensiones. Los excipientes farmacéuticos pueden contener también los aditivos de dilución o de formación de tabletas usuales,



tales como polvo de celulosa, fécula de maíz, lactosa y talco, tal como son usuales para tales fines.

La producción de los preparados farmacéuticos se efectúa de manera en sí conocida, por ejemplo mediante procedimientos convencionales de mezclado, granulación o grageado. Los preparados farmacéuticos contienen aproximadamente 0,1% hasta 75%, preferiblemente de alrededor de 1% hasta alrededor de 50%, de la sustancia activa. La administración se puede efectuar por vía enteral, por ejemplo oral, o por vía parenteral, encontrándose las dosis individuales entre 0,1 y 10 mg, preferiblemente entre 0,5 y 5 mg/kg de peso corporal, lo cual en la medicina humana corresponde a dosis individuales de aproximadamente 10 a 1000, y preferiblemente 50 a 500 mg de sustancia activa.

Las dosis indicadas pueden ser administradas 1 a 4 veces por día, por ejemplo en las comidas y/o por la noche. La dosis individual, la frecuencia de la administración y la duración del tratamiento se ajustan en este caso a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad.

Ejemplo de una carga para la producción de 75.000 tabletas, cada una con 100 mg de sustancia activa.

Componente:

7,500 kg de N - metoxicarbonil-N^m-(2-ciano-3-morfolino-acrilóil)-formamidrazona
4,875 kg de fécula de maíz
0,225 kg de ácido silícico, amorfo
0,300 kg de laurilsulfato de sodio
0,375 kg de polivinilpirrolidona
1,200 kg de pectina
0,375 kg de talco
0,150 kg de estearato de magnesio
15,000 kg.



La sustancia activa, la fécula de maíz, el ácido silícico amorfo y el laurilsulfato de sodio son mezclados y tamizados. Esta mezcla es humedecida con una solución de la polivinilpirrolidona en 2,4 litros de etanol y es granulada a través de un tamiz con una anchura de mallas de 1,25 mm. El granulado es
5 secado a 40°C y mezclado con la pectina, el talco y estearato de magnesio. Esta mezcla es comprimida sobre un rotor circular para formar tabletas de 100 mg y 8 mm de diámetro.

Ejemplo de una carga para la producción de 200.000 cápsulas cada una con 100 mg de sustancia activa.

Componente:

20,000 kg de N-acetil-N''-(2-ciano-3-morfolino-acrilóil)-formamidrazona
0,050 kg de ácido silícico amorfo
15 20,050 kg.

La sustancia activa en forma finamente pulverizada y el ácido silícico amorfo no comprimido son bien mezclados y cargados en cápsulas de gelatina dura de tamaño 4.

Los siguientes Ejemplos explican el invento con mayor detalle, pero sin limitarlo.

Ejemplos

Ejemplo 1.

30 g de N- $\sqrt{5}$ -ciano-4(1H)-oxo-1-pirimidin $\sqrt{7}$ -amino-formiato de metilo y 15,5 g de N-metil-piperazina son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas en 200 ml de metanol. Se filtra
25 con succión y se obtienen 33,8 g de N-metoxycarbonil-N''- $\sqrt{3}$ -(4-metil-piperazinil)-2-ciano-acrilóil $\sqrt{7}$ -formamidrazona (74% de la teoría) de punto de fusión 170°C (con descomposición).



De modo análogo, empleando los correspondientes materiales de partida, se pueden preparar los siguientes compuestos de la fórmula I ($R^3 = \text{metoxicarbonilo}$):

R^1R^2N-	P. de f. $[^{\circ}C]$	Rendimiento $[\%]$
	184-185	63
	145 (con descomposición)	70
	193 (con descomposición)	80,5
	175 (con descomposición)	81
	185 (con descomposición)	81
	182 (con descomposición)	75
	164 (con descomposición)	80
	152-153	56,40

Ejemplo 2.

5 g de 3-morfolino-2-ciano-acrilamida, 8,8 g de ortoéster trietilico de ácido fórmico y 8,45 g de anhídrido de ácido acético son calentados a 100°C durante 10 horas, y luego son con-



centrados por evaporación en el evaporador rotatorio. El residuo
(aceite amarillo, $R_f = 0,33$ (capa delgada sobre gel de sílice
neutro, en cloroformo/acetoneitrilo = 6/4)) es mezclado con 30 ml
de acetato de etilo. Se separa por filtración con succión del
5 material no disuelto, se añaden al producto filtrado 2,5 g de
acetilhidrazina y se agita durante 30 minutos a la temperatura
ambiente. Se obtienen 5,5 g de N-acetil-N''-(3-morfolino-2-ciano
-acriloil)-formamidrazona (74% de la teoría) de punto de fusión
243°C.

10 Ejemplo 3.

2 g de 3-morfolino-2-ciano-acrilamida, 2 g de acetato
de dietoximetilo y 5,6 mg de anhídrido de ácido acético son ca-
lentados a 100°C durante 1 hora, la mezcla de reacción es concen-
trada en el evaporador rotatorio y es mezclada con 20 ml de ace-
tato de etilo y 1 g de acetilhidrazina. Se agita durante 10 mi-
15 nutos a la temperatura ambiente, se filtra con succión y se ob-
tienen 1,8 g de N-acetil-N''-(3-morfolino-2-ciano-acriloil)-for-
mamidrazona (62,5% de la teoría) de punto de fusión 243°C.

Ejemplo 4.

20 5 g de 3-morfolino-2-ciano-acrilamida, 12,3 g de orto-
éster trietilico de ácido fórmico, 8,45 g de anhídrido de ácido
acético y 1,3 g de ácido fórmico son calentados a 100°C durante
1 hora. Se concentra en el evaporador rotatorio, se mezcla el
residuo con 30 ml de acetato de etilo y se separa por filtración
25 con succión del material no disuelto. El producto filtrado es
mezclado con agitación a la temperatura ambiente durante 30 mi-
nutos con 2,5 g de acetilhidrazina. Se obtienen 5,1 g de N-acetil-
N''-(3-morfolino-2-ciano-acriloil)-formamidrazona (70% de la teo-
ría) de punto de fusión 243°C.

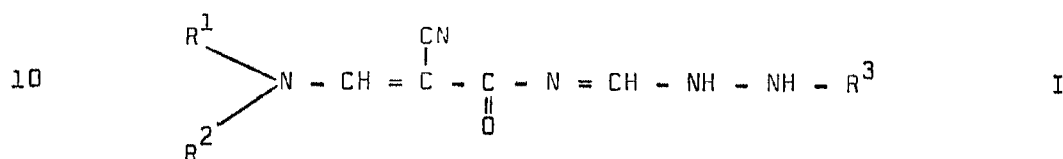


Utilizando formilhidrazina o propionilhidrazina se obtienen, de manera análoga, la N-formil-N''-(3-morfolino-2-cianoacriloil)-formamidrazona (rendimiento 61,5%) de punto de fusión 177 a 179°C y la N-propionil-N''-(3-morfolino-2-cianoacriloil)-formamidrazona (rendimiento 56,8%) de punto de fusión 183 a 185°C.

-- N O T A --

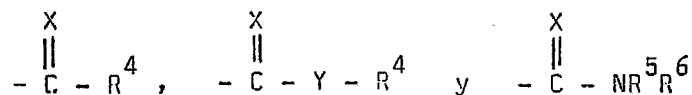
Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1. Procedimiento para la preparación de N-acil-N''-(3-amino-2-cianoacriloil)-formamidrazonas de la fórmula general I



y de sus tautómeros y sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, en donde, cuando uno de los radicales R^1 o R^2 significa un átomo de hidrógeno, el otro radical posee un significado diferente de hidrógeno, o en que R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo, tal como -O-, -S- o por un grupo $-NR^7-$, por ejemplo un grupo 3-aza-, 3-tia-, o 3-oxa-pentametileno o un grupo pentametileno; R^3 significa uno de los siguientes radicales

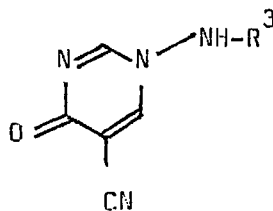
20



en donde R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 14 átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo sustituido con grupos alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, con grupos alcoxicarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono, con halógeno, con grupos trifluorometilo, nitro y/o ciano, o preferiblemente no sustituido, o un radical fenilalcoholo, siendo el radical alcoholo de cadena recta o ramificada y poseyendo 1 a 6, preferiblemente 1 a 2, átomos de carbono, pudiendo estar sustituido el radical fenilo tal como arriba se menciona, y en donde los radicales alcoholo o cicloalcoholo pueden estar sustituidos eventualmente con un grupo básico formador de sales, especialmente un grupo -NR⁵R⁶; R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, o un radical alcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, o R⁵ y R⁶ forman conjuntamente un grupo alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo, tal como -O-, -S-, o por el grupo -NR⁷-, por ejemplo un grupo 3-aza- o 3-tia-, preferiblemente un grupo 3-oxa-pentametileno y especial-

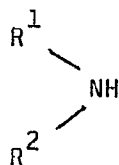


mente un grupo pentametileno; X significa un átomo de azufre o un grupo $-NR^7-$, especialmente un átomo de oxígeno; Y significa un átomo de azufre o especialmente un átomo de oxígeno; y R^7 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena rec-
 5 ta o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo, con 1 a 7, especialmente 1 a 5, átomos de carbono, o un radical fenilo eventual-
 mente sustituido con grupos alcohilo o alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono,
 con halógeno o con trifluorometilo, caracterizado porque a) se
 10 hace reaccionar un compuesto de 4(LH)-pirimidinona de la fórmula general II

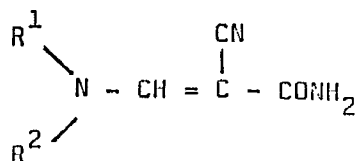


II

en donde R^3 tiene los significados arriba mencionados, con una amina de la fórmula general III



en donde R^1 y R^2 poseen los significados arriba mencionados, o
 15 b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



IV



en donde R¹ y R² poseen los significados arriba mencionados, con un ortoéster trialcohílico de ácido fórmico o con un éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico alifático en presencia de un anhídrido de ácido, y el producto de reacción obtenido se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de la fórmula V



en donde R³ posee los significados arriba mencionados y, cuando se desea, en un compuesto obtenido de acuerdo con a) o con b), se transforma un compuesto libre en una sal, especialmente en una sal farmacológicamente compatible, o se transforma una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, especialmente en una sal farmacológicamente compatible.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el caso de la reacción de compuestos de la fórmula IV con un ortoéster trialcohílico de ácido fórmico se trabaja en presencia de cantidades por lo menos equimolares de anhídrido.

3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque en la variante b), además de en presencia del anhídrido, si no se trata de un anhídrido mixto que contiene el componente de ácido fórmico, se trabaja en presencia de una cantidad por lo menos catalítica de ácido fórmico.

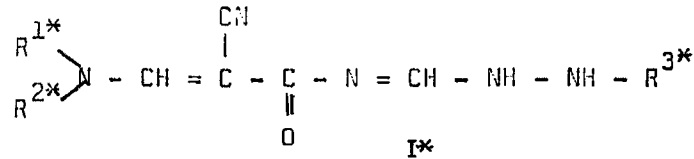
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se parte de un compuesto aislado de la mezcla de reacción que se puede obtener como producto intermedio en una cualquiera de las etapas del procedimiento, y se llevan a cabo las etapas de procedimiento adicionales, o se interrumpe



el procedimiento en una cualquiera de las etapas.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se forma en las condiciones de reacción un compuesto utilizado como sustancia de partida, o se le utiliza en forma de un derivado capaz de reaccionar, en una forma tautómera o en forma de una sal.

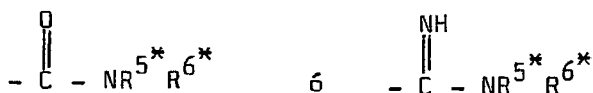
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se preparan N-acil-N''-(3-amino-2-cianoacrililoil)-formamidrazonas de la fórmula general I*



10 y sus tautómeros y sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en donde R^{1*} y R^{2*} son iguales o diferentes y significan un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4, preferiblemente 1 a 2, átomos de carbono o un radical ciclohexilo, o R^{1*} y R^{2*} forman conjuntamente un grupo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ó

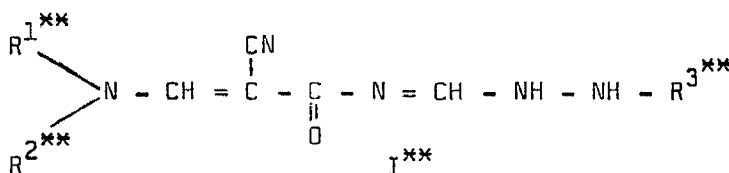
15 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y preferiblemente un grupo -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- o un grupo -CH₂-CH₂-N(R^{7*})-CH₂-CH₂- en donde R^{7*} significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo con 1 a 2 átomos de carbono eventualmente sustituido con hidroxilo, además un radical fenilo eventualmente sustituido con un grupo alcohilo y especialmente

20 con un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, R^{3*} significa un grupo



5 R^{4*} significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 14, especialmente 1 a 7, átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical fenilo o un radical bencilo, o además un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, tal como preferiblemente un radical ciclohexilo, pudiendo estar sustituido un radical alcoholo o cicloalcoholo eventualmente con un grupo básico formador de sales, tal como especialmente un grupo $-\text{NR}^{5*} \text{R}^{6*}$; R^{5*} y R^{6*} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 7. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan N-acil-N''-(3-amino-2-ciano-acrilóil)-formamidrazonas de la fórmula general I''''

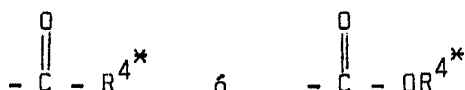


20 y sus tautómeros y sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, en donde R^{1**} y R^{2**} son iguales o diferentes y significan un grupo alcoholo con 1 ó 2 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo



o $R^{1^{**}}$ y $R^{2^{**}}$ forman conjuntamente un grupo $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ o un grupo $-CH_2-CH_2-N(R^{7^{**}})-CH_2-CH_2-$, y $R^{7^{**}}$ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo con 1 ó 2 átomos de carbono ó un radical 2-hidroxi-etilo, $R^{3^{**}}$ significa un grupo

5



10

R^{4^*} significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 14, especialmente 1 a 7, átomos de carbono, en el que eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un radical fenilo o un radical bencilo o además un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, tal como preferiblemente un radical ciclohexilo, pudiendo estar sustituido un radical alcoholo o cicloalcoholo eventualmente con un grupo básico formador de sales, tal como especialmente un grupo $-NR^{5^*}R^{6^*}$; R^{5^*} y R^{6^*} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15

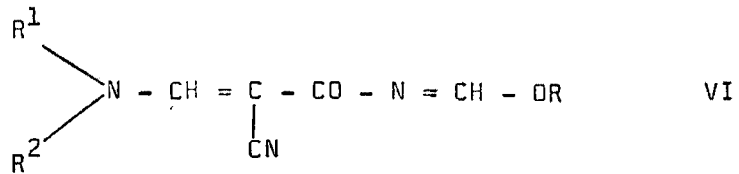
20

8. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan N-metoxicarbonil-N''-(3-dietilamino-2-ciano-acriloil)-formamidrazona, N-metoxicarbonil-N''-(3-morfolino-2-ciano-acriloil)-formamidrazona, N-metoxicarbonil-N''-/ $\bar{3}$ -(4-metil-piperazinil)-2-ciano-acriloil/-formamidrazona, N-metoxicarbonil-N''-/ $\bar{3}$ -(4-(2-hidroxietyl)-piperazinil)-2-ciano-acriloil/-formamidrazona o N-metoxicarbonil-N''-(3-dimetilamino-2-ciano-acriloil)-formamidrazona.

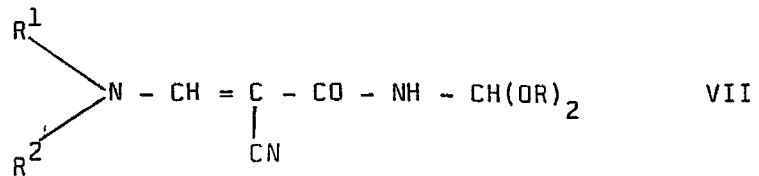
25



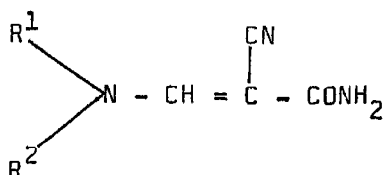
9. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de compuestos de fórmula VI y/o de fórmula VII



5 y



o de sus formas tautómeras, en donde R significa un grupo alcohilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono y en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono o un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, en donde, cuando uno de los radicales R¹ ó R² significa un átomo de hidrógeno, el otro radical posee un significado diferente de hidrógeno, o en donde R¹ y R² forman conjuntamente un grupo alcohileno con 2 a 5 átomos de carbono, en el que eventualmente uno o varios grupos metileno pueden estar reemplazados por un heteroátomo, tal como -O-, -S-, o por el grupo -NR⁷-, por ejemplo un grupo 3-aza-, 3-tia-, 3-oxa-pentametileno o un grupo pentametileno, se establece que hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



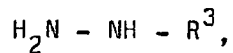
IV

5 en donde R^1 y R^2 poseen los significados arriba indicados, con un ortoéster trialcohílico de ácido fórmico $HC(OR)_3$ o con un éster dialcoximetílico de un ácido carboxílico alifático $R'COOCH(OR)_2$ en donde R' significa un radical orgánico, por ejemplo arilo, - aralcohilo, cicloalcohilo y preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, y R significa un grupo alcohilo con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un anhídrido de ácido.

10

10. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de los compuestos de la fórmula general I o de sus tautómeros y sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI - y/o un compuesto de la fórmula VII según la reivindicación 9, - con un derivado de hidrazina de la fórmula V

15



en donde R^3 posee los significados indicados para la fórmula I y, cuando se desea, en un compuesto obtenido se transforma un compuesto libre en una sal, especialmente en una sal farmacológicamente compatible, o se transforma una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, especialmente una sal farmacológicamente compatible.

20



11. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-ACIL-N''-(3-AMINO-2-CIANO-ACRILILOIL)-FORMAMIDRAZONAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 23 AGO 1974

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.F.