

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

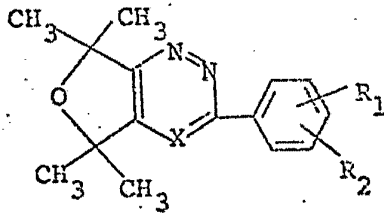
REF: Case 600-6649-Div I

10 ES	11 NUMERO	12 A 1
21	312	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	16-12-76	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
465.759 496.578	1-5-74 12-8-74	Estados Unidos Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D AG1K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 5,5,7,7,-TETRAMETILFURO (3,4-e) AS-TRIAZINAS		
Como divisional de la solicitud de patente nº 437.214 de 29-4-75		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ AG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 BASLE, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Gregory Benjamin Bennett, de nacionalidad estadounidense.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

POOR  
QUALITY



en donde X significa  $\text{N}=\text{O}$  o  $\text{N}=\text{O}$

y cada una de

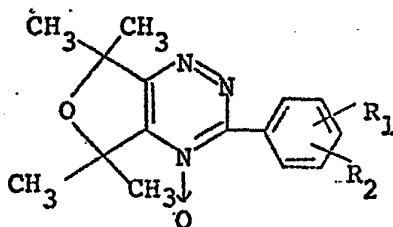
$R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, nitro o trifluorometilo, con la condición de que

- (i) cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es nitro, el otro símbolo tiene un significado que no sea nitro o trifluorometilo,
- (ii) cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es butilo terc. o trifluorometilo, el otro símbolo tiene un significado que no sea trifluorometilo en un átomo de carbono adyacente o butilo terc. en un átomo de carbono adyacente, e

- (iii) cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es butilo terc., el otro símbolo tiene un significado que no sea nitro en un átomo de carbono adyacente.

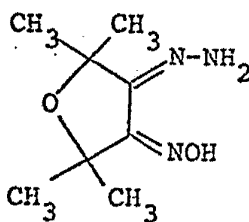
5 La invención también proporciona procedimientos para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizados porque

- a) se produce un compuesto de fórmula Ia,



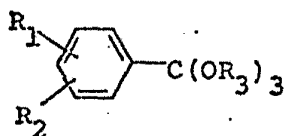
Ia

10 en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados previamente indicados, mediante reacción del compuesto de fórmula II



II

con un compuesto de fórmula III,



III

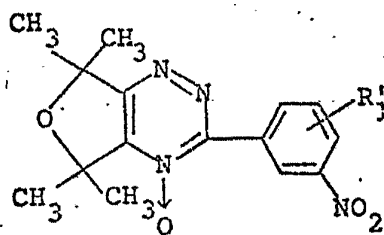
en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados  
previamente indicados, y

$R_3$  es metilo o etilo,

en un disolvente orgánico inerte y bajo una  
atmósfera inerte,

5

b) se produce un compuesto de fórmula Iaa,



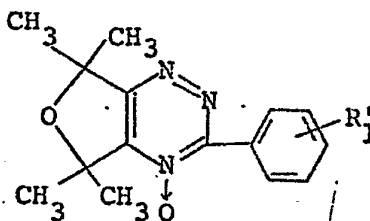
Iaa

en donde  $R_1$  significa hidrógeno, flúor, cloro,  
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  
alcoxi de cadena lineal de 1 a 4 átomos  
de carbono o amino,  
con la condición de que tiene un signi-  
ficado que no sea butilo terc. cuando  
se encuentra en un átomo de carbono  
adyacente al grupo nitro,

10

15

mediante nitración de un compuesto de fórmula Iab,

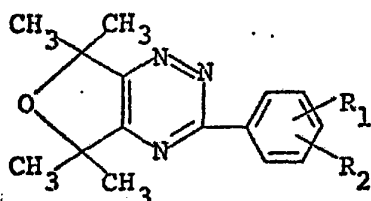


Iab

en donde  $R_1$  tiene el significado previamente  
indicado,

en un disolvente orgánico inerte,

o c) se produce un compuesto de fórmula Ib,



5 en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados  
previamente indicados,

mediante reducción de la función N-óxido en un com-  
puesto de fórmula Ia, previamente indicada, en un  
disolvente orgánico inerte y bajo una atmósfera  
10 inerte.

El procedimiento a) se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 70 a 200°C, preferentemente 130 a 150°C, y el tiempo de la reacción puede variar, p.ej., de 12 a 36 horas, generalmente de 15 a 20 horas.

15 Los disolventes adecuados incluyen los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno, y los alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol. Alternativamente y preferentemente puede usarse un exceso del compuesto de fórmula III para proporcionar un medio de reacción. La  
20 atmósfera inerte puede ser, p.ej., helio, argón o preferentemente nitrógeno.

El procedimiento b) es un procedimiento convencional de nitración aromática, que puede efectuarse usando los reactivos convencionales para la formación de iones de nitronio, incluyendo una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico, una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico y ácido nítrico fumante, o una mezcla de fluoruro de hidrógeno y peróxido de dinitrógeno en nitrometano (a  $-20^{\circ}\text{C}$ ). El reactivo preferido es una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico y ácido nítrico fumante, preferentemente a una proporción molar de 2:1. Los disolventes adecuados incluyen los hidrocarburos aromáticos, tales como cloruro de metileno o cloroformo, preferentemente cloruro de metileno. La temperatura de la reacción convenientemente es de  $-80$  a  $+70^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $-35$  a  $+35^{\circ}\text{C}$ , y el tiempo de la reacción puede variar, p.ej., de 19 a 76 horas, generalmente de 60 a 75 horas.

El procedimiento c) también es una reacción convencional. Esta puede efectuarse convenientemente usando un reactivo de fórmula IV,



IV

en donde Z es cloro, bromo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

En tal caso, los disolventes adecuados incluyen los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno o, de preferencia, un exceso del compuesto IV. Las temperaturas de reacción adecuadas son de  $100$  a  $210^{\circ}\text{C}$ , preferentemente

140 a 180°C, y el tiempo de la reacción puede variar, p.ej., de 12 a 36 horas, generalmente de 15 a 20 horas. El procedimiento c) se efectúa alternativamente y preferentemente con ciclohexeno en presencia de un catalizador, particularmente un catalizador de metal noble, tal como platino, rodio o, de preferencia, paladio, ya sea solo o sobre un soporte tal como carbón. En tal caso el procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 20 a 200°C, preferentemente 70 a 110°C y el tiempo de la reacción puede variar, p.ej., de 5 a 72 horas, generalmente de 15 a 30 horas. Los disolventes adecuados incluyen los alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol, preferentemente este último. El procedimiento c) se efectúa bajo una atmósfera inerte tal como helio, argón o, de prefencia, nitrógeno.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario, las formas de base libre de los mismos pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual y viceversa.

Los compuestos de fórmulas II, III y IV son conocidos o pueden producirse en la forma usual a partir de materiales iniciales disponibles.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad

inductora del sueño y tranquilizante menor, demostrada  
1) por el método de reinducción del hexobarbital de  
Winter, J.Pharmacol.Exper.Therap. 94, 7-11 (1948);  
2) en monos arañas, usando electrodos implantados  
crónicamente. Los registros de la actividad cerebral  
se obtienen mediante un electroencefalógrafo de 10 ó 16  
conductos. Para las sesiones de registro, los monos se  
sujetan a sillas mediante placas en el cuello y en la  
cintura en jaulas de observación por todos los lados, a  
la misma hora cada noche, durante 13 1/2 horas, desde el  
lunes hasta el jueves. El comportamiento en general se  
observa y se registra mediante televisión de circuito  
cerrado y registro de cinta video. El compuesto de fórmula  
I se aplica p.o. inmediatamente al colocar el mono en  
la jaula de observación con intervalos de por lo menos  
7 días entre las aplicaciones de la droga. Se aplica  
solución salina fisiológica por vía similar y a las  
mismas horas a todos los animales de control. Los datos  
de control se recogen por lo menos 3 días por semana y  
se acumulan con el fin de obtener los datos de control  
de 15 sesiones para cada mono. Los datos de cada sesión  
se comparan estadísticamente mediante análisis de com-  
putadora con las 5-15 sesiones de control previas para el  
animal particular, dándose un énfasis particular a las  
siguientes fases del ciclo sueño-vigilia: descanso en

vigilia, sueño ligero, sueño profundo, sueño paradójico (con movimiento rápido del ojo), sueño "pseudo"-paradójico, estado latente al inicio del sueño profundo, y estado latente al inicio del primer tiempo del sueño paradójico; 3) por su habilidad para producir docilidad en pruebas de comportamiento en ratones a los que se les aplican 25 a 200 mg/kg de peso del cuerpo del animal, i.p., del compuesto de ensayo, de acuerdo con el sistema de hoja de control de 30 palabras adjetivas, tal como descrito básicamente por S. Irwin (Gordon Research Conference, Medicinal Chemistry, 1959) y Chen (Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs, Williams and Wilkins, 1954); 4) por su habilidad para antagonizar las convulsiones crónicas y la muerte en ratones a los que se les aplican 45 a 250 mg/kg, i.p., de N-sulfamoil-acepina; 5) por el registro de la pérdida del reflejo de enderezamiento, de acuerdo con el método de Reed-Muench [American Journal of Hygiene 27, 493-497 (1938)], en donde se les aplican a los ratones 12,5 mg/kg, i.p., de Tioridacina, inmediatamente después de lo cual se aplica el compuesto de ensayo a dosis de 5 a 100 mg/kg con un volumen de 0,1 cc/10 g de peso del cuerpo. 60 minutos después de aplicarse la dosis, se registra la pérdida del reflejo de enderezamiento en los ratones; y 6) por su habilidad de reducir los

conflictos, tal como se define en la prueba de conflicto según Geller [Irving Geller, Psychopharmacologia I, 42-492 (1960)].

5 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como inductores del sueño y tranquilizantes menores. Para el uso como inductor del sueño, una dosificación diaria adecuada indicada es de 35 a 750 mg, aplicados convenientemente como dosis única a la hora de acostarse. Para el uso como tranquilizante menor, una  
10 dosificación diaria adecuada indicada es de 75 a 1000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de aprox. 18 a 500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

15 Los compuestos pueden mezclarse con los soportes o diluyentes usuales, farmacéuticamente aceptables, y, facultativamente, con otros excipientes, y pueden aplicarse, p.ej., en forma de tabletas o cápsulas.

20 Los compuestos pueden emplearse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, poseyendo estas formas de sal el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Los ácidos adecuados para la formación de sales incluyen los ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico, y los ácidos  
25 orgánicos, tales como los ácidos succínico, benzoico y



EJEMPLO 1: 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-fenilfuro-  
[3,4-e]as-triacina-4-óxido [procedimiento a)]

Una mezcla de 6,84 g (0,04 moléculas-gramo)  
de 2,2,5,5-tetrametil-3,4(2H,5H) furandiona-3-hidrazona-  
5 4-oxima y 15 cc de ortobenzoato de trietilo se calienta  
al reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas a una tempera-  
tura del baño de 140°C. La solución resultante se calien-  
ta durante 8 horas más, manteniéndose la temperatura a  
140°C, tiempo durante el cual se separa todo el destilado.  
10 La mezcla resultante se enfría hasta 25°C y se añaden  
100 cc de éter. El sólido resultante se separa mediante  
filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad en  
vacío a 100°C. El residuo resultante se disuelve en éter  
y la solución se satura con gas de cloruro de hidrógeno  
15 y se filtra para obtener 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-  
3-fenilfuro[3,4-e]as-triacina-4-óxido, forma de  
clorhidrato, con un P.F. de 154-156°C.

EJEMPLO 2: 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-  
m-nitrofenil) furo [3,4-e]as-triacina-4-óxido  
20 [procedimiento a)]

Una mezcla de 6,84 g (0,04 moléculas-gramo)  
de 2,2,5,5-tetrametil-3,4(2H,5H) furandiona-3-hidrazona-  
4-oxima y 16,14 g (0,06 moléculas-gramo) de ortobenzoato  
de m-nitrotriethyl se calienta bajo nitrógeno durante  
25 24 horas a una temperatura del baño de 140°C. La mezcla

se enfría hasta 25°C y se añaden 250 cc de éter. El sólido resultante se separa mediante filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad en vacío a 100°C. El residuo resultante se recristaliza de cloruro de metileno/hexano para obtener 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-(m-nitrofenil) furo[3,4-e]as-triacina-4-óxido con un P.F. de 202-204°C.

EJEMPLO 3: 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-(m-nitrofenil) furo[3,4-e]as-triacina-4-óxido  
[procedimiento b)]

Una mezcla de 0,2 cc (0,005 moléculas-gramo) de ácido nítrico fumante y 1,5 g (0,01 moléculas-gramo) de ácido trifluorometanosulfónico en 15 cc de cloruro de metileno anhidro se agita durante 1 hora a 25°C y luego se le añade, por gotas, 0,542 g (0,002 moléculas-gramo) de 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-fenilfuro[3,4-e]as-triacina-4-óxido en 15 cc de cloruro de metileno anhidro mientras se mantiene la temperatura a -30°C. La mezcla heterogénea resultante se agita a 25°C durante 72 horas, se vierte sobre hielo y se neutraliza con bicarbonato de sodio sólido. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para obtener un

sólido blanco. El sólido resultante se recrystaliza de cloruro de metileno/hexano para obtener 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-(m-nitrofenil)furo[3,4-e]as-triacina-4-óxido con un P.F. de 202-204°C.

5 EJEMPLO 4: 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-fenilfuro-  
[3,4-e]as-triacina [procedimiento c)]

Una mezcla de 5,42 g (0,02 moléculas-gramo) de 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-fenilfuro[3,4-e]-as-triacina-4-óxido y 70 cc de trietilfosfito se calienta  
10 al reflujo, bajo nitrógeno, durante 18 horas a una temperatura del baño de 180°C. El disolvente se separa en vacío y el residuo se recrystaliza de etanol acuoso para obtener 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-fenilfuro-  
[3,4-e]as-triacina con un P.F. de 90-91°C.

15 EJEMPLO 5: 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-fenilfuro-  
[3,4-e]as-triacina [procedimiento c)]

Se añaden 10 mg de paladio al 10 % sobre carbón a una solución de 0,271 g (0,001 molécula-gramo) de 5,7-dihidro-5,5,7,7-tetrametil-3-fenilfuro[3,4-e]as-triacina-4-óxido y 0,246 g (0,003 moléculas-gramo) de  
20 ciclohexeno en 4 cc de etanol absoluto, y la mezcla resultante se calienta al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El catalizador se separa mediante filtración y el filtrado se evapora hasta  
25 sequedad. El residuo se recrystaliza de éter/hexano

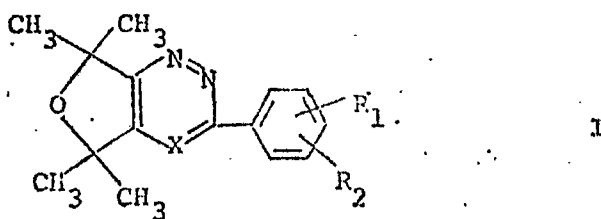



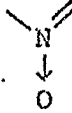
Ej. No.	Analogía al Ej.No.	Procedimiento	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Forma de sal	P.F. (°C)
6	1	a)	N→O	p-Cl	H	-	133-134°
7	2	"	"	p-CH <sub>3</sub>	"	-	120-122°
8	2	"	"	p-CH <sub>3</sub> O	"	-	165-167°
9	2	"	"	m-CF <sub>3</sub>	"	-	147-148°
10	2	"	"	p-NH <sub>2</sub>	"	-	
11	2,3	a), b)	"	p-NO <sub>2</sub>	"	-	240-242°
12	1	a)	"	3-Cl	5-Cl	-	
13	2	"	"	m-Cl	H	-	81-85°
14	1	"	"	p-F	"	HCl	129-131°
15	2,3	a), b)	"	3-NO <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-	
16	"	"	"	"	4-CH <sub>3</sub> O	-	
17	4,5	c)	N	p-Cl	H	-	
18	"	"	"	p-CH <sub>3</sub>	"	-	90-92°
19	"	"	"	p-CH <sub>3</sub> O	"	-	118-119°
20	"	"	"	m-CF <sub>3</sub>	"	-	73-75°
21	"	"	"	p-NH <sub>2</sub>	"	-	
22	"	"	"	p-NO <sub>2</sub>	"	-	
23	"	"	"	3-Cl	5-Cl	-	129-131°
24	"	"	"	m-NO <sub>2</sub>	H	-	149-152°
25	"	"	"	m-Cl	"	-	
26	"	"	"	p-F	"	-	
27	"	"	"	3-NO <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-	
28	"	"	"	3-NO <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	-	
29	1	a)	N→O	m-F	H	-	P.E. 140-150° (0,5 mm)
30	4,5	c)	N	"	"	-	

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

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la producción de 5,5,7,7,-TETRAMETILFURO (3,4-e) AS-TRIAZINAS de fórmula I,



en donde X significa  o 

y cada una de

15  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, nitro o trifluorometilo,

20 con la condición de que

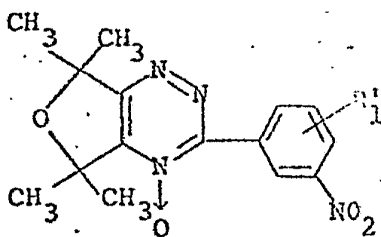
(i) cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es nitro, el otro símbolo tiene un significado que no sea nitro o trifluorometilo,

25 (ii) cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es

butilo terc. o trifluorometilo, el otro símbolo tiene un significado que no sea trifluorometilo en un átomo de carbono adyacente o butilo terc. en un átomo de carbono adyacente, e

(iii) cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  es butilo terc., el otro símbolo tiene un significado que no sea nitro en un átomo de carbono adyacente,

caracterizado porque se produce un compuesto de fórmula Iaa,

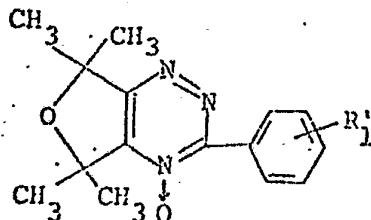


Iaa

en donde  $R_1$  significa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal de 1 a 4 átomos de carbono o amino,

con la condición de que tiene un significado que no sea butilo terc. cuando se encuentra en un átomo de carbono adyacente al grupo nitro,

mediante nitración de un compuesto de fórmula Iab,



Iab

en donde R<sub>1</sub> tiene el significado previamente  
indicado,

en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura compren-  
dida entre -80 y 70°C, preferentemente entre -35 y 35°C, y  
el tiempo de reacción puede variar entre 19 y 76 horas, ge-  
neralmente de 60 a 75 horas.

2.- Se reivindica por último como objeto so-  
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 5,5,7,7,-TETRA-  
METILFURO(3,4-e) AS-TRIAZINAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente memoria descriptiva que consta de diecinueve  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA  
P.P.