

MINISTERIO DE INDUSTRIA - 5 DIC. 1978
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta

PATENTE DE INVENCION

ES	11	NUMERO	A 1
	21	465.177	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16 diciembre 1977	

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	52956/76		18.12.1976		Inglaterra
	43407/77		19.10.1977		Inglaterra

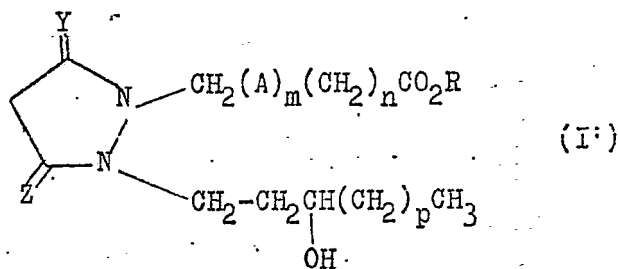
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOLIDIN-3,5-DIONAS.

71	SOLICITANTE (S)
	BEECHAM GROUP LIMITED.
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex - Gran Bretaña.
72	INVENTOR (ES)
	David Reginald Adams y Alexander Crossan Goudie, ambos de nacionalidad británica.
73	TITULAR (ES)
74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

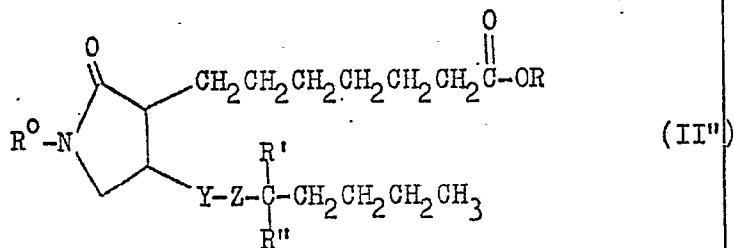
1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos con actividad farmacológica, a un procedimiento para su preparación, a intermediarios útiles en ese procedimiento y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La publicación de patente alemana N° 2.323.193 indica que los derivados de pirazolidina de fórmula (I'):



15 donde A es CH=CH o C=C; R es H, un metal alcalino, una sal amínica o un radical hidrocarburo o clorohidrocarburo de más de 12 átomos de carbono; m es 0 ó 1; n es 0-6; p es 0-6 e Y y Z son O o H, con la excepción de que Y y Z no son ambos O, presentan propiedades biológicas similares a las de las prostaglandinas o son antagonistas de las prostaglandinas.

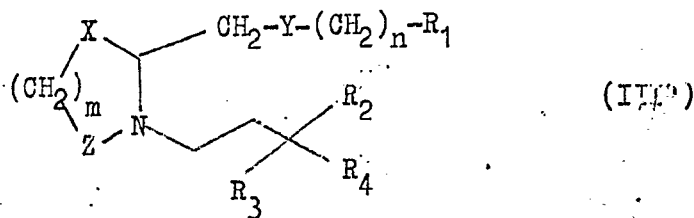
20 En la solicitud de patente francesa N° 2.258.376 se indica que las 10-aza-prostaglandinas de fórmula (II''):



30 donde R es H o alquilo inferior; R' y R'' son CH₃ o C₂H₅; R^o es H o alquilo inferior; Y es -CH₂-CH₂- o -CH=CH-; Z es -CO o -CH(OH)-, son útiles en el tratamiento de los trastornos de la presión sanguínea y gastrointestinales y en la preparación para el confinamiento.

La patente belga N° 835.989 indica que los compuestos

1 de fórmula (III''):



5

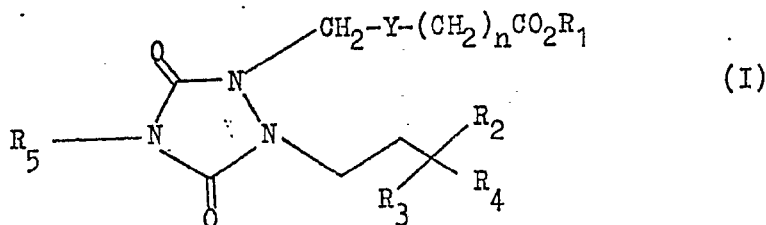
donde X es CO, CO protegido, CROH donde R es hidrógeno o al-
 quilo C₁₋₄ y donde el radical OH puede estar protegido; Y es
 CH₂CH₂ o CH=CH; Z es CO o CH₂; n es un número de 1 a 8; m es
 1, 2 ó 3; R₁ es hidrógeno, CH₂OH, CH₂OH donde el radical OH
 10 está protegido, CO₂W donde W es hidrógeno o CO₂W representa
 un grupo éster cuyo radical éster contiene de 1 a 12 átomos
 de carbono, o CONH₂; R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o junto
 con R₃ y el átomo de carbono al que están unidos representa
 15 un grupo carbonilo; R₃ es hidrógeno, hidroxilo o hidroxilo prote-
 gido; R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₉; y sus sales, presentan
 actividad farmacológica útil.

10

15

Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos
 que también presentan actividad farmacológica útil, que son
 estructuralmente distintos de los compuestos de la técnica
 20 anterior antes citados. En consecuencia, esta invención pro-
 porciona un compuesto de fórmula (I):

20



25

donde

n es un número de 1 a 5;

Y es -CH₂-CH₂- o -CH=CH-;

30

1

R_1 es hidrógeno o CO_2R_1 representa un grupo éster donde el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo;

R_3 es hidroxilo o hidroxilo protegido;

5

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-6}), fenilo, fenil-alquilo C_{1-6} , naftilo, naftil-alquilo C_{1-6} , donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo

10

C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , fenil-alcoxi C_{1-6} o nitro;

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{5-8} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-6} o fenil-cicloalquilo C_{3-6} , donde cualquiera de los radicales fenilo puede estar

15

sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o nitro o

R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquilo C_{5-8} ;

y sales de los mismos.

20

Un grupo de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos donde:

n es 1 a 5;

Y es $-CH_2-CH_2-$ o $CH=CH-$;

R_1 es hidrógeno o bien CO_2R_1 representa un grupo éster donde el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

25

R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo;

R_3 es hidroxilo o hidroxilo protegido;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquil(C_{5-8})-alquilo(C_{1-6}), fenilo, fenil-alquilo (C_{1-6}), naftilo o naftil-alquilo (C_{1-6}), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno

30

1 o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o nitro;

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-6} ; y sus sales.

5 Adecuadamente n es 2, 3 ó 4, preferiblemente 3. Análogamente, Y puede ser $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$ y adecuadamente es $-CH_2-CH_2-$.

R_1 es hidrógeno o bien CO_2R_1 representa un grupo éster donde el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

10 Son ejemplos de los grupos R_1 los siguientes: hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, fenilo, bencilo, toluilo y similares aunque normalmente los grupos preferidos son hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

15 Son ejemplos adecuados de R_2 los grupos hidrógeno, metilo, etilo y fenilo. Entre los ejemplos preferidos de R_2 se encuentra el hidrógeno.

20 Los grupos R_3 hidroxil protegido adecuados son los derivados fácilmente hidrolizables tales como los grupos hidroxil acilados donde el radical acilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo acetoxil y los grupos hidroxil eterificados con grupos inertes fácilmente separables como el bencilo o grupos similares. Sin embargo, preferiblemente R_3 es hidroxil.

25 Los grupos R_4 adecuados cuando R_4 es alquilo son los grupos alquilo C_{4-9} . Estos grupos alquilo C_{4-9} pueden ser de cadena lineal, como n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-heptilo o pueden ser grupos alquilo ramificados con uno o dos grupos metilo (en el mismo o en distintos átomos de carbono).

30 Así, por ejemplo, R_4 puede ser un grupo CH_2R_6 , $CH(CH_3)R_6$ ó

1 $C(CH_3)_2R_6$, donde R_6 es un grupo alquilo de cadena lineal tal que el número de átomos de carbono del grupo R_4 resultante es de 4 a 9.

5 En general, los grupos R_4 preferidos cuando R_4 es un grupo alquilo incluyen los grupos pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal. Otros grupos R_4 preferidos son los grupos $CH(CH_3)R_6$ y $C(CH_3)_2R_6$ donde R_6 es butilo, pentilo y hexilo de cadena lineal.

10 Cuando R_4 es o contiene un radical cicloalquilo C_{3-8} , el radical puede ser adecuadamente un radical cicloalquilo C_{5-8} como ciclohexilo. Puede ser también un radical ciclopropilo. Son ejemplos de radicales alquilo C_{1-6} adecuados cuando R_4 es un grupo cicloalquil-alquilo C_{1-6} los grupos metilo, etilo, propilo, butilo y amilo.

15 Cuando R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos representan un grupo cicloalquilo C_{5-8} , son adecuadamente ciclohexilo.

20 Cuando R_4 es un grupo arilo como el definido anteriormente, los grupos R_4 adecuados son fenilo, fenilmetilo, feniletilo, fenil-n-propilo, fenil-n-butilo, naftilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftil-n-propilo y naftil-n-butilo y estos grupos ramificados en el radical alquilo con uno o dos grupos metilo (en el mismo o en diferentes átomos de carbono). Estos grupos pueden estar sustituidos en el radical fenilo o naftilo con normalmente 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes antes citados. Son ejemplos de grupos sustituyentes adecuados los átomos de flúor, cloro y bromo y los grupos CF_3 , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y nitro. Otros
25 ejemplos de estos grupos son hidroxilo y benciloxi. Preferi-
30

1 blemente, el radical arilo cuando está sustituido con estos
grupos está monosustituido o disustituido.

5 Son ejemplos adecuados de R_5 los grupos hidrógeno, me-
tilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo,
t-butilo, fenilo, fenilmetilo, feniletilo, fenil-n-propilo
y fenil-n-butilo y estos grupos ramificados en el radical
alquilo con uno o dos grupos metilo (en el mismo o en dife-
rentes átomos de carbono). Entre los grupos R_5 preferidos
se encuentran el grupo alquilo C_{1-6} .

10 Otros ejemplos de grupos R_5 son ciclohexilo y los gru-
pos R_5 conteniendo fenilo antes mencionados, donde el radi-
cal fenilo está sustituido por grupos arilo R_4 .

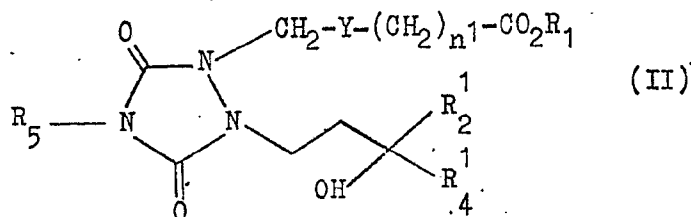
15 R_5 también puede ser un grupo fenil-cicloalquilo C_{3-6} ,
en cuyo caso entre los ejemplos adecuados de R_5 se encuentra
el grupo fenil-ciclopropilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales con-
vencionales cuando R_1 es hidrógeno y también cuando R_5 es
hidrógeno.

20 Estas sales incluyen las formadas con metales alcalinos
y alcalino-térreos, adecuadamente sodio y potasio y las sa-
les de amonio y de amonio sustituido.

Normalmente las sales del hidrógeno R_5 serán sales de
metales alcalinos. Un subgrupo especialmente adecuado de
compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (II):

25



30 donde

Y, R_1 y R_5 son los definidos en la fórmula (I);

1

n^1 es 2, 3 ó 4;

R^1_2 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

R^1_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-9} ;

y sales del mismo.

5

Adecuadamente, en la fórmula (II), n^1 es 3.

Adecuadamente, R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , preferiblemente hidrógeno.

Adecuadamente, R^1_2 es hidrógeno, metilo o etilo.

10

Aunque R_4 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-9} en la fórmula (II), normalmente es un grupo alquilo C_{4-9} .

En estos casos, los grupos R^1_4 lineales y ramificados adecuados y preferidos son los descritos anteriormente como adecuados y preferidos para el grupo R_4 cuando R_4 es un grupo alquilo C_{4-9} . Estos grupos R^1_4 preferidos incluyen los

15

grupos pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal. Otros grupos R^1_4 preferidos son los grupos $CH(CH_3)R^1_6$ y $C(CH_3)_2R^1_6$, donde R^1_6 es butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal.

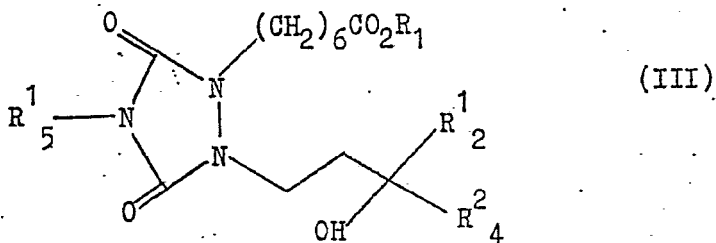
20

Frecuentemente en la fórmula (II), R_5 será un grupo alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-6} o hidrógeno.

Preferiblemente R_5 es un grupo alquilo C_{1-6} .

De lo que antecede se deduce que un grupo preferido dentro de la fórmula (II) es el de fórmula (III)

25



donde

R_1 es el definido en la fórmula (I);

R^1_2 es hidrógeno, metilo o etilo;

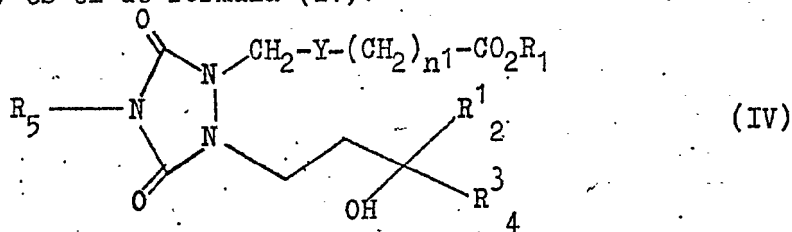
30

1 R^2_4 es un grupo alquilo C_{4-9} ;

R^1_5 es un grupo alquilo C_{1-6} ;
y sales del mismo.

5 Adecuadamente R_1 en la fórmula (III) es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , preferiblemente hidrógeno. Los grupos R^2_4 adecuados y preferidos son los citados anteriormente para R^1_4 cuando R^1_4 es un grupo alquilo C_{4-9} .

Entre los grupos R^1_5 preferidos se encuentran el metilo. Otro subgrupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (IV):



15

donde

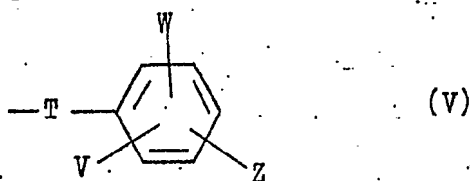
Y , R_1 y R_3 son los definidos en la fórmula (I);

n^1 es 2, 3 ó 4;

R^1_2 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

20

R^3_4 es un grupo de fórmula (V):



donde

25

T es un enlace o un grupo alquileno C_{1-6} que puede ser lineal o ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo o en diferentes átomos de carbono y V , W y Z son cada uno de ellos hidrógeno o átomos de flúor, cloro o bromo o grupos CF_3 , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o nitro;

30

1 y sus sales.

En la fórmula (IV) se prefiere que n¹ sea 3.

Adecuadamente R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₅ y preferiblemente hidrógeno.

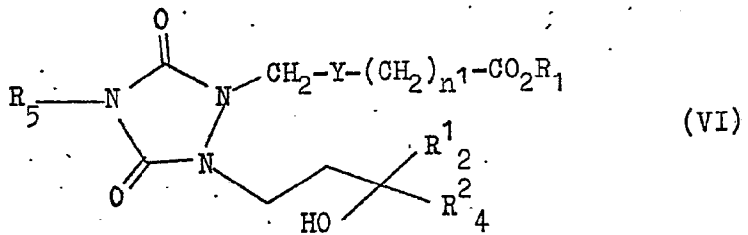
5 En la fórmula (V) con frecuencia se prefiere que T sea un grupo -(CH₂)_q-, donde q es un número de 0 a 4. También V y W son frecuentemente hidrógeno.

Con frecuencia en la fórmula (II), R₅ es un grupo alquilo C₁₋₆, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₆ o hidrógeno.

10 Preferiblemente R₅ es un grupo alquilo C₁₋₆ como metilo.

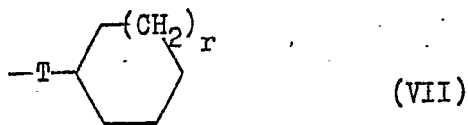
Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (VI):

15



20

donde los grupos variables son los definidos en la fórmula (II) y R₄⁴ es un grupo de fórmula (VII):



25

donde T es el definido en la fórmula (V) y r es 0-3.

Los grupos variables adecuados y preferidos en la fórmula (VI) son los mismos que en la fórmula (II).

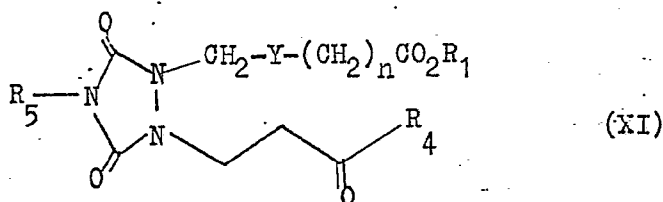
T es frecuentemente un grupo -(CH₂)_q-, donde q es 0 a 4.

30

También adecuadamente r es 1.

1 po benciloxi, el grupo bencilo puede ser separado fácilmente por hidrogenolisis. Así, puede observarse que los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es hidroxil protegido son intermediarios útiles en la preparación de los correspondientes compuestos hidroxil libres de fórmula (I).

5 La invención también proporciona un procedimiento preferido para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



15 donde Y, n, R_1 , R_4 y R_5 son los definidos en la fórmula (I), con un agente reductor para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde X es CO, R_2 es hidrógeno y R_3 es hidroxil o con un reactivo de Grignard alquílico C_{1-4} o fenílico o un complejo metálico de un grupo alquílico C_{1-4} o fenílico, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R_2 es alquilo C_{1-4} o fenilo y R_3 es hidroxil; y después opcionalmente proteger el radical hidroxil R_3 .

20 La reducción del carbonilo de la cadena lateral en un compuesto de fórmula (XI) puede realizarse por métodos convencionales de reducción de una cetona a un alcohol, por ejemplo por reducción con borohidruro sódico.

25 La reacción con el reactivo de alquil(C_{2-4})- o fenil-Grignard o con el complejo alquil(C_{1-4})- o fenil-metálico (adecuadamente alquil(C_{1-4})- o fenil-litio) puede llevarse a cabo en condiciones convencionales para dichas reacciones, por ejemplo en un disolvente inerte anhidro.

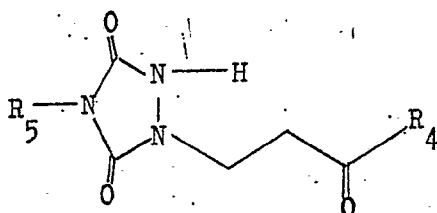
30

1 La protección opcional del radical hidroxilo R_3 puede realizarse de forma convencional, por ejemplo por acilación, alquilación o bencilación del compuesto hidroxilo R_3 .

5 Después de estas reacciones, si se desea, el grupo R_1 de los compuestos así formados de fórmula (I) puede ser modificado por reacciones convencionales de esterificación y/o desesterificación. Análogamente, cuando R_1 y/o R_5 es hidrógeno en los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse convencionalmente las sales de estos compuestos, por ejemplo por
10 reacción del compuesto elegido de fórmula (I) con la base requerida. Preferiblemente se utilizan bases fuertes como sodio en un alcohol, v.g. etanol y reactivos similares para obtener sales de los compuestos donde R_5 es H.

15 La preparación de los intermediarios para uso en los procedimientos de esta invención será descrita a continuación.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

20 con un agente reductor para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IX) donde R_2 es hidrógeno y R_3 es hidroxilo o por
25 reacción de un compuesto de fórmula (XIII) definido más adelante con un compuesto de fórmula (XVI) definido más adelante.

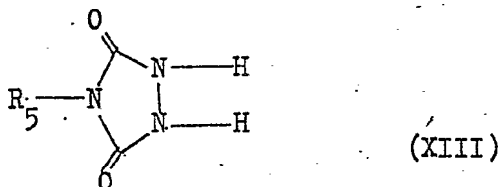
30 La reducción puede llevarse a cabo como se ha descrito antes al hacer referencia a los compuestos de fórmula (XI). La reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un compues-

1 to de fórmula (XVI) puede efectuarse adecuadamente como se
ha descrito en la página 17, líneas 3 a 9.

5 Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos
o pueden prepararse por un procedimiento análogo a los uti-
lizados para la preparación de compuestos conocidos.

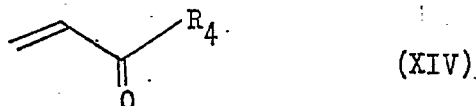
Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse por un
procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto
de fórmula (XII) como el definido con un compuesto de fórmu-
la (X).

10 Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse por
reacción de un compuesto de fórmula (XIII):



15

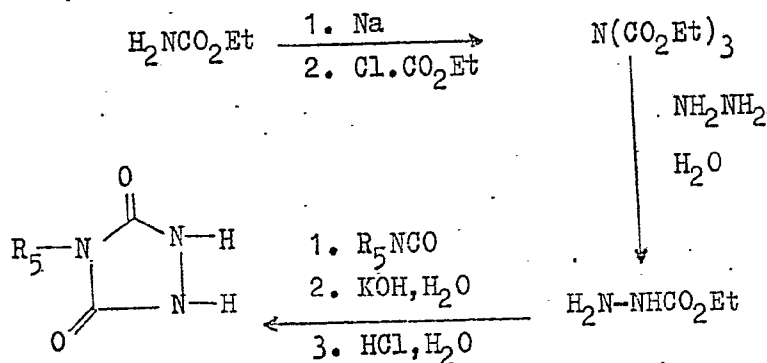
con una base fuerte y un compuesto de fórmula (XIV):



20

Los compuestos de fórmula (XIII) son compuestos cono-
cidos o pueden prepararse de forma similar a la de otros com-
puestos conocidos. Por ejemplo, un esquema de reacción ade-
cuado para la preparación de estos compuestos es el indica-
do a continuación:

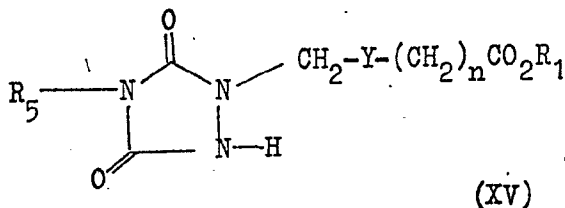
25



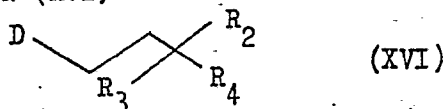
30

(XIII)

1 La invención también proporciona otro procedimiento pre-
ferido para la preparación de un compuesto de fórmula (I)
que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula
(XV):



10 donde Y, n, R₁ y R₅ son los definidos en la fórmula (I), con
un compuesto de fórmula (XVI):



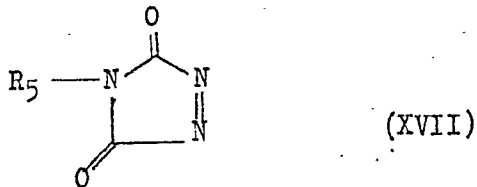
15 donde D es un buen grupo saliente y R₂, R₃ y R₄ son los defi-
nidos en la fórmula (I).

20 Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disol-
vente orgánico inerte como hexametilfosforamida o N,N-dime-
tilformamida, a la temperatura ambiente, en presencia de una
base, como carbonato sódico o hidruro sódico, y una fuente de
iones metálicos alcalinos como un haluro de metal alcalino.
Los haluros alcalinos adecuados son el yoduro sódico y el
yoduro de litio.

25 Son ejemplos adecuados de D los radicales tosilato, bro-
muro o yoduro.

Preferiblemente D es un resto tosilato.

30 El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse por reac-
ción de un compuesto de fórmula (XVII):

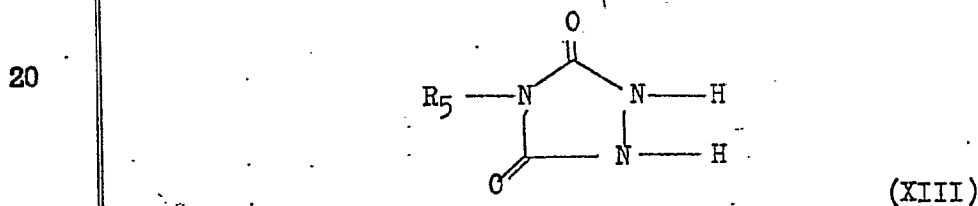


1 con un compuesto de fórmula $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_{n+1}\text{CO}_2\text{R}_1$, y después,
si es necesario, reducción del compuesto resultante donde Y
es CH=CH al correspondiente compuesto donde Y es CH_2CH_2 .

5 Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disol-
vente orgánico inerte como benceno, a la temperatura de re-
flujo, en atmósfera inerte. Debe mencionarse que para prepa-
rar un compuesto de fórmula (XV) donde R_1 es distinto de hi-
drógeno, generalmente se prefiere preparar el correspondien-
te compuesto de fórmula (XV) donde R_1 es hidrógeno y después
10 convertir ese compuesto en el compuesto deseado por métodos
convencionales. Por ejemplo, un compuesto donde R_1 es hidróge-
no puede convertirse en un compuesto donde R_1 es metilo por
tratamiento con cloruro de acetilo en metanol.

15 La reducción opcional puede llevarse a cabo por métodos
convencionales.

El compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse por tra-
tamiento de un compuesto de fórmula (XIII) definido anterior-
mente, es decir, un compuesto de fórmula:



25 con un agente oxidante, como N_2O_4 o hipoclorito de t-butilo.

Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente suspendien-
do el compuesto elegido de fórmula (XIII) en un disolvente or-
gánico inerte, como diclorometano, a 0°C y haciendo borbo-
tear N_2O_4 a través de esta suspensión o agregando lentamente
a la suspensión un volumen conocido de N_2O_4 en diclorometano.

30 La preparación de los compuestos de fórmula (XIII) ha

1 sido discutida anteriormente.

5 Se cree que los compuestos de fórmula (IX), (XI), (XII) y (XV) son compuestos nuevos y estos compuestos constituyen útiles intermediarios como se ha dicho antes. Como tales, forman una parte importante de esta invención.

10 Los expertos en este campo observarán que aunque las secuencias de reacción que conducen a los compuestos activos de la invención antes descritas son especialmente adecuadas, son posibles diversas variaciones de las secuencias. Creemos que la mejor forma de ilustrar estas variaciones es utilizando el diagrama de flujo siguiente.

(Las reacciones representadas por flechas en el diagrama de flujo se realizan como se ha descrito antes o de forma análoga).

15 Naturalmente, se observará que los compuestos de fórmula (I) contienen un centro asimétrico y por lo tanto pueden existir en dos formas enantioméricas. La invención se extiende a cada una de estas formas isoméricas y a las mezclas de las mismas. Las diferentes formas isoméricas pueden ser resueltas por los métodos habituales.

20 Los compuestos de fórmula (I) presentan actividad farmacológica útil. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) presentan actividad antisecretora gástrica, v.g. actividad antiulcerante, actividad cardiovascular, v.g. actividad antihipertensora o actividad antiarrítmica, actividad inhibidora de la agregación de plaquetas; afectan al tracto respiratorio, es decir presentan actividad broncodilatadora y también presentan actividad antifertilizante y sobre los músculos lisos.

1

5

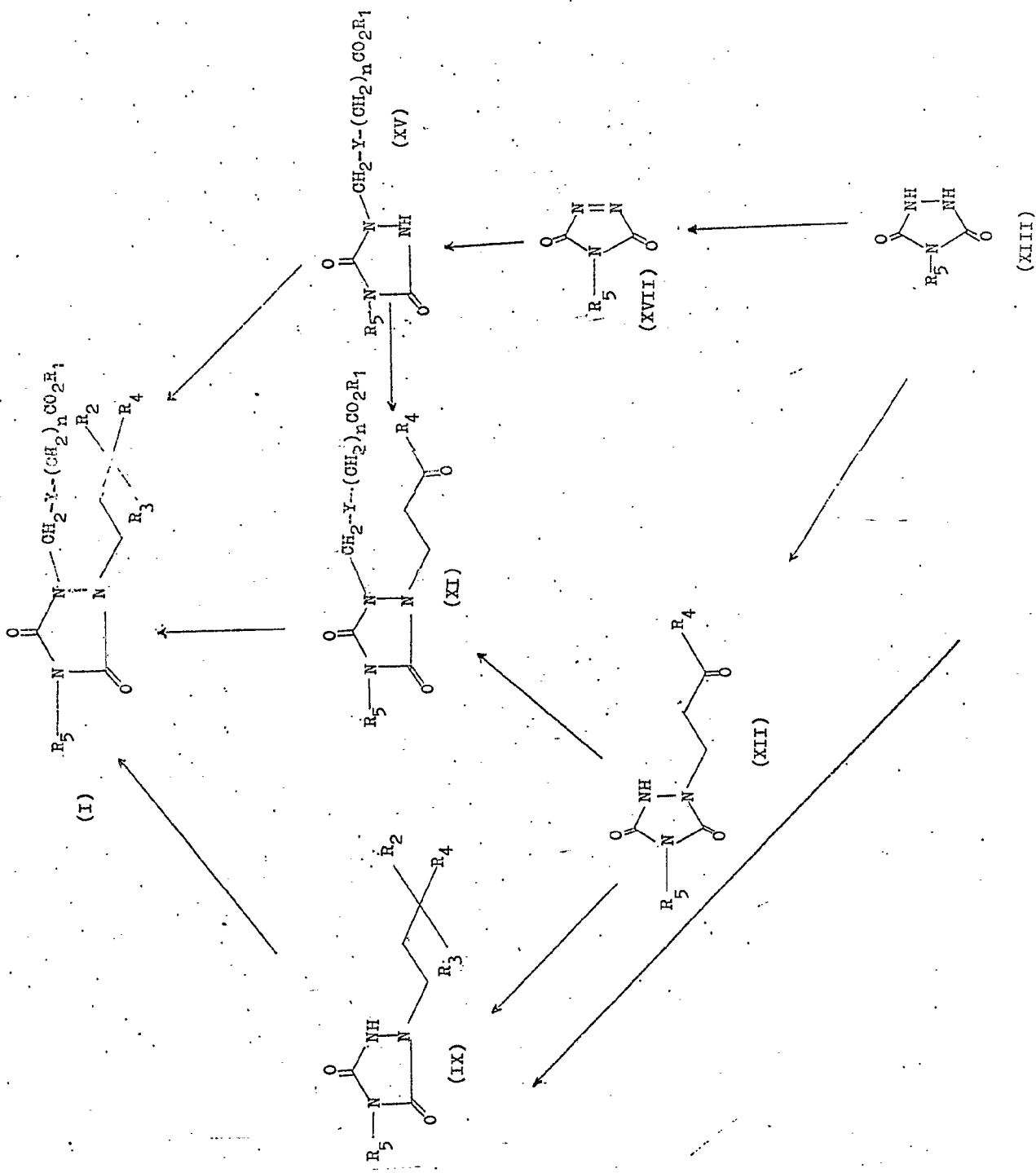
10

15

20

25

30



1

5

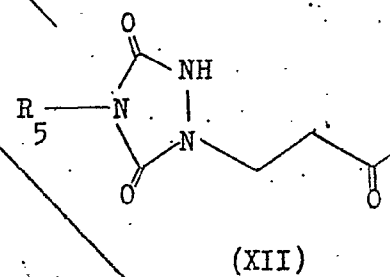
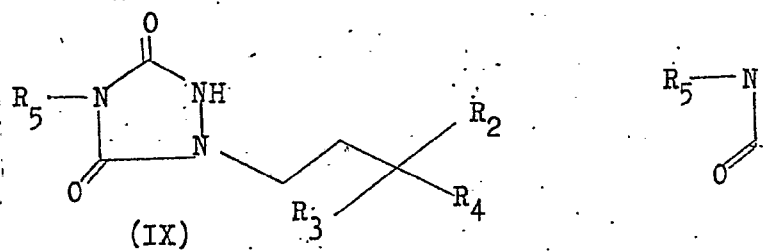
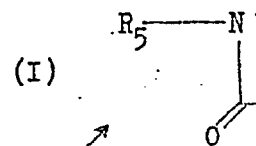
10

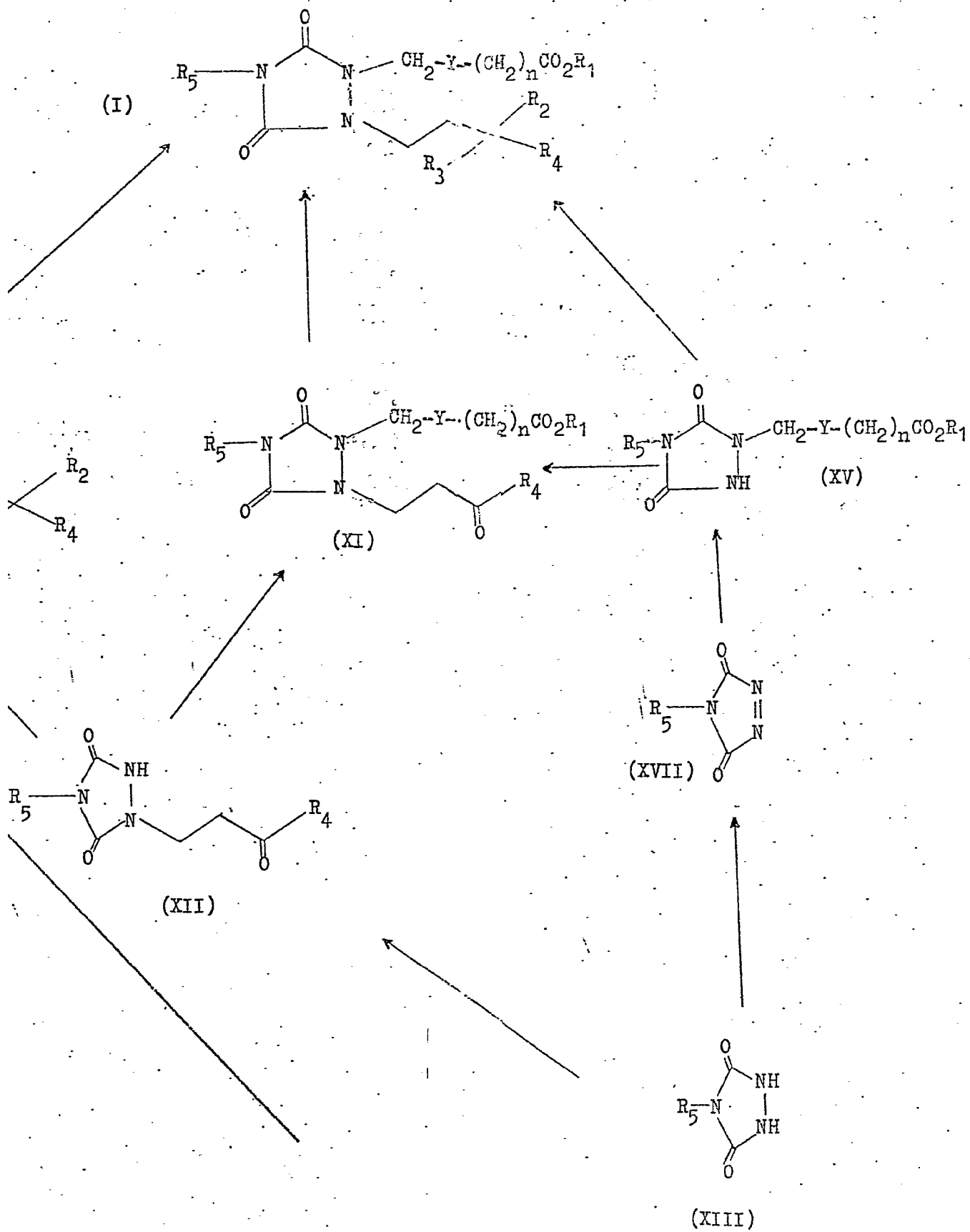
15

20

25

30





1 En general, puede decirse que los compuestos de fórmula (I) presentan una gama de actividades farmacológicas similar a la mostrada por las prostaglandinas naturales pero estas actividades suelen ser más selectivas.

5 Por lo tanto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Evidentemente, la formulación de dicha composición farmacéutica depende de la naturaleza de la actividad mostrada por el compuesto seleccionado de fórmula (I) y de otros factores tales como una preferencia en un campo particular de terapia por una forma de administración particular.

15 Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líquidos, como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

20 Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales como agentes ligantes, cargas, lubricantes de formación de tabletas, desintegrantes y agentes humectantes aceptables y similares. Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados líquidos orales pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener los aditivos convencionales como agentes suspensores, agentes emulsionantes, vehículos no

25

30

1 acuosos (que pueden incluir los aceites comestibles), pre-
servativos y, si se desea, agentes aromatizantes o coloran-
tes convencionales y similares.

5 Para administración parenteral, se preparan dosis uni-
tarias fluidas que utilizan el compuesto de fórmula (I) y un
vehículo estéril. De acuerdo con el vehículo y la concentra-
ción utilizada, el compuesto puede estar suspendido o disuel-
to en el vehículo. En la preparación de soluciones, el com-
puesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por
10 filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecua-
do y cerrar. Ventajosamente pueden disolverse en el vehícu-
lo coadyuvantes como una anestésico local, preservativos y
agentes reguladores del pH. Las suspensiones parenterales se
preparan de forma esencialmente igual a excepción de que el
15 compuesto está suspendido en el vehículo en lugar de estar
disuelto y la esterilización no puede realizarse por filtra-
ción. El compuesto puede esterilizarse por exposición al óxi-
do de etilo antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ven-
tajosamente se incluye en la composición un agente tensoacti-
vo o humectante para facilitar la distribución uniforme del
20 compuesto.

25 Cuando es apropiado, las composiciones de esta inven-
ción pueden presentarse en forma de aerosol para administra-
ción oral o como polvo microfino para insuflaciones.

Como es práctica común, las composiciones van acompaña-
das habitualmente de instrucciones escritas o impresas para
uso en el tratamiento médico pertinente.

30 Naturalmente, se observará que la dosis exacta utilizada
en el tratamiento de cualquiera de los trastornos antes des-
critos depende del compuesto de fórmula (I) utilizado y tam-

1 bien de otros factores como la gravedad de la enfermedad en
tratamiento.

5 La invención también proporciona un método de tratamien
to y/o profilaxis de los trastornos del ser humano o animales
que comprende la administración al paciente de una cantidad
efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Sin embargo, normalmente los compuestos se utilizan en
la terapia de los trastornos humanos.

10 Los Ejemplos 1 a 9 ilustran la preparación de los com-
puestos activos de la invención por la vía (XIII) → (XII) →
(XI) → (I), ilustrada en el diagrama de flujo.

EJEMPLO 1

Preparación de N-tricarboxilato de etilo

15 Ref. Org. Syn. Coll. Vol. III, pág. 415, C.F.H. Allen y Alan
Bell. Se cortan en trozos pequeños 44 g (1,93 átomos- g)
de sodio y se agregan a una solución de 90 g (1,01 moles) de
uretano en 1,5 litros de éter seco (el uretano se ha secado
durante la noche a vacío sobre KOH). La mezcla se agita du-
rante 2 horas, después se hierve a reflujo durante 3 horas y
a continuación se enfría en agua de hielo. Después se añaden
20 gota a gota 210 g (1,95 moles) de cloroformiato de etilo a
lo largo de 2 horas y la mezcla resultante se agita durante
la noche a la temperatura ambiente y después se filtra. El
residuo se lava dos veces con 200 ml de éter cada vez y el
éter se separa del filtrado por evaporación a vacío. Se des-
25 tila el aceite residual, p.e. 118-128°/6 mm. Rendimiento:
86 g.

EJEMPLO 2

Preparación de carbazato de etilo

30 C.F.H. Allen y Alan Bell. Org. Syn. Coll. Vol. III,
pág. 404.

1 A 86 g (0,37 moles) de N-tricarboxilato de etilo agita-
dos y enfriados en un baño de hielo se añaden lentamente
50 g (1,0 moles) de hidrato de hidrazina. Una vez completada
la adición, la mezcla se calienta en un baño de agua durante
5 media hora y se añaden 100 ml de etanol a la mezcla de reac-
ción. Esta mezcla se calienta en el baño de agua con agita-
ción durante 2 horas más y después se enfría y se filtra. El
residuo se lava con etanol y el filtrado se evapora a vacío
para dar un aceite al que se agrega más etanol, dejando des-
10 pués que la solución permanezca en reposo durante la noche a
la temperatura ambiente. Se vuelve a filtrar la mezcla resul-
tante, se separa el etanol del filtrado a vacío y se destila
el aceite residual, p.e. 64-66°/3 mm. Rendimiento: 68 g. Es-
te destilado se bidestila, p.e. 92-95°/15 mm. Rendimiento:
15 60 g.

EJEMPLO 3

4-Metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (Compuesto 2)

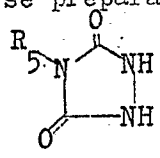
G. Zimmer y W. Deucker. Arch. Pharm., 1961, 294, 370.
C.A. 1961, 55, 22298.

20 Se tratan gota a gota 12,0 g (0,115 moles) de carbazato
de etilo en 60 ml de benceno seco con 6,5 ml (6,0 g, 0,105
moles) de isocianato de metilo y, una vez completada la adi-
ción, la mezcla se hierve a reflujo durante 20 minutos. Es-
ta solución se deja enfriar, se añade después 50 ml de solu-
25 ción acuosa de hidróxido potásico 4 N y la mezcla resultante
se calienta a unos 40°C durante 20 minutos. A continuación se
enfria esta solución y se acidula con ácido clorhídrico con-
centrado y después se evapora a vacío para dar un sólido
blanco. Este sólido se hierve a reflujo en 300 ml de etanol
30 durante 2 horas y la mezcla resultante se filtra en caliente.

1 El filtrado se deja enfriar, se filtra de nuevo y el nuevo
filtrado se evapora a sequedad para dar 10,5 g de 4-metilura-
zol, p.f. 222-224°.

5 Los compuestos de la Tabla I se preparan de forma simi-
lar.

Compuesto	R ₅	p.f.
1	Ph	204-206°
2	Me	222-224°
3	Et	184-186°



R₅ = H (4), producto comercial.

EJEMPLO 4

4-Metil-2-(3'-oxooctil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (Compues-
to 7)

15

A una solución de 5,75 g (0,05 moles) de 4-metil-1,2,4-
triazolidin-3,5-diona en 40 ml de dimetilformamida seca, agi-
tada a 75°C en atmósfera de nitrógeno, se añaden poco a poco
1,575 g (0,055 moles) de hidruro sódico (como dispersión al
80 % en aceite mineral) y la solución resultante se agita a
75° durante media hora. A esta solución se añaden gota a gota
6,57 g (0,055 moles) de oct-1-en-3-ona en 20 ml de dimetilfor-
mamida y la solución se calienta con agitación durante 48 ho-
ras a 75°. Después se enfría la mezcla de reacción, se recoge
en 100 ml de acetato de etilo y se vierte en 200 ml de una
solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N enfriada con hielo.
Se separa la capa acuosa y se extrae cuatro veces con 100 ml
de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se la-
van con solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N, agua y des-
pués salmuera y se secan sobre sulfato sódico, se filtran y

20

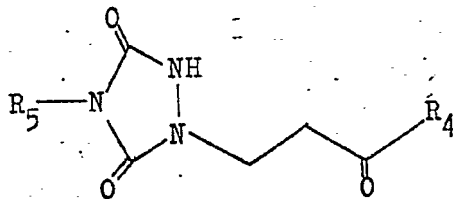
25

30

1 se separa el disolvente por evaporación a vacío quedando
 6,55 g de una goma. Esta se cromatografía sobre gel de sílice
 (Merck, Kieselgel 60) con una relación de relleno de 1:20
 con cloroformo como eluyente para dar 4,61 g de triazolidin-
 5 3,5-diona en forma de una goma que más tarde solidifica.
 (En las preparaciones subsiguientes, el material crudo de la
 mezcla de reacción puede triturarse con hexano para inducir
 la cristalización), p.f. 76-78°.

10 Los compuestos indicados en la Tabla II se preparan de
 forma similar.

TABLA II



15

<u>Compuesto</u>	<u>R₅</u>	<u>R₄</u>	<u>p.f. °C</u>
5	H	C ₅ H ₁₁	91-92
6	Ph	C ₅ H ₁₁	109-111
7	Me	C ₅ H ₁₁	76-78
8	Et	C ₆ H ₁₃	50-52
9	Et	C ₅ H ₁₁	goma
11	Me	C ₆ H ₁₃	75-77

20

EJEMPLO 5

25

1-(6'-Etoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-2-(3"-oxo-n-octil)-1,2,4-
triazolidin-3,5-diona (Compuesto 14)

Se disuelven 4,0 g (0,017 moles) de 4-metil-2-(3'-oxo-
 n-octil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona, en 60 ml de hexametil-
 fosforamida, se añaden 5,0 g (0,04 moles) de carbonato sódico,
 0,5 g de yoduro sódico y 4,327 g (0,018 moles) de 6-bro-

30

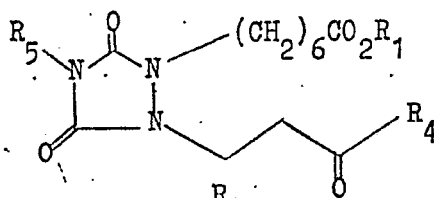
1 moheptanoato de etilo en 20 ml de hexametilfosforamida y la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una semana.
Se vierté la mezcla resultante en 300 ml de agua, se extrae
5 cinco veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo y los
extractos combinados se lavan tres veces con 200 ml de agua
y dos veces con 200 ml de salmuera y después se secan sobre
sulfato sódico y se filtran. Se separa el acetato de etilo
a vacío para dar 6,77 g de una goma que se cromatografía so-
bre gel de sílice (Merck, Kieselgel 60), relación de relleno
10 1:20, utilizando cloroformo como eluyente para dar 3,56 g de
1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-2-(3''-oxo-n-octil)-
1,2,4-triazolidin-3,5-diona en forma de goma.

IR (cm⁻¹): 1770, N-C=O; 1680-1750, -C=O, -N-C=O.

15 RMN (CDCl₃) γ : 5,82 q, 2H, -CO₂CH₂CH₃; 6,15 t, NCH₂, 6,42
t, NCH₂, 6,90 s, N-CH₃, 7,29 t, CH₂-C(=O), 7,65 t,
C(=O)CH₂, -CH₂CO₂Et.

20 Los compuestos de la Tabla III se preparan de forma
similar.

TABLA III



25	Compuesto	R ₅	R ₁	R ₄
	12	H	Et	C ₅ H ₁₁
	13	Ph	Et	C ₅ H ₁₁
	14	Me	Et	C ₅ H ₁₁
	15	Et	Et	C ₅ H ₁₁
30	18	Me	Et	C ₆ H ₁₃

1 Compuesto 12

$R_5 = H, R_1 = Et, R_4 = C_5H_{11}$.

IR (cm^{-1}): 1760, $-N-\overset{O}{\parallel}C-$, 1680-1740, $-\overset{O}{\parallel}C-$, $H-\overset{O}{\parallel}C-$, $-CO_2Et$.

5 RMN ($CDCl_3$) γ : 5,95 q, 2H, $CO_2CH_2CH_3$, 6,15-6,8 m ancho, 4H, (2 x $N-CH_2$), 7,1-8,0 m ancho, 6H, $-CH_2-\overset{O}{\parallel}C-CH_2$, $-CH_2CO_2Et$.

Compuesto 13

$R_5 = Ph, R_1 = Et, R_4 = C_5H_{11}$.

10

IR (cm^{-1}): 1775, $N-\overset{O}{\parallel}C-N$, 1680-1760, $N-\overset{O}{\parallel}C-N$, $-\overset{O}{\parallel}C-$, CO_2Et .

RMN ($CDCl_3$) γ : 2,2-2,9 m, 5H, C_6H_5 , 5,92 q, 6,1-6,7 m, $CO_2CH_2CH_3$, $(-N-CH_2-)_2$, 7,32 t, $CH_2-\overset{O}{\parallel}C-$, 7,75 t, $\overset{O}{\parallel}C-CH_2$, CH_2CO_2Et .

15

Compuesto 18

$R_5 = Me, R_1 = Et, R_4 = C_6H_{13}$.

IR (cm^{-1}): 1775, $-N-\overset{O}{\parallel}C-$, 1660-1740, $N-\overset{O}{\parallel}C-$, $-\overset{O}{\parallel}C-$, CO_2Et .

20

RMN (CCL_4) γ : 5,95 q, $CO_2CH_2CH_3$, 2H, 6,2-6,8 m (2 x NCH_2), 4H, 7,07 s, 3H, $N-CH_3$, 7,3-8,0 m, 6H, $-CH_2CO_2C_2H_5$, $CH_2-\overset{O}{\parallel}C-CH_2$, 8,1-9,3 m ancho, 22H.

Análisis para $C_{21}H_{37}N_3O_5$:

25

Encontrado : C, 61,50; H, 9,08; N, 10,27 %

Calculado : C, 61,29; H, 9,06; N, 10,21 %

Espectro de masas: masa medida 411,2721; masa calculada, 411,2708.

Compuesto 15

30

$R_5 = Et, R_1 = Et, R_4 = C_5H_{11}$.

1 IR (cm^{-1}): 1770, -N-C- , 1680-1750, N-C- , $\text{-CO}_2\text{Et}$, -C- .
RMN (60 MHz, CDCl_3) τ : 5,90 q, 2H, $\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 6,45 quintete,
6H, $(\text{N-CH}_2)_3$, 7,1-7,9 m, 6H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, 8,0-9,3 m ancho.

5 EJEMPLO 6

1-(6'-Etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-
1,2,4-triazolidin-3,5-diona

(Compuesto 21)

10 Se disuelven 3,56 g (9 milimoles) de 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-oxo-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en 60 ml de etanol seco y se añaden poco a poco 0,375 g (10 milimoles) de borohidruro sódico.
15 Después de agitar a la temperatura ambiente durante 18 horas, se separa el etanol a vacío y el residuo se disuelve en 100 ml de agua y se acidula con solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N.
Esta mezcla acuosa se extrae cuatro veces con 100 ml de acetato de etilo y los extractos combinados se lavan dos veces
20 con 100 ml de salmuera, después se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se separa el disolvente a vacío para dar 3,26 g de una goma. Esta goma se cromatografía sobre gel de sílice (Merck, Kieselgel 60) con una relación de relleno de 1:30 empleando benceno y mezclas de benceno/acetato de etilo como eluyente para dar 0,94 g de 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona
25 en forma de goma.

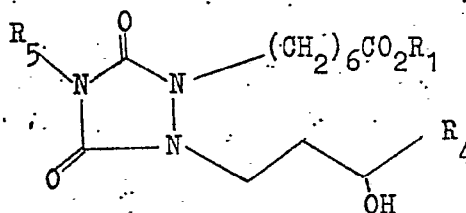
Espectro de masas: masa medida, 399,2733; masa calculada, 399,2733.

30 IR (cm^{-1}): 3500, -OH , 1760, N-C- , 1680-1730, N-C- , CO_2Et .

1 RMN (CDCl₃) τ: 5,81 q, CO₂CH₂CH₃, 2H; 6,0-6,1 m ancho, 5H,
(2 x N-CH₂), CH-OH, 6,88 s, 3H, -N-CH₃, 7,30
s ancho, 1H, -CH, 7,65 t ancho, -CH₂CO₂Et.

5 Los compuestos citados en la Tabla IV se preparan de
forma similar.

TABLA IV



10

Compuesto	R ₅	R ₁	R ₄
19	H	Et	C ₅ H ₁₁
20	Ph	Et	C ₅ H ₁₁
21	Me	Et	C ₅ H ₁₁
22	Et	Et	C ₅ H ₁₁

15

Compuesto 19

Análisis para C₁₉H₃₅N₃O₅:

Calculado : C, 59,20, H, 9,15; N, 10,90 %

Encontrado: C, 59,50; H, 9,39; N, 10,63 %

20

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1760, -N-C-N, 1670-1730, -N-C-N, CO₂Et.

RMN (CCl₄) τ: 5,86 q, -CO₂CH₂CH₃, 6,1-6,7 m ancho, 2 x N-CH₂,
CH-OH, CH-OH, 7,71 t ancho, CH₂CO₂Et, 8,0-9,3
m ancho.

25

Compuesto 20

Análisis para C₂₅H₃₉N₃O₅:

Calculado : C, 65,05; N, 9,10; H, 8,52 %

Encontrado: C, 65,13; N, 9,21; H, 8,71 %.

30

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1765, N-C-N, 1680-1740, N-C-N, CO₂Et.

1 RMN (CCl_4) τ : 2,6 m ancho, C_6H_5 , 5,90 q, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 6,1-6,9 m ancho, $(\text{N}-\text{CH}_2)$, $\text{CH}-\text{OH}$, $\text{CH}-\text{OH}$, 7,75 t ancho, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, 8,0-9,3 m ancho.

Compuesto 22

5 $\text{R}_5 = \text{Et}$, $\text{R}_1 = \text{Et}$, $\text{R}_4 = \text{C}_5\text{H}_{11}$.

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$:

Calculado : C, 60,99; H, 9,51; N, 10,16 %

Encontrado: C, 61,18; H, 9,47; N, 10,16 %

10 IR (cm^{-1}) 3500, $-\text{OH}$, 1760, $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$, 1670-1730 $\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$, CO_2Et .
RMN (60 MHz, CDCl_3) τ : 5,91 q ancho, 3H, $\text{CH}-\text{OH}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 6,10-6,80 m ancho, 7H, $(\text{NCH}_2)_3$, $\text{CH}-\text{OH}$, 7,74 t ancho, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, 8,0-9,3 m ancho.

15 Espectro de masas: masa medida 413,2914; masa calculada, 413,2889.

EJEMPLO 7

2-(3'-Hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona
(Compuesto 23)

20 Se disuelven 0,5 g (21 milimoles) de 2-(3'-oxo-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en 20 ml de metanol seco y se añaden poco a poco 0,087 g (2,3 milimoles) de borohidru-
ro sódico. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente y después el etanol se separa por eva-
25 poración a vacío. La goma residual se disuelve en 20 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico acuoso 5 N y después se extrae cuatro veces con 50 ml cada vez de éter. Los ex-
tractos combinados se lavan tres veces con 50 ml de salmue-
ra, se secan sobre sulfato sódico y el éter se separa por
30 evaporación a vacío para dar 0,36 g de un sólido residual

1

blanco, p.f. 85-88°, de 2-(3'-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (23).

Análisis para $C_{11}H_{21}N_3O_3$:

Encontrado: C, 54,77; H, 8,55 %

5

Calculado : C, 54,30; H, 8,7 %.

IR (Nujol, cm^{-1}): 3500, -OH, 1670-1760, N-C=O.

RMN (60 MHz, $CDCl_3$) τ : 6,22 q ancho, 3H, N-CH₂, CH-OH, 6,90 s,

3H, -N-CH₃, 8,0-8,8 m ancho, 11H,

10

(CH₂)₅, OH, 9,08 t ancho, 3H, CH₃.

EJEMPLO 8

1-(6'-Carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona

(Compuesto 24)

15

A una solución de 0,43 g (1,1 milimoles) de 1-(6'-etoxi-carbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en 20 ml de etanol seco se añaden 1,0 g de carbonato potásico anhidro y la mezcla se hierve a reflujo durante 24 horas. Se enfría la mezcla, se acidula cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 5 N enfriado con hielo y se extrae cuatro veces con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se separa el acetato de etilo a vacío para dar 0,409 g de una goma. Esta goma se cromatografía en gel de sílice (Merck, Kieselgel. 60) (20 g), empleando cloroformo y mezclas de cloroformo-metanol (5 % de gradiente) como eluyente para dar 200 mg de 1-(6'-carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (24) en forma de goma.

20

25

30

Espectro de masas: masa medida, 371,2416; masa calculada,

371,2421.

IR (cm^{-1}): 2400-3600, CO_2H , OH , 1640-1800, CO_2H , $\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}$

RMN (CDCl_3) τ : 3,32 s ancho, 2H, CO_2H , OH , 6,4 m ancho, 5H, $\text{CH}-\text{OH}$, $(\text{N}-\text{CH}_2)_2$, 6,97 s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$, 7,70 t ancho, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

EJEMPLO 9

1-(6'-Etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-

4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (Compuesto 25)

A una solución de 0,82 g (0,002 moles) de 1-(6'-etoxi-carbonil-n-hexil)-(3"-oxo-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (18) en 20 ml de tetrahidrofurano enfriada a -78° bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota 1,1 ml (2,2 milimoles) de metil-litio en forma de solución 2M en éter. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora más a -78° , se deja calentar a unos -20° y después se apaga con 20 ml de solución saturada de cloruro amónico. Esta mezcla se extrae cuatro veces con 50 ml de acetato de etilo; los extractos combinados se lavan dos veces con 50 ml de salmuera, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a vacío para dar 812 mg de una goma. Esta goma se cromatografía en gel de sílice (Merck, Kieselgel 60, 20 g) empleando cloroformo como eluyente para dar 252 mg de una goma amarilla de 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (25).

Espectro de masas para $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$:

Requiere: M^+ 427.

Encontrado: M^+ 427 (100 %) principal,

412 (M-Me, ~ 10 %), 382 (M-OEt, ~ 30 %),

1

342 (M-C₆H₁₃, ~50%), 324 (M-H₂O, C₆H₁₃, ~20 %),
322 (M-CH₄, C₆H₁₃, 20 %), 296 (M-H₂O, C₂H₄,
C₆H₁₃, 30 %), 284 (M-C₉H₁₉O, 80 %), 226
(M-C₁₂H₂₅O₂, 100 %), 128 (M-C₁₈H₃₅O₃, 80 %).

5

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1760, $\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, 1670-1740, $\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, CO₂Et.
RMN (CDCl₃) τ: 5,84 q, 2H, CO₂CH₂CH₃, 4,05-4,55 m, 4H,
(N-CH₂)₂, 6,92 s, 3H, N-CH₃, 7,32 s ancho,
1H, -OH, 7,70 t ancho, 2H, CH₂CO₂Et.

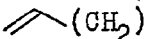
10

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos activos de esta invención por la vía (XIII) → (XVII) → (XV) → (I), como ilustra el diagrama de flujo.

EJEMPLO 10

Preparación de ácido hept-6-enoico

15

( (CH₂)_{n+1}CO₂R₁, donde n = 3, R₁ = H).

Ref.: E.A. Brande, R.P. Linstead y K.R.H. Wooldridge, JCS, 1956, 3074.

20

A una solución de 19 g (0,826 átomos-gramo) de sodio en 250 ml de etanol a la temperatura ambiente se añaden gota a gota y agitando 158 g (1,0 moles) de malonato de dietilo en 100 ml de etanol y la mezcla se agita durante 1 hora más a la temperatura ambiente después de completada la adición.

25

A esta mezcla se añaden gota a gota y agitando 100 g (0,671 moles) de 5-bromopent-1-eno en 50 ml de etanol y, una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 12 horas más a la temperatura ambiente. Esta mezcla resultante se acidula por adición de 15 ml de ácido acético y el etanol se separa a vacío. El residuo se mezcla con 50 ml de éter, se filtra y el filtrado se lava con solución saturada de cloruro sódico hasta neutralidad. Después se seca la fase orgánica

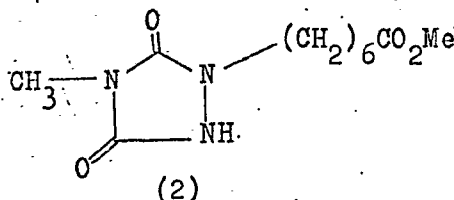
30

1 sobre sulfato sódico, se filtra y se separa el éter a vacío. El líquido resultante se destila para dar 80 g de pent-4-enilmalonato de dietilo, p.e. 131-136°/14 mm (bibl.: p.e. 134°/14 mm).

5 Se agregan los 80 g (0,351 moles) del pent-4-enilmalonato de dietilo a una solución de 120 g (2,143 moles) de hidróxido potásico en 75 ml de agua conteniendo 15 ml de etanol y la mezcla resultante se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Esta mezcla se acidula después con unos
10 250 ml de ácido sulfúrico 5 N y unos 25 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla resultante se extrae tres veces con 200 ml de éter. Los extractos combinados se lavan dos veces con 200 ml de agua y dos veces con 200 ml de solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se separa el éter del filtrado a
15 vacío. El aceite residual se descarboxila a una temperatura del baño de 160° y a una presión de 20 mm Hg y el ácido hept-6-enoico se recoge a 120°/20 mm (38,2 g) (bibl.: p.e. 74°/0,5 mm).

20 EJEMPLO 11

(a) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (26)



30 Se hace borbotear tetróxido de dinitrógeno a través de una suspensión de 23,0 g (0,2 moles) de 4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en 250 ml de diclorometano enfriado a 0°C, hasta que se obtiene una solución de color rojo intenso ho-

1 homogéneo y transparente. Esta solución se seca después sobre
sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora a tempe-
ratura ambiente a vacío para dar 4-metil-1,2,4-triazolidin-
3,5-diona (p.f. 105° con descomposición). A 23,0 g (0,2 mo-
5 les) de la 4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona disuelta en
200 ml de benceno se añaden gota a gota 23,0 g (0,18 moles)
de ácido hept-6-enoico en 100 ml de benceno y la solución re-
sultante se hierve a reflujo en atmósfera de nitrógeno hasta
que se ha obtenido (en 1 hora) una solución de color amari-
10 llo pálido. La solución resultante se evapora a vacío y el re-
siduo se disuelve en 300 ml de una solución al 10 % de cloru-
ro de acetilo en metanol. Esta solución se hierve a reflujo
durante 5 horas, se agita a la temperatura ambiente durante
la noche y después se evapora a vacío. El residuo (44 g) se
15 cromatografía sobre gel de sílice (Merck Kieselgel 60, 900 g)
empleando cloroformo/metanol como eluyente (0,5 % de metanol)
para dar 19,1 g de 1-(6'-metoxycarbonil-n-hex-2-enil)-4-metil-
1,2,4-triazolidin-3,5-diona, p.f. 55-57°.

Análisis para $C_{11}H_{17}N_3O_4$:

20 Encontrado: C, 51,55; H, 6,56; N, 16,59 %

Calculado : C, 51,76; H, 6,71; N, 16,46 %.

RMN ($CDCl_3$) τ : 0,8-1,2 s ancho, 1H, N-H, 4,37 m, 2H, $\underline{CH=CH}$,
5,97 d ancho, 2H, N- $\underline{CH_2}$ -, 6,40 s, 3H, $-CO_2\underline{CH_3}$,
7,00, s, 3H, N- $\underline{CH_3}$, 7,5-8,8 m ancho, 6H,
25 $-(CH_2)_3$.

IR (cm^{-1}): 1760, $\overset{O}{\parallel}$ -N-C-, 1670-1740, N-C, $\overset{O}{\parallel}$, CO_2Me .

Espectro de masas: masa medida, 255,1243; masa calculada
30 255,1219.

1 (b) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-
5 1,2,4-triazolidin-3,5-diona

Se disuelven 12,4 g (0,0486 moles) de 1-(6'-metoxicar-
bonil-n-hex-2-enil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en
200 ml de dimetoxietano, se añaden 3 g de paladio al 10 %
en carbón y se deja que la mezcla resultante absorba hidróge-
no (alrededor de 1100 ml). Una vez completada la reacción, la
mezcla resultante se filtra a través de un lecho de kiesel-
guhr y el filtrado se evapora a vacío para dar 12,3 g de
10 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-
diona, p.f. 80-81°.

Análisis para $C_{11}H_{19}N_3O_4$:

Encontrado: C, 51,12; H, 7,71; N, 16,38 %

Calculado: C, 51,35; H, 7,44; N, 16,33 %.

15 RMN ($CDCl_3$) τ : 6,39 s, 6,48 m, 5H, $-CO_2CH_3$, $-N-CH_2-$, 6,97 s,
3H, $N-CH_3$, 7,73 m, 2H, $-CH_2CO_2Me$, 9,07-9,78
m ancho, $-(CH_2)_4$, 8H.

IR (Nujol) cm^{-1} : 1660-1780, $\begin{matrix} O \\ || \\ N-C- \end{matrix}$, CO_2Me .

20 Espectro de masas: masa medida, 257,1377; masa calculada,
257,1375.

EJEMPLO 12

Preparación de 1-(p-toluensulfonil)-3-ciclohexilbutan-3-ol

25 A una suspensión de 33 g (0,5 moles) de cinc en 50 ml
de benceno que contiene un pequeño cristal de yodo, hervido a
reflujo, se añaden cuidadosamente 40 ml de una mezcla de
37 g (0,294 moles) de ciclohexilmetilcetona, 84 g (0,5 moles)
de bromoacetato de etilo y 50 ml de benceno. Una vez inicia-
da la reacción, se agrega el resto de la mezcla a una veloci-

30

1. dad tal que se mantiene el reflujo. Una vez completada la
adición de la mezcla cetónica, la mezcla de reacción resultan-
te se hierve a reflujo durante 1 hora más. Después se enfría
5 la mezcla y se vierte sobre 200 ml de ácido sulfúrico al 20%
enfriado con hielo y se extrae cuatro veces con 200 ml de
éter. Los extractos combinados se lavan dos veces con 250 ml
de agua, dos veces con 250 ml de solución de hidrógeno-carbo-
nato sódico y una vez con una solución de cloruro sódico sa-
turado hasta neutralidad. El extracto se seca después sobre
10 sulfato sódico, se filtra y se evapora el filtrado a vacío
para separar el éter y dar 97 g de un aceite. Este aceite re-
sidual se destila después para dar 36 g de 3-ciclohexil-3-
hidroxibutirato de etilo; p.e. 90-94°/0,05 mm.

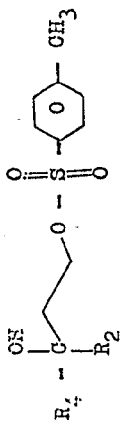
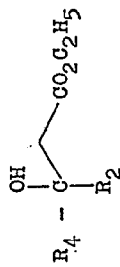
15 A una suspensión de 6,39 g (0,168 moles) de hidruro de
litio y aluminio en 250 ml de éter, en atmósfera de nitróge-
no y enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota
36 g (0,168 moles) de 3-ciclohexil-3-hidroxibutirato de eti-
lo en 100 ml de éter. Una vez completada la adición del és-
ter, la mezcla resultante se hierve a reflujo durante 1 hora
20 y después se enfría en un baño de hielo. El exceso de hidruro
de litio y aluminio se destruye mediante la adición sucesiva
gota a gota de 7 ml de agua, 7 ml de una solución de hidróxi-
do sódico al 10 % y 21 ml de agua. Se filtra la mezcla de
reacción, se lava la torta del filtro dos veces con 100 ml
25 de éter y el filtrado se lava una vez con 250 ml de solución
saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato
sódico. Se filtra esta mezcla y el filtrado se evapora a va-
cío para separar el éter y dar 25 g de 3-ciclohexilbutano-
1,3-diol en forma de aceite.

30 RMN (CDCl₃)₂ τ: 5,51, 1H, -OH, 6,26 m ancho, 3H, -OH, CH₂-OH.

TABLA V

Datos característicos de los 3-alkil(aril)-3-hidroxi-alcenoatos de etilo (4) y 1-(p-toluensulfonil)-3-alkil(aril)-

alcan-3-oles (3)



R ₄	Ester (28)		Análisis, encontrado (calculado)			I.R. cm ⁻¹	
	R ₂	p.e. /mm Hg	C	H	S	-OH	-OTS
C ₆ H ₁₃ -	CH ₃ -	84,88/0,1	62,39(62,18)	8,89(8,59)	9,27(9,76)	3550	1180 ancho
	CH ₃ -	92,96/0,1	63,64(63,74)	6,37(6,29)	9,78(9,99)	3580	1185, 1195
	CH ₃ -	102-106/0,5	64,66(64,66)	7,11(6,63)	8,94(9,57)	3600	1190 ancho
	CH ₃ -	84-86/0,1	62,05(62,18)	9,04(8,59)	9,31(9,76)	3600	1180, 1190
	CH ₃ -	90-94/0,05	62,36(62,56)	7,99(8,03)	9,40(9,80)	3600	1185, 1195
Me-	CH ₃ -	116-118/0,07	64,95(64,66)	6,65(6,63)	-	3550	1185, 1195
	CH ₃ -	50-54/0,05	61,55(59,14)	7,61(7,09)	10,95(11,25)	3550	1185, 1190
C ₉ H ₁₉ -	CH ₃	132-134/0,05	64,82(64,8)	9,57(9,25)	8,6(8,64)	3550	1180, 1190
Me-	CH ₃ - ²	-	67,26(67,32)	8,19(8,22) ¹	-	3400	1180, 1190
	CH ₃ - ³	-	-	-	-	3550	1180, 1190
F-	CH ₃ -	102-104/0,05	-	-	-	3600	1185, 1195
PhCH ₂ O-	CH ₃ - ⁴	goma ⁴	-	-	-	3550	1180 ancho

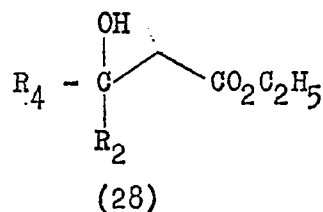
1 - Dicl. analizado debido a la descomposición del tosilato; 2 - no purificado debido a que se descompone; 3 - Dicl. purificado por cromatografía; 4 - purificado por cromatografía.

POOR QUALITY


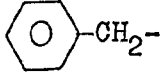





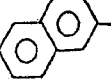


1

Datos característicos de los 3-alkil(aril)-3-hidr

5



10

		Ester (28)		\bar{A}	
		R_4	R_2	p.e. °/mm Hg	
					\bar{C}
	$\text{C}_6\text{H}_{13}-$		CH_3-	84,88/0,1	62,39(
			CH_3-	92,96/0,1	63,64(
15			CH_3-	102-106/0,5	64,66(
	C_4H_9 		CH_3-	84-86/0,1	62,05(
			CH_3-	90-94/0,05	62,36(
20	Me- 		CH_3-	116-118/0,07	64,95(
			CH_3-	50-54/0,05	61,55(
	$\text{C}_9\text{H}_{19}-$		CH_3	132-134/0,05	64,82(
25	Me- 		CH_3 ⁻²		67,26(
			CH_3 ⁻³		
	F- 		CH_3-	102-104/0,05	
30	PhCH ₂ O- 		CH_3-	goma ⁴	

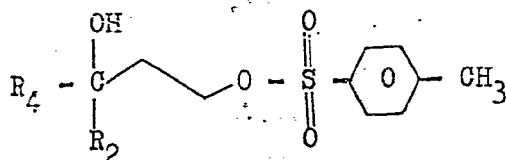
1 - Diol analizado debido a la descomposición del
 3 - Diol purificado por cromatografía; 4 - purific

TABLA V

3-alquil(aril)-3-hidroxiálcanoatos de etilo (4) y 1-(p-toluensulfonil)-3-alquil(aril)-

alcan-3-oles (3)

CO₂C₂H₅



(27)

Tosilato (27)

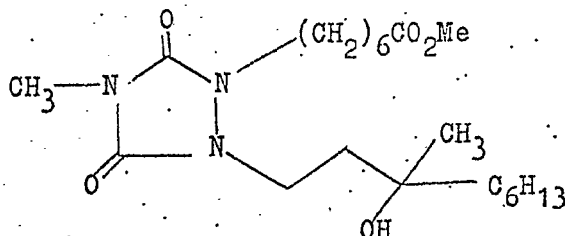
28)

p.e. °/mm Hg	Análisis, encontrado (calculado)			I.R. cm-1	
	C	H	S	-OH	-OTS
84,88/0,1	62,39(62,18)	8,89(8,59)	9,27(9,76)	3550	1180 ancho
92,96/0,1	63,64(63,74)	6,37(6,29)	9,78(9,99)	3580	1185, 1195
102-106/0,5	64,66(64,66)	7,11(6,63)	8,94(9,57)	3600	1190 ancho
84-86/0,1	62,05(62,18)	9,04(8,59)	9,31(9,76)	3600	1180, 1190
90-94/0,05	62,36(62,56)	7,99(8,03)	9,40(9,80)	3600	1185, 1195
116-118/0,07	64,95(64,66)	6,65(6,63)	-	3550	1185, 1195
50-54/0,05	61,55(59,14)	7,61(7,09)	10,95(11,25)	3550	1185, 1190
132-134/0,05	64,82(64,8)	9,57(9,25)	8,6(8,64)	3550	1180, 1190
	67,26(67,32)	8,19(8,22) ¹	-	3400	1180, 1190
				3550	1180, 1190
102-104/0,05				3600	1185, 1195
goma ⁴				3550	1180 ancho

a la descomposición del tosilato; 2 - no purificado debido a que se descompone; cromatografía; 4 - purificado por cromatografía.

EJEMPLO 13

(a) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (29)
(por el procedimiento 1)



A una solución de 6,428 g (0,025 moles) de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (26) en 40 ml de hexametilfosforamida se añaden 3,18 g (0,03 moles) de carbonato sódico, 1 g (0,007 moles) de yoduro sódico y 8,204 g (0,025 moles) de 1-(p-toluensulfonil)-3-metilnonan-3-ol en 30 ml de hexametilfosforamida y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 70 horas. Después la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua, se acidula con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan tres veces con 250 ml de agua y tres veces con 250 ml de solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato sódico. Se filtra esta mezcla y el filtrado se evapora a vacío para separar el acetato de etilo y dar 9,54 g de una goma. Esta goma se cromatografía en gel de sílice (Merck Kieselgel 60) (500 g), empleando cloroformo/metanol como eluyente (0-2 % de metanol) para dar 2,95 g de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (29) en forma de goma.

Análisis para C₂₁H₃₉N₃O₅:

Encontrado: C, 60,51; H, 9,72; N, 10,05 %

1 Calculado: C, 60,99; H, 9,51; N, 10,16 %.

RMN (CDCl_3) τ : 6,35 s, 6,36 m, 7H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $(\text{N}-\text{CH}_2)_2$, 6,96
s, 3H, $-\text{N}-\text{CH}_3$, 7,46-7,84, 3H, $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$,
-OH, 8,01-8,90 m, 8,81 s, 9,11 m, 26H,
5 $-(\text{CH}_2)_{10}$, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

IR (cm^{-1}): 3500, -OH, 1770, $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, 1680-1740 $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, CO_2Me .

Espectro de masas: encontrado, M^+ 413,2829. Calculado, M^+
413,2769.

10 (b) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-ciclopropil-n-butil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (35) (por el procedimiento 2)

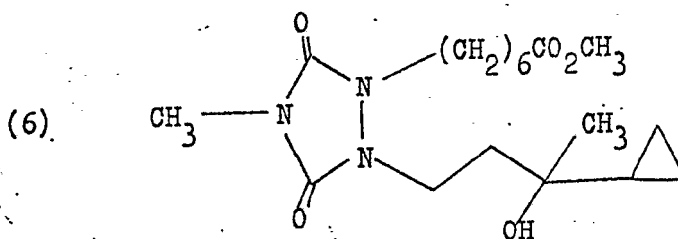
A una solución de 2,0 g. (0,0078 moles) de 1-(6'-metoxi-carbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en
15 20 ml de N,N-dimetilformamida, agitada a la temperatura ambiente, se añaden poco a poco 0,26 g (0,0087 moles) de hidru-ro sódico como dispersión al 80 % en aceite mineral y la mez-cla se agita durante media hora a la temperatura ambiente.
A esta solución se añaden 2,3 g (0,017 moles) de yoduro de
20 litio anhidro y la mezcla resultante se agita durante media hora más a la temperatura ambiente. A esta solución resultante se añaden 2,22 g (0,0078 moles) de 1-(p-toluensulfonyl)-3-ciclopropilbutan-3-ol en 20 ml de N,N-dimetilformamida y la
mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 50°. Después
25 la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua, se acidula con ácido clorhídrico al 3 % y se extrae tres veces con 250 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan tres veces con 250 ml de agua y dos veces con 250 ml de solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se evapora a
30

1 vacío para separar el acetato de etilo y dar 3,51 g de una
goma. Esta goma se cromatografía sobre gel de sílice (Merck
Kieselgel 60, 200 g) empleando cloroformo/metanol como elu-
yente (0-2 % de metanol) para dar 558 mg de 1-(6'-metoxicar-
5 bonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-ciclopropil-n-butil)-4-metil-
1,2,4-triazolidin-3,5-diona (35) en forma de goma.

Las 1,2,4-triazolidin-3,5-dionas 1,2,4-trisustituídas
de la Tabla VI se preparan de forma similar empleando el pro-
cedimiento (1) ó (2) con las siguientes excepciones: (i) los
10 ácidos (donde $R_1 = H$) que se preparan por el procedimiento
ilustrado en el Ejemplo 14 y (ii) los análogos olefínicos
insaturados (donde Y es $CH = CH$) que se preparan por el pro-
cedimiento ilustrado en el Ejemplo 15.

Los datos característicos de estos compuestos se encuen-
15 tran en una sección separada.

20

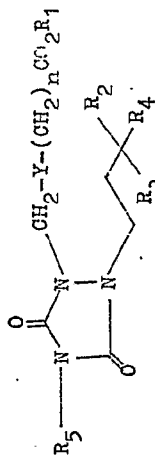


25

30

TABLA VI.

1,2,4-Triazolidin-3,5-dionas 1,2,4-trisustituídas.



n ^o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Y	n	Procedimiento
29	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
30	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
31	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
32	CH ₃	CH ₃	OH	C ₄ H ₉ CH- CH ₃	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
33	CH ₃	CH ₃	OH		CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
34	CH ₃	CH ₃	OH		CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
35	CH ₃	CH ₃	OH		CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	2
36	CH ₃	CH ₃	OH	C ₉ H ₁₉	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
37	CH ₃	CH ₃	OH	MeO-	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
38	CH ₃	CH ₃	OH		CH ₃	CH = CH	3	1
39	CH ₃	CH ₃	OH	F-	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
40	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
41	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
42	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ - CH ₂	3	1
43	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH = CH	3	1
44	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH = CH	3	1
45	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃		CH ₂ - CH ₂	3	1
46	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃	Ph	CH ₂ - CH ₂	3	1
47	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃		CH ₂ - CH ₂	3	1
48	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃		CH ₂ - CH ₂	3	1
49	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃	PhCH ₂	CH = CH	3	1

1

5

10

15

20

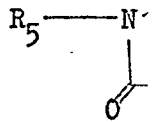
25

30

1

1,2,4-Triazo

5



10

n°	R_1	R_2	R_3	R_4
29	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
30	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₅
31	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₅ CH ₂
32	CH ₃	CH ₃	OH	C ₄ H ₉ CH(CH ₃)
33	CH ₃	CH ₃	OH	
34	CH ₃	CH ₃	OH	
35	CH ₃	CH ₃	OH	
36	CH ₃	CH ₃	OH	C ₉ H ₁₉
37	CH ₃	CH ₃	OH	MeO-
38	CH ₃	CH ₃	OH	
39	CH ₃	CH ₃	OH	F-
40	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃
41	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
42	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₅
43	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
44	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
45	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
46	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
47	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
48	H	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃
49	CH ₃	CH ₃	OH	C ₆ H ₁₃

15

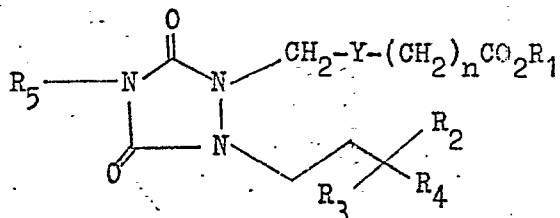
20

25

30

TABLA VI

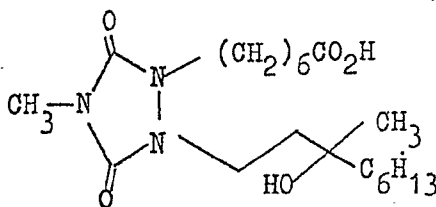
1,2,4-Triazolidin-3,5-dionas 1,2,4-trisustituídas



R_4	R_5	Y	n	Procedimiento
C_6H_{13}	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
C_6H_5	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
$C_6H_5CH_2$	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
$C_4H_9CH(CH_3)-$	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	2
C_9H_{19}	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
	CH_3	$CH = CH$	3	1
	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
CH_3	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	1
C_6H_{13}	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	-
C_6H_5	CH_3	$CH_2 - CH_2$	3	-
C_6H_{13}	CH_3	$CH = CH$	3	1
C_6H_{13}	CH_3	$CH = CH$	3	-
C_6H_{13}		$CH_2 - CH_2$	3	1
C_6H_{13}	Ph	$CH_2 - CH_2$	3	1
C_6H_{13}		$CH_2 - CH_2$	3	1
C_6H_{13}		$CH_2 - CH_2$	3	-
C_6H_{13}	Ph CH_2	$CH = CH$	3	1

EJEMPLO 14

Preparación de 1-(6'-carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (41)



A una solución de 2,423 g (0,006 moles) de 1-(6'-metoxycarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (5) en 100 ml de metanol se añaden 30 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico y la mezcla se hierve a reflujo durante 18 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se evapora a vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml de éter cada vez. Después se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae de nuevo tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan dos veces con 200 ml cada vez de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se evapora a vacío para separar el acetato de etilo y dar 2,404 g de 1-(6'-carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (41) en forma de goma.

EJEMPLO 15

La preparación de la 1-(6'-metoxycarbonil-n-hex-2-enil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (43) se realiza por el procedimiento (1) del Ejemplo 13, empleando 1-(6'-metoxycarbonil-n-hex-2-enil)-4-metil-

1 1,2,4-triazolidin-3,5-diona en lugar de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona.

DATOS CARACTERISTICOS DE LOS COMPUESTOS DADOS EN LA

TABLA II

5 Compuesto 30

RMN (CDCl₃) τ: 2,45-2,82 m ancho, 5H, -C₆H₅, 6,295, 6,30-6,77 m ancho, 7H, -CO₂CH₃, -(N-CH₂)₂, 7,015, N-CH₃, 3H, 7,25 s, 1H, -OH (intercambiado con D₂O), 7,51-8,09 m, 8,41 s, 8,69 s ancho, 15 H.

10

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1660-1770, N-C(=O)-, CO₂Me, N-C(=O)-.

Espectro de masas: encontrado, M⁺ 405,2258. Calculado para C₂₁H₃₁N₃O₅: 405,2252.

Compuesto 31

15

Análisis para C₂₂H₃₃N₃O₅:

Encontrado: C, 62,51; H, 8,23; N, 9,96 %

Calculado: C, 62,99; H, 7,93; N, 10,02 %.

20

RMN (CDCl₃) τ: 2,75 s, 5H, -C₆H₅, 6,32 m, 6,36 s, 7H, (N-CH₂)₂, CO₂CH₃, 6,96 s, 3H, -N-CH₃, 7,23 s, 2H, C₆H₅-CH₂-, 7,54 s, 7,70 t, 3H, -OH, CH₂CO₂Me, 8,09-9,08 m, 8,81 s, -(CH₂)₅-, CH₃-COH, 13H.

25

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1765, N-C(=O)-, 1680-1745, N-C(=O)-, CO₂CH₃.

Espectro de masas: Encontrado, M⁺ 419,2429. Calculado para

C₂₂H₃₃N₃O₅: 419,2420.

30

1

Compuesto 32

RMN (CDCl₃) τ: 6,32 m, 6,34 s, 7H, (n-CH₂)₂, CO₂CH₃, 6,95 s
 N-CH₃, 3H, 7,75 m, 3H, -OH, CH₂CO₂Me, 8,1-
 9,4 m, 8,88 s, 26H, -(CH₂)₈, CH-CH₃, CH₃-C-OH,
 CH₃-CH₂.

5

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1765, -N-C(=O)-, 1740, CO₂Me, 1685-
 1710, N-C(=O).

10

Espectro de masas: Encontrado, M⁺ 413,2959. Calculado para
 C₂₁H₃₉N₃O₅: 413,2889.

Compuesto 33

RMN (CDCl₃) τ: 6,31 s, 6,37 m, 7H, CO₂Me, -(N-CH₂)₂, 6,93 s,
 3H, N-CH₃, 7,67 m, 3H, -OH, CH₂CO₂Me, 7,98-
 9,30 m, 8,86 s, 24H, -(CH₂)₁₀, CH-CH₂,
 CH₃-C-OH.

15

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1760, N-C(=O)-, 1680-1740, N-C(=O)-,
 CO₂Me.

20

Espectro de masas: Encontrado, M⁺ 411,2690. Calculado para
 C₂₁H₃₇N₃O₅: 411,2647.

Compuesto 34

Análisis para C₂₂H₃₃N₃O₅:

Encontrado: C, 63,34; H, 7,71; N, 10,08 %

Calculado: C, 62,99; H, 7,93; N, 10,02 %.

25

RMN (CDCl₃) τ: 2,60-2,93 m, 4H, C₆H₄, 6,33 s, 3H, -CO₂CH₃,
 6,58 t ancho, 4H, (-NCH₂)₂, 7,04 s, 3H,
 -N-CH₃, 7,66 s, 7,50-8,68 m ancho, 8,45 s,
 19H, C₆H₅-CH₃, -OH, -(CH₂)₆, CH₃-.

30

1

IR (cm⁻¹): 3550, -OH, 1680-1770, N-C(=O)-, CO₂CH₃, N-C(=O)-.

Espectro de masas: Encontrado, M⁺ 419,2446. Calculado para

C₂₂H₃₃N₃O₅: 419,2420.

5

Compuesto 35

RMN (CDCl₃) τ: 6,00-6,77 m ancho, 6,35 s, 7H, (N-CH₂)₂.

-CO₂CH₃, 6,96 s, 3H, N-CH₃, 7,69 t ancho, 3H,

-OH, CH₂CO₂Me, 8,0-9,37 m ancho, 8,82 s, 14H,

(CH₂)₅; CH₃; CH<, 9,4-9,8 m ancho, 4H, (CH₂)₂.

10

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1760, -N-C(=O)-, 1720, -CO₂Me, 1690-
-N-C(=O)-.

Espectro de masas: Masa encontrada, 369,2246; masa calculada, 369,2247.

15

Compuesto 36

Análisis para C₂₄H₄₅N₃O₅:

Encontrado: C, 62,90; H, 9,74; N, 9,26 %

Calculado: C, 63,27; H, 9,95; N, 9,22 %.

20

RMN (60 MHz, CDCl₃) τ: 6,0-6,45 m, 6,35 s, (N-CH₂)₂, -CO₂CH₃,
6,95 s, 3H, N-CH₃, 7,5-7,85 m, 3H,
CH₂CO₂CH₃, OH, 8,0-8,8 m ancho, 29H,
9,1 t ancho, 3H, -CH₃.

25

IR (cm⁻¹) 3550, -OH, 1680-1780, N-C(=O)-, -CO₂Me,
N-C(=O)-.

Compuesto 37

Análisis para C₂₂H₃₃N₃O₆:

Encontrado: C, 60,49; H, 7,92; N, 9,52 %

Calculado: C, 60,67; H, 7,64; N, 9,65 %.

30

1 RMN (60 MHz, CDCl₃) τ: 2,6-3,25 m, 4H, -C₆H₄, 6,2 s, 3H,
-OCH₃, 6,35 s; 3H, CO₂CH₃, 6,4-6,8 m,
5 4H, (N-CH₂)₂, 7,05 s, 3H, N-CH₃, 7,45
s ancho, 1H, -OH, 7,6-8,2 m ancho,
CH₂-C(OH), CH₂CO₂Me, 8,2-8,9 m ancho,
8,46 s, 11H, (CH₂)₄, CH₃-C-OH.

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1660-1780, N-C(=O)-, CO₂Me,
N-C(=O)-.

10

Compuesto 38

RMN (60 MHz, CDCl₃) τ: 2,0-2,62 m, 7H, -C₁₀H₇, 4,62 q. ancho,
2H, -CH=CH, 5,93-6,13 m ancho, 2H,
-CH₂-CH=CH, 6,34 s, 6,23-6,60 m ancho,
15 6H, CO₂CH₃, N-CH₂, -OH, 7,18 s, 3H,
-NCH₃, 7,62-8,50 m ancho, 8,34 s, 11H.

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1660-1780, N-C(=O)-, CO₂CH₃,
N-C(=O)-.

20

Compuesto 39

RMN (CDCl₃, 60 MHz) τ: 2,47-3,15 m, 4H, C₆H₄, 6,36 s, 6,36-
6,74 m ancho, 6,90 s ancho, 7,04 s,
11H, -CO₂CH₃, -(NCH₂)₂, -OH, -N-CH₃,
7,55-8,15 m ancho, 8,30-8,90 m ancho,
25 8,50 s, 15H, (CH₂)₆, -CH₃.

IR (cm⁻¹): 3500, -OH, 1660-1780, N-C(=O)-, CO₂Me,
N-C(=O)-, 1602, aromático.

30

1 Espectro de masas: Masa medida, 423,2198; masa calculada,
 M^+ , 423,2170.

Compuesto 40

5 RMN ($CDCl_3$, 60 MHz) τ : 6,12-6,58 m ancho, 6,30 s, 7H ($N-CH_2$)₂,
-CO₂CH₃, 6,91 s, 3H, -N-CH₃, 7,50-
8,90 m ancho, 8,70 s, 19H.

IR (cm^{-1}): 3500, -OH, 1760, $N-\overset{O}{\parallel}C$, 1680-1740, $N-\overset{O}{\parallel}C$,
CO₂Me.

10 Espectro de masas: Masa medida, 343,2097; masa calculada,
 M^+ 343,2107.

Compuesto 41

Análisis para $C_{20}H_{37}O_5N_3$:

Encontrado: C, 59,61; H, 9,57; N, 10,38 %

15 Calculado : C, 60,13; H, 9,33; N, 10,52 %

RMN (60 MHz, DMSO) τ : 6,2-6,7 m ancho, 4H, ($N-CH_2$)₂, 7,09 s,
3H, $N-CH_3$, 7,81 t ancho, 2H, CH_2CO_2H ,
8,2-9,4 m ancho, 9,93 s, 9,12 t ancho,
26H, $-(CH_2)_{10}-$, CH_3 , CH_2CH_3 .

20 IR (cm^{-1}): 2500-3500, OH, 1770, $N-\overset{O}{\parallel}C$, 1660-1760,
 $N-\overset{O}{\parallel}C$, $C=O$.

25 Espectro de masas: Masa medida, 399,2688; masa calculada
399,2734.

Compuesto 42

Análisis para $C_{20}H_{29}N_3O_5$:

Encontrado: C, 60,93; H, 7,62; N, 10,72 %

30 Calculado : C, 61,36; H, 7,47; N, 10,73 %.

1 RMN (60 MHz, CDCl₃) τ: 2,5-2,85 m ancho, 5H, -C₆H₅, 3,72 s
5 ancho, 2H, CO₂H, OH, 6,15-6,85 m ancho,
4H, (N-CH₂)₂, 7,05 s, 3H, N-CH₃,
7,50-8,15 m ancho, 8,44 s, 8,72 s ancho,
15H.

IR (cm⁻¹): 2500-3500, -OH, 1660-1780, N-C, C=O

10 Espectro de masas: Masa medida M⁺ 391,2116; masa calculada,
391,2107.

Compuesto 43

15 RMN (60 MHz, CDCl₃) τ: 3,92-4,92 m, 2H, CH=CH, 5,84 d, 2H,
J = 5 Hz, CH₂-CH=CH-, 6,26 m, 6,30 s,
5H, -N-CH₂, -CO₂CH₃, 6,91 s, 3H, N-CH₃,
7,55-8,82 m, 8,76 s, 9,06 m, 25H.

IR (cm⁻¹): 3600, OH, 1770, N-C, 1770-1750, N-C,
CO₂Me.

20 Espectro de masas: Masa medida (para M⁺ -C₆H₁₃), 326,1700;
masa calculada, 326,1716, no M⁺.

Compuesto 44

25 RMN (CDCl₃, 60 MHz) τ: 4,20-4,60 m ancho, 2H, CH=CH, 4,90 s
ancho, 2H, -CO₂H, -OH, 5,85 d ancho,
2H, N-CH₂, 6,10-6,45 m, 2H, N-CH₂,
6,91 s, 3H, N-CH₃, 7,50-9,20 m ancho,
8,77 s, 9,08 t ancho.

30 IR (cm⁻¹): 2600-3500, -OH, 1760, N-C, 1660-1750,
N-C, C=O.

1 Espectro de masas: Masa medida, 397,2573; masa calculada, 397,2577.

Compuesto 45

5 RMN (CDCl₃, 60 MHz) τ : 5,5-5,7 t ancho, 1H, $\underline{\text{CH}}-\text{N}$, 6,1-6,65 t ancho, 4H, $(-\text{NCH}_2)_2$, 6,35 s, 3H, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$, 7,55-7,85 m, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$, $\underline{\text{OH}}$, 7,85-9,0 m, 33H, $-(\text{CH}_2)_4$, $\text{C}_5\underline{\text{H}}_{10}-\text{CH}-\text{N}$, $(\text{CH}_2)_6$, $\underline{\text{CH}}_3$, 9,1 m, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_3$.

10

IR (cm⁻¹): 3500, OH, 1660-1780, $(\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C})_2$, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$.

Espectro de masas: Masa medida, M⁺ 481,3539; masa calculada, M⁺ 481,3516.

Compuesto 46

15 RMN (CDCl₃, 60 MHz) τ : 2,55-2,65 m, 5H, $\text{C}_6\underline{\text{H}}_5$, 6,05-6,5 t ancho, 4H, $(-\text{NCH}_2)_2$, 6,33 s, 3H, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$, 7,55-7,85 m, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$, $\underline{\text{OH}}$, 7,85-9,0 m, 23H, $-(\text{CH}_2)_4$, $\underline{\text{CH}}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{C}_5\underline{\text{H}}_{10}$, 9,1 m, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_3$.

20

IR (cm⁻¹): 3500, OH, 1680-1780, $(\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C})_2$, $\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$.

Espectro de masas: Masa medida, M⁺, 475,3027; masa calculada, M⁺ 475,3008.

25

Compuesto 47

Análisis para C₂₇H₄₃N₃O₅:

Encontrado: C, 65,96; H, 8,56; N, 8,26 %

Calculado : C, 66,23; H, 8,85; N, 8,58 %.

30

1

RMN (CDCl₃, 60 MHz) τ: 2,6-2,9 m, 4H, C₆H₄, 6,0-6,45 t ancho, 4H, -(NCH₂)₂, 6,35 s, 3H, CO₂CH₃, 7,5-7,8 m, 3H, CH₂CO₂CH₃, OH, 7,6 s, 3H, C₆H₄CH₃, 7,8-9,0 m, 23H, -(CH₂)₄,
5
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{C}_5\text{H}_{10} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
 9,1 m, 3H, CH₂CH₃.

IR (cm⁻¹): 3500, OH; 1680-1780, (N-C^O)₂, CO₂CH₃.

Espectro de masas: Masa medida, M⁺ 489,3237; masa calculada, M⁺, 489,3203.

10

Compuesto 48

RMN (CDCl₃, 60 MHz) τ: 2,6-2,9 m, 4H, C₆H₄, 4,1 s, 1H, CO₂H, 6,05-6,4 t ancho, 4H, -(NCH₂)₂, 7,65 s, 3H, C₆H₄CH₃, 7,65-7,8, 3H, CH₂CO₂CH₃, OH, 7,8-9,0 m, 23H, -(CH₂)₄,
15
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{C}_5\text{H}_{10} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
 9,1 m, 3H, CH₂CH₃.

IR (cm⁻¹): 3400, OH, CO₂H, 1680-1780, (N-C^O)₂, CO₂H.

20

Espectro de masas: Masa medida, M⁺ 475,3046; masa calculada, M⁺ 475,3046.

Compuesto 49

RMN (CDCl₃, 60 MHz) τ: 2,68 s ancho, 5H, -C₆H₅, 4,02-5,04 m ancho, 2H, CH=CH, 5,34 s ancho, 2H, CH₂Ph, 5,62-6,05 m ancho, 2H, N-CH₂, 6,18-6,44 m ancho, 6,35 s, 5H, N-CH₂, -CO₂CH₃, 7,50-9,30 m ancho, 8,82 s, 25H.

25

30

1
IR (cm⁻¹): 3550, -OH, 1660-1770, N-C(=O)-, CO₂Me, N-C(=O)-.
Espectro de masas: Masa medida, 487,3071; masa calculada,
M⁺ 487,3046.

5 RESULTADOS FARMACOLOGICOS

Actividad broncodilatadora

Se estudió la capacidad de los compuestos de inhibir la broncoconstricción inducida por 5-hidroxitriptamina o histamina en cobayas anestesiados con respiración artificial (Preparación Konzett-Rossler).

10 Los valores de la DE₅₀ (µg/kg, i.v.) para la inhibición de la broncoconstricción para diversas triazolidin-3,5-dionas, se encuentran en la Tabla VII.

TABLA VII

15

<u>Compuesto</u>	<u>DE₅₀, g/kg, i.v.</u>
29	2,6
31	37
32	0,74
33	2,6
43	1,9
21	3,4
24	4,0

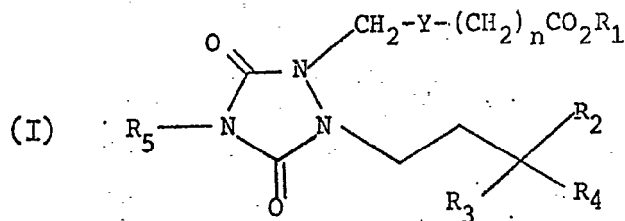
Actividad anti-agregadora de plaquetas

25 La 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-fenil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (21) induce la agregación inducida por el colágeno del plasma humano rico en plaquetas.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 1, 2, 4-triazolidin-3,5-dionas de fórmula (I):



donde

n es 1 a 5;

Y es -CH₂-CH₂ o -CH=CH-;

R₁ es hidrógeno o bien CO₂R₁ representa un grupo éster en el que el radical R₁ contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

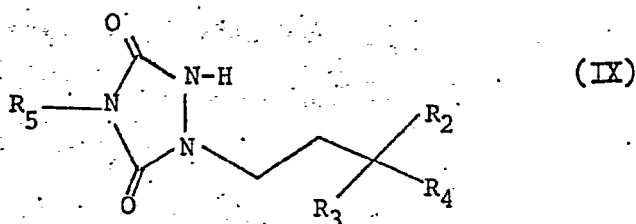
R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fenilo;

R₃ es hidroxilo o hidroxilo protegido;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₆), fenilo, fenil-alquilo(C₁₋₆), naftilo o naftil-alquilo(C₁₋₆), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, fenil-alcoxi(C₁₋₆) o nitro;

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₈, fenilo, fenil-alquilo(C₁₋₆) o fenil-cicloalquilo(C₃₋₆), donde cualquiera de los radicales fenilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro; o

1 R_2 y R_4 unidos junto con el átomo de carbono al que
están enlazados representan un grupo cicloalquilo
3 C_{5-8} ; o una sal del mismo; cuyo procedimiento consis-
te en: hacer reaccionar un compuesto de fórmula
5 (IX):



10 donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son los definidos en la fórmula (I),
con un compuesto de fórmula (X): $Z-CH_2-Y-(CH_2)_n CO_2R_1$, donde
15 Z es un buen grupo saliente e Y, n y R_1 son los definidos
en la fórmula (I).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde:

n es 1 a 5;

Y es $-CH_2-CH_2$ o $-CH=CH-$;

20 R_1 es hidrógeno o bien CO_2R_1 representa un grupo éster
donde el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de car-
bono;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo;

R_3 es hidroxilo o hidroxilo protegido;

25 R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloal-
quil(C_{5-8})-alquilo(C_{1-6}), fenilo, fenil-alquilo
(C_{1-6}), naftilo o naftil-alquilo(C_{1-6}), donde cual-
quiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar
30 sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluor-
metilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o nitro;

1 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil-alquilo
(C_{1-6}); o una sal del mismo.

5 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1
o 2, adaptado a la preparación de un compuesto donde n es
2, 3 o 4.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1,
2 o 3, adaptado a la preparación de un compuesto donde R_1
es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

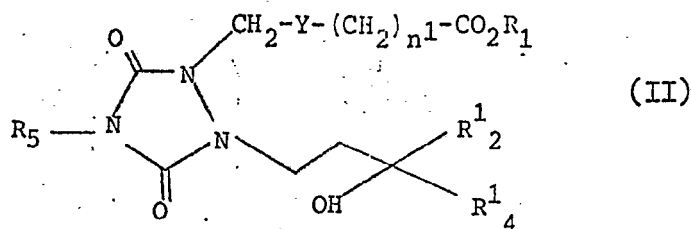
10 5. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 4, adaptado a la preparación de un com-
puesto donde R_2 es hidrógeno, metilo o etilo.

6. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 5, adaptado a la preparación de un com-
puesto donde R_3 es hidroxilo.

15 7. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 6, adaptado a la preparación de un com-
puesto donde R_4 es un grupo alquilo C_{4-9} .

20 8. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 7, adaptado a la preparación de un com-
puesto donde R_5 es un grupo alquilo C_{1-6} .

9. Un procedimiento según la reivindicación 1,
adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (II):



donde

30 Y, R_1 y R_5 son los definidos en la reivindicación 1;
 n^1 es 2, 3 o 4;

1 R_2^1 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo y
 R_4^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-9} ;
o una sal del mismo.

5 10. Un procedimiento según la reivindicación 1,
adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (II)
como el definido en la Reivindicación 9 pero donde R_5 es
hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil-alquilo(C_{1-6}).

10 11. Un procedimiento según las reivindicaciones 9
o 10, adaptado a la preparación de un compuesto donde R_5 es
alquilo C_{1-6} .

 12. Un procedimiento según la reivindicación 11,
adaptado a la preparación de un compuesto donde R_5 es meti-
lo.

15 13. Un procedimiento según las reivindicaciones 9,
10, 11 o 12, adaptado a la preparación de un compuesto don-
de n^1 es 3.

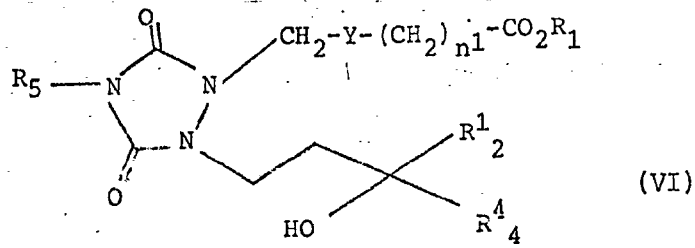
 14. Un procedimiento según la reivindicación 13,
adaptado a la preparación de un compuesto donde R_2^1 es hi-
drógeno o metilo.

20 15. Un procedimiento según la reivindicación 14,
adaptado a la preparación de un compuesto donde R_4^1 es
n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo.

25 16. Un procedimiento según la reivindicación 14,
adaptado a la preparación de un compuesto donde R_4^1 es
 $CH(CH_3)R_6^1$ y R_6^1 es n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

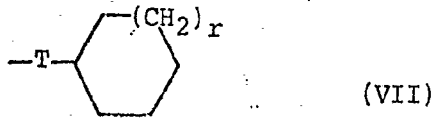
 17. Un procedimiento según la reivindicación 1,
adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI):

1



5

donde los grupos variables son los definidos en la reivindicación 9 y R^4_4 es un grupo de fórmula (VII):



10

donde T es un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} que puede ser de cadena lineal o estar ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo átomo de carbono o en átomos diferentes y r es 0 a 3.

15

18. Un procedimiento según la reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI) como el definido en la reivindicación 17 pero donde R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil-alquilo (C_{1-6}).

20

19. Un procedimiento según las reivindicaciones 17 o 18, adaptado a la preparación de un compuesto donde R_5 es alquilo C_{1-6} .

25

20. Un procedimiento según la reivindicación 19, adaptado a la preparación de un compuesto donde R_5 es metilo.

30

21. Un procedimiento según las reivindicaciones 17, 18, 19 o 20, adaptado a la preparación de un compuesto donde n^1 es 3.

22. Un procedimiento según la reivindicación 21, adaptado a la preparación de un compuesto donde R^1_2 es hidrógeno o metilo.

1

23. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, adaptado a la preparación de un compuesto donde r es 1.

5

24. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOLIN-3,6-DIONAS.

10


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

Madrid, 16 diciembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15



20

25

30