

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

**PATENTE DE INVENCION**

10 ES	11 NUMERO 466.205	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 20-1-78.	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
761.177-...	21 de Enero de 1.977	EE.UU.de A.
803.927	6 de Junio de 1.977	EE.UU.de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-SUSTITUIDO-TETRAHIDRO-1,2,4-TRIAZINAS

71 SOLICITANTE (S)

THE BOW CHEMICAL COMPANY,

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

P.O. Box 1967 Midland Michigan, 48640 EE.UU.de A.

72 INVENTOR (ES)

Albert Joseph Schuster, John Martin, David Mark Spatz y Paul James Widner.

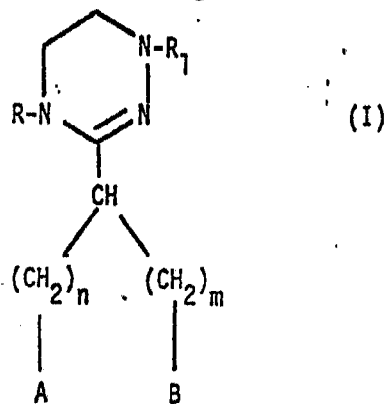
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO,

Esta invención se relaciona con un procedimiento general para preparar 3-sustituido-tetrahydro-1,2,4-triazinas, con propiedades farmacéuticas.

5 Según la presente invención, el procedimiento para la preparación de 3-sustituido-tetrahydro-1,2,4-triazinas comprende de hacer reaccionar un nitrilo con una 2-aminoetilhidrazina o 2-aminoetilhidrazina sustituida en presencia de una cantidad catalítica de una sal de metal de transición o azufre elemental. El proceso es particularmente útil para preparar una tetrahydro-  
10 triazina que tiene la fórmula general:



15 en la que m y n son independientemente cero ó 1, R es hidrógeno, metilo, o acetilo, R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo, A y B representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, naftilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, fenilo, fenilo sustituido. Los sustituyentes en los anillos fenilo anteriormente descritos pueden incluir casi cualquier grupo que no reaccione con hidrazina bajo la condiciones del proceso de reacción. Dichos  
20 sustituyentes incluyen halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, naftilo y piridilo. Tal y como aquí se utiliza, los términos alquilo y alcoxi inferior se refieren a un grupo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos 3-sustituido-tetrahydro-triazina obtenidos según la invención son 3-(1,2-diariletil)-1,4,5,6-

5 tetrahidro-1,2,4-triazinas sustituidas de fórmula I en donde m es  
cero, n es 1, R es hidrógeno, metilo o acetilo, R<sub>1</sub> es hidrógeno  
o metilo, A y B representan independientemente naftilo, 1,3-ben-  
zodioxol-5-ilo, fenilo o fenilo sustituido con una o dos mitades  
elegidas entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halo y naftilo  
con la condición de que A no puede ser fenilo cuando B es fenilo  
o naftilo. Estos nuevos compuestos han resultado poseer activi-  
dad antidepresiva y antiansiedad cuando se administran interna-  
mente a un mamífero. Tal y como se utiliza en la memoria y rei-  
10 vindicaciones, la frase "agente psicoactivo" se refiere a un  
compuesto que tiene tanto propiedades antiansiedad como antide-  
presivas.

La invención menciona también las sales farma-  
céticamente aceptables de las nuevas 3-(1,2-diariletil)-1,4,5,6-  
15 tetrahidro-1,2,4-triazinas de la invención tal y como se utiliza  
en la memoria y reivindicaciones, refiriéndose la frase "sales  
farmacéuticamente aceptables" a las sales de adición de ácido  
no tóxicas de los compuestos, cuyos aniones son relativamente  
innocuos a los animales a las dosis consistentes con una buena  
20 actividad psicoactiva, de modo que los efectos beneficiosos de  
la fase libre no son contrarrestados por los efectos secundarios  
atribuibles a los aniones. Sales farmacéuticamente aceptables  
adecuadas incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales co-  
mo clorhídrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos, tales como  
25 láctico, maleico, succínico, fumárico, glutárico, cítrico,  
málico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico y tartárico, y si-  
milares.

Un grupo preferido de nuevos compuestos de esta  
invención comprende aquellos compuestos de fórmula I en donde  
30 m es cero, n es 1, R y R<sub>1</sub> son hidrógeno, uno de los grupos A y

B representa fenilo sustituido y el otro representa fenilo o fenilo sustituido en donde los sustituyentes en los anillos fenilo se eligen entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En la patente USA N. 3.471.486 se describen varias 1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazinas sustituidas con propiedades antidepresivas. El compuesto 3-(1,2 difeniletíl)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina se ha descrito en la literatura como anti-  
10 depresivo, en particular en Journal of Medicinal Chemistry, 12, 257 (1.969). Este compuesto ha sido ensayado con respecto a la actividad antiansiedad habiéndose encontrado que esencialmente es inactivo.

15 En general, los compuestos se preparan haciendo reaccionar un hidro-haluro de éster imínico disuelto en ácido acético glacial, metanol o etanol, con una 2-aminoalquilhidrazina. Este método para preparar los compuestos es tedioso y proporciona pobres rendimientos que hace que el procedimiento global sea antieconómico a escala comercial.

20 Las 2-imidazolininas sustituidas de la técnica relacionada, han sido preparadas por ciclización de una diamina con un nitrilo en presencia de azufre elemental. Nippon Kagaku Zasshi 1968, 89 (9), 780 (Chem. Abs. 70:19983q.).

25 El nuevo procedimiento para preparar 3-sustituido-tetrahidro-1,2,4-triazina de acuerdo con esta invención, se puede representar como sigue:



disponibilidad, liberándose de la masa de reacción dejando solo trazas en el producto final.

5 Como anteriormente se ha indicado, se ha encontrado que el azufre es el catalizador preferido en la realización del proceso de esta invención. La reacción se efectúa generalmente a una temperatura de 70 a 100°C, con preferencia de 85 a 95°C . Pueden emplearse temperaturas menores pero la velocidad de reac-  
10 ción se disminuye. Las temperaturas superiores a unos 120°C causan la vaporización del complejo hidrazina/azufre de la mezcla de reacción y conduce a rendimientos menores y a la formación de impurezas.

Los diversos nitrilos intermediarios se preparan por procesos conocidos descritos en la literatura. Vease, por ejemplo, Synthesis 441-456, Agosto 1973; J.Org. 36, 2948 (1971) y  
15 Tetrahedron Letters No. 14, pp. 1509-1511 (1966). Igualmente, las 2-aminoetilhidrazinas se preparan según métodos encontrados en la literatura.

Los productos de tetrahidro-triazina obtenidos a través de la reacción descrita anteriormente, se pueden convertir fácilmente a las sales hidroháluro, si se desea, por acidifi-  
20 cación con un hidroháluro preseleccionado.

Los compuestos de fórmula I en la que R<sub>1</sub> es metilo y R es hidrógeno, metilo o acetilo se pueden obtener fácilmente también a partir de los correspondientes compuestos N-insustituidos a través de procesos comunes de metilación o acetilación.  
25

Según una modalidad de la invención, se ha llevado a cabo la producción de 3-(1,2-difeniletíl)-1,4,5,6-tetrahidro-  
1,2,4-triazina según estudios experimentales tanto a pequeña escala como a mayor escala de producción, resumiéndose a conti-  
30 nuación las síntesis de dicho producto.

El compuesto 3-(1,2-difeniletíl)-1,4,5,6-tetrahi-  
dro-1,2,4-triazina se prepara más convenientemente mediante una  
síntesis de dos etapas, constituyendo la segunda etapa el nuevo  
procedimiento objeto de esta invención. En la primera etapa,  
5 se obtiene el 2,3-difenilpropionitrilo intermedio mediante una  
reacción de catálisis de transferencia de fases que implica a  
cianuro de benzilo y cloruro de benzilo en presencia de hidróxi-  
do sódico acuoso. Las reacciones de este tipo general están bien  
documentadas en la literatura. En la segunda etapa, se ciclizan  
10 el 2,3-difenilpropionitrilo y la 2-aminoetilhidrazina en presen-  
cia de azufre, para dar la 3-(1,2-difeniletíl)-1,4,5,6-tetrahi-  
dro-1,2,4-triazina. La triazina se puede convertir fácilmente  
a la sal hidroháluro, si se desea, por acidificación con un hi-  
droháluro preseleccionado. Como anteriormente se ha indicado,  
15 los nuevos compuestos 3-diariletíl-tetrahidro-1,2,4-triazina  
sustituidos dotados de actividad antiangustia se preparan fácil-  
mente por el mismo proceso general descrito anteriormente.

Las propiedades antiangustia y antidepresivas de  
las nuevas 3-sustituido-diariletíl-tetrahidro-triazinas de esta  
20 invención se puede probar por medio de experimentos farmacológi-  
cos.

Los compuestos que exhiben propiedades antiangustia  
bloquean la subida, inducida por stress, de niveles de cor-  
ticosteroides de suero. Vease British Medical Journal, 1.971(2),  
25 p. 310-313. Los niveles de corticosteroides de ratas macho so-  
metidas a stress y pretratadas con 20 mg/Kg del compuesto ac-  
tivo, suministrado por inyección intraperitoneal, se comparan a  
los niveles de corticosteroides de ratas macho sometidas a stress  
y pretratadas con salina. Se recogen 3 ml de sangre por medio  
30 de una punción cardíaca después de la anestesia con metóxiflu-

5 rano. Después de coagular, la sangre se centrifuga para separar el suero para utilizarse en el análisis de corticosteroides. El análisis se efectúa añadiendo 5 ml de cloruro de metileno a 300  $\mu$ l de la muestra de suero y poniendo en torbellino la muestra durante 15-20 segundos. Las muestras se centrifugan luego a 41xg durante 5 minutos aproximadamente. La capa de lípidos se separa por aspiración y se transfiere en 3 ml de la fracción de cloruro de metileno a un tubo limpio. A esta muestra, se añaden 3 ml de reactivo de fluorescencia (25% de etanol y 75% de ácido sulfúrico concentrado) y se somete a torbellino durante 5 segundos. El desarrollo de fluorescencia se completa en 20 minutos, leyéndose en un fluorómetro Perkin-Elmer <sup>(R)</sup> modelo 204, con una longitud de onda del excitador de 470 m $\mu$  y una longitud de onda del analizador de 530 m $\mu$ . Este análisis mide el nivel libre de cortisol y corticosterona. Los valores de corticosteroide se calculan como sigue:

$$\text{Corticosteroide } (\mu\text{g}\%) = \frac{\text{fluorescencia de la muestra} - \text{fluorescencia del testigo}}{\text{fluorescencia del standard} - \text{fluorescencia del testigo}} \times 25 \mu\text{g}\%$$

20 Utilizando el procedimiento antes descrito, los compuestos de esta invención demuestran tener actividad anti-ansiedad. Los resultados se ofrecen en la Tabla II siguiente. Los valores por debajo del 100% son indicativos de la presencia de actividad.

25 El efecto antidepressivo se comprueba por medio del ensayo de ptosis con reserpina. Grupos de cuatro ratones se administran con 30 mg/Kg de los compuestos de 3-(1,2-diariletil)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina por inyección intraperitoneal por medio de un vehículo acuoso. Un grupo similar de ratones, que sirve como control, se inyecta solamente con el vehículo.

30 Después de 30 minutos, ambos grupos de ratones se inyectan sub-

5 cutáneamente con 2,5 mg/Kg de reserpina. La administración de re-  
 serpina a los ratones de control se traduce en un progreso clá-  
 sico de síntomas comenzando con una caída de los párpados (ptosis)  
 y culminando en una depresión generalizada con una actividad  
 10 motora espontánea disminuida y con una respuesta disminuida a  
 los estímulos auditivos y táctiles. Los animales inyectados con  
 el compuesto de triazina se clasifican después de 45 minutos en  
 la siguiente escala: sin ptosis = 0, ptosis parcial = 1, ptosis  
 completa = 2. La protección completa contra la ptosis inducida  
 por reserpina proporciona un valor de 0 ó 100%. En la Tabla I  
 se ofrece el porcentaje de protección para cada uno de los com-  
 puestos:

TABLA I

<u>Compuesto ejemplo No.</u>	<u>% Inhibición de ptosis inducida con reserpina</u>	<u>niveles corticoste- roides suero, µg %</u>
13	63	25
14	88	13
15	38	82
16	38	67
17	25	32
18	50	62
19	88	75
20	38	52
21	50	33
22	25	33
23	88	39
24	63	79
25	13	72
26	42	39
27	25	62
28	50	77
29	13	77
Salina, control	0	100

15 A partir de la Tabla I podrá apreciarse que los  
 compuestos de los ejemplos 13,14,21,22 y 26 son especialmente  
 activos como agentes anti ansiedad. Los otros compuestos mostra-  
 dos en la Tabla si bien son generalmente menos activos que los  
 compuestos de los ejemplos 13, 14, 21, 22 y 26, exhiben también

una actividad significativa como agentes antiansiedad. Además de las propiedades antiansiedad ya observadas, los siguientes compuestos resultaron ser también altamente activos como antidepresivos y como tales son especialmente preferidos como agentes psicoactivos, es decir agentes que tienen tanto propiedades antiansiedad como antidepresivas:

monohidrócloruro de 3-(2-(4-clorofenil)-1-feniletil)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina (Ejemplo 14);

monohidrocloruro de 3-(1-(4-metilfenil)-2-feniletil)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina (Ejemplo 16);

monohidrocloruro de 3-(2-(2,6-diclorofenil)-1-feniletil)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina (Ejemplo 23).

La presente invención ofrece también un método y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la ansiedad en un animal, especialmente un mamífero, mediante la administración interna al animal de una cantidad antiansiedad eficaz de uno o más de los nuevos compuestos de la invención. Tal y como aquí se utiliza, la frase "una cantidad antiansiedad efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto o compuestos que se administra al animal para aliviar la ansiedad del sistema nervioso central.

La cantidad antiansiedad eficaz depende de diversos factores conocidos tales como tamaño, tipo, edad y estado del animal a tratar, compuesto o compuestos particulares de la invención utilizados, vía y frecuencia de administración, grado de ansiedad implicado, momento en el cual se administra el compuesto con respecto a la presentación anterior y ulterior de alivios y líquidos, etc. La frase "cantidad psicoactiva eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto o compuestos que se administra a un animal para aliviar la depresión y ansiedad del sistema nervioso central. En la práctica de dicho método, uno o

más compuestos de la invención se administran internamente a un mamífero por una vía eficaz para introducir una cantidad antiansiedad efectiva del compuesto en la corriente sanguínea del mamífero. La administración se puede efectuar por vía parenteral, tal como mediante inyección intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, o por introducción en el tracto gastrointestinal por administración oral, por ejemplo, para introducir el compuesto en la sangre por vía del tracto gastrointestinal. Los compuestos son oralmente eficaces y en general tienen una relación superior de dosis tóxica a dosis eficaz cuando se administran oralmente, prefiriéndose esta vía.

En general, los compuestos activos se administran a una dosis de 0,2 a 40 mg/Kg aproximadamente de peso corporal, con preferencia de 0,5 a 5 mg/Kg aproximadamente. Pueden emplearse mayores dosis, por ejemplo, cuando el compuesto se administra oralmente en una forma de dosificación de acción retardada. En el caso de mamíferos que sufren ansiedad de sistema nervioso central, es decir que exhiben síntomas de ansiedad, la administración de la cantidad antiansiedad del compuesto se repite preferiblemente a intervalos predeterminados. En general es deseable administrar las dosis individuales en la cantidad antiansiedad más baja que proporciona la continuidad deseada consonante con el esquema de dosificación conveniente.

En la práctica del método de la invención, el ingrediente activo se incorpora preferiblemente en una composición que comprende un vehículo farmacéutico y de 0,001 a 95% en peso aproximadamente del compuesto. La frase "vehículo farmacéutico" se refiere a los excipientes farmacéuticos conocidos útiles en la formulación de composiciones farmacológicamente activas para la administración interna a animales y que prácticamente no son tó-

xicos y no se sensibilizan bajo las condiciones de utilización.

Vehículos farmacéuticos adecuados son los ya conocidos descritos en textos tales como Remington's Pharmaceutical Sciences, 13<sup>a</sup> Edición ., Martine (Ed,) Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1965). Las composiciones se pueden preparar por técnicas conocidas para la preparación de tabletas, cápsulas, sellos, comprimidos, elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones, polvos humectables y efervescentes, composiciones inyectables estériles, y pueden contener los excipientes adecuados conocidos como de utilidad en la preparación del tipo particular de composición deseada.

Las unidades de dosificación adaptadas para la administración oral, tales como tabletas, cápsulas, comprimidos, elixires, jarabes, y similares, son las preferidas y el compuesto activo se puede formular en una cápsula de acción retardada convencional o según una tableta.

Las composiciones preferidas incluyen soluciones inyectables estériles que contienen de 0,001 a 10% en peso aproximadamente del compuesto en un vehículo farmacéutico adecuado para inyección, tal como solución de salina isotónica, USP de inyección de Ringer's y USP de Ringer's lactado y similares.

Los siguientes ejemplos sirven para clarificar aún más la presente invención y para ilustrar ciertas modalidades preferidas de la misma; sin embargo, dichos ejemplos no han de ser considerados como limitativo del alcance de la invención.

Ejemplo I: Preparación de monohidrocloreuro de 3-(1,2-difeniletíl)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina.

Primera etapa: Un recipiente de reacción consistente en un matraz de fondo redondo, de 2 litros, acoplado con un agitador mecánico, termómetro, entrada de nitrógeno y condensador de reflu-

jo, se carga con 585 g (575 ml; 5 moles) de cianuro de bencilo, 250 ml de hidróxido de sódico al 50 % y 12,5 g (0,05 moles, 4,4 moles %) de cloruro de benciltrietilamonio. Mientras se mantiene la temperatura en unos 50°C en un baño de agua fría, se añaden lentamente gota a gota, 224,4 g (1,77 moles) de cloruro de bencilo, en un periodo de una hora aproximadamente. La masa de reacción se agita durante una hora más tras lo cual se añaden 400 ml de agua desionizada para disolver el cloruro sódico y causar la separación de las capas acuosa y orgánica. En esta etapa, y si se forma una emulsión, se añade cloruro de metileno. La capa orgánica se destila para separar el 2,3-difenilpropionitrilo de los otros reactantes e impurezas. La identidad del compuesto se confirma por análisis elemental y por los datos RMN, IR y de espectrofotometría de masa.

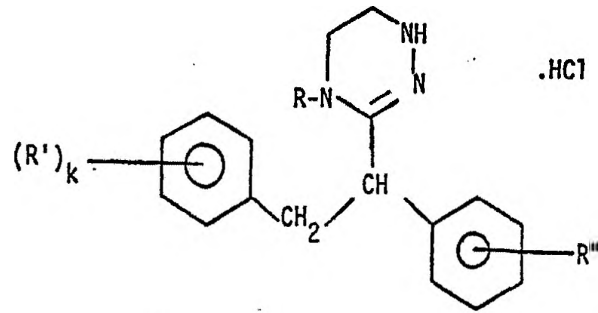
Segunda etapa: El nitrilo intermediario preparado en la primera etapa (35 g, 0,169 moles) se calienta bajo nitrógeno con 0,379 g (0,012 átomos-gramo, 7 moles %) de azufre, a unos 70°C en un matraz de fondo redondo de 100 ml, hasta que se disuelve el azufre (unas dos horas). El recipiente de reacción se carga con 25,4 g (0,338 moles, 2 equivalentes) de 2-aminoetilhidrazina. La temperatura se aumenta a unos 100°C y se mantiene en este valor durante 5 horas aproximadamente.

La masa de reacción se enfría a unos 50°C, tras lo cual se añaden 75 ml de tolueno seguido por extracción con 75 ml de agua. Se añaden 35 ml de alcohol absoluto y la mezcla se refluye mientras se burbujea cloruro de hidrógeno en el matraz.

El monohidrocloreto de 3-(1,2-difeniletil)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina cristalizado se filtra y se lava entonces con una mezcla de tolueno/etanol 90/10. El producto se seca in vacuo. Para confirmar la estructura se utiliza análisis

elemental, cristalografía de rayos X, RMN y espectrofotometría de masa.

5 Empleando el procedimiento general anteriormente indicado, se prepara un número de compuestos relacionados que tienen la estructura general:



en la que k es el entero 1 ó 2. Estos compuestos se muestran en la Tabla II

TABLA II

Compuesto ejemplo No.	R	R'	R''
2	CH <sub>3</sub>	H	H
3	H	H	4-OCH <sub>3</sub>
4	H	4-NO <sub>2</sub>	H
5	H	3,4-di OCH <sub>3</sub>	H
6	H	2-piridilo	H
7	H	4-piridilo	H
8	H	2-naftilo	2-naftilo
9	H	H	2-naftilo
10	H	H	1-naftilo
11	H	1-naftilo	H

10 Además de los compuestos anteriormente indicados, utilizando el proceso de la invención se preparan compuestos que no corresponden a la fórmula general de la Tabla II. Estos compuestos incluyen:

monohidrocloruro de 1,4,5,6-tetrahidro-3-(2-naftalenilmetil)-  
1,2,4-triazina y  
3-(2-(4-clorofenil)-1-((4-metilfenil)sulfonil)etil)-1,4,5,6-tetra-  
hidro-1,2,4-triazina.

5 EJEMPLO 12:

Empleando prácticamente el mismo procedimiento ante-  
rior, se obtienen dos lotes que contienen 25,5 Kg y 26,5 Kg de  
monohidrocloruro de 3-(1,2-difeniletíl)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-  
triazina. El rendimiento en bruto resulta ser de 65,1% y 70% res-  
pectivamente. Después de la recristalización en etanol, el ren-  
dimiento de producto purificado es de 42,5 % y 53,1 % respecti-  
vamente.

15 Se ha encontrado que el catalizador de azufre podría  
añadirse directamente al nitrilo fundido sin necesitarse el lar-  
go calentamiento para disolver el azufre en la segunda etapa de  
la reacción. De este modo, el tiempo global de reacción se redu-  
ce significativamente con respecto al tiempo del Ejemplo I an-  
terior.

20 EJEMPLO 13: Preparación de monohidrocloruro de 3-(2-(4-fluorfe-  
nil)-1-feniletíl)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina.

Una mezcla que contiene 5 gramos de 1-fenil-2-p-fluor-  
fenilpropionitrilo y 0,5 gramos de azufre elemental, se coloca  
en un matraz de fondo redondo, de 50 ml, equipado con condensa-  
dor, agitador magnético y mantenido bajo una atmósfera de nitró-  
geno. Se añade una cantidad mínima de 2-metoxietanol (5 ml) y la  
mezcla se calienta a 90°C durante 2 horas para disolver el azu-  
fre. A la solución caliente, se inyectan lentamente 3,3 gramos  
de 2-aminoetilhidrazina y la masa de reacción resultante, de co-  
lor azul verdoso, se calienta a 90°C durante 18 horas.

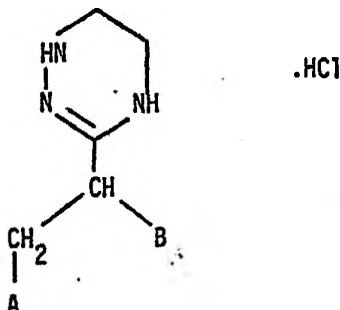
30 La masa de reacción se enfría por adición de 30 ml

de tolueno, se transfiere a un embudo de separación y se añaden 70 ml más de tolueno.

5 El tolueno se lava con agua y con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso seco por la solución de tolueno para dar, como precipitado, monohidrocloruro de 3-(2-(4-fluorfenil)-1-feniletíl)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazina. El producto en bruto se seca bajo vacío y se recristaliza en isopropanol. La sal resulta tener un punto de fusión de 220-222°C.

10' El análisis elemental muestra un contenido en carbono de 63,95%, en hidrógeno de 6,02% y en nitrógeno de 13,09% en comparación a los valores teóricos de carbono 63,84%, hidrógeno 5,79% y nitrógeno 13,14%.

15 Utilizando esencialmente el mismo procedimiento del ejemplo 13 anterior, se prepara un número de otras 3-(1,2-diariletíl)-1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazinas que tiene la fórmula general:



Los compuestos se describen en la siguiente TABLA III.

TABLA III

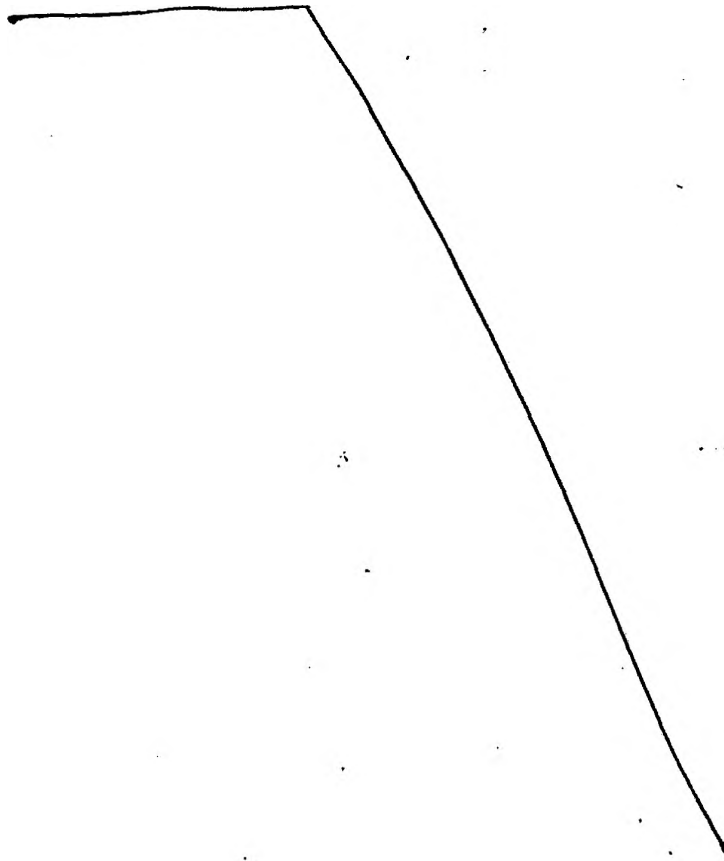
<u>Ejem</u> <u>plo</u> <u>No.</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>Punto de fusión</u> <u>° C</u>
14	p-clorofenilo	fenilo	212-213
15	p-fluorfenilo	p-metoxifenilo	145-147
16	fenilo	p-metilfenilo	217-219
17	m-metilfenilo	fenilo	184-186
18	p-metilfenilo	fenilo	141-143
19	m-clorofenilo	fenilo	144-146
20	fenilo	m-metilfenilo	177-178,5
21	fenilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	95- 98
22	3,4-dimetilfenilo	fenilo	211-213
23	2,6-diclorofenilo	fenilo	135-138
24	3,4-diclorofenilo	fenilo	224-225
25	1-naftilo	fenilo	248-249
26	2-naftilo	fenilo	219-220
27	m-fluorfenilo	fenilo	233-235

Además de los compuestos mostrados en la TABLA III, se preparan dos compuestos que tienen sustituyentes en el anillo triazina. Estos compuestos son:

5 EJEMPLO 28: monohidrocloruro de 3-(2-(4-clorofenil)-1-feniletil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-1,2,4-triazina.

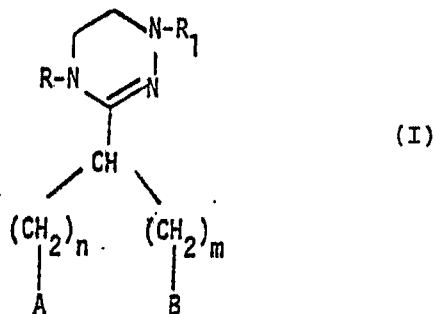
EJEMPLO 29: monohidrocloruro de 4-acetil-3-(1,2-difeniletil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-1,2,4-triazina.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

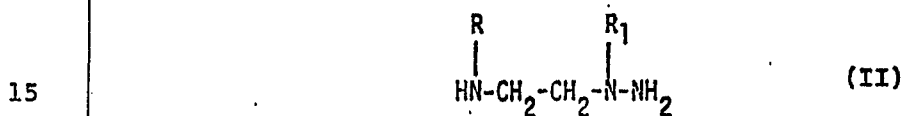


- REIVINDICACIONES -

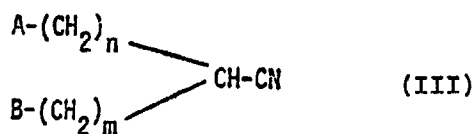
1.- Procedimiento para preparar 3-sustituido-tetra-hidro-1,2,4-triazinas, de fórmula general:



5 en la que m y n son independientemente cero o 1; R es hidrógeno metilo o acetilo; R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo; y A y B representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, naftilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, fenilo o fenilo sustituido, eligéndose los sustituyentes del anillo fenilo del grupo consistente en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro  
10 naftilo y pirídilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar una 2-aminoetil-hidrazina de fórmula:



en la que R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente, con un nitrilo de fórmula:



20 en la que m, n, A y B se definen como anteriormente, en presencia de una cantidad catalítica de una sal de metal de transi-

ción o de azufre elemental.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como nitrilo se hace reaccionar 2,3-difenil propionitrilo, preparado por reacción de cianuro de bencilo con cloruro de bencilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula II en la que R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente, con el compuesto de fórmula III en la que m es cero y n es 1 y A y B representan independientemente naftilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, fenilo o fenilo sustituido con una o más mitades elegidas entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halo y naftilo, con la condición de que A no puede ser fenilo cuando B es fenilo o naftilo; en presencia de la citada cantidad catalítica de sal de metal de transición o de azufre elemental; y, en el caso de obtener un compuesto de fórmula I en donde R es hidrógeno y R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo, dicho compuesto puede convertirse opcionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula I en donde R es metilo o acetilo y R<sub>1</sub> es metilo, mediante metilación o acetilación.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción entre la 2-aminoetilhidrazina y el nitrilo se efectúa a una temperatura comprendida entre 70 y 100°C.

5.- Procedimiento para preparar 3-sustituido-tetrahidro-1,2,4-triazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 7 MAR 1978

THE DOW CHEMICAL COMPANY.

J. DE GONZALEZ / J. DE GONZALEZ  
E. p. Firmado: J. DE GONZALEZ  
