

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo con lo que figura en la presente solicitud y en el contenido de la memoria adjunta.

19 ES

21	NUMERO
	467.170
22	FECHA DE PRESENTACION

10 A 1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
7183/77	21 de febrero de 1.977	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 11A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TETRAHIDRO-1,3,5-TRIAZINA-2,6-DIONAS.

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.

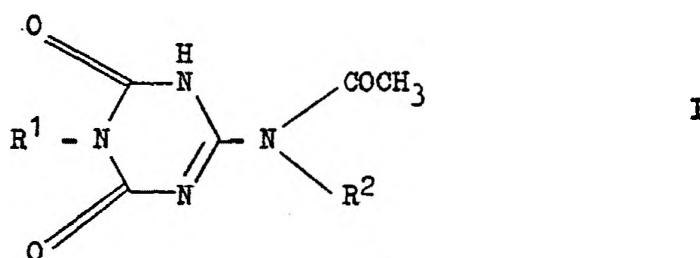
72 INVENTOR (ES)
EDWARD DOUGLAS BROWN, WALTER HEPWORTH y IAN TREVOR KAY.

73 TITULAR (ES)

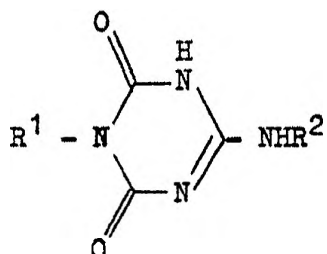
74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevos derivados de 4-(N-acetil)amino-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona, con propiedades analgésicas, y en ciertos casos antiinflamatorias y/o inhibidoras de síntesis de prostaglandina.

De acuerdo con el proceso de esta invención se proporcionan tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-dionas de la siguiente fórmula:



donde R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radical alquilo C_{1-4} portando un radical alcoxi C_{1-4} , un radical cicloalquilo C_{3-8} o alquenoilo C_{3-6} , o un radical alquilo C_{5-10} en donde el átomo de carbono de enlace α es secundario, un radical bencilo o 1-(fenil)etilo, ó un radical fenilo portando opcionalmente un sustituyente aromático seleccionado entre átomos de halógeno, radicales alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; o en donde R^1 es un radical n-propilo o etilo, y R^2 es un radical n-propilo; o en donde R^1 es un radical isopropilo y R^2 es un radical 3,3-dimetilbutilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; pero excluyendo aquellos compuestos de fórmula I en donde R^1 es un radical isopropilo o n-propilo y R^2 es un radical pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-3-ilo o ciclohexilo; caracterizado porque comprende acetilar un compuesto de fórmula:



II

5

en la que R¹ y R² se definen como anteriormente, por reacción con un agente acetilante elegido entre cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y anhídrido acético.

10

Se apreciará que, en función de la naturaleza de R¹ y R², algunos de los compuestos de fórmula I pueden poseer por lo menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Debe entenderse que esta especificación se refiere a esas formas racémicas y ópticamente activas de dichos compuestos que poseen las propiedades mencionadas más adelante, siendo un hecho sabido en el ramo en general como se preparan formas ópticamente activas mediante la resolución del correspondiente racemato o por síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, y cómo determinar sus propiedades farmacológicas mediante las pruebas estándar descritas más adelante.

15

20

Un valor particular para R¹ cuando es un radical alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ó isobutilo.

25

Un valor particular para R² cuando es un radical alquilo C₁₋₄ portando un radical alcoxi C₁₋₄ es, por ejemplo, un radical 2-metoxi- ó 2-etoxietilo; y cuando es un radical alquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, un radical alilo o 2-metilalilo.

30

Un valor particular para R² cuando es un radical cicloalquilo C₃₋₈ es, por ejemplo, un radical ciclopropilo, ci-

clobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o norbornilo; y cuando es un radical alquilo C_{5-10} en donde el átomo de carbono de enlace α es secundario, es, por ejemplo, un radical pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo o hep-4-ilo, de los cuales se prefiere especialmente el radical pent-3-ilo.

Un valor particular para un sustituyente aromático que pueda estar presente cuando R^2 es un radical fenilo es, por ejemplo:

un átomo de flúor, cloro o bromo, cuando es un sustituyente de halógeno;

un radical metilo, cuando es un sustituyente alquilo C_{1-4} ; y un radical metoxi, cuando es un sustituyente alcoxi C_{1-4} .

Valores específicos para R^2 cuando es un radical fenilo opcionalmente sustituido es, por ejemplo, un radical fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo y 3-metoxifenilo.

Es preferible que cuando R^1 y R^2 son ambos radicales alquilo, los radicales tomados conjuntamente tienen cuatro o más átomos de carbono.

Una sal de adición de base en particular, de un compuesto de la fórmula I es, por ejemplo, una sal alcalina o alcalinotérrica, tal como una sal de sodio, potasio, calcio o magnesio, una sal de aluminio, por ejemplo una di-sal de hidróxido de aluminio, una sal de cobre o un complejo con la misma, o una sal con una base orgánica que ofrezca un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo trietanolamina o bencilamina.

Sin embargo, los grupos específicos de compuestos nuevos de la invención que revisten especial interés comprenden los compuestos nuevos de la fórmula I en los cuales:

(a) R^1 es un radical alquilo C_{1-6} de cadena recta, por ejemplo un radical metilo, etilo o n-propilo, o R^1 es un ra

dical cicloalquilo C_{3-6} ; y R^2 es un radical alquilo C_{5-10} , en el cual el átomo de alfa-carbono que sirve de enlace es secundario;

5 (b) R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radical pent-2-ilo, o un radical alquilo C_{6-10} en el cual el átomo alfa-carbono que sirve de enlace es secundario, por ejemplo un radical hex-3-ilo o hep-4-ilo;

10 (c) R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radical alquilo C_{6-10} en el cual el átomo alfa-carbono que sirve de enlace es secundario;

(d) R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radical fenilo o fenilalquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente como se define precedentemente;

15 (e) R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radical cicloalquilo C_{3-8} ; y

(f) R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radical alquenilo C_{3-6} o un radical alquilo C_{1-4} portando un radical alcoxi C_{1-4} ;

20 y en cada grupo, junto con las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables del mismo; y sujetos a las exclusiones de significados anteriormente indicadas.

Los grupos preferidos de compuestos nuevos de la fórmula I comprenden los compuestos en los cuales:

25 (a) R^1 es un radical isopropilo o n-propilo; ó

(b) R^2 es un radical pent-3-ilo, hex-3-ilo o ciclohexilo;

30 y en cada grupo, el grupo restante de R^1 y R^2 tiene cualquiera de los valores anteriormente definidos; con las exclusiones indicadas; junto con las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los mismos.

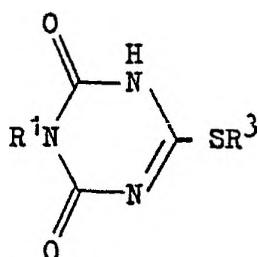
En los ejemplos que se ofrecen más adelante se describen nuevos compuestos específicos de fórmula I y, entre ellos, un compuesto especialmente preferido es 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclopropilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona; y las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un agente acetilante especialmente apropiado para el proceso de la invención es, por ejemplo, un haluro de acetilo tal como cloruro o bromuro de acetilo ó anhídrido acético.

El proceso puede efectuarse en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo un hidrocarburo tal como tolueno o xileno. Con preferencia, se utiliza un exceso de agente acetilante, y éste en sí puede actuar como diluyente o disolvente. En ambos casos la reacción se efectúa convenientemente a una temperatura entre 15° y 150°C y, preferentemente, a una temperatura elevada, por ejemplo, entre 80° y 150°C.

Se apreciará que cuando se emplea anhídrido acético como agente acetilante, también se forma ácido acético que se puede eliminar convenientemente por destilación.

Los materiales iniciales de fórmula II pueden obtenerse, como se describe en los ejemplos, haciendo reaccionar una amina de fórmula $R^2.NH_2$ con un derivado de 4-alkiltio-1,3,5-triazina de fórmula:



III

donde R^3 es un radical alquilo C_{1-4} , por ejemplo un radical me

tilo. La amina de la fórmula R^2-NH_2 se usa convenientemente en forma de su sal con un ácido alcanóico C_{1-4} , por ejemplo, en forma de su sal acetato, y la reacción se efectúa, de preferencia, a una temperatura entre 100° y $250^\circ C$. Puede emplearse un disolvente o diluyente apropiado tal como dimetilformamida.

Los compuestos 4-alciltilio de fórmula III pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos para la síntesis de 1,3,5-triazina-2,6-dionas análogas, por ejemplo como se describe en las patentes británicas Nos. 1.435.585 y 1.397.888.

Los compuestos de la fórmula I son moderadamente ácidos y reaccionan con bases débiles, tales como hidrogenocarbonatos alcalinos, para formar las sales alcalinas correspondientes.

Luego, cuando se necesita una sal básica de adición farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar un compuesto nuevo de la fórmula I con una base apropiada.

Las propiedades analgésicas de los compuestos de la fórmula I pueden demostrarse en una prueba estándar midiendo la inhibición de retorcijones en ratones inducidos por una inyección intraperitoneal de acetilcolina usando el procedimiento de Hackett y Buckett (European J. Pharmacology, 1975, 30 280). En general, los compuestos de la fórmula I muestran una actividad significativa en este ensayo con una dosis oral de 50 mg/kg o menos, sin efectos tóxicos manifiestos a la dosis activa, y los compuestos preferidos de la fórmula I, tal como 1-isopropil-4- $\left[\text{(N-acetil)-ciclopropilamino} \right]$ -tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona, muestran una actividad considerable a una dosis oral de 5 mg/kg o mucho menor.

Además de las propiedades analgésicas, algunos de

los compuestos de fórmula I poseen propiedades antiinflamatorias que pueden demostrarse mediante una o ambas de las siguientes pruebas estándar.

(a) Artritis inducida por un sinérgico en ratas, usando un procedimiento similar al descrito por B.B. Newbould (British Journal of Pharmacology, 1963, 21, 127);

(b) Edema inducido en ratas por carragenina, usando un procedimiento similar al descrito por C.A. Winter y otros (Proceedings of the Society of Experimental Biology, Nueva York, 1962, 111, 544).

En general, los compuestos de fórmula I que poseen propiedades antiinflamatorias demuestran actividad en una o ambas de las pruebas mencionadas a una dosis oral de 50 mg/kg o menos administrando una dosis diaria durante 14 días en la prueba (a), o como dosis única en la prueba (b), sin efectos tóxicos manifiestos a la dosis activa.

Los nuevos compuestos de fórmula I que poseen buenas propiedades antiinflamatorias son, por ejemplo, 1-etil-4-(N-acetil)-n-propilamino-, 1-n-propil-4-(N-acetil)-n-propilamino- y 1-isopropil-4-(N-acetil)bencilamino-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona.

Algunos compuestos de fórmula I también poseen la propiedad de inhibir la sintetasa prostaglandina enzimática. Esta propiedad puede demostrarse en una prueba estándar in vitro que consiste en usar sintetasa prostaglandina aislada de la vesícula seminal del carnero. Los compuestos de la fórmula I que inhiben la sintetasa prostaglandina generalmente lo hacen a una concentración in vitro de 10^{-3} M o menos. Un compuesto representativo de la fórmula I que inhibe la sintetasa prostaglandina enzimática es, por ejemplo, 1-isopropil-4-(N-acetil)-

-bencilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona.

Se sabe que inhibidores de la sintetasa prostaglandina, tales como la indometacina o el ácido flufenámico son clínicamente eficaces en el tratamiento de condiciones adversas asociadas con niveles anormalmente elevados de tejido en las prostaglandinas, por ejemplo dismenorrea o menorragia, y en el tratamiento de dolorosas enfermedades articulares inflamatorias tales como la artritis y la osteoartritis.

Cuando se usan para producir los efectos farmacológicos antes mencionados en animales de sangre caliente los compuestos de fórmula I pueden administrarse como sigue:

(a) Para producir efectos analgésicos, a una dosis oral diaria de 0,1 a 25 mg/kg (en seres humanos esto equivale a una dosis total diaria de, por ejemplo, 2,5 a 625 mg);

(b) Para producir efectos antiinflamatorios, a una dosis oral diaria de, por ejemplo, 1 a 50 mg/kg de un compuesto de la fórmula I que posea propiedades antiinflamatorias (en seres humanos esto equivale a una dosis total diaria de, por ejemplo, 25 a 1250 mg);

(c) Para inhibir sintetasa prostaglandina in vivo: a una dosis diaria de, por ejemplo, 1 a 50 mg/kg de un compuesto de fórmula I que posea la propiedad de inhibir sintetasa prostaglandina (en seres humanos esto equivale a una dosis total diaria de, por ejemplo, 25 a 1250 mg).

Los compuestos de fórmula I se administran convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas convencionales y como tales pueden usarse, por ejemplo, en el tratamiento de dolorosas enfermedades articulares inflamatorias tales como artritis y osteoartritis.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero

no son limitativos. En los casos en que se mencionan rendimientos, éstos no deberán interpretarse necesariamente como los máximos obtenibles.

Ejemplo 1

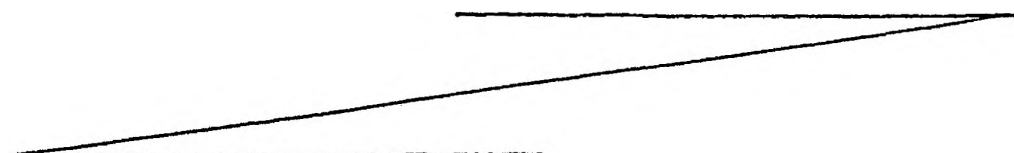
5 Se calentaron bajo reflujo en anhídrido acético (50 ml) durante 3 horas, 4,0 g de 1-isopropil-4-ciclopropilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona. Luego se eliminó el exceso de anhídrido acético al vacío y el residuo obtenido se trituró con n-hexano que contenía un poco de éter. El sólido marrón que se formó se separó y recristalizó a partir de una mezcla de tetracloruro de carbono y éter de petróleo (p.e. 60° - 80°C), dando 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclopropilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona; rendimiento 55 %, p.f. 118°C a 119°C.

15 El material inicial se obtuvo como sigue:

 Se calentaron juntos 1-isopropil-4-metiltiotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona (6,0 g) y acetato de ciclopropilamina (17,85 g) y se agitaron a 150°C durante 3 horas. Luego se enfrió la mezcla y se agregó agua (150 ml). Se recogió el sólido blanco formado, se lavó con agua y se deshidrató para obtener 1-isopropil-4-ciclopropilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona; p.f. 237°C a 239°C.

Ejemplo 2

25 En forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula I, en rendimientos del 60 % al 90 % mediante la acetilación de un compuesto de fórmula II con anhídrido acético:



Compuesto Nº	R ¹	R ²	P.f. (°C)
1	n-propilo	n-propilo	117-118
2	i-propilo	alilo	108-109
3	etilo	n-propilo	129-131
4	i-propilo	2-metilalilo	96-97
5	i-propilo	bencilo	152-153
6	i-propilo	fenilo	199-201
7	i-propilo	2-metoxietilo	77-78
8	i-propilo	3,3-dimetilbutilo	138-139

Los materiales iniciales necesarios de fórmula II se obtuvieron en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, haciendo reaccionar el compuesto apropiado 4-metiltio de fórmula III, donde R⁴ es un radical metilo, con un exceso de 8 a 10 mol de la amina apropiada como su acetato:

Intermedio Nº	R ¹	R ²	P.f. (°C)
1	n-propilo	n-propilo	249-250
2	i-propilo	alilo	182-183
3	etilo	n-propilo	248-250
4	i-propilo	2-metilalilo	181-182
5	i-propilo	bencilo	251-254
6	i-propilo	fenilo	272-274
7	i-propilo	2-metoxietilo	98-100
8	i-propilo	3,3-dimetilbutilo	216-218

Ejemplo 3

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula I donde R¹ es un radical isopropilo, en rendimientos del 40 % al 90 %, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un ex-

ceso de anhídrido acético:

Compuesto	R ²	P.f. (°C)
9	1-(fenil)etilo	jarabe [Nota (a)]
10	hep-4-ilo	jarabe [Nota (b)]
11	4-clorofenilo	248-250
12	4-metilfenilo	214-216

Notas: los jarabes analizados por cromatografía de capas finas eran homogéneos (SiO₂: ácido acético/acetato de etilo/tolueno 2:80:18 v/v) y tenían los siguientes espectros RMN característicos [determinados a 60 MHz en solución de CDCl₃ usando tetrametil silano (TMS) como estándar interno]:

- (a) delta (ppm): 1,4, 1,5 [doblete (d), 6 protones, (CH₃)₂CH]; 1,77, 1,99 [doblete (d), 3 protones, (CH₃CHPh)]; 2,0 [singulete (s), 3 protones, N.COCH₃]; 4,7-5,3 [multiplete (m) 1 protón (CH₃)₂CH]; 6,5-6,9 [cuartete (q), 1 protón, CH₃CHPh]; 7,26 [singulete (s), 5 protones aromáticos];
- (b) delta (ppm): 0,7-1,1 (t, 6 protones, CH₃CH₂CH₂CH-); 1,1-1,7 (m, 4 protones, CH₃CH₂CH₂CH); 1,42-1,53 [d, 6 protones, (CH₃)₂CH]; 1,77-2,35 (m, 4 protones, CH₃CH₂CH₂-CH); 2,47 (s, 3 protones, N.COCH₃); 4,05-4,60 (m, 1 protón, CH₃CH₂-CH₂CH); 4,73-5,40 [m, 1 protón, (CH₃)₂CH].

Los materiales iniciales necesarios de la fórmula II se obtuvieron en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, haciendo reaccionar 1-isopropil-4-metiltio-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona con un exceso de 1,5 a 2,0 mol de la amina apropiada como su acetato:

Intermediario	R ²	P.f. (°C)
9	1-(fenil)etilo	169-171
10	hep-4-ilo	jarabe [Nota (a)]
11	4-clorofenilo	248-250
12	4-metilfenilo	286-288

Nota (a): aislado como un jarabe que analizado por cromatografía de capa fina era homogéneo (SiO₂: ácido acético/acetato de etilo/tolueno; 2:35:63 v/v) y tenían los siguientes espectros RMN característicos [determinados a 60 MHz en solución de CDCl₃ usando TMS como estándar interno]:

(a) delta (ppm): 0,7-9,1 (t, 6 protones, CH₃CH₂CH₂CH); 1,1-1,9 (m, 8 protones, CH₃CH₂CH₂CH); 1,4-1,53 [d, 6 protones, (CH₃)₂CH]; 3,6-4,3 [m(ancho), 1 protón, CH₃CH₂CH₂CH]; 4,7-5,3 [m, 1 protón, (CH₃)₂CH].

Ejemplo 4

Se preparó una suspensión de 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclopropilaminotetrahydro-1,3,5-triazina-2,6-diona (10 mM) en una mezcla de agua (50 ml) y 1,2-dimetoxietano (10 ml). Luego se agregó hidrogenocarbonato de sodio (10 mM) en agua (50 ml) a la suspensión en agitación. Después de una hora a la temperatura ambiente se filtró la solución y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo sólido se trituró luego con un poco de 1,2-dimetoxietano para obtener una sal sódica de 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclopropilamino-tetrahydro-1,3,5-triazina-2,6-diona en un rendimiento esencialmente cuantitativo, en forma de sólido blanco, con microanálisis satisfactorio.

Ejemplo 5

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I,

en rendimientos de 30-75 %, por reacción del compuesto adecuado de fórmula I con un exceso de anhídrido acético:

5

Compuesto Nº	R ¹	R ²	P.f. (°C)
1	i-Pr	2,4-dimetilpent-3-ilo	124-126 (en éter)
2	i-Pr	<u>exo</u> -norborn-2-ilo	espuma (a)
3	i-Pr	non-5-ilo	69-70

10

Nota (a): aislado como una espuma no cristalina que es homogénea según análisis de cromatografía de capa fina (sistema como en la primera parte del ejemplo 3) y que tiene el siguiente espectro RMN característico (determinado a 100 MHz en solución de CDCl₃ usando TMS como estándar interno):

15

δ 1,50 [d, 6 protones, (CH₃)₂CH]; 2,22 (s, 3 protones, COCH₃); 2,30 + 2,42 (2s, 2 protones, norbornil C1- y C4-H); 4,0 (t, 1 protón, norbornil C2-endo-H); 5,0 [septuplete, 1 protón, (CH₃)₂CH]; 11,1 (amplio s, 1 protón, -NH-).

20

Los materiales de partida relevantes de fórmula II se obtienen de forma similar a la descrita en el ejemplo 1 por reacción de 1-isopropil- (o n-propil)-4-metiltiotetrahydro-1,3,5-triazina-2,6-diona con un exceso de la alquilamina adecuada como su acetato:

25

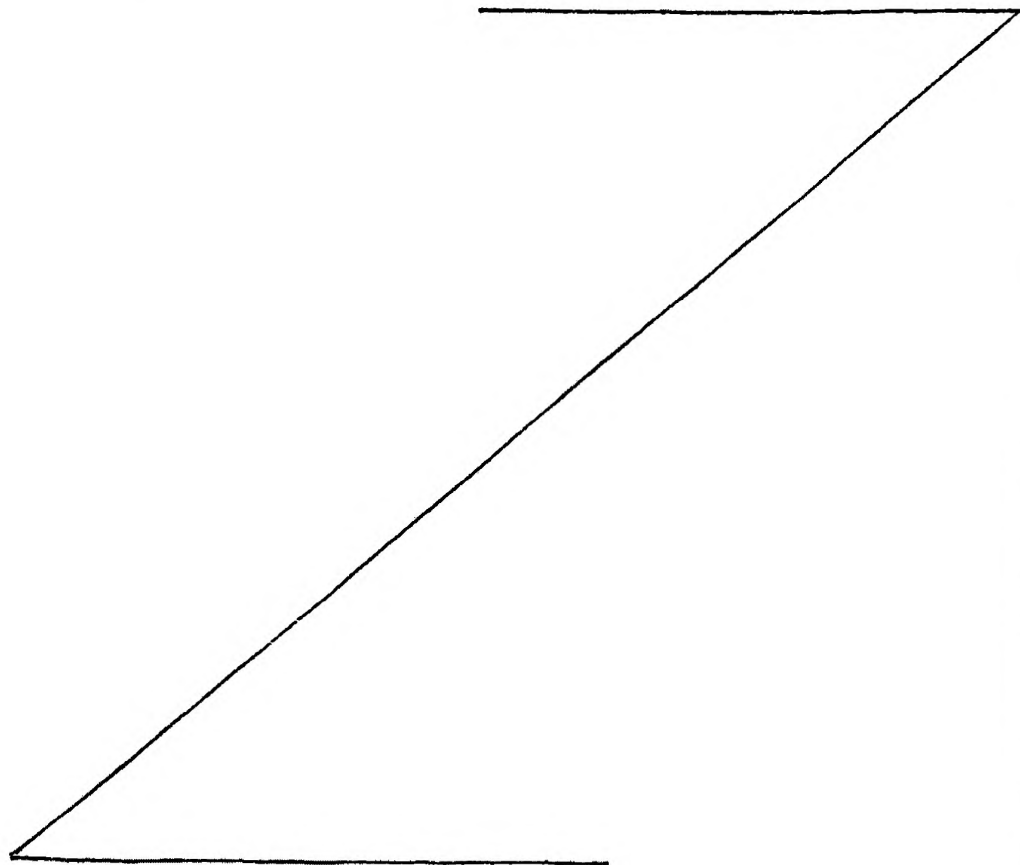
Intermedio Nº	R ¹	R ²	P.f. (°C)
1	i-Pr	2,4-dimetilpent-3-ilo	254-256
2	i-Pr	<u>exo</u> -norborn-2-ilo	295 (en etanol)
3	i-Pr	non-5-ilo	goma (a)

30

Nota (a): aislado como una goma no cristalina que es homogénea según el análisis de cromatografía de capa fina (sistema como en la segunda parte del ejemplo 3) y que tiene el siguiente espectro RMN característico (determinado en solución de CDCl_3 usando TMS como estándar interno):

60 MHz : δ 0,8 - 1,1 [amplio t, 6 protones, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}$];
1,2 - 1,7 [m, 12 protones, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}$; + d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$];
3,76, 4,27 [amplio m, 1 protón, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}$];
4,87 - 5,32 [septuplete, 1 protón, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$].

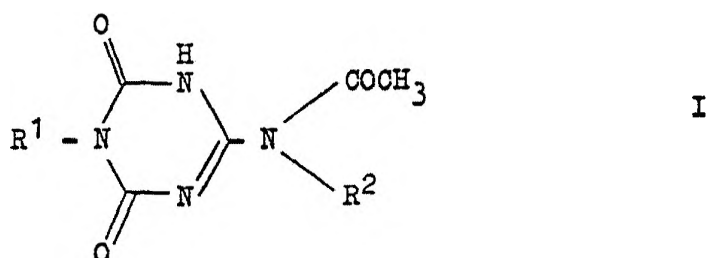
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-dionas, de fórmula:

5

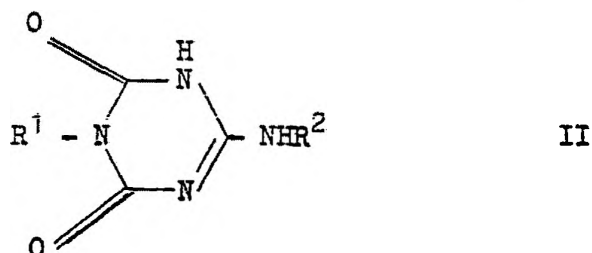


10 donde R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radical alquilo C_{1-4} portando un radical alcoxi C_{1-4} , un radical cicloalquilo C_{3-8} o alquenilo C_{3-6} , o un radical alquilo C_{5-10} en donde el átomo de carbono de enlace α es secundario, un radical bencilo o 1-(fenil)etilo, ó un radical fenilo portando opcionalmente un sustituyente aromático seleccionado entre átomos de

15 halógeno, radicales alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; o en donde R^1 es un radical n-propilo o etilo, y R^2 es un radical n-propilo; o en donde R^1 es un radical isopropilo y R^2 es un radical 3,3-dimetilbutilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los

20 mismos; pero excluyendo aquellos compuestos de fórmula I en donde R^1 es un radical isopropilo o n-propilo y R^2 es un radical pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-3-ilo o ciclohexilo; caracterizado porque comprende acetilar un compuesto de fórmula:

25



30

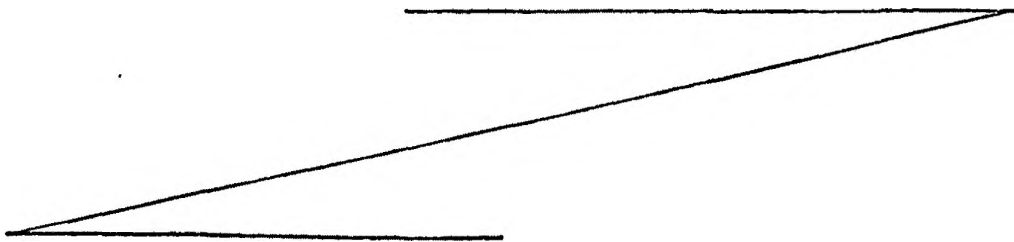
en la que R^1 y R^2 se definen como anteriormente, por reacción

con un agente acetilante elegido entre cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y anhídrido acético; tras lo cual cuando se requiere una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar el compuesto de fórmula I con una base adecuada.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula I en la que R¹ es un radical alquilo C₁₋₆ o un radical cicloalquilo C₃₋₆ y R² es un radical alquilo C₁₋₄ que porta un radical alcoxi C₁₋₄, un radical cicloalquilo C₃₋₆ o alqueno C₂₋₆, un radical bencilo o un radical fenilo portando opcionalmente un sustituyente elegido entre átomos de halógeno, radicales alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable del mismo; pero excluyendo los compuestos de fórmula I en la que R¹ es un radical isopropilo o n-propilo y R² es un radical cicloalquilo; se acetila un compuesto de fórmula II con el reactante y bajo las condiciones indicadas en la reivindicación 1.

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el agente acetilante es anhídrido acético y el proceso se efectúa en presencia de un diluyente o disolvente hidrocarbonado, a una temperatura de 80-150°C.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, caracterizado porque en el material de partida de fórmula II, R² es un radical pent-3-ilo.

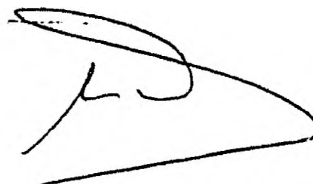


5a.- Procedimiento para preparar tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-dionas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas, escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid 28 DIC. 1977

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'I' followed by a smaller 'C' and a long horizontal stroke extending to the right.

5