

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.

| | | |
|---------|---------------------------------------|---------|
| (19) ES | (11) NUMERO 468.119 | (10) A1 |
| | (21) FECHA DE PRESENTACION 21-3-78 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|---|---|
| (30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 12598/77 47250/77 | (32) FECHA 25-3-1.977 14-11-1.977 | (33) PAIS Gran Bretaña Gran Bretaña |
|--|---|---|

| | | |
|--------------------------|--|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|--|--|

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZINAS.

(71) SOLICITANTE (S)
ALLEN & HANBURYS LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Three Colts Lane. Bethnal Green. London E2 6LA.- GRAN BRETAÑA

(72) INVENTOR (ES) David Hartley y Alexander William Oxford, ambos de nacionalidad británica, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

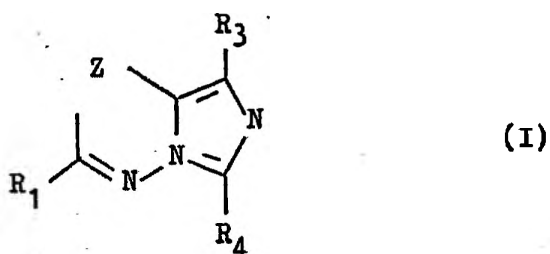
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a ciertos compuestos hetero-
cíclicos con actividad farmacológica y a procedimientos para
su preparación, así como a composiciones farmacéuticas que
los contienen y a su uso en el tratamiento médico.

5 Hemos hallado que ciertas imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina-
nas y sus derivados poseen actividad espasmolítica e inhibi-
dora de la adenosina-monofosfato (cAMP) fosfodiesterasa cí-
clica. Por lo tanto, son especialmente útiles como bronco-
dilatadores en el tratamiento de las enfermedades que implican
10 la constricción del músculo bronquial, por ejemplo asma
y bronquitis. Los compuestos también pueden ser útiles para
el tratamiento del edema pulmonar y del fallo cardíaco con-
gestivo y para la aplicación tópica, como en el tratamiento
de los trastornos cutáneos, por ejemplo psoriasis.

15 Por lo tanto, esta invención proporciona compuestos de
fórmula general I:



25 y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, donde

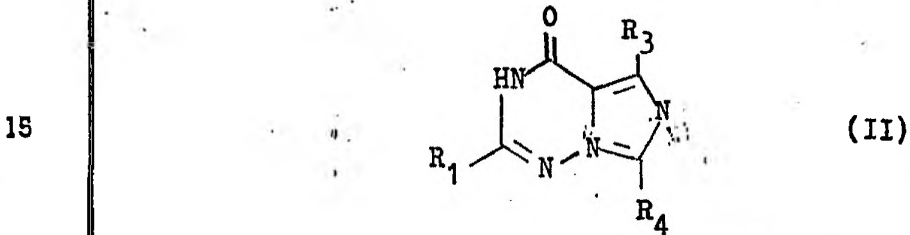
Z representa un grupo $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -NH-CH- \end{array}$ o $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -N=C- \end{array}$, donde R₂ repre-
senta un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de cade-
na lineal o ramificada; o

Z puede también representar un grupo $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -N=C- \end{array}$ y

30 R₁, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, represen-
tan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo

1 cicloalquilo, un grupo arilo que puede estar opcionalmen-
te sustituido con uno o más radicales hidroxilo, alcoxi o
halógeno o un grupo alquilo o alqueno lineal o ramifica-
do, cuyo grupo alquilo o alqueno puede estar sustitui-
do con un grupo arilo, grupo arilo que a su vez puede es-
tar sustituido opcionalmente con uno o más radicales hidro-
xi, alcoxi o halógeno.

10 Cuando Z representa el grupo $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{-N=C-} \end{array}$, el compuesto puede existir en su forma tautomérica como una lactama (II) y estas formas tautoméricas están dentro de los límites de la invención



20 El término alquilo se refiere preferiblemente a un grupo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en particular 1 a 4 átomos de carbono y el término alqueno se refiere a un grupo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y en particular 3 a 5. El término arilo preferiblemente indica fenilo. El término cicloalquilo significa preferiblemente un grupo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. El término alcoxi se refiere preferiblemente a un grupo de 1 a 4 átomos de carbono y el término halógeno se refiere preferiblemente a grupos fluor o cloro.

25 Los significados especialmente preferidos de los grupos R₁-R₄ son los siguientes:

30

1 R₁ es hidrógeno; alquilo, preferiblemente metilo, etilo o isopropilo; arilo, preferiblemente fenilo; o aralquilo, preferiblemente bencilo o fenetilo;

R₂ es hidrógeno o alquilo, preferiblemente metilo;

5 R₃ es alquilo, preferiblemente metilo; o arilo, preferiblemente fenilo y

R₄ es alquilo, preferiblemente metilo, propilo o isobutilo; o cicloalquilo, preferiblemente ciclopentilo.

10 Son compuestos especialmente preferidos los siguientes:

2,5-dimetil-7-(2-metilpropil)imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina-4(3H)-ona,

3,4-dihidro-2,5-dimetil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina y

15 3,4-dihidro-7-(2-metilpropil)-2,4,5-trimetilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina,

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

20 La actividad espasmolítica de los compuestos de la invención fue puesta de manifiesto por su capacidad en el preparado de tira traqueal aislada de cobaya de relajar el tono espontáneo e invertir la acción espasmogénica de la metacolina (R.F. Coburn y T. Tomita, Am. J. Physiol., 1973, 224, 1072-1080). En el cobaya anestesiado, los compuestos reducen la presión intratraqueal (G.W. Lynn-James, J. Pharm. Pharmac., 1969, 21, 379-386).

25 La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la cAMP-fosfodiesterasa fue puesta de manifiesto en una preparación enzimática de pulmón humano basándose en el método descrito por T.R. Russell, W.L. Terasaki y M.M. Appelman (1973), J. Biol. Chem. 248, 1334-1340.

30

1

5

10

15

20

25

30

R₂

Además, los compuestos donde Z es NH-CH- tienen la ventaja de que reducen selectivamente la presión intratraqueal sin aumentar el ritmo cardiaco en el cobaya anestesiado. También presentan un interesante perfil de acción ya que a bajas concentraciones producen un efecto espasmolítico resultante de los mayores niveles intracelulares de cAMP, pero este efecto no es debido ni a la estimulación de β -adrenorreceptores ni a la inhibición de la cAMP-fosfodiesterasa. La inhibición de la cAMP-fosfodiesterasa ocurre a concentraciones mucho más altas que las requeridas para producir una acción espasmolítica. Así, la relación de actividad espasmolítica a actividad inhibidora de la cAMP-fosfodiesterasa es alta.

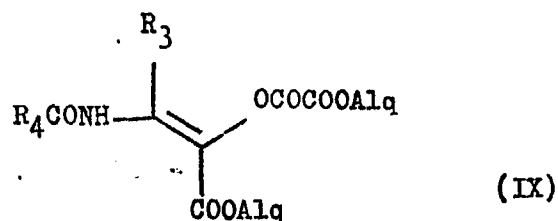
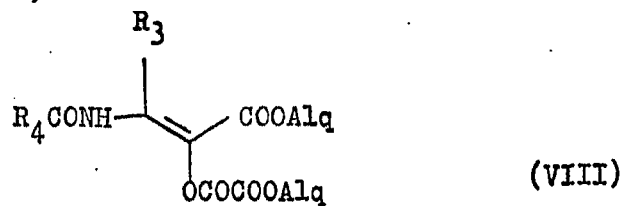
Los niveles intracelulares de cAMP se midieron utilizando el procedimiento descrito por B.L. Brown, J.D.M. Albano, R.P. Ekins y A.M. Schezi (Biochem. J. 1971, 121, 561-562).

Los compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente por métodos análogos a los descritos en las patentes británicas 1.400.999 y 1.457.873.

Así, un compuesto de la invención representado por la fórmula II puede ser preparado tratando un compuesto de fórmula III, donde R₁, R₃ y R₄ tienen los significados dados anteriormente, con un agente ciclodeshidratante adecuado capaz de N-desbencilación simultánea en las condiciones de la reacción, como oxiclорuro de fósforo, opcionalmente en presencia de un disolvente como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo dicloroetano. Alternativamente, el compuesto III puede convertirse en el compuesto IV por eliminación del grupo

1 te adecuado como etanol. La amidrazona (VII) se genera con-
venientemente in situ por tratamiento del correspondiente hi-
drocloruro de amidina con hidrazina. Alternativamente, la
5 triazinona (IV) puede prepararse por tratamiento del α -ceto-
éster (V) con un hidroyoduro de amidrazona apropiado, de nue-
vo adecuadamente en un disolvente como etanol. En otro proce-
dimiento alternativo, el α -cetoéster puede ser convertido
primero en el correspondiente cetoácido (VI) que se transfor-
ma después en la triazinona (IV). Esta nueva vía tiene la
10 ventaja de que implica menos etapas que las vías anteriormen-
te descritas.

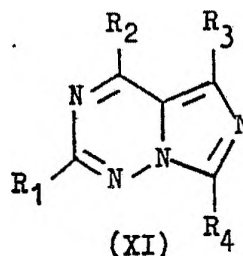
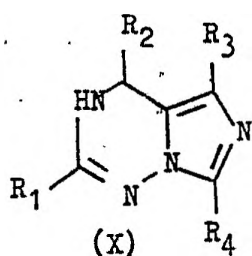
El cetoéster (V) puede ser preparado a partir de un
N-acilamino-ácido de fórmula $R_4\text{CONHCH}(R_3)\text{COOH}$. Este se hace
reaccionar con un cloruro de ácido adecuado, convenientemen-
15 te un cloruro de alquiloaliló, en presencia de una base ade-
cuada como piridina, 4-dimetilaminopiridina o picolina, en
las condiciones de la reacción de Dakin-West pero con aisla-
miento de los ésteres enólicos isoméricos intermedios de
fórmulas (VIII) y (IX):



1 Estos ésteres pueden ser hidrolizados después, por ejemplo con un ácido o base débiles para formar el α -cetoéster de fórmula (V).

5 Los compuestos de la invención representados por la fórmula (X) dada más adelante, donde R_2 es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reducción de los compuestos de fórmula (II). Son agentes reductores adecuados el diborano o los hidruros metálicos complejos como hidruro de litio y aluminio y dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico. La
10 reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, por ejemplo tetrahidrofurano, éter, dimetoxietano o diglima y si se desea calentando.

15 Los compuestos de la invención, representados por la fórmula (XI) dada a continuación, donde R_2 es un átomo de hidrógeno, pueden ser preparados por deshidrogenación del compuesto (X) donde R_2 representa hidrógeno. La deshidrogenación puede llevarse a cabo empleando un agente oxidante, por ejemplo ferricianuro potásico, o calentando con óxido de
20 paladio sobre carbón en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente inerte de alto punto de ebullición como p-cimeno o decalina.



30 Los compuestos de fórmula (X) donde R_2 representa un grupo alquilo pueden prepararse convenientemente por reacción de un compuesto de fórmula (XI) donde R_2 representa hidrógeno con un alquil-metal como alquil-litio o un reactivo

1 de Grignard, convenientemente en un disolvente como éter dietílico o tetrahidrofurano. La deshidrogenación de los compuestos (X) donde R_2 representa alquilo, empleando las condiciones antes citadas, da lugar al correspondiente compuesto (XI) donde R_2 es alquilo.

5 Los compuestos de la invención pueden formularse para uso en medicina humana y veterinaria con fines terapéuticos y profilácticos. Pueden utilizarse en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, en especial sales de adición de ácido, si se desea. Las sales preferidas son el hidrocloreuro, 10 sulfato, maleato, tartrato, etc. Estos compuestos pueden presentarse para uso en la forma convencional con ayuda de vehículos o excipientes y agentes de formulación necesarios. con o sin agentes medicinales suplementarios. Las composiciones pueden incluir preparados sólidos y líquidos para uso 15 oral, supositorios o inyecciones o formas adecuadas para la administración por inhalación. Las presentaciones orales convenientes se encuentran en forma de tabletas. Las inyecciones pueden formularse con ayuda de vehículos y agentes fisiológicamente aceptables como soluciones, suspensiones o como 20 productos secos para su reconstitución antes de su uso. Para administración por inhalación, los compuestos de la invención son dispensados convenientemente en forma de aerosol a partir de envases presurizados o de un nebulizador o como 25 cartucho del que puede inhalarse la composición pulverizada con ayuda de un dispositivo adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria puede ser determinada incluyendo una válvula que dispensa una cantidad dosificada. 30 Una dosis típica para el tratamiento del asma en el hombre es de 1 a 1200 mg, de acuerdo con la edad, peso y estado del

1 paciente y la vía de administración.

Los compuestos de la invención pueden ser formulados en combinación con compuestos que poseen actividad estimulante en los β -adrenorreceptores como salbutamol, isoprenalina, 5 clenbuterol, procaterol y terbutalina, etc. La provisión de composiciones terapéuticas que contienen como ingredientes activos un compuesto de la invención y un estimulante β -adrenorreceptor, en especial salbutamol, representa un aspecto importante de la invención.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los Ejemplos 1, 2 y 3 describen la producción de intermediarios e ilustran la nueva vía a que nos hemos referido aquí.

EJEMPLO 1

(i) 3-Isovaleramido-2-oxo-butilato de etilo

15 Se agregan gota a gota y agitando 212 g de cloruro de etiloxalilo a una solución de 136 g de isovalerilalanina y 186,5 g de piridina en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro, a una velocidad suficiente para iniciar el reflujo. La mezcla de reacción se agita y calienta a la temperatura de reflujo 20 durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se trata con 1000 ml de agua y se extrae cuatro veces con 400 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con 200 ml cada vez de agua y se secan (sulfato sódico anhidro). Por separación del disolvente se 25 obtiene un jarabe amarillo que se evapora dos veces con 200 ml cada vez de benceno para dar los ésteres enólicos isoméricos del compuesto del título.

30 Estos se disuelven en 400 ml de etanol absoluto y se calientan a reflujo en presencia de 70 g de bicarbonato sódico durante 3 horas. Después de enfriar, el bicarbonato sódico

1 dico se separa por filtración y el filtrado se evapora a va-
cío. El residuo resultante se recoge en 500 ml de acetato de
etilo y se lava cuatro veces con 100 ml de agua cada vez.
5 La fase de acetato de etilo seca (sulfato sódico anhidro)
se evapora a vacío para dar el α -cetoéster crudo en forma
de jarabe dorado, 147. g.

10 (ii) De forma similar se prepara el 3-ciclopentano-
carboxamido-2-oxobutirato de etilo en forma de aceite a par-
tir de 5,55 g de N-(ciclopentilcarbonil)alanina y el aceite
se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15 (iii) De forma similar se prepara 3-butiramido-2-oxo-
3-fenilpropionato de etilo (7,6 g) en forma de aceite, a par-
tir de 22,1 g de butiril- α -fenilglicina.

EJEMPLO 2

20 (i) 6-(1-Isovaleramidoetil)-3-(1-métiletil)-1,2,4-triazin-
5(4H)-ona

25 Se disuelven 4,5 g de hidrocloreuro de isobutirilami-
dina en 25 ml de etanol absoluto y la solución se enfría en
hielo. Se añaden gota a gota con agitación 1,84 g de hidrato
de hidrazina en 5 ml de etanol absoluto a lo largo de 25 mi-
nutos. Una vez completada la adición, se continúa agitando
a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade una
solución de 8,45 g de 3-isovaleramido-2-oxobutirato de eti-
lo en 20 ml de etanol absoluto y la mezcla se calienta a
30 50-60° durante 26 horas. La mezcla de reacción se concentra
a vacío, se tritura con acetato de etilo y la triazinona
cristalina resultante se recoge por filtración, se lava bien
con agua y se seca. La solución en acetato de etilo se con-
centra y se aplica a una columna de gel de sílice. Por elu-
ción con acetato de etilo conteniendo 2-5 % de etanol se

1 obtiene una nueva cantidad de la triazinona. El producto se
recristaliza en acetato de etilo, 1,72 g, p.f. 203-205°C.

(ii) De forma similar se prepara 3-bencil-6-(1-isovaleramidoetil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona, 10 g, p.f. 190-193°
5 (de etanol-acetato de etilo) a partir de hidrocloreuro de fenilacetamidina (29,5 g) y 3-isovaleramido-2-oxobutirato de etilo (42,1 g).

(iii) De forma similar se prepara 6-(1-ciclopentanocarboxamidoetil)-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona, 1,02 g,
10 p.f. 211-214°, (de acetato de etilo) a partir de hidrocloreuro de acetamidina (1,89 g) y 3-ciclopentanocarboxamido-2-oxobutirato de etilo.

(iv) De forma similar se prepara 6-(1-isovaleramidoetil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (12,0 g) [el hidrocloreuro funde a 167-169° (de etanol-acetato de etilo)], a partir de acetato de formamidina (41,75 g) y 3-isovaleramido-2-oxobutirato de etilo (127,4 g).
15

(v) De forma similar se prepara 6-(1-butiramidoetil)-3-etil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona, 15,4 g, p.f. 174-177° (de etanol), a partir de hidrocloreuro de propionamidina (48,8 g) y 3-butiramido-2-oxobutirato de etilo (96,8 g).
20

(vi) De forma similar se prepara 3-bencil-6-(1-butiramidoetil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona, 7,81 g, p.f. 175,5-177° (de etanol), a partir de hidrocloreuro de fenacetamidina (40,26 g) y 3-butiramido-2-oxobutirato de etilo (69,5 g).
25

(vii) De forma similar se prepara 6-(1-butiramidoetil)-3-(2-feniletil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona, 5,56 g, p.f. 201-201,5° (de etanol), a partir de hidrocloreuro de 3-fenilpropionamidina (12,27 g) y 3-butiramido-2-oxobutirato de etilo (25 g).
30

1 (viii) De forma similar se prepara 6-butiramidobencil-
3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,36 g), p.f. 210-212°
(de acetato de etilo), a partir de hidrocloreto de acetamida-
5 na (2,66 g) y 3-butiramido-2-oxo-3-fenilpropionato de etilo
(7,8 g).

EJEMPLO 3

(i) 6-(1-Butiramidoetil)-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona

10 Se calientan 6,63 g de hidroyoduro de acetamidrazona
con 7,01 g de 3-butiramido-2-oxobutirato de etilo en 40 ml
de etanol absoluto a 80°, durante 50 minutos. La solución
roja oscura se concentra a un aceite viscoso que se tritura
con acetato de etilo para dar 1,65 g de la triazinona como
sólido amarillo. El filtrado se concentra y se cromatografía
15 sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de
etilo/etanol (4:1) dan un segundo sólido (0,31 g). Los dos
sólidos se combinan y recristalizan en etanol para dar el
producto, p.f. 235-237,5°, 1,69 g.

20 (ii) De forma similar se prepara 6-(1-isovaleramido-
etil)-3-fenil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona, 6,2 g, p.f. 236-238°,
a partir de hidroyoduro de benzamidrazona (26,4 g) y 3-iso-
valeramido-2-oxobutirato de etilo (22,9 g).

EJEMPLO 4

25 (i) Hidrocloreto de 2-(1-metiletil)-5-metil-7-(2-metilpro-
pil)-imidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona

30 Se añaden con agitación 1,55 g de 6-(1-isovaleramido-
etil)-3-(1-metiletil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona a 15 g de áci-
do polifosfórico a 150°. Una vez completada la disolución del
derivado de triazinona añadido, la mezcla de reacción se man-
tiene a 150° con agitación ocasional durante 1 hora. Después
la mezcla de reacción enfriada se agrega sobre agua de hielo

1 y la solución se ajusta a pH 7,5 por adición de una solución
acuosa de bicarbonato sódico al 8 %. El producto precipitado
se recoge por filtración y se recristaliza en éter para dar
0,81 g del producto, p.f. 135-137°. Este se convierte en el
5 hidrocioruro, p.f. 208-211° (de etanol-acetato de etilo).

(ii) De forma similar se prepara 5-metil-2-fenil-7-(2-metilpropil)imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona, 0,4 g,
p.f. 253-255° (de acetato de etilo), a partir de 6-(1-isovaleramido)-etil-3-fenil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (0,7 g).

10 (iii) De forma similar se prepara 2-metil-5-fenil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona (0,26 g), p.f. 190-191° (de acetato de etilo), a partir de 6-butilamido-bencil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (0,70 g).

15 (iv) De forma similar se prepara 2-bencil-5-metil-7-(2-metilpropil)imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona (1,26 g), p.f. 164-165° (de acetato de etilo) (el hidrocioruro funde a 236,5-240° de etanol-acetato de etilo), a partir de 3-bencil-6-(1-isovaleramidoetil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (2,0 g).

20 (v) De forma similar se prepara 7-ciclopentil-2,5-dimetilimidazo[5,1-f]-triazin-4(3H)-ona, 0,4 g, p.f. 208-210° (de acetato de etilo) (el hidrocioruro funde a 272-274° de etanol), a partir de 6-(1-ciclopentanocarboxamidoetil)-3-metiltriazin-5(4H)-ona (0,7 g).

25 (vi) De forma similar se prepara 5-metil-7-(2-metilpropil)imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona, 0,12 g, p.f. 227-229° (de éter) (el hidrocioruro funde a 184-186° de etanol-acetato de etilo), a partir de 6-(1-isovaleramidoetil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (0,4 g).

30

1 (vii) De forma similar se prepara 2-etil-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona, 4,6 g, p.f. 215-217° (de acetato de etilo) (el hidrocloreuro funde a 212-213° de etanol-acetato de etilo), a partir de 6-(1-butiramidoetil)-3-etil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (11,9 g).

5 (viii) De forma similar se prepara 2-bencil-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona, 5,14 g, p.f. 156-157° (de acetato de etilo) (el hidrocloreuro tiene un punto de fusión de 247,5-249,5° de etanol-acetato de etilo), a partir de 2-bencil-6-(1-butiramidoetil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (6,45 g).

10 (ix) De forma similar se prepara 2-(2-feniletil)-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona, 8,78 g, p.f. 156-159,5° (de acetato de etilo) (el hidrocloreuro funde a 198,5-200,5° de etanol-acetato de etilo), a partir de 6-(1-butiramidoetil)-3-(2-feniletil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (13,22 g).

EJEMPLO 5

20 2,5-Dimetil-7-isobutilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona

(a) 6-(1-Isovaleramidoetil)-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona

25 Se añaden 78 ml (80 g, 100 %) de hidrato de hidrazina en 40 ml de etanol absoluto, con agitación y a lo largo de un periodo de 15 minutos, sobre una solución de 151 g de hidrocloreuro de acetamidina en 1200 ml de etanol absoluto, en-
30 friada a 5°. La mezcla se agita durante 10 minutos más, después se añade 3-isovaleramido-2-oxobutirato de etilo (preparado por hidrólisis de 535 g de los ésteres enólicos como en el Ejemplo 1 (i)) en 200 ml de etanol absoluto y se calienta a 70-80° con agitación durante 20 horas. Después de enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se separa el

1 cloruro amónico por filtración y el filtrado se concentra
y diluye con 250 ml de acetato de etilo para precipitar
5 94,0 g de la triazinona. Dejando en reposo el filtrado se de-
posita una segunda masa sólida (6,7 g). Mediante dos recris-
talizaciones de etanol se obtiene una muestra que funde a
224-226°.

(b) 2,5-Dimetil-7-isobutilimidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-
ona

10 Se añaden poco a poco y agitando 91,6 g de 6-(1-isova-
leramidoetil)-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona a 800 g de
ácido polifosfórico calentados a 150°. La totalidad del só-
lido se disuelve en unos 15 minutos y después la mezcla se
enfria a 100° y se vierte sobre 3 litros de agua de hielo.
15 La solución se lleva a pH 7 por adición de carbonato sódico
y la imidazotriazinona precipita y se recoge. El filtrado se
extrae con 3 litros de acetato de etilo para dar una segun-
da masa sólida que se combina con la primera y se recrista-
liza en acetato de etilo para dar agujas blancas, p.f. 186-
188°, 53,1 g.

20 El hidrocloreuro funde a 227-229° de acetato de etilo
etanol.

EJEMPLO 6

2,5-Dimetil-7-propilimidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona

25 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de
1,47 g de 6-(1-butiramido)etil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-
ona y 5 ml de oxicloloruro de fósforo en 40 ml de 1,2-dicloro-
etano. El disolvente se separa a vacío y al residuo se añaden
50 ml de carbonato sódico 2 N y 30 ml de acetato de etilo
30 y la mezcla se agita fuertemente hasta que se ha disuel-
to todo el sólido. Se separa la capa orgánica y la solución

1 acuosa se extrae de nuevo con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Después los extractos se combinan y se secan. Por separación del disolvente se obtienen 1,30 g de la imidazotriazinona en forma de sólido blanquecino. Por recristalización en acetato de etilo se obtiene una muestra con un punto de fusión de 229,5-234°, 1,03 g.

EJEMPLO 7

(i) 2,5,7-Trimetilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona

(a) Ester etílico del ácido 2,5-dihidro-3,α-dimetil-5-oxo-1,2,4-triazin-6-acético

10 Se añaden gota a gota 78 ml de hidrato de hidrazina (100 %) y agitando a una solución de 151 g de hidrocloreuro de acetamidina en 1,2 litros de etanol absoluto, manteniendo la temperatura entre 0 y -2°. La adición es completa al
15 cabo de 15 minutos. La mezcla se agita durante 15 minutos más y después se retira el baño de refrigeración. Se añaden 322,5 g de oxalopropionato de dietilo y la temperatura asciende a 30°. La mezcla se calienta a esta temperatura durante 30 minutos y después a 80° durante 5,5 horas. La solución de color amarillo oscuro se enfría, se filtra para
20 separar el cloruro amónico y se concentra a un aceite. Este se recoge en 1 litro de agua fría y el sólido amarillo que se separa se aísla por filtración y se desprecia. El filtrado se extrae con ciclohexano para separar el oxalopropionato de dietilo inalterado y después siete veces con 200 ml cada
25 vez de acetato de etilo y continuamente durante 46 horas para dar un aceite que, por trituración con éter, da 118,4 g de la triazinona en forma de sólido amarillo pálido, p.f. 127,5-129° (de acetato de etilo-ciclohexano).

1 (b) Ester etílico del ácido 2-bencil-2,5-dihidro-3,α-dimetil-
5 5-oxo-1,2,4-triazin-6-acético

Se agita una mezcla de 4,0 g de cloruro de bencilo, 4,73 g de yoduro sódico, 6,3 g de éster etílico del ácido 2,5-dihidro-3,α-dimetil-5-oxo-1,2,4-triazin-6-acético y 4,34 g de carbonato potásico anhidro finamente pulverizado en 300 ml de etilmetilcetona y se calienta a reflujo durante 2 horas y 20 minutos. Se filtra la solución para separar la materia inorgánica y se concentra a un aceite. Este se recoge en 400 ml de acetato de etilo y la solución se lava dos veces con 100 ml de agua cada vez y se seca. Separando el disolvente se obtiene un aceite que solidifica al triturar con éter y ciclohexano. Por recristalización en acetato de etilo-éter se obtiene la triazinona bencilada como prismas, 4,74 g, p.f. 94,5-98°.

15 (c) Hidrazida del ácido 2-bencil-2,5-dihidro-3,α-dimetil-5-
20 oxo-1,2,4-triazin-6-acético

Se recogen 60,0 g de éster etílico del ácido 2-bencil-2,5-dihidro-3,α-dimetil-5-oxo-1,2,4-triazin-6-acético en 600 ml de metanol y la solución, enfriada en hielo, se trata con 200 ml de hidrato de hidrazina, agregados gota a gota y agitando a lo largo de 10 minutos. La solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentra a una masa cristalina amarilla. Por destilación azeotrópica con tolueno se separan las trazas residuales de hidrazina. Por recristalización en isopropanol se obtiene la hidrazida en forma de agujas, 19,79 g, p.f. 171-174°.

25 (d) 6-(1-Aminometil)-2-bencil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-
30 ona

Se añaden 1,29 g de nitrito sódico en 25 ml de agua

1 a una solución agitada de 5,0 g de hidrazida de ácido 2-bencil-2,5-dihidro-3,α-dimetil-5-oxo-1,2,4-triazin-6-acético en
3,3 ml de ácido clorhídrico concentrado y 75 ml de agua, man-
5 teniendo la temperatura entre -1 y -2°. La azida se separa
como sólido blanco que rápidamente se convierte en una goma
espesa. Se añaden 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y
la mezcla se lleva a 65° a lo largo de 30 minutos y se man-
tiene a esa temperatura durante 2 horas. Durante este perio-
do la goma se disuelve gradualmente para formar una solu-
10 ción de color amarillo pálido. Esta se enfría y se lleva a
pH 8 por adición de bicarbonato sódico. Se separa el agua
por evaporación rotatoria y el sólido residual se extrae
seis veces con 100 ml de isopropanol a ebullición. El ex-
tracto se filtra y se concentra para dar la amina en forma
15 de una goma (4,37 g) que no cristaliza.

(e) (i) 6-(1-Acetamidoetil)-2-bencil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona

Se añaden 80 ml de dioxano seco a 4,34 g de 6-(1-amino-
20 metil)-2-bencil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona y la sus-
pensión turbia agitada a la temperatura ambiente se trata
con 1,9 ml de anhídrido acético. La mezcla se agita durante
2 horas y después se concentra a un sólido pardo. Por recris-
talización de etanol-éter se obtienen 3,1 g de la acetamida,
p.f. 196-203°.

25 (ii) De forma similar se prepara 2-bencil-6-(1-butira-
midoetil)-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona, 6,55 g, p.f.
168-169° (de acetato de etilo) por acilación de 6-(1-amino-
metil)-2-bencil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (8,66 g) con
30 anhídrido butírico.

1 (f) (i) 2,5,7-Trimetilimidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona

Se añaden 5 ml de oxocloruro de fósforo a una solución turbia de 1,5 g de 6-(1-acetamidoetil)-2-bencil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona en 25 ml de 1,2-dicloroetano.

5 Se produce una ligera reacción exotérmica, la solución oscurece y se separa una goma amarilla oscura. La mezcla se calienta a ebullición durante 10 minutos y después se refluye durante 10 minutos. Durante este periodo la goma se disuelve para formar una solución amarilla oscura que se enfría
10 y se vierte en 50 ml de agua de hielo. La capa acuosa se gasifica con bicarbonato sódico y la mezcla se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo y ocho veces con 50 ml del mismo disolvente. Los extractos se secan y por separación del disolvente se obtiene la imidazotriazinona en forma
15 de sólido de color ante, 0,57 g, p.f. 322-323° (de etanol).

(ii) De forma similar se prepara la 2,5-dimetil-7-propilimidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona, 0,43 g, p.f. 232-236° (de acetato de etilo), a partir de 2-bencil-6-(1-butiramidoetil)-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,5 g).

20

EJEMPLO 8

(i) Maleato de 3,4-dihidro-2,5-dimetil-7-isobutilimidazo-
[5,1-f]-1,2,4-triazina

Se añaden poco a poco y agitando 2,3 g de hidruro de litio y aluminio sobre 200 ml de tetrahidrofurano anhidro
25 bajo nitrógeno. Se agrega gota a gota una solución de 5,0 g de 2,5-dimetil-7-isobutilimidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se agita y se calienta suavemente a reflujo durante 16 horas.

30

Después de enfriar a la temperatura ambiente, se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio mediante su-

1 cesivas adiciones de 2,3 ml de agua, 2,3 ml de solución de hidróxido sódico al 15 % y finalmente 6,9 ml de agua.

5 La suspensión resultante se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a presión reducida a un aceite que cristaliza al permanecer en reposo. Los cristales blancos se filtran, se recrystalizan de acetato de etilo y se secan a vacío para dar 3,9 g, p.f. 165-168°.

10 Esta base se disuelve en una mezcla de éter seco/acetato de etilo/trazas de etanol (alrededor de 50 ml de volumen total) y se agrega a una solución ligeramente caliente de 1,2 g de ácido maleico en 50 ml de éter seco/acetato de etilo. La suspensión formada se concentra a unos 70 ml y se enfría a la temperatura ambiente. Los cristales blancos se separan por filtración y se recrystalizan de isopropanol/éter seco para dar 2,0 g, p.f. 145-148°.

15 (ii) De forma similar se prepara 3,4-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina, 0,22 g, p.f. 146,5-149° (de éter), a partir de 5-metil-7-(2-metilpropil)imidazo[5,1-f]-triazin-4(3H)-ona (1,3 g) en 1,2-dimetoxietano.

20 (iii) De forma similar se prepara 3,4-dihidro-2-etil-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina, 1,03 g, p.f. 115-117° (de acetato de etilo) (el hidrocloreuro funde a 234-235° de etanol-acetato de etilo), a partir de 2-etil-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona (3,49 g) en 1,2-dimetoxietano.

25 (iv) De forma similar se prepara 3,4-dihidro-5-metil-2-(2-feniletíl)-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina, 1,81 g, p.f. 115-116,5° (de éter) (el hidrocloreuro funde a 171-171,5° de etanol-acetato de etilo), a partir de

1 5-metil-2-(2-feniletíl)-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona (2,0 g) en 1,2-dimetoxietano.

5 (v) De forma similar se prepara 3,4-dihidro-2,5,7-trimetilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina, 0,89 g, p.f. 250-252° (de acetato de etilo) (el maleato funde a 178-180° de etanol-acetato de etilo), a partir de 2,5,7-trimetilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona (1,07 g) en 1,2-dimetoxietano.

EJEMPLO 9

10 (i) Maleato de 2,5-dimetil-7-(2-metilpropil)imidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina

15 Se calientan a reflujo 1,5 g de 3,4-dihidro-2,5-dimetil-7-isobutilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina en 100 ml de p-cimeno con 2,85 g de óxido de paladio al 10 % en carbón, durante 4 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla a través de tierra de diatomeas y el catalizador se lava con acetato de etilo. El filtrado y las aguas de lavado se extraen cinco veces con 75 ml cada vez de ácido clorhídrico 2 N y el extracto se lava tres veces con 20 75 ml de acetato de etilo y se basifica con carbonato sódico sólido. La capa oleosa que se separa se extrae tres veces con 75 ml de acetato de etilo y se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente se obtiene un aceite naranja (1,8 g). Este material se absorbe sobre 29 g de gel de sílice y se eluye con acetato de etilo para dar 25 1,0 g del producto en forma de goma.

30 Este material se recoge en 20 ml de éter anhidro y se agrega gota a gota y agitando a una solución de 0,7 g de ácido maleico en 50 ml de éter anhidro. El aceite naranja que se separa cristaliza lentamente. Mediante dos recrista-

1 lizaciones de éter seco/acetato de etilo se obtiene el ma-
leato del monohidrato (0,68 g), p.f. 100-103°.

(ii) De forma similar se prepara 2-bencil-5-metil-7-
5 (2-metilpropil)imidazo [5,1-f]-1,2,4-triazina, 0,2 g, p.f.
72,5-74° (sublima), a partir de 2-bencil-3,4-dihidro-5-me-
til-7-(2-metilpropil)imidazo [5,1-f]-1,2,4-triazina (0,95 g).

(iii) De forma similar se prepara 5-metil-7-(2-metil-
10 propil)-2-(1-metiletil)imidazo [5,1-f]-1,2,4-triazina en for-
ma de aceite, 0,68 g (el hidrocloreuro funde a 144-146° con
descomposición, de etanol-acetato de etilo), a partir de
3,4-dihidro-5-metil-2-(1-metiletil)-7-(2-metilpropil)imida-
zo [5,1-f]-1,2,4-triazina (1,5 g).

EJEMPLO 10

15 Hidrocloreuro de 3,4-dihidro-2,5-dimetil-7-propilimidazo-
[5,1-f]1,2,4-triazina

(a) 3-Butiramido-2-oxobutirato de etilo

20 Se añaden gota a gota y agitando 409,5 g de cloruro
de etiloxalilo a una solución de 238,5 g de butirilalanina,
355,5 g de piridina anhidra y 6 g de 4-dimetilaminopiridina
en 1 litro de tetrahydrofurano anhidro, a una velocidad su-
ficiente para iniciar el reflujo. La mezcla se calienta pa-
ra mantener un suave reflujo durante hora y media, después
se enfría, se diluye con 1 litro de agua y se extrae tres ve-
25 ces con 500 ml cada vez de acetato de etilo. El extracto se
lava dos veces con 250 ml de agua y se seca (sulfato sódico
anhidro). Por separación del disolvente se obtiene una mez-
cla de ésteres enólicos en forma de jarabe naranja. Este ma-
terial contiene impurezas polares que se separan por cromatografía en columna en dos lotes. El producto crudo se absor-
30 be dos veces en 700 g cada vez de gel de sílice y se eluye

1 con ciclohexano-acetato de etilo 3:1 para dar 293 g de los
ésteres enólicos purificados.

5 Este material se disuelve en 270 ml de etanol abso-
luto y se calienta a reflujo en presencia de 66 g de bicar-
bonato sódico durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla y el
bicarbonato sódico se separa por filtración. El filtrado se
concentra para dar el α -cetoéster en forma de jarabe amari-
llo dorado que se utiliza directamente en la siguiente eta-
pa.

10 (b) 6-(1-Butiramido)etil-3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona

15 A una solución enfriada con hielo de 66,2 g de hidro-
cloruro de acetamidina en 600 ml de etanol absoluto se aña-
de lentamente una solución de 35 g de hidrato de hidrazina
en 20 ml de etanol absoluto, a lo largo de 20 minutos. Una
vez completada la adición, se continúa agitando a la tempera-
tura ambiente durante 10 minutos. Después se añade una solu-
ción de 151 g de 3-butiramido-2-oxobutirato de etilo en
100 ml de etanol absoluto y la mezcla se calienta a 65° - 70°
con agitación durante 20 horas. El cloruro amónico precipi-
tado se separa por filtración y el filtrado se concentra a
vacío, con lo que se separa la triazinona. Se añaden unos
300 ml de acetato de etilo para favorecer la precipitación
y el sólido se recoge. El filtrado se concentra para dar
una segunda masa que se combina con la primera y se recr-
25 talizan de etanol (28,6 g). Mediante una nueva recrystaliza-
ción de etanol se obtiene una muestra analítica, p.f. 235° -
 237° .

30 (c) 2,5-Dimetil-7-propilimidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-
ona

Se añaden poco a poco 21,8 g de 6-(1-butiramido)etil-

1 3-metil-1,2,4-triazin-5(4H)-ona sobre 220 g de ácido poli-
fosfórico a 160°. Cuando todo el sólido se ha disuelto, la
mezcla se calienta durante 1 hora con agitación ocasional
a 100° y después se enfría y se vierte en 1 litro aproxima-
5 damente de agua de hielo. El pH se ajusta a 7,5 aproximadamen-
te por adición de bicarbonato sódico al 8 % y la imidazo-
triazinona precipitada se recoge, se seca y se recrystaliza
de acetato de etilo. Por extracción del filtrado con acetato
de etilo se obtiene una segunda masa que también se recrystaliza
10 de acetato de etilo. Rendimiento total: 16,2 g, p.f.
228-231°.

Se disuelven 1,33 g de la base en una cantidad mínima
de etanol absoluto y se añade cloruro de hidrógeno etéreo
hasta un pH de 1-2. Después se agrega éter seco hasta que ce-
15 sa la precipitación. El hidrocioruro se recoge y se recrystaliza
dos veces de etanol-acetato de etilo, p.f. 254-258°,
0,79 g.

(a) Hidrocioruro de 3,4-dihidro-2,5-dimetil-7-propilimidazo
[5,1-f]-1,2,4-triazina

20 Se añaden poco a poco bajo nitrógeno 5,5 g de hidruro
de litio y aluminio a una suspensión de 16,6 g de 2,5-dime-
til-7-propilimidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-ona en 450 ml
de dimetoxietano seco. La adición es completa al cabo de
20 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas
25 y después se enfría y se trata consecutivamente con 10 ml de
agua, 15 ml de hidróxido sódico 2 N y 10 ml de agua. El pre-
cipitado granulado de sales de aluminio se separa por filtra-
ción y el filtrado se concentra a vacío. El residuo parcial-
mente cristalino se disuelve en 200 ml de acetato de etilo
30 y la solución se lava con 25 ml de agua y se seca sobre sul-

1 fato sódico. Por separación del disolvente se obtiene la di-
hidroimidazotriazina. Recristalizando dos veces de acetato
de etilo se obtienen 11,4 g de cristales blancos, p.f. 143-
149° (desc.).

5 Se disuelven 11,1 g de la base en unos 25 ml de etanol
absoluto y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo hasta
pH 2 de la solución. Se añaden unos 100 ml de éter seco has-
ta que cesa la precipitación. El sólido se recoge y se re-
cristaliza de etanol-acetato de etilo para dar el hidroclo-
10 ruro, p.f. 251-255°, 9,7 g.

EJEMPLO 11

(i) 3,4-Dihidro-7-(2-metilpropil)-2,4,5-trimetilimidazo-
[5,1-f]-1,2,4-triazina

15 Se añaden bajo nitrógeno 89 ml de una solución etérea
de yoduro de metilmagnesio (preparada a partir de 3,56 g de
yoduro de metilo y 0,6 g de torneaduras de magnesio) a una
solución agitada de 2,5 g de 2,5-dimetil-7-(2-metilpro-
pil)imidazo [5,1-f]-1,2,4-triazina en 20 ml de éter anhidro.
20 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la no-
che y después se añade cloruro amónico acuoso hasta que se
ha disuelto todo el sólido. Se separa la capa etérea y la ca-
pa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las capas
orgánicas se combinan y se secan (sulfato sódico anhidro).
25 Por separación del disolvente se obtiene un sólido naranja.
Por recristalización en acetato de etilo-éter se obtiene el
aducto en forma de sólido crema, p.f. 164-167°, 1,63 g.

30 Se disuelven 1,63 g de la base en 200 ml de éter anhi-
dro y la solución se enfría en un baño de hielo y se trata
gota a gota y agitando con cloruro de hidrógeno etéreo has-
ta que cesa la precipitación. El hidrocioruro se recoge y

1 recristaliza de etanol-acetato de etilo para dar un produc-
to que funde a 198-201,5°. Una segunda recristalización da
1,47 g de producto que funde a 199-206° (desc.).

5 (ii) De forma similar se prepara 3,4-dihidro-2,4,5-
trimetil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina (1,31 g),
p.f. 175-179° (de acetato de etilo) (el hidrocioruro funde
a 224-227° de etanol-acetato de etilo), a partir de 2,5-
dimetil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina (1,90 g).

EJEMPLO 12

10 2,5-Dimetil-7-propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina

15 Se suspenden 2,2 g de óxido de paladio al 10 % en car-
bón en una solución de 1,00 g de 3,4-dihidro-2,5-dimetil-7-
propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazina en 100 ml de p-cimeno
y la mezcla se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante
6 horas. Se enfría la mezcla y el catalizador se separa por
filtración a través de tierra de diatomeas y se lava bien
con etanol caliente. El filtrado y las aguas de lavado se
combinan y extraen dos veces con 75 ml de ácido clorhídrico
2 N. El extracto se lleva a pH 8 por adición de carbonato só-
20 dico acuoso y se extrae tres veces con 50 ml de éter. El ex-
tracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se concentra y
el residuo se absorbe sobre gel de sílice. Por elución con
acetato de etilo se obtiene la imidazotriazina en forma só-
lida (0,56 g) que se sublima a 50-52°/0,02 mm Hg para dar
25 cristales de color amarillo limón, p.f. 54-56°.

Composiciones farmacéuticas

EJEMPLO 13

30 Para preparar 10.000 cápsulas conteniendo cada una 5 mg de
ingrediente activo

Mezclar 50 g de ingrediente activo pulverizado con una

1 cantidad suficiente de celulosa microcristalina BPC e intro-
ducir en cápsulas de gelatina dura del nº 3 de manera que
cada cápsula contenga alrededor de 120 mg de la mezcla.

5 Pueden prepararse análogamente cápsulas conteniendo
cada una 10 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO 14

Para preparar 5000 tabletas conteniendo cada una 2 mg de in-
grediente activo

10 Mezclar 10 g de ingrediente activo, 585 g de celulosa
microcristalina BPC, 5 g de estearato magnésico, y 5 g de
ácido esteárico. Comprimir los polvos en una prensa adecua-
da para producir tabletas de 6 mm de diámetro cada una y
con un peso de unos 120 mg.

15 De forma similar pueden prepararse tabletas de otras
concentraciones.

También pueden prepararse tabletas mediante un proceso
de granulación en húmedo, como sigue:

20 Para preparar 5000 tabletas conteniendo cada una 2 mg
de ingrediente activo, mezclar 10 g de ingrediente activo,
498 g de lactosa BP, 60 g de almidón de maíz BP y 30 g de
almidón de maíz pregelatinizado BP (BP = Farmacopea Británi-
ca). Agregar suficiente agua fría para producir una masa
cohesiva húmeda y pasar la masa por un tamiz del nº 14 de
25 las normas británicas, secar los gránulos resultantes en una
estufa o en un secadero de lecho fluido a 60°C. Pasar los
gránulos secos por un tamiz del nº 22 de las normas británi-
cas y mezclar con 2 g de estearato magnésico BP. Comprimir
los gránulos en una prensa adecuada para producir tabletas
de 6 mm de diámetro y unos 120 mg de peso.

30

1 De forma similar pueden prepararse tabletas de otras
concentraciones. Las tabletas pueden ser recubiertas median-
5 te materiales formadores de película adecuados como metilce-
lulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o mezclas de estos mate-
riales, utilizando las técnicas habituales.

Las tabletas también pueden ser recubiertas con azúcar
mediante las técnicas de recubrimiento habituales.

EJEMPLO 15

10 Para preparar 10 litros de jarabe aromatizado conteniendo

2 mg de ingrediente activo en cada 5 ml

Disolver 5,5 kg de sacarosa BP en agua destilada su-
ficiente para producir 9 litros de jarabe. Mezclar con el ja-
rabe 1 litro de glicerina y disolver 4 g de ingrediente acti-
15 vo, preservativo suficiente, color y aroma y filtrar a tra-
vés de una gata filtrante adecuada y distribuir en frascos.

EJEMPLO 16

Para preparar inyecciones conteniendo 2 mg de ingrediente ac-

tivo en 5 ml

20 Disolver 2 g de ingrediente activo y 8,5 g de cloruro
sódico en 950 ml de agua para inyecciones. Cuando la disolu-
ción es completa, llevar a 1 litro con más agua para inyec-
ción. Purgar la solución con el nitrógeno e introducir bajo
nitrógeno en ampollas de tamaño adecuado (1 ml, 5 ml ó 10 ml),
25 cerrar herméticamente y esterilizar calentando en un auto-
clave.

EJEMPLO 17

Para preparar supositorios conteniendo 2 mg de ingrediente

activo cada uno

30 Fundir 4 kg de una base grasa adecuada para suposito-
rios y agitar en la misma 2 g de ingrediente activo. Mantener

1 el ingrediente activo en suspensión en la base por agitación,
verter la mezcla en moldes de supositorios adecuados de 4 g.

EJEMPLO 18

5 Para preparar 1000 envases de aerosol presurizados, contien-
do cada uno de ellos unas 200 dosis de 500 µg de ingrediente
activo por cada embolada de 85 mg

10 Micronizar el ingrediente activo de manera que la ma-
yoría de los cristales tengan un tamaño máximo comprendido
entre 1 y 5 µm y ninguno sea mayor de 10 µm. Dispersar 120 g
del ingrediente activo micronizado en 5,7 kg de una solución
al 0,21 % en peso de ácido oleico BP en propelente 11 BPC.
15 Llevar esta suspensión a 20,4 kg con propelente 12 BPC e in-
troducir en envases de aerosol de tamaño adecuado por las
técnicas habituales. Cerrar herméticamente los envases con
una válvula dosificadora adecuada, capaz de dispensar 85 mg
de suspensión en cada actuación.

EJEMPLO 19

20 Para preparar 10.000 cartuchos para inhalación conteniendo
cada uno 1 mg de ingrediente activo

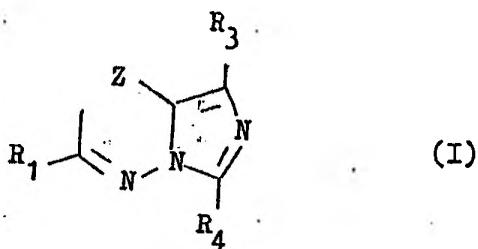
25 Micronizar el ingrediente activo de manera que la ma-
yor parte de los cristales tengan un tamaño máximo compren-
dido entre 1 y 5 µm y ninguno sea mayor de 10 µm. Dispersar
10 g del ingrediente activo micronizado en 240 g de lactosa
BP. Introducir alrededor de 25 mg del polvo en cápsulas de
gelatina dura del nº 3.

En todos los ejemplos anteriores de composiciones far-
macéuticas, el ingrediente activo es un compuesto de acuer-
do con la invención.

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. - Un procedimiento para la preparación de triazinas de fórmula:



y sus sales fisiológicamente aceptables, donde

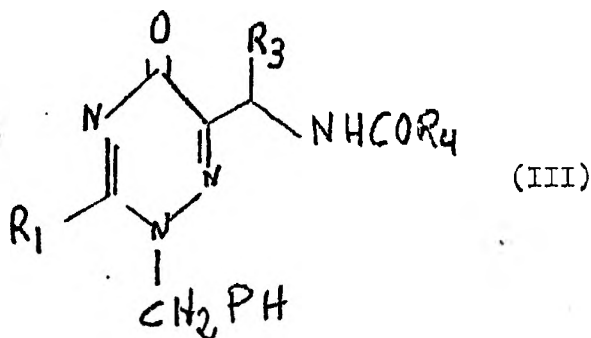
10 Z representa un grupo $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -NH-CH- \end{array}$ o $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -N=C- \end{array}$, donde R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de cadena lineal o ramificada o

Z puede representar también un grupo $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -N=C- \end{array}$ y

15 R₁, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, alcoxi o halógeno o un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado
20 cuyos grupos alquilo o alqueno pueden estar sustituidos con un grupo arilo, grupo arilo que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo, alcoxi o halógeno.

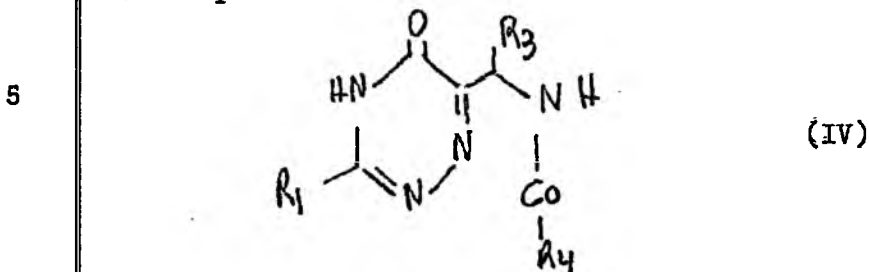
Cuyo procedimiento comprende:

25 a) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula III:

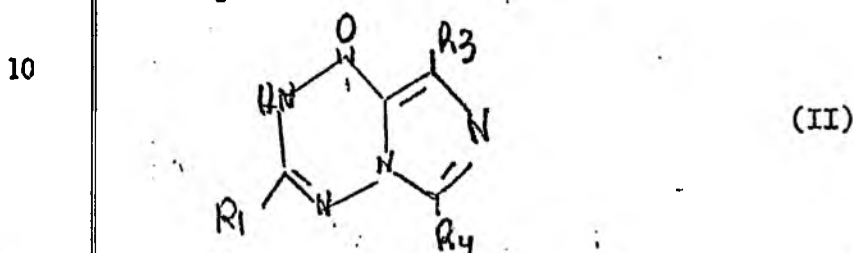


30

1 con un agente capaz de producir desbencilación simultanea-
mente o no con ciclodeshidratación, para producir, a través
del compuesto de fórmula IV :



el compuesto de fórmula II:



por reacción de ciclodeshidratación;

15 b) si se desea, someter a reacción de reducción el
producto de la etapa anterior para obtener un compuesto de
fórmula (I) donde Z es -NH-CH- y R_2 representa hidrógeno;

20 c) si se desea someter, el producto de la etapa
anterior a reacción de deshidrogenación para producir un
compuesto de fórmula (I) donde Z es -N=C- y R_2 representa
hidrógeno.

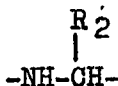
25 d) si se desea, hacer reaccionar el producto de la
etapa anterior con un alquilmetal o un reactivo de grignard
para obtener un compuesto de fórmula (I) donde Z es -NH-CH-
y R_2 representa un grupo alquilo; y

30 e) si se desea, someter el producto de la etapa
anterior a reacción de deshidrogenación para obtener un pro-
ducto de fórmula (I) donde Z es -N=C- y R_2 representa un
grupo alquilo;

1 aislándose en cada caso el compuesto deseado en forma de base libre o de una sal fisiológicamente aceptable.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z representa un grupo de fórmula:

5



10

y R₁ representa metilo, R₂ representa hidrógeno o metilo, R₃ representa metilo y R₄ representa n-propilo o isobutilo, con la excepción de que R₄ no representa isobutilo cuando R₂ representa hidrógeno.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde:

15

R₁ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;
R₂ es hidrógeno o alquilo;
R₃ es alquilo o arilo;
R₄ es alquilo o cicloalquilo.

20

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde:
R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo o fenetilo;
R₂ es hidrógeno o metilo;
R₃ es metilo o fenilo;
R₄ es metilo, propilo, isopropilo o ciclopentilo.

25

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, donde el nombre del compuesto obtenido es 2,5-dimetil-7-(2-metilpropil)imidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4 (3H)-ona y sus sales fisiológicamente aceptables.

30

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 3,4-dihidro-2,5-di-

1 metil-7-propilimidazo [5,1-f] - 1,2,4-triazina y sus sales
fisiológicamente aceptables.

5 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
donde el nombre del compuesto obtenido es 3,4-dihidro-7-(2-
metilpropil)-2,4,5-trimetilimidazo [5,1-f] -1,2,4-triazina y;
sus sales fisiológicamente aceptables.

8.- Se reivindica por último y como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZINAS.

10 Todo, conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro
páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de Marzo de 1.978

15 BERNARDO UNGRIA

p.p.


20

25

30