

20 NOV. 1978

10 ES	NUMERO 69840	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 2 mayo 1978	



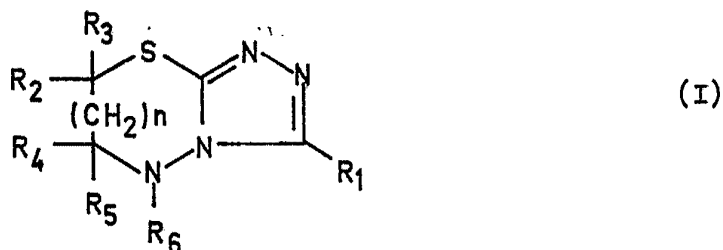
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

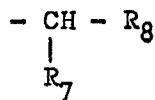
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
18448/77	3 mayo 1977	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 249/12 ; A61K 31/41	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLOTIADIACINAS".		
71 SOLICITANTE (S)		
LAROCHÉ NAVARRON S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
92800 Puteaux (Francia) 20, Rue Jean Jaurès		
72 INVENTOR (ES)		
Jean-Claude PASCAL y Henri PINHAS		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Ignacio PONTI GRAU		

La presente invención concierne a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la triazolotiadiazina.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general:



en la cual: R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo, un radical alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado en C_1 a C_{16} , un radical cicloalquilo en C_3 a C_7 , un radical alquil(C_1-C_6) cicloalquil (C_3-7), un radical ariloxialquil (C_1-C_6), un radical arilo, un radical arilalquilo (C_1-C_6), un radical heterocíclico saturado o insaturado tal como el tiofeno o el furano, un radical heterocíclico alquilo, un radical de fórmula



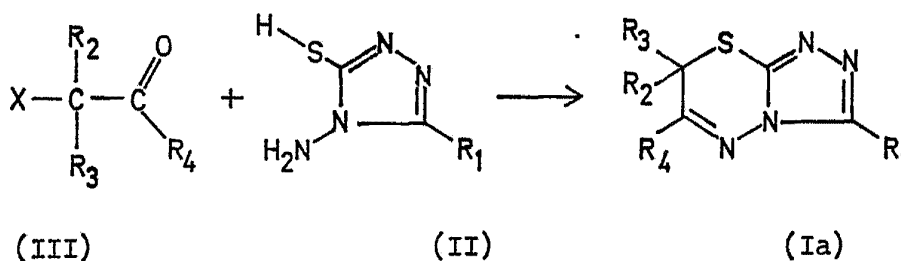
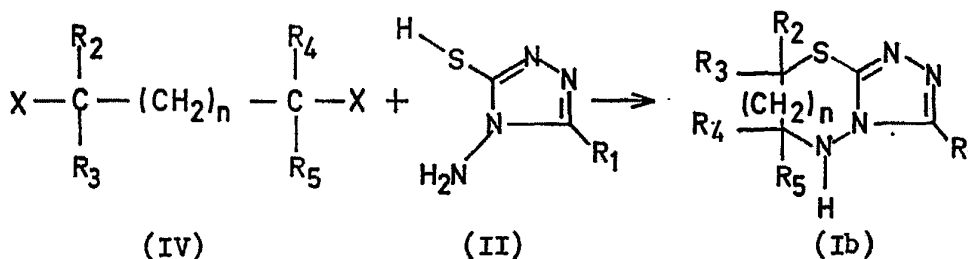
en la que R_7 es un radical hidroxil, ciano u alcoxi en C_1-C_6 y R_8 un radical alquilo en C_1-C_6 o arilo; R_2 y R_3 , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical arilo, un radical alquilo en C_1-C_6 , un radical cicloalquilo en C_3-C_7 , un radical alquil (C_1-C_6) oxycarbonil, alquil (C_1-C_6) carbamil, carboxi o ciano; n es igual a 0, 1, 2 o 3; R_4 representa un átomo de hidrógeno, un

radical alquilo en C_1-C_6 , un radical arilo, un radical hidroxilo o un radical alquil (C_1-C_6) oxi; R_5 representa un hidrógeno, y R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C_1-C_6 , alquil (C_1-C_6) carbonilo, aril carbonilo o aril alquil (C_1-C_6) carbonilo, o bien, cuando $n = 0$, R_5 y R_6 representan conjuntamente un enlace simple, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

En la definición precedente, el término arilo designa un radical fenilo substituído por uno, dos o tres radicales elegidos independientes el uno del otro, de entre el hidrógeno, los halógenos, los radicales alquilo en C_1-C_6 , alquil (C_1-C_6) oxi, alcenil (C_2-C_6) oxi, alcinil (C_2-C_6) oxi, alquil (C_1-C_6) tio, trifluorometilo, alquilenol (C_1-C_4) dióxi y el grupo nitro.

Las sales de adición pueden ser, especialmente, las formadas con los ácidos halohídricos, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, maleico, fumárico, metan sulfónico, láctico, succínico y tartárico, y las sales metálicas ácidas, tales como el ortofosfato disódico y el sulfato monopotásico. Además, las bases libres pueden existir bajo forma hidratada o prácticamente anhidra.

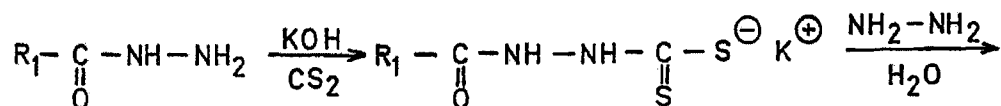
Los compuestos de fórmula I son preparados por reacción de un amino-4 4H-triazol-1,2,4 tiol-3 de fórmula II, sobre un derivado alfa-halogenado cetónico de fórmula III (método A), o un derivado dihalogenado de fórmula IV (método B), según los esquemas siguientes:

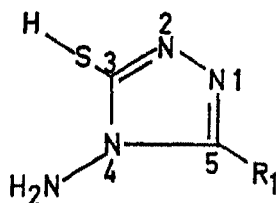
Método AMétodo B

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen las significaciones dadas anteriormente y X designa un halógeno. Esta reacción es efectuada ventajosamente en un disolvente inerte y anhidro, o sin disolvente, por calentamiento en reflujo durante aproximadamente 4 a 24 horas.

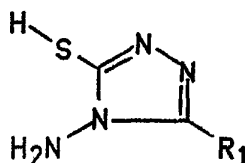
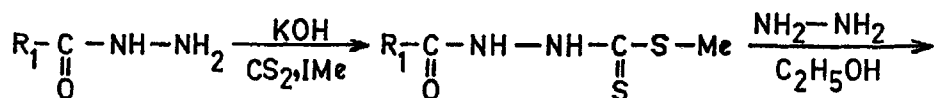
Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados:

1) Por ciclización de un ditiocarbacinato de potasio en presencia de hidracina, en caliente y en medio acuoso, según el esquema siguiente:

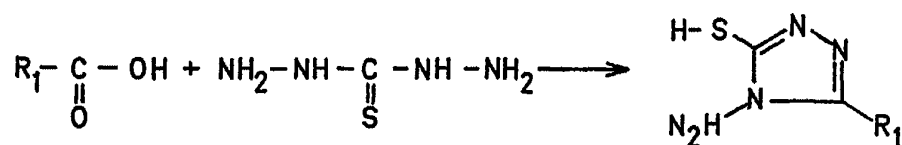




2) Por ciclización de un ditiocarbacinato de metilo en presencia de hidracina, en alcohol etílico y en reflujo, según el esquema siguiente:



3) Por condensación de un ácido carboxílico con la 3-tiocarbohidracida a temperaturas variables entre 90 y 150°C, en presencia o no de un disolvente, según el esquema:



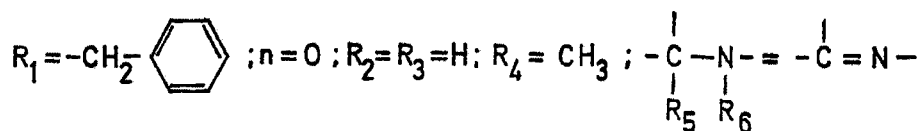
Los compuestos de fórmula I, en la cual R_6 es distinto de hidrógeno, son obtenidos por acción de un agente de alquilación o de acilación sobre un compuesto de fórmula Ib, según los métodos clásicos.

Además, ciertos compuestos de fórmula Ib pueden

ser obtenidos por reducción de un compuesto de fórmula Ia según los métodos clásicos.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de bencil-3 metil-6 7H (1,2,4) tria-
5 zolo (3,4b)(1,3,4) tiadiacina.



a) El amino-4 bencil-5 4H triazol-1,2,4 tiol-3 intermedio, puede ser preparado de la manera siguiente:

Método 1:

A una solución que contiene 84 g (1,5 mol) de hi-
10 dróxido de potasio y 150 g (1 mol) de fenilaceto-hidracida en 1 l de alcohol absoluto, se añade, enfriando y agitando, 114 g (1,5 moles) de bisulfuro de carbono. Al cabo de tres horas, la mezcla reaccional es vertida sobre 1 l de éter e-
tílico. El precipitado es escurrido, lavado tres veces con
15 100 ml de éter etílico, y luego secado.

Se calienta 221 g de bencil-3 ditiocarbacinato de potasio (0,95 mol), y 48 g de hidracina en 500 ml de agua, en reflujo y bajo agitación durante una hora. La mezcla reac-
cional es vertida sobre hielo, después acidificada con áci-
20 do clorhídrico concentrado. El precipitado blanco que se forma es lavado con agua y luego recristalizado en alcohol etílico acuoso. Se obtiene el amino-4 bencil-5 4H triazol-
-1,2,4 tiol-3, que funde a 172°C.

R.M.N. (DMSO d_6) s 5H a 7,4 ppm
 s 1H (S-H) a 13,6 ppm
 s 2H a 4,15 ppm
 s 2H (NH₂) a 5,65 ppm

Método 2:

A una solución que contiene 8,4 g (0,15 mol) de hidróxido de potasio y 15 g (0,1 mol) de fenilaceto-hidracida en 100 ml de alcohol absoluto, se añade, enfriando y
 5 agitando, 11,4 g (0,15 mol) de bisulfuro de carbono. Al cabo de tres horas se añade 30 ml de agua y luego, gota a gota, 14,2 g de yoduro de metilo. El éster metílico precipita después de 30 minutos y al reañadir 100 ml de agua.

Se calienta con reflujo durante 12 horas, 24 g
 10 (0,1 mol) de bencil-3 ditiocarbacinato de metilo obtenido precedentemente y 5 g de hidracina en 100 ml de alcohol etílico. Se vierte la mezcla reaccional sobre hielo y después se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Después de la recristalización se obtiene un compuesto idéntico al
 15 obtenido por el método 1.

Método 3:

Se calienta 10,6 g de 3-tiocarbohidracida y 13,6 g de ácido fenilacético, durante tres horas a 150°C. Después de enfriar se añade 200 ml de éter anhidro. El precipitado
 20 es escurrido, y luego recristalizado en alcohol acuoso.
 b) 15 g (0,073 mol) de amino-4 bencil-5 4H triazol-1,2,4 tiol-3, preparado según los métodos 1, 2 o 3, y 6,75 g de cloroacetona, son calentados en reflujo durante doce horas. Se deja recristalizar por enfriamiento y luego se escurre

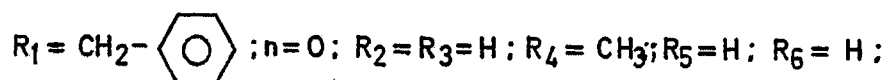
los cristales formados. Después de recristalización en alcohol absoluto, se obtiene un compuesto que funde a 252°C.

R.M.N. (DMSO d ₆)	s 5H	a 7,4 ppm
	s 2H	a 4 ppm
	s (H ⁺)	a 11,8 ppm
	s 2H	a 4,3 ppm
	s 3H (CH ₃)	a 2,35 ppm

EJEMPLO 2

Clorhidrato de bencil-3 metil-6 dihidro-5,6 7H

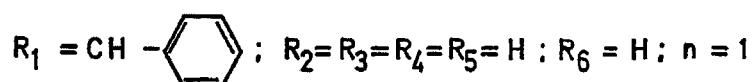
5 (1,2,4) triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina.



Manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C, se añade a porciones 6,2 g de tetrahidruoborato de potasio a una solución de 3 g de hidróxido de sodio y 21,8 g del compuesto obtenido en el ejemplo 1, en 150 ml de metanol. Después de la adición, se mantiene la agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente es evaporado y el residuo es disuelto en 100 ml de cloruro de metileno, y después lavado con agua. Se extrae el clorhidrato según el método clásico. Se obtiene un compuesto que funde a 170°C.

15 EJEMPLO 3

Bromhidrato de bencil-1,3 dihidro-5,6 7H (1,2,4) triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacepina.



Se calienta 15 g de amino-4 bencil-5 4H triazol-
-1,2,4 tiol-3 y 8 ml de bromo-1 cloro-3 propano en 100 ml de
alcohol absoluto, en reflujo durante cuatro horas. El disol-
vente es evaporado y el residuo es recristalizado en alcohol
acuoso. El compuesto obtenido funde a 230°C.

C:Teoría :44,04% H:Teoría :4,67% N:Teoría :17,12%
Encontrado:43,91% Encontrado:4,59% Encontrado:17,13%

Los compuestos siguientes han sido preparados ope-
rando como en el ejemplo 1.

10 EJEMPLO 4

Bromhidrato de fenil-3 etoxi-6 7H 1,2,4-triazolo
(3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 146°C.

EJEMPLO 5

15 Clorhidrato de metil-3 etoxi-6 7H 1,2,4-triazolo
(3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 130°C.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de orto-metoxifenil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 170°C.

EJEMPLO 7

20 Clorhidrato de para-metoxibencil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 137°C.

EJEMPLO 8

Clorhidrato de para-clorofenil-3 metil-6 7H 1,2,4-
-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 155°C.

25 EJEMPLO 9

Clorhidrato de para-clorobencil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 140°C.

EJEMPLO 10

Clorhidrato de propil-3 metil-6 fenil-7 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 116°C.

EJEMPLO 11

5 Clorhidrato de bencil-3 fenil-6 7H 1,2,4-triazolo
(3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 155°C.

EJEMPLO 12

Clorhidrato de bencil-3 difenil-6,7 7H 1,2,4-
-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 165°C.

10 EJEMPLO 13

Clorhidrato de para-nitro bencil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 210°C.

EJEMPLO 14

15 Clorhidrato de alfa-metil bencil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 106°C.

EJEMPLO 15

Clorhidrato de (fenil-3-propil)-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 130°C

EJEMPLO 16

20 Clorhidrato de para-hidroxibencil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 172°C.

EJEMPLO 17

Clorhidrato de bencil-3 etoxi-6 7H 1,2,4-triazolo
(3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 95°C.

25 EJEMPLO 18

Clorhidrato de ciclopropano-3 metil-6 7H 1,2,4-
-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 152°C.

EJEMPLO 19

Clorhidrato de para-clorofenoximetil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 136°C.

EJEMPLO 20

5 Clorhidrato de para-fluorobencil-3 metil-6 7H
1,2,4-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 120°C.

EJEMPLO 21

Clorhidrato de bencil-3 etil-6 fenil-7 7H 1,2,4-
-triazolo (3,4b) (1,3,4) tiadiacina. F = 156°C.

10 La solicitante ha encontrado que los compuestos
de fórmula I y sus sales de adición con ácidos farmacéutica-
mente aceptables, poseen la propiedad de disminuir las se-
creciones gástricas, y pueden ser utilizadas en terapéutica,
especialmente para reducir las secreciones gástricas ácidas
15 y para tratar las úlceras gástricas y duodenales.

Más adelante se dará resultados del estudio farma-
cológico que pone de evidencia esta propiedad.

Se ha estudiado la acción de los derivados sobre
la inhibición de la secreción del ácido gástrico, procedien-
20 do como se indica a continuación. La técnica está basada
sobre un ensayo consistente en determinar la capacidad de un
compuesto para modificar la secreción gástrica (volumen y
acidez total) provocada en la rata por una ligadura de pílo-
ro Método de Shay 1945 modificado por Kim y Shore (J. Phar-
25 macol. Exp. Ther. 141, 321, 1963)7.

El estudio cubre lotes de 10 ratas hembra S.P.F.
(cepa Sprague Dawley) de 150 g aproximadamente, puestas en
ayuno de nutrición 48 horas antes del ensayo y que no reci-

bían como alimentación sino una solución mixta de glucosa y cloruro de sodio. El día de la experiencia, el píloro es ligado bajo anestesia con éter y, cuatro horas más tarde, las ratas son sacrificadas. Después de recogida y centrifugación de la secreción, se mide el volumen y la acidez total (dosificación mediante NaOH N/100 con el medidor de pH).

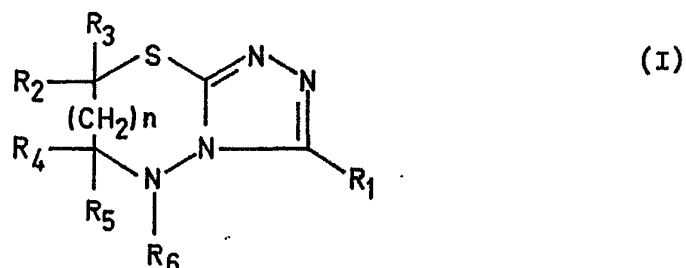
Todos estos productos son estudiados a la dosis de 100 mg/kg per os.

Los resultados figuran en la tabla que sigue. Las actividades están expresadas en relación a los testigos, en porcentaje de inhibición para el volumen de secreción gástrica y para la producción total del ácido.

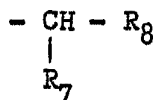
Ejemplo	% de actividad sobre volumen de secreción gástrica	% de actividad sobre acidez total
1	- 53 %	- 37 %
2	- 30 %	- 20 %
7	- 57%	- 20 %
8	- 65 %	- 31 %
14	- 49 %	- 7 %
15	- 67 %	- 39 %
18	- 52 %	- 38,5 %

REIVINDICACIONES

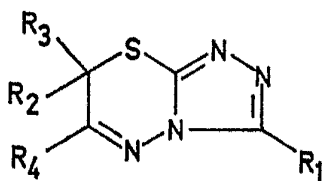
1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de triazolotiadiazinas, compuestos de fórmula:



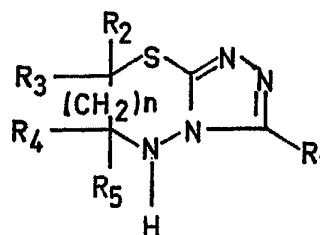
en la cual: R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo, un radical alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado en C_1 a C_{16} , un radical cicloalquilo en C_3 a C_7 , un radical alquil (C_1-C_6) cicloalquil (C_3-C_7), un radical ariloxialquilo (C_1-C_6), un radical arilo, un radical arilalquilo (C_1-C_6), un radical heterocíclico saturado o insaturado tal como el tiofeno o el furano, un radical heterocíclico alquilo, un radical de fórmula



en la cual R_7 es un radical hidroxilo, ciano o alcoxi en C_1-C_6 y R_8 un radical alquilo en C_1-C_6 o arilo; R_2 y R_3 , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical arilo, un radical alquilo en C_1-C_6 , un radical cicloalquilo en C_3-C_7 , un radical alquil (C_1-C_6) oxicarbonilo, alquil (C_1-C_6) carbamilo, carboxi o ciano; n es igual a 0, 1, 2 o 3; R_4 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C_1-C_6 , un radical arilo, un radical



(Ia)



(Ib)

y

reduciendo eventualmente un compuesto de fórmula (Ia), obteniendo así un compuesto de fórmula (Ib) en la que $n = 0$ y $R_5 = H$, o bien se hace reaccionar un compuesto de fórmula (Ib) con un agente de alquilación o de acilación, obteniendo así un compuesto de fórmula I en la que R_6 representa un radical alquilo o acilo.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de triazolotiadiazinas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se efectúa la reacción con el compuesto de fórmula II en un disolvente inerte y anhidro o sin disolvente, a la temperatura de reflujo durante unas 4 a 24 horas.

3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de triazolotiadiazinas.

La presente memoria consta de quince hojas.

Barcelona, 2 de mayo de 1978

LAROCHE NAVARRON S. A.

Para.