

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Se inscribe en el Registro de Patentes con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	76427
FECHA DE PRESENTACION	20 DIC. 1978

10 A 1

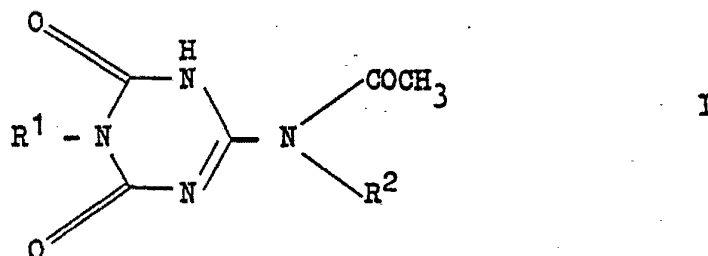
27 MAR. 1979
[Firma]

PATENTE DE INVENCION

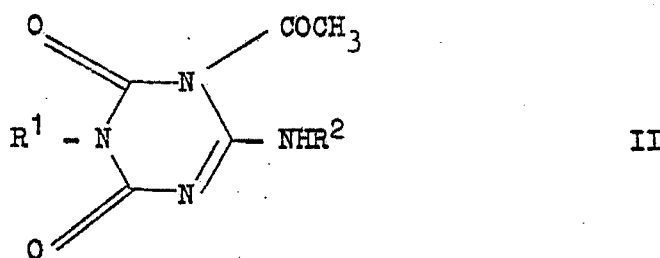
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
7183/77			21 de febrero de 1.977			INGLATERRA		
47 FECHA DE PUBLICIDAD		51 CLASIFICACION INTERNACIONAL			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
		CO4D; A61K			467.170			
64 TITULO DE LA INVENCION								
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TETRAHIDRO-1,3,5-TRIAZINA-2,6-DIONAS.								
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-dionas, con propiedades analgésicas, y en ciertos casos antiinflamatorias y/o inhibidoras de síntesis de prostaglandina.

El proceso de esta invención proporciona tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-dionas de fórmula:



donde R¹ es un radical alquilo C₁₋₆; y R² es un radical alquilo C₁₋₄ portando un radical alcoxi C₁₋₄, un radical cicloalquilo C₃₋₈ o alqueniilo C₃₋₆, un radical alquilo C₅₋₁₀ en donde el átomo de carbono α de enlace es secundario, un radical bencilo ó 1-(fenil)etilo ó un radical fenilo portando opcionalmente un sustituyente aromático seleccionado entre átomos de halógeno, radicales alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o en donde R¹ es un radical n-propilo o etilo y R² es un radical n-propilo; o en donde R¹ es un radical isopropilo y R² es un radical 3,3-dimetilbutilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; caracterizado porque se transpone un compuesto de fórmula:



bajo la influencia de calor a una temperatura de 60 a 200°C.

Se apreciará que, en función de la naturaleza de R^1 y R^2 , algunos de los compuestos de la fórmula I poseen 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 cómo 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.

Un valor particular de R^1 cuando es un radical alquilo C_{1-6} es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o isobutilo.

Un valor particular de R^2 cuando es un radical alquilo C_{1-4} portando un radical alcoxi C_{1-4} es, por ejemplo, un radical 2-metoxi- ó 2-etoxi-etilo; y cuando es un radical alqueno C_{3-6} es, por ejemplo, un radical alilo o 2-metilalilo.

Un valor particular de R^2 cuando es un radical cicloalquilo C_{3-8} , es por ejemplo, un radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o norbornilo; y cuando es un radical alquilo C_{5-10} en el cual el átomo alfa-carbono de enlace es secundario, es, por ejemplo, un radical pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, o hept-4-ilo; entre estos últimos valores se prefiere especialmente un 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 de alquilo C_{1-4} ; y un radical metoxi, cuando es un sustituyente alcoxi C_{1-4} .

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

10 Se prefiere que cuando R^1 y R^2 son ambos radicales alquilo, los radicales sumados tengan cuatro o más átomos de carbono.

15 Una sal de adición de base en particular de un compuesto de la fórmula I es, por ejemplo, una sal alcalina o alcalinotérrea, 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 farmacéu-
ticamente aceptable, por ejemplo trietanolamina o bencilamina.

20 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:

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

 (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 hept-4-ilo;

30 (c) R^1 es un radical alquilo C_{1-6} ; y R^2 es un radi-

cal alquilo C₆₋₁₀ en el cual el átomo alfa-carbono que sirve de enlace es secundario;

(d) R¹ es un radical alquilo C₁₋₆; y R² es un radical fenilo o fenilalquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente como se define precedentemente;

(e) R¹ es un radical alquilo C₁₋₆; y R² es un radical cicloalquilo C₃₋₈; y

(f) R¹ es un radical alquilo C₁₋₆; y R² es un radical alqueno C₃₋₆ o un radical alquilo C₁₋₄ portando un radical alcoxi C₁₋₄;

y en cada grupo junto con las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

(a) R¹ es un radical isopropilo o n-propilo; ó

(b) R² es un radical pent-3-ilo, hex-3-ilo o ciclohexilo,

y, en cada grupo, el radical restante de R¹ y R² tiene cualquiera de los valores anteriormente definidos; junto con las sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

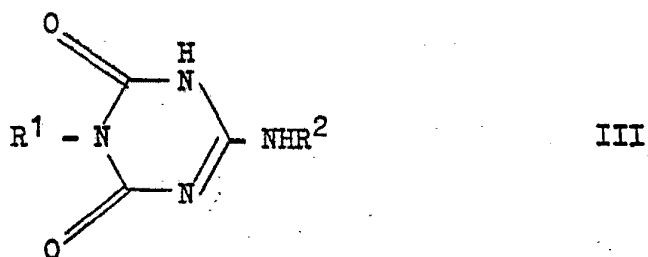
Un grupo aun más preferido de compuestos nuevos de la fórmula I comprenden los compuestos donde ambos R¹ y R² tienen los valores definidos en (a) y (b) del párrafo inmediatamente anterior; junto con las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En los ejemplos que se ofrecen más adelante se describen nuevos compuestos específicos de la fórmula I y, entre ellos, los compuestos especialmente preferidos son 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclopropilaminotetrahydro-1,3,5-triazina-2,6-diona, 1-isopropil-4- \int (N-acetil)-pent-3-ilamino \int -tetrahydro-1,3,

5-triazina-2,6-diona y 1-isopropil-4-(N-acetil)-ciclohexilami-
notetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona; y las sales de adición
de bases farmacéuticamente aceptables de los mismos.

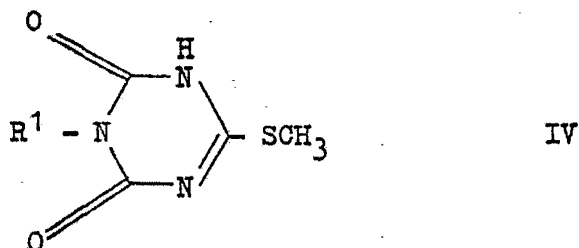
El procedimiento puede efectuarse convenientemente
5 en presencia de un diluyente o disolvente de alto punto de ebu-
llición, por ejemplo xileno.

Los materiales de partida requeridos de fórmula II
pueden obtenerse convenientemente por reacción de un compuesto
4-alquilamino de fórmula:



15 en la que R¹ y R² se definen como anteriormente, con ceteno,
preferiblemente a temperatura ambiente o próxima a la misma,
y en un diluyente o disolvente, por ejemplo cloruro de metile-
no. En muchos casos, es conveniente preparar el material de
20 partida de fórmula II in situ y usarlo en el proceso de la in-
vención sin purificación.

Los compuestos 4-alquilamino de fórmula II pueden
prepararse por reacción de una amina de fórmula R².NH₂, conve-
nientemente como su sal acetato, con un derivado de 4-metiltio-
25 -1,3,5-triazina de fórmula:



en donde R¹ y R² se definen como anteriormente, a una temperatura de, por ejemplo, 100-250°C, y convenientemente en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida.

5 Los compuestos 4-alquiltio de la fórmula IV pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos para la síntesis de 1,3,5-triazina-2,6-dionas análogas.

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

10 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.

15 Las propiedades analgésicas de los compuestos de la fórmula I pueden demostrarse en una prueba estándar midiendo la inhibición de retorciiones 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- $\left[\text{(N-acetil)-pent-3-ilamino} \right]$ -tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona, muestran una actividad considerable a una dosis oral de 5 mg/kg o mucho menor.

25 Además de las propiedades analgésicas, algunos de los compuestos de la fórmula I poseen propiedades antiinflamatorias que pueden demostrarse mediante una o ambas de las siguientes pruebas estándar:

30 (a) Artritis inducida por un sinérgico en ratas, usando un procedimiento similar al descrito por B.B. Newbould (Bri-

tish 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 la 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 la 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.

5 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 2,5 a 625 mg);

10 (b) Para producir efectos antiinflamatorios, a una dosis oral diaria de 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 25 a 1250 mg);

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

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

25 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

30 Se calienta bajo reflujo, durante 16 horas, una solución de 12 g de 1-isopropil-3-acetil-4-ciclohexilaminotetra-

hidro-1,3,5-triazina-2,6-diona en 150 ml de tolueno seco. Después de enfriar, se añaden 50 ml mas de tolueno y la solución se lava luego sucesivamente con 3 x 80 ml de ácido clorhídrico al 10 % p/v, 80 ml de agua y 80 ml de solución saturada de cloruro sódico. La solución de tolueno se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo obtenido se cristaliza en cloruro de metileno/éter de petróleo (p.e. 40-60°C) para dar 2 g de 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclohexilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona, p.f. 129-131°C.

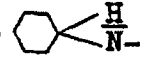
El material de partida se obtiene como sigue:

Se pasa gas ceteno (generado por pirolisis de acetona a 600-700°C usando un aparato basado en el de Williams y Hurd (J. Org. Chem. 1945, 2, 122-125)) a través de una solución de 10 g de 1-isopropil-4-ciclohexilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona en 150 ml de cloruro de metileno hasta que termina la reacción (1 hora y 40 minutos, según análisis de cromatografía de capa fina, SiO₂:ácido acético(acetato de etilo/tolueno, 2:35:63 v/v/v). Se separa luego el exceso de ceteno pasando gas argon a través de la solución de reacción durante 15 minutos. La solución se evapora entonces para dar 14,2 g de 1-isopropil-3-acetil-4-ciclohexilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona de una pureza satisfactoria para su ulterior reacción. Se obtiene una muestra pura (0,4 g) p.f. 105 - 107°C, triturando 2,2 g del sólido en bruto con una mezcla de éter y éter de petróleo (p.e. 40-60°C). Usando un procedimiento similar, pueden obtenerse los siguientes compuestos de fórmula I en rendimientos de 10-40 %:

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-metoximetilo	77-78
8	i-propilo	3,3-dimetilbutilo	138-139
9	i-propilo	ciclopropilo	118-119
10	i-propilo	1-(pentil)etilo	jarabe [Nota (a)]
11	i-propilo	pent-3-ilo	85-88
12	i-propilo	hex-3-ilo	jarabe [Nota (b)]
13	i-propilo	hept-4-ilo	jarabe [Nota (c)]
14	i-propilo	4-clorofenil	248-250
15	i-propilo	4-metilfenil	214-216
16	n-propilo	ciclohexil	[Nota d]
17	i-propilo	2,4-dimetilpent-3-ilo	124-126 (en éter)
18	i-propilo	<u>exo</u> -norborn-2-ilo	espuma [Nota e]
19	i-propilo	pent-2-ilo	goma [Nota f]
20	n-propilo	pent-3-ilo	95-98 (en éter)
21	i-propilo	non-5-ilo	69-70

30 NOTAS: Los compuestos no cristalinos eran homogéneos según el

análisis de cromatografía de capa fina (SiO_2 :ácido acético/acetato de etilo/tolueno 2:80:18 v/v/v) y tenía los siguientes espectros RMN característicos (determinados en solución de CDCl_3 usando tetrametilsilano -TMS- como estándar interno):

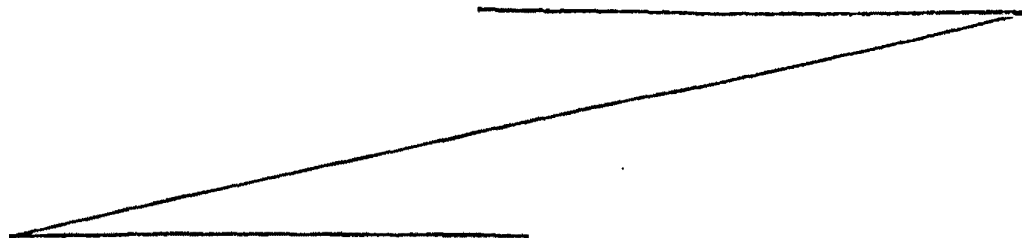
- 5 (a) δ (ppm) (60MHz) : 1,4, 1,5 \sphericalangle doblete (d), 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ; 1,77, 1,9 \sphericalangle doblete (d), 3 protones, CH_3CHPh ; 2,0 \sphericalangle singlete (s), 3 protones, N.COCH_3 \sphericalangle ; 4,7-5,3 \sphericalangle multiplete (m), 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ; 6,5-6,9 \sphericalangle cuartete (q), 1 proton, CH_3CHPh \sphericalangle ; 7,26 \sphericalangle singlete (s), 5 protones aromáticos \sphericalangle ;
- 10 (b) δ (ppm) (100MHz) : 0,86-1,0 \sphericalangle t, 6 protones, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH-CH}_2\text{CH}_3$ \sphericalangle ; 1,15-1,35 (m, 2 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 1,42-1,50 \sphericalangle d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ; 1,65-2,35 (m, 4 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 2,43 (s, 3 protones, N.COCH_3); 4,05-4,40 \sphericalangle m, 1 proton, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ \sphericalangle ; 4,8-5,2 \sphericalangle m, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ;
- 15 (c) δ (ppm) (60MHz) : 0,7-1,1 (t, 6 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-}$); 1,1-1,7 (m, 4 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1,42-1,53 \sphericalangle d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ; 1,77-2,35 (m, 4 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 2,47 (s, 3 protones, N.COCH_3); 4,05-4,60 (m, 1 proton, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 4,73-5,40 \sphericalangle m, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ;
- 20 (d) δ (ppm) (100MHz) : 0,8-1,15 (t, 3 protones, $\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2$); 1,18-2,15 (m, 12 protones, $\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2 + -(\text{CH}_2)_5-$); 2,43 (s, 3 protones, COCH_3); 3,78-4,32 (m, 3 protones, );
- 25 (e) δ (ppm) (100MHz) : 1,50 \sphericalangle d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ; 2,22 (3, 3 protones, COCH_3); 2,30 + 2,42 (2s, 2 protones, norbornilo C3- y C4-H); 4,0 (t, 1 proton, norbornilo C2- endo-H); 5,0 \sphericalangle septuplete, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \sphericalangle ; 11,1 (amplio s, 1 proton, -NH-);
- 30 (f) δ (ppm) (100MHz) 0,83-1,07 \sphericalangle t, 3 protones, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ \sphericalangle ; 1,12-1,68 \sphericalangle d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; + d, 3 protones, $\text{CH}_3\cdot\text{CH-}$

$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; + m, 2 protones, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ \int ; 1,72-2,3 (m, 2 protones, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,45 (s, 3 protones, COCH_3); 4,28-4,67 \int sextuplete, 1 proton, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ \int ; 4,78-5,27 \int septuplete, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ \int .

5 Los materiales de partida relevantes de fórmula II pueden obtenerse de forma similar a la descrita anteriormente, por reacción del derivado 4-alquilamino adecuado de fórmula III con ceteno. Generalmente, se obtienen como sólidos siru-
10 poros, esencialmente homogéneos según el análisis de cromatografía de capa fina, y se usan en el proceso de transposición sin ulterior purificación. La preparación de los derivados 4-alquilamino de fórmula III requeridos se ilustra a continuación:

15 Se calienta y se agita a 150°C, durante 1 horas, 6 gramos de 1-isopropil-4-metiltiotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona (obtenida como se describe en la patente británica No. 1.435.585) y 17,85 g de acetato de ciclopropilamina. La mezcla se enfría luego y se añaden 150 ml de agua. El sólido blanco formado se recoge, se lava con agua y se seca para dar 1-isopro-
20 pil-4-ciclopropilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona, p.f. 237-239°.

25 De forma similar, pueden obtenerse los restantes materiales de partida de fórmula III a partir del correspondiente compuesto 4-metiltio de fórmula IV por reacción con un exceso de la amina adecuada como su acetato:



Interme- diario No.	R ¹	R ²	p.f. (°C)
	1	n-propilo	249-250
5	2	i-propilo	182-183
	3	etilo	248-250
	4	i-propilo	181-182
	5	i-propilo	251-254
	6	i-propilo	272-274
10	7	i-propilo	98-100
	8	i-propilo	216-218
	9	i-propilo	253-258
	10	i-propilo	169-171
	11	i-propilo	253-256
15	12	i-propilo	hex-3-ilo jarabe [Nota (a)]
	13	i-propilo	hept-4-ilo jarabe [Nota (b)]
	14	i-propilo	4-clorofenilo
	15	i-propilo	4-metilfenilo
20	16	n-propilo	ciclohexilo
	17	i-propilo	2,4-dimetilpent- -3-ilo
	18	i-propilo	<u>exo</u> -norborn-2-ilo 295 (en etanol)
	19	i-propilo	pent-2-ilo
25	20	i-propilo	pent-3-ilo
	21	i-propilo	non-5-ilo

30 NOTAS: Los jarabes obtenidos son homogéneos según el análisis de cromatografía de capa fina (SiO₂:ácido acético/acetato de etilo/tolueno; 2:35:63 v/v) y tienen los siguientes espectros

RMN característicos (determinados en solución de CDCl_3 usando TMS como estándar interno):

- 5 (a) 60MHz : δ (ppm) : 0,77-1,17 (t, 6 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 1,42 y 1,52 (d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,17-2,07 (m, 6 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) 3,62-4,32 [m (amplio), 1 proton, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 4,72-5,37 [m, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; 8,17 [d (amplio), 1 proton, NH];
- 10 (b) 60MHz : δ (ppm) : 0,7-9,1 (t, 6 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1,1-1,9 (m, 8 protones, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1,4-1,53 [d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; 3,6-4,3 [m (amplio), 1 proton, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; 4,7-5,3 [m, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$].
- 15 (c) 90MHz : δ 0,7-1,05 [t, 3 protones, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 1,1-1,72 [d, 6 protones, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; + m, 4 protones, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; + d, 3 protones, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 3,78-4,2 [amplio m, 1 proton, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 4,73-5,28 [septuplete, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; (100MHz);
- 20 (d) 60MHz : 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 proton, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}$]; 4,87-5,32 [septuplete, 1 proton, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$]; (100MHz).

EJEMPLO 2

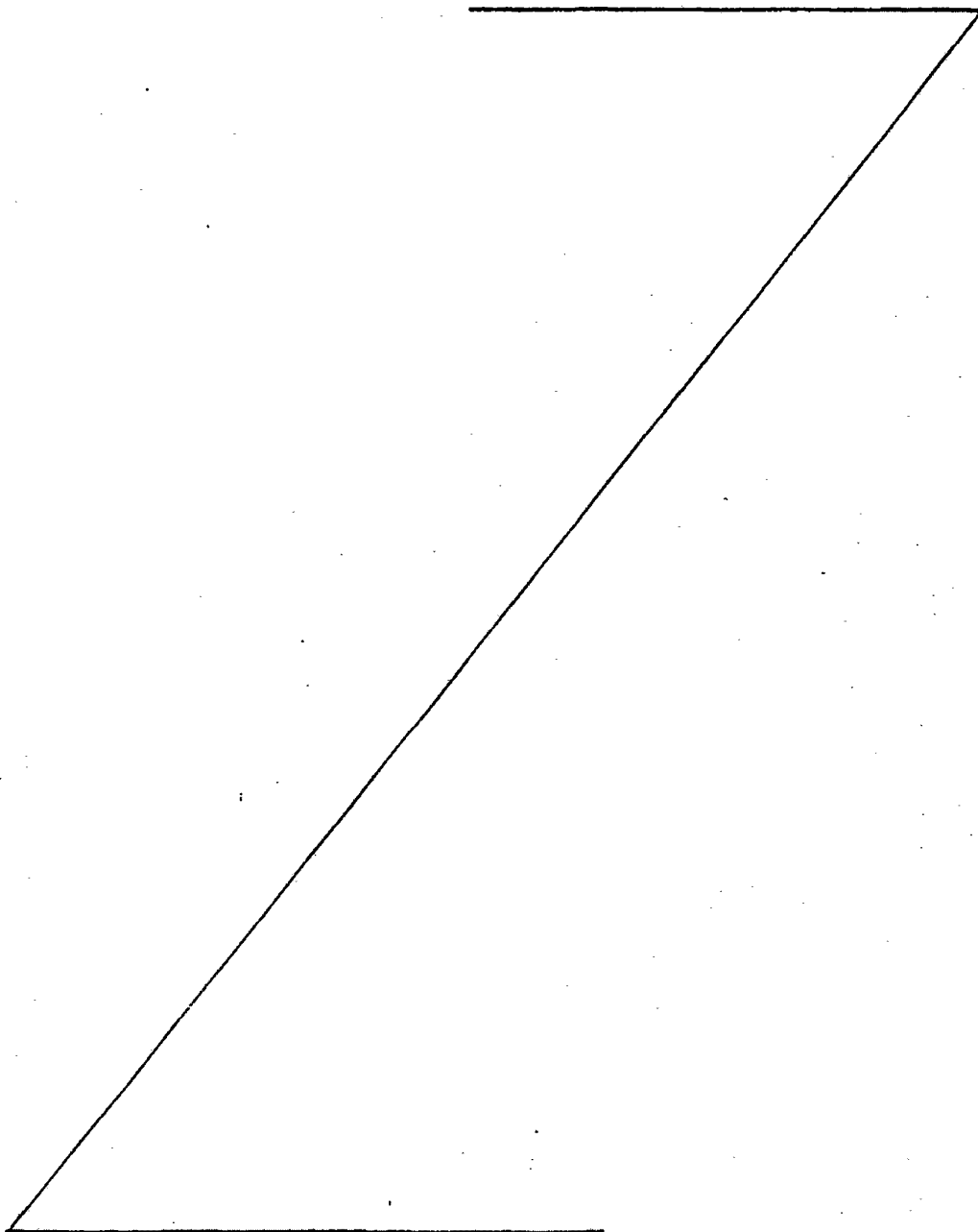
Se preparó una suspensión de 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclohexilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona (10 mM) en una mezcla de agua (50 ml) y 1,2-dimetoxietano (10 ml). Luego se agregó hidróxido de sodio (10 mM) en agua (50 ml) a la suspensión en agitación. Después de una hora a la temperatura ambiente 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)ciclohexilamino-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-

25

30

-diona en un rendimiento esencialmente cuantitativo, en forma de sólido blanco, con microanálisis satisfactorio.

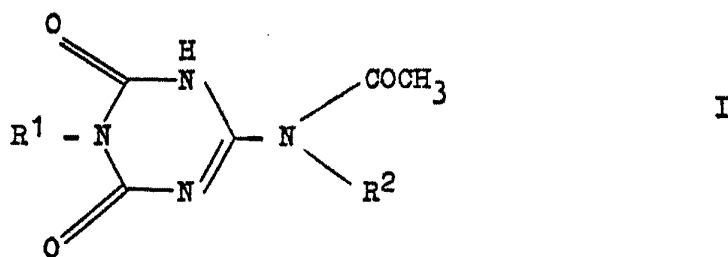
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

5

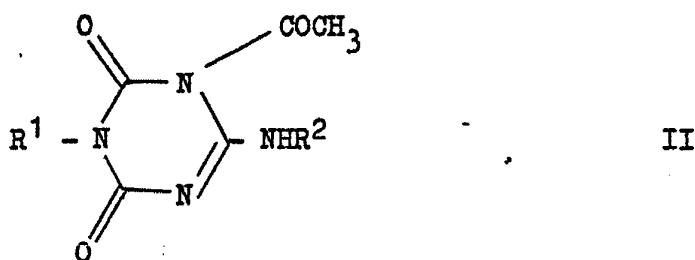


10 donde R¹ es un radical alquilo C₁₋₆; y R² es un radical alquilo C₁₋₄ portando un radical alcoxi C₁₋₄, un radical cicloalquilo C₃₋₈ o alquenilo C₃₋₆, un radical alquilo C₅₋₁₀ en donde el átomo de carbono α de enlace es secundario, un radical bencilo ó 1-(fenil)etilo ó un radical fenilo portando opcional

15 mente un sustituyente aromático seleccionado entre átomos de halógeno, radicales alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o en donde R¹ es un radical n-propilo o etilo y R² es un radical n-propilo; o en donde R¹ es un radical isopropilo y R² es un radical 3,3-dimetilbutilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de las

20 mismas; caracterizado porque se transpone un compuesto de fórmula:

25



30

bajo la influencia de calor a una temperatura de 60 a 200°C, tras lo cual cuando se requiere una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con una base adecuada.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula I en la que R¹ es un radical alquilo C₁₋₆ y R² es un radical alquilo C₁₋₄ que porta un radical alcoxi C₁₋₄, un radical cicloalquilo C₃₋₆ o alquenoilo C₂₋₆, un radical bencilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente elegido entre átomos de halógeno, radicales alquilo C₁₋₄ y radicales alcoxi C₁₋₄; o una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable del mismo; se transpone un compuesto de fórmula II bajo la influencia de calor a una temperatura de 60 a 200°C; y luego, si se desea, se preparan las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la transposición se efectúa en presencia de un diluyente o disolvente de alto punto de ebullición.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el material de partida de fórmula II, R¹ es un radical isopropilo o n-propilo y R² es un radical pent-3-ilo o hex-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. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

L. M. GÓMEZ ACELLO Y POMBO

D. P. Firmado: J. Suarez Díez

