

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que li...  
sente de... y... pro...  
tenido de la memoria...

ES

11

21

22

NUMERO	476428
FECHA DE PRESENTACION	8 DIC. 1978

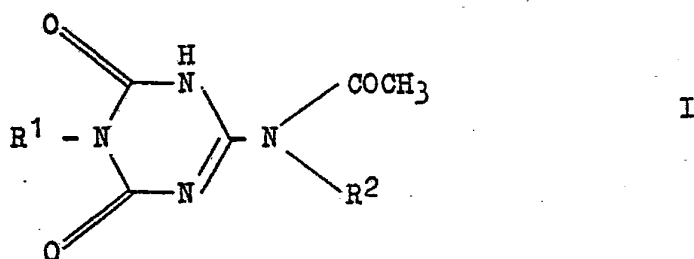
A1

## PATENTE DE INVENCION

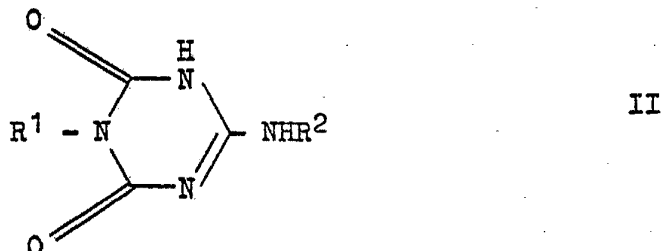
60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
7183/77	21 de febrero de 1.977	INGLATERRA
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	467.170
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TETRAHIDRO-1,3,5-TRIAZINA-2,6-DIONAS.		
70 SOLICITANTE (S)		
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.		
72 INVENTOR (ES)		
EDWARD DOUGLAS BROWN, WALTER HEPWORTH y IAN TREVOR KAY.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ--ACEBO		

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevos derivados de 4-(N-acetil)amino-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona, con propiedades analgésicas.

De acuerdo con esta invención se proporciona un proceso para preparar tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-dionas de la siguiente fórmula:



15 donde R<sup>1</sup> es un radical isopropilo o n-propilo y R<sup>2</sup> es un radical pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-3-ilo o ciclohexilo; o una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de los mismos; caracterizado porque comprende acetilar un compuesto de fórmula:



25 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente, por reacción con un agente acetilante elegido entre cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y anhídrido acético.

30 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, una sal de cobre o un complejo con

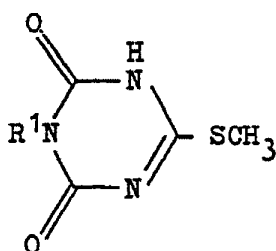
la misma, o una sal con una base orgánica que ofrezca un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo trietanolamina o bencilamina. De estas sales se prefieren las de sodio, potasio o calcio.

5 En los ejemplos que se ofrecen más adelante se describen nuevos compuestos específicos de fórmula I y, entre ellos, los compuestos especialmente preferidos son 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclohexilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona y 1-isopropil-4-[(N-acetil)-pent-3-ilamino]-tetrahidro-1,3,5-  
10 triazina-2,6-diona, y las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Se apreciará que cuando se emplea anhídrido acético (el preferido) como agente acetilante, también se forma ácido acético que se puede eliminar convenientemente por destilación.  
20

Los materiales iniciales de fórmula II pueden obtenerse, como se describe en los ejemplos, haciendo reaccionar una amina de fórmula R<sup>2</sup>.NH<sub>2</sub> con un derivado de 4-metiltio-1,3,5-triazina de fórmula:  
25



III

30

La amina de la fórmula  $R^2-NH_2$  se puede usar convenientemente en exceso y en forma de su sal acetato. La reacción se efectúa, de preferencia, a una temperatura entre  $100^\circ$  y  $250^\circ$  C. Puede emplearse un disolvente o diluyente apropiado tal como dimetilformamida.

Los compuestos 4-metiltio de fórmula III pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos en síntesis orgánicas, por ejemplo como se describe en las patentes británicas Nos. 1.435.585 y 1.397.888.

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

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

Las propiedades analgésicas de los compuestos de la fórmula I pueden demostrarse en una prueba standard midiendo la inhibición de retorcciones 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--(N-acetil)-pent-3-ilamino-7-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona, muestran una actividad considerable a una dosis oral de 5 mg/kg o mucho menor.

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

pruebas standard.

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

5 (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).

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

15 Algunos compuestos de fórmula I también poseen la propiedad de inhibir la sintetasa prostaglandina enzimática. Esta propiedad puede demostrarse en una prueba standard in vitro que consiste en usar sintetasa prostaglandina aislada de la vesícula seminal del carnero. Los compuestos de la fórmula I que in-  
20 hibien la sintetasa prostaglandina generalmente lo hacen a una concentración in vitro de  $10^{-3}M$  o menos.

25 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.

30 Cuando se usan para producir los efectos farmacológicos antes mencionados en animales de sangre caliente los com-

puestos de fórmula I pueden administrarse como sigue:

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

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

10 (c) Para inhibir sintetasa prostaglandina in vivo, a una dosis diaria de, por ejemplo, 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, por ejemplo, 25 a 1250 mg).

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

20 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

25 Se calentaron bajo reflujo en anhídrido acético (50 ml) durante 3 horas, 4,0 g de 1-isopropil-4-(pent-3-ilamino)-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona. Luego se eliminó el exceso de anhídrido acético al vacío y el residuo obtenido se trituró con n-hexano que contenía un poco de éter. El sólido marrón que se formó se separó y recristalizó a partir de una mez

30

cla de tetracloruro de carbono y éter de petróleo (p.e. 60° - 80°C), dando 1-isopropil-4-[(N-acetil)pent-3-ilamino]tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona; rendimiento 55 %, p.f. 85-86°C.

El material inicial se obtuvo como sigue:

5 Se calentaron juntos 1-isopropil-4-metiltiotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona (5,0 g), pent-3-ilamina (4,35 g) y ácido acético y se agitaron a 150°C durante 5 horas. Luego se enfrió la mezcla y se agregó agua (150 ml). Se recogió el sólido blanco formado, se lavó con agua y se deshidrató para  
10 obtener 1-isopropil-4-(pent-3-il)aminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona; p.f. 253-256°C.

Ejemplo 2

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula I  
15 donde R<sup>1</sup> es un radical isopropilo, en rendimientos del 40 % al 90 %, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un exceso de anhídrido acético:

Compuesto	R <sup>2</sup>	P.f. (°C)
1	ciclohexilo	129-131
2	pent-3-ilo	85-88
3	hex-3-ilo	jarabe [Nota (a)]

25 Nota: (a) los jarabes analizados por cromatografía de capas finas eran homogéneos (SiO<sub>2</sub>: ácido acético/acetato de etilo/tolueno 2:80:18 v/v) y tenían los siguientes espectros RMN característicos [determinados a 60 MHz en solución de CDCl<sub>3</sub> usando tetrametil silano (TMS) como standard interno]:

30 δ (ppm) (100MHz) : 0,86-1,0 [t, 6 protones, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-

CH<sub>3</sub> ]; 1,15-1,35 (m, 2 protones, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,42-1,50 [d, 6 protones, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH ]; 1,65-2,35 (m, 4 protones, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,43 (s, 3 protones, N.COCH<sub>3</sub>); 4,05-4,40 [m, 1 protón, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ]; 4,8-5,2 [m, 1 protón, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH ]

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

10

Intermediario	R <sup>2</sup>	P.f. (°C)
1	ciclohexilo	253-258
2	pent-3-ilo	253-256
3	hex-3-ilo	jarabe [Nota (a) ]

15

Nota (a): Aislado como un jarabe que analizado por cromatografía de capa fina era homogéneo (SiO<sub>2</sub>: ácido acético/acetato de etilo/tolueno; 2:35:63 v/v) y tenían los siguientes espectros RMN característicos [determinados a 60 MHz en solución de CDCl<sub>3</sub> usando TMS como standard interno]:

20

δ (ppm) : 0,77-1,17 (t, 6 protones, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,42 y 1,52 (d, 6 protones, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH ]; 1,17-2,07 (m, 6 protones, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,62-4,32 [m, (amplio), 1 protón, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,72-5,37 [m, 1 protón, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH ]; 8,17 [d, (amplio), 1 protón, NH ].

25

### Ejemplo 3

Se preparó una suspensión de 1-isopropil-4-(N-acetil)-ciclopropilaminotetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona (10 mM) en una mezcla de agua (50 ml) y 1,2-dimetoxietano (10 ml). Luego

30

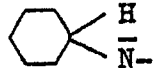
se agregó hidrocbonato de sodio (10 mM) en agua (50 ml) a la suspensión en agitación. Después de una hora a la temperatura ambiente se filtró la solución y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo sólido se trituró luego con un poco de 1,2-dimetoxietano para obtener una sal sódica de 1-isopropil-4-(N-acetil)ciclopropilamino-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona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

Ejemplo 4

Usando un proceso similar al descrito en el ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I en rendimientos de 30-75 %, por reacción del compuesto adecuado de fórmula I con un exceso de anhídrido acético:

Compuesto Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P.f. (°C)
1	n-Pr	ciclohexilo	espuma (a)
2	i-Pr	pent-2-ilo	goma (b)
3	n-Pr	pent-3-ilo	95-98 (en éter)

Notas: Los compuestos no cristalinos eran homogéneos según análisis de cromatografía de capa fina (sistema como en la primera parte del ejemplo 3) y que tiene el siguiente espectro RMN característico (determinado a 100 MHz en solución de CDCl<sub>3</sub> usando TMS como standard interno):

(a)  $\delta$  0,8 - 1,15 (t, 3 protones,  $\underline{\text{CH}}_3 \cdot \text{CH}_2$ ); 1,18-2,15 (m, 12 protones,  $\text{CH}_3 \cdot \underline{\text{CH}}_2 + -(\underline{\text{CH}}_2)_5-$ ); 2,43 (s, 3 protones,  $\text{CO}\underline{\text{CH}}_3$ ); 3,78-4,32 (m, 3 protones, );

(b)  $\delta$  0,83-1,07 [t, 3 protones,  $\underline{\text{CH}}_3(\text{CH}_2)_2$ ]; 1,12-1,68 [d, 6 protones,  $(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{CH}$ ; + d, 3 protones,  $\underline{\text{CH}}_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ; + m,

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

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

10

Intermediario Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P.f. (°C)
1	n-Pr	ciclohexilo	277-278
2	i-Pr	pent-2-ilo	goma (a)
3	n-Pr	pent-3-ilo	203-204

15

Nota (a): aislado como una goma que es homogénea según el análisis de cromatografía de capa fina (sistema como en la segunda parte del ejemplo 2) y que tiene el siguiente espectro RMN característico (determinado en solución de  $\text{CDCl}_3$  usando TMS como standard interno):

20

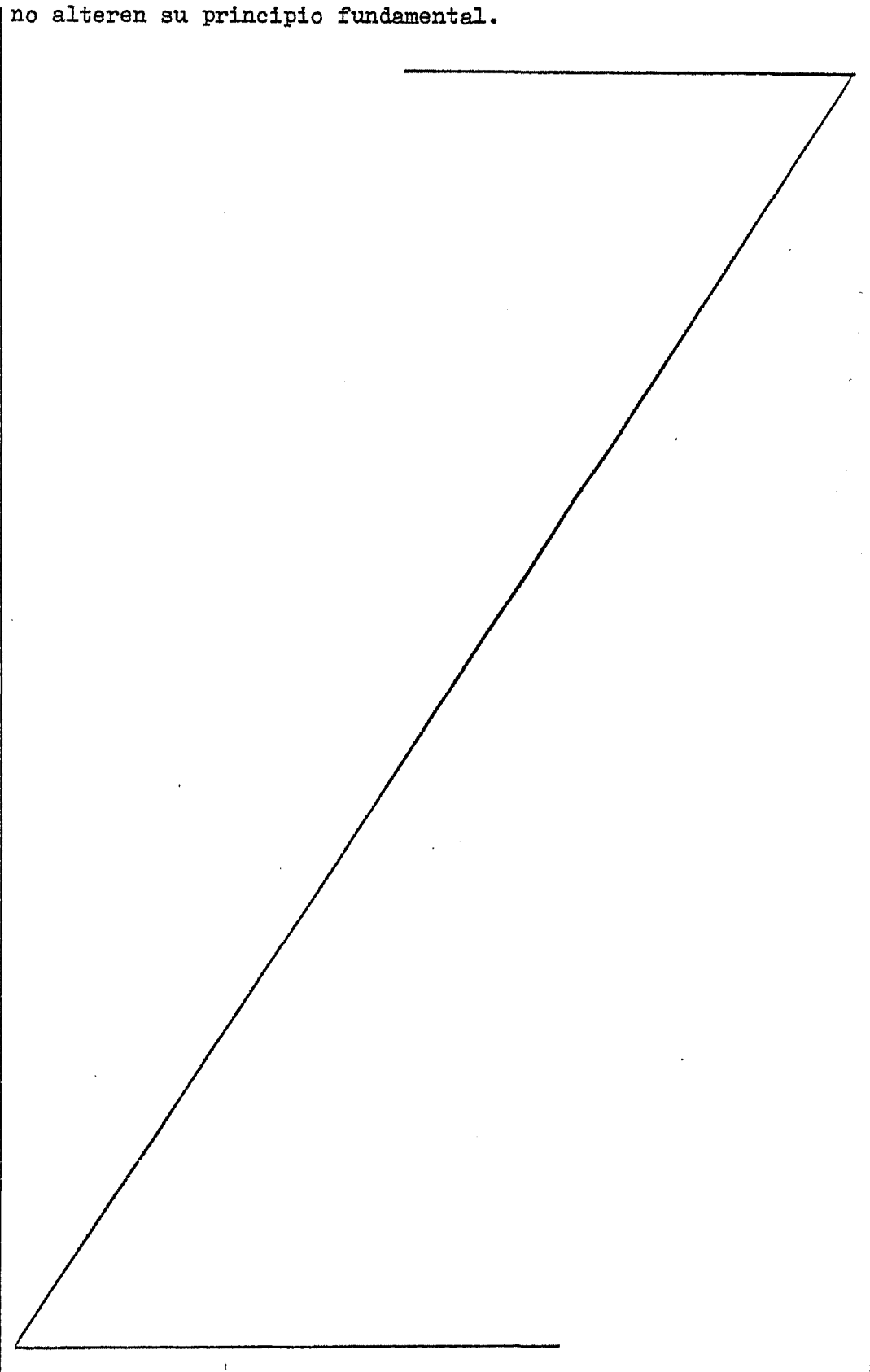
90 MHz :  $\delta$  0,7-1,05  $\int$  t, 3 protones,  $\text{CH}_3\text{CH}\cdot(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$   $\int$ ; 1,1-1,72  $\int$  d, 6 protones,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ; + m, 4 protones,  $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ; + d, 3 protones,  $\text{CH}_3\text{CH}\cdot(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$   $\int$ ; 3,78-4,2  $\int$  amplio m, 1 protón,  $\text{CH}_3\text{CH}\cdot(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$   $\int$ ; 4,73-5,28  $\int$  septuplete, 1 protón,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$   $\int$ .

25

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

30

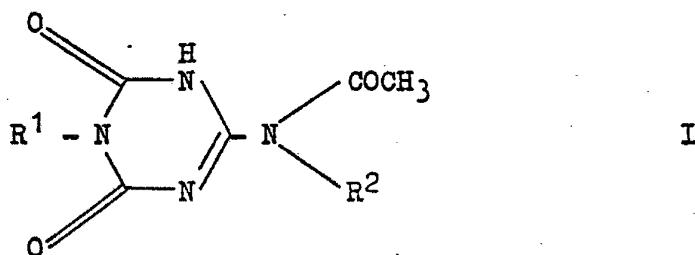
no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

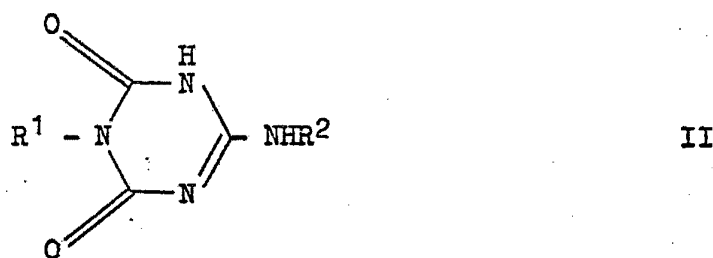
5



10

donde R<sup>1</sup> es un radical isopropilo o n-propilo; y R<sup>2</sup> es un radical pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-3-ilo o ciclohexilo; o una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable; caracterizado porque comprende acetilar un compuesto de fórmula:

15



20

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente, por reacción con un agente acetilante elegido entre cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y anhídrido acético; tras lo cual cuando se requiere una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar el compuesto de fórmula I con una base adecuada.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque está presente un exceso de agente acetilante y se efectúa a una temperatura de 80 a 150°C.

30

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque está presente un diluyente o disolvente hi-

drocarbonado.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el agente acetilante es anhídrido acético.

5 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el material de partida de fórmula II es 1-isopropil-4-(pent-3-ilamino)-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona.

10 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el material de partida de fórmula II es 1-isopropil-4-(ciclohexilamino)-tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-diona.

7ª.- Procedimiento para preparar tetrahidro-1,3,5-triazina-2,6-dionas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 3 8 DIC. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GONZÁLEZ ACEVEDO Y POMBO  
P. P. Firmador J. Suarez-Diaz

