



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.  
(RAN 4119/79-000)

**PATENTE DE INVENCION**

19 ES	21	NUMERO	482948	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	30 JUL. 1979	

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
8184/78	31 Julio 1.978	Suiza

27 FECHA DE PUBLICIDAD	28 CLASIFICACION INTERNACIONAL	29 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 498/06 // AGK 91/12, 91/58	

24 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OXADIAZOLOTRIA-CINA"

25 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

26 INVENTOR (ES)

Jean-Claude Muller - Henri Ramuz

27 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

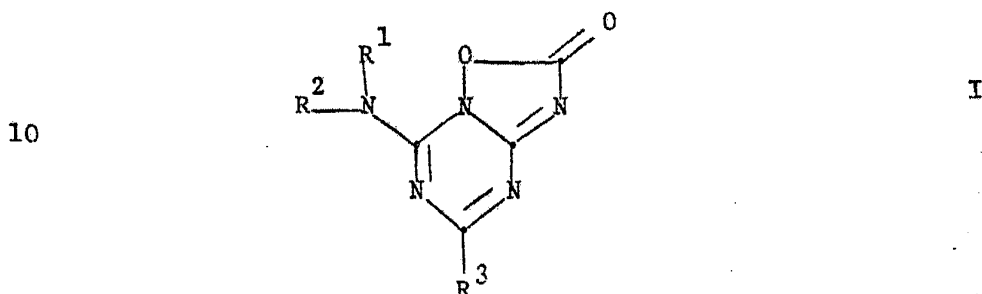
28 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolotriacina.

Los derivados de oxadiazolotriacina proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



en donde

15  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado y representan un átomo de hidrógeno y

$R^3$  representa un grupo de dialilamino o

1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo,

y sus sales.

20

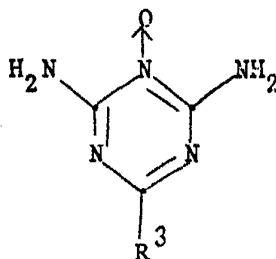
El compuesto preferido de la fórmula I es:

7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triacin-2-ona.

25

De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de oxadiazolotriacina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

---



II

5

en donde

$R^3$  tiene el significado antes indicado, con fosgeno, y si se desea, convirtiendo un compuesto de la fórmula I  
10 obtenido en una sal o convirtiendo una sal en una sal distinta.

La reacción de un compuesto de la fórmula II con fosgeno, se lleva a cabo en forma de por sí conocida en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes. Ejem-  
15 plos de disolventes que pueden utilizarse son hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos clorados tal como cloruro de metileno y cloroformo, dimetilformamida y similares o sus mezclas. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, a presión atmosférica y a una  
20 temperatura comprendida entre alrededor de  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ , de preferencia entre alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$  y la temperatura del ambiente, en presencia de un agente aceptor de ácido. Los agentes aceptores de ácidos apropiados son bases orgánicas terciarias tal como trietilamina, etildiisopropilamina y piridina, o bases inorgánicas tal como hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido sódico e hidróxido potásico),  
25 hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo hidróxido de bario e hidróxido de calcio), carbonatos (por ejemplo carbonato potásico y carbonato sódico), bicarbonatos (por ejemplo bicarbonato sódico) y similares.

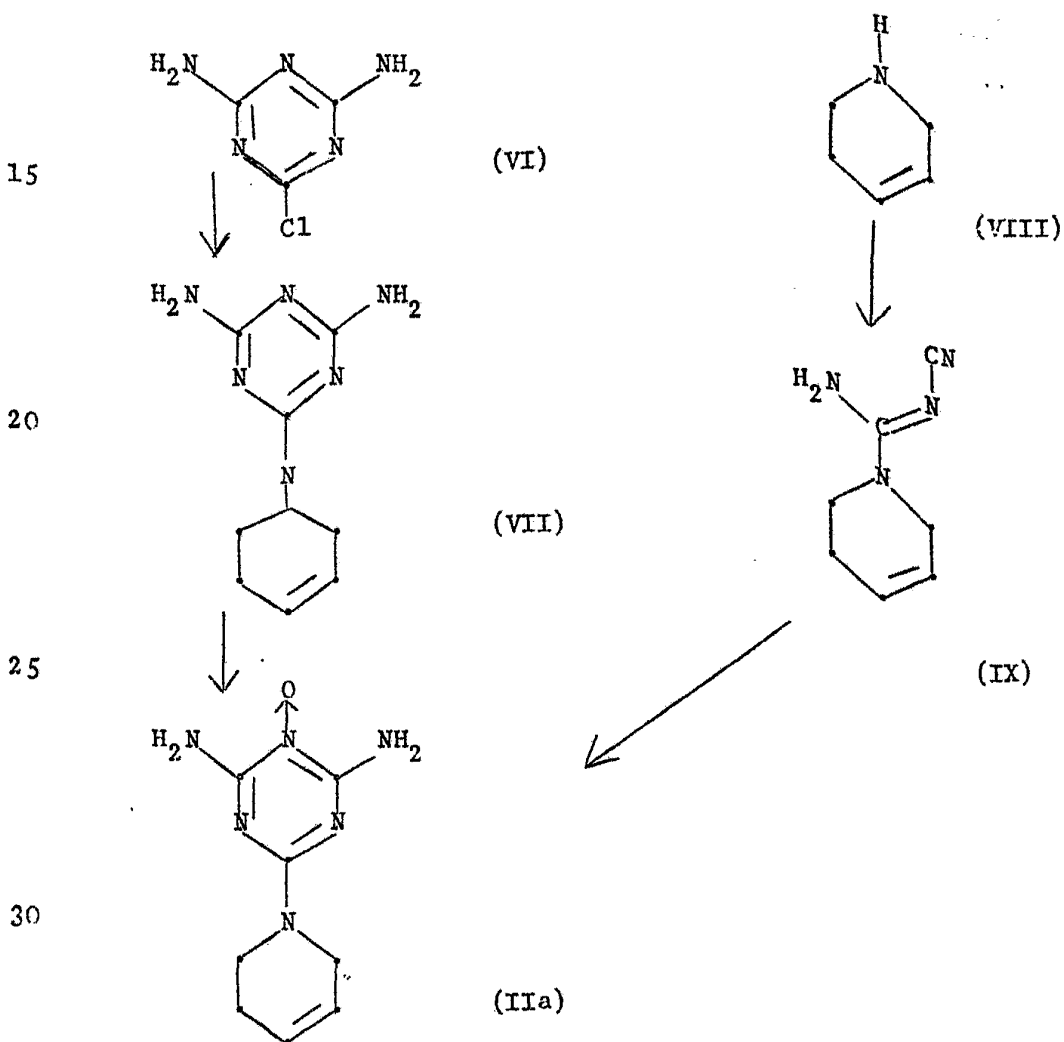
30

Se conoce el material de partida de la fórmula

II en donde  $R^3$  representa un grupo dialilamínico. El material de partida de la fórmula II, en donde  $R^3$  representa un grupo de 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo es nuevo. Este nuevo material de partida puede prepararse de modo análogo a la preparación del compuesto conocido. En el esquema reaccional que sigue se ilustran dos procedimientos. Con respecto a las condiciones precisas de la reacción se hace referencia a los ejemplos detallados expuestos mas adelante.

10

Esquema reaccional



Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales; por ejemplo mediante tratamiento con una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido sódico e hidróxido potásico), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo hidróxido calcico) o con una base orgánica tal como monoalquilamina (por ejemplo metilamina), una dialquilamina (por ejemplo dimetilamina, una trialquilamina (por ejemplo trietilamina), un ácido amino básico (por ejemplo arginina), piperidina, un azabicyclooctano o -nonano [por ejemplo 3-azabicyclo[3,2,1]octano o 3-azabicyclo[3,2,2]nonano y similares. Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse también mediante doble descomposición de una sal apropiada. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I se prefieren las sales aceptables en farmacia.

Los derivados de oxadiazolotriacina proporcionados por el presente invento poseen valiosas propiedades vasodilatadoras y/o de descenso de la presión sanguínea de larga duración y, por consiguiente, pueden utilizarse para el tratamiento de hipertensión vascular-condicionada o también como vasodilatadores en el caso de trastornos del suministro sanguíneo periférico.

La actividad de descenso de la presión sanguínea puede determinarse también en ratas hipertensas espontáneas conscientes con el método siguiente:

Se mide la presión sanguínea sistólica y el ritmo cardiaco dos veces antes de la administración de la sustancia de prueba. La sustancia de prueba se administra por medio de una sonda esofagal dos veces al día, por la mañana y por la tarde. Ambos parámetros se miden 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración y se calculan las va-

riaciones porcentuales con respecto a los valores testigos. Se mide la presión sanguínea sistólica indirectamente en la arteria de cola de la rata con el método de Gerols y col. (Helv. Physiol. Acta 24: 58-59, 1966; Arzneimittelforschung 18: 1285-1287, 1968).

5

En la tabla que sigue se ofrecen los resultados obtenidos utilizando 7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazol-[2,3-a]-s-triacin-2-ona como la sustancia de prueba, en donde se ofrecen los valores medios de 5 experimentos.

10

T A B L A

Dosis mg/kg p.o.	$\Delta$ % presión sanguínea	$\Delta$ % ritmo cardiaco	Duración de la actividad en horas
10,0	-33,0 %	+25,4 %	>24

15

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia pueden utilizarse como medicamentos por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico comparable. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración enteral o parenteral tal como por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pue-

20

25

30

den contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.

5                   La dosis diaria en el caso de administración oral se encuentra entre alrededor de 10 mg y 50 mg y en el caso de administración intravenosa entre alrededor de 1 mg y 50 mg. Se apreciará que estas dosis se ofrecen a título de ejemplo y pueden alterarse según la gravedad del estado que deba tratarse y según el juicio del facultativo que  
10                   lleve el caso.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento. Los puntos fusión no están corregidos.

EJEMPLO 1

15                   Se suspenden 75 g (0,337 mol) de 2,4-diamino-6-dialilamino-s-triacin-3-óxido en 800 cc de cloruro de metileno y se enfría mientras se agita a 0°C. A esta temperatura se instilan luego, simultáneamente, en el curso de 45 minutos, 180 cc (0,346 mol) de fosgeno al 20% en tolueno y suficiente hidróxido sódico al 10% para mantener  
20                   el pH a 7-7,5. A continuación se agita la mezcla durante 1 hora más. Luego se adiciona cloruro de metileno y metanol para disolver el producto precipitado. Se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa dos veces con cloruro de  
25                   metileno. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose 7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]-s-triacin-2-ona de punto de fusión 211º-213ºC.

EJEMPLO 2

30                   Se mezclan 300 g (2,06 mol) de 2-cloro-4,6-diamino-s-triacina, 180 g (2,16 mol) de 1,2,5,6-tetrahidropiri

na y 170 g (2,02 mol) de bicarbonato sódico en 1700 cc de n-butanol y se calienta en reflujo durante 18 horas. Se enfría la mezcla y se filtra. Se digiere el residuo tres veces con cloroformo caliente y etanol y se filtra. Se combinan los filtrados y se concentran, obteniéndose 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-s-triacina pura de punto de fusión 200°-202°C.

Se disuelven 191 g (1 mol) de ácido m-cloroperbenzoico (90%) en 800 cc de dimetoxietano y se enfría hasta -5°C. Luego se adicionan, en forma sólida y durante 2 horas y media, 103 g (0,495 mol) de 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-s-triacina. Se deja calentar la mezcla hasta la temperatura del ambiente y luego se agita durante una noche. Luego se concentra el disolvente a 20°C bajo presión reducida y se adicionan 200 cc de agua. A continuación se ajusta el valor pH a 10 con hidróxido sódico y se extrae continuamente la solución con cloroformo durante 20 horas. Luego se separa por evaporación el disolvente y se cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice, obteniéndose 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-s-triacin-3-óxido puro de punto de fusión 261°-265°C (descomposición).

El 3-óxido precedente puede obtenerse también como sigue:

Se suspenden 40 g (0,335 mol) de clorhidrato de 1,2,5,6-tetrahidropiridina y 30 g (0,337 mol) de dicianamida sódica en 400 cc de n-butanol y 30 cc de agua y se calienta en reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla y se filtra y se evapora el filtrado. Se digiere el residuo en 100 cc de agua y se separa por filtración la sustancia sólida y se recristaliza en o-xileno, obteniéndose 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridina)-3-ciano-guanidina pura de punto de fu-

ción 131<sup>o</sup>-133<sup>o</sup>C.

Se mezclan 60 g (0,4 mol) de 1-(1,2,5,6-tetra-  
hidropiridina)-3-cianoguanidina con 1000 cc de tetrahidrofuro  
absoluto y 46 g (0,41 mol) de butilato terciario potásico y se  
5 calienta en reflujo durante 5 minutos. Se enfría la mezcla  
hasta 5<sup>o</sup>C y se trata con 43 g (0,406 mol) de bromuro de cianógeno,  
elevándose la temperatura hasta 30<sup>o</sup>C. Luego se adicionan 46 g  
(0,41 mol) de tercibutilato potásico y se agita la mezcla a la  
temperatura del ambiente durante 15 minutos. Luego se separa  
10 por evaporación el disolvente bajo presión reducida, se disuelve  
el residuo en 500 cc de agua y se trata con 28 g (0,403 mol) de  
clorhidrato de hidroxilamina. Luego se calienta la mezcla en  
reflujo durante 45 minutos. Después de enfriamiento se acidifica  
la solución con ácido clorhídrico y se extrae por dos veces  
15 con cloruro de metileno. Luego se ajusta la fase acuosa a pH 9  
con hidróxido sódico y se extrae con cloroformo durante una noche.  
Después de la evaporación del disolvente se aísla 2,4-diamino-6-  
-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-s-triacin-3-óxido puro de punto  
20 de fusión 260<sup>o</sup>-265<sup>o</sup>C (descomposición).

### EJEMPLO 3

Se suspenden 9,5 g (0,046 mol) de 2,4-diamino-6-  
-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-s-triacin-2-óxido en 250 cc de  
cloruro de metileno y se enfría mientras se agita a  
25 5<sup>o</sup>C. A esta temperatura se instilan simultáneamente, durante  
30 minutos, 25 cc (0,048 mol) de fosgeno al 20% en tolueno e  
hidróxido sódico al 10% de modo que el pH se mantenga a 7-8.  
Se agita la mezcla durante una hora mas y se separan las dos  
fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con cloruro de  
30 metileno y metanol y se secan los extractos orgánicos sobre  
sulfato de magnesio. Con la evaporación del disolvente se

obtiene 7-amino-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]-s-triacin-2-ona pura de punto de fusión 220°-235°C (descomposición).

5 Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos que contienen los derivados de oxadiazolotriacina proporcionados por el presente invento:

Ejemplo A

Se producen pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

10	I {	7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo [2,3-a]-s-triacin-2-ona	
		(micronizada)	50,0 mg
		Lactosa (en polvo)	91,8 mg
		Almidón de maíz (blanco)	75,0 mg
15	II {	Sulfosuccinato dioctil-sódico	0,2 mg
		Almidón de maíz (blanco)	8,0 mg
		Agua	c.s.
	III	Almidón de maíz (blanco)	20,0 mg
20	IV {	Talco	4,0 mg
		Estearato de magnesio	1,0 mg
			<hr/> 250,0 mg

25 Se tamizan y mezclan los ingredientes de la fase I. Se humedece esta mezcla con la pasta de almidón de maíz II y se amasa. Se granula la masa húmeda, se seca y se le da una granulometría apropiada. Se adiciona la fase III. Se combina la mezcla resultante con la fase IV

30 durante un breve tiempo adicional. La mezcla lista para ser comprimida se comprime en pastillas con un peso de 250

mg y con un diámetro de 10 mm y un hendidido de rotura.

Ejemplo B

Se producen pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

5	I	{	7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triacin-2-ona (micronizada)	100,0 mg
			Lactosa (en polvo)	66,8 mg
			Almidón de maíz (blanco)	50,0 mg
10	II	{	Sulfosuccinato dioctilo-sódico	0,2 mg
			Almidón de maíz (blanco)	8,0 mg
			Agua	c.s.
	III		Almidón de maíz (blanco)	20,0 mg
15	IV	{	Talco	4,0 mg
			Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
				250,0 mg

Se tamizan y mezclan los ingredientes de la fase I. Se humedece esta mezcla con la pasta de almidón de maíz II y se amasa. Se granula la masa húmeda, se seca y se le da una granulometría apropiada. Se adiciona la fase III se combina la mezcla resultante con la fase IV durante un breve tiempo adicional. Se comprime la mezcla lista para la compresión para formar pastillas con un peso de 250 mg y con un diámetro de 10 mm y un hendidido de rotura.

Ejemplo C

Se producen pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

30	{	7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]-oxadiazolo [2,3-a]-s-triacin-2-ona

	I	{	(micronizada)	250,0 mg
			Lactosa (en polvo)	83,6 mg
			Almidón de maíz (blanco)	100,0 mg
5	II	{	Sulfosuccinato dioctilo-sódico	0,4 mg
			Almidón de maíz (blanco)	16,0 mg
			Agua	c.s.
10	III		Almidón de maíz (blanco)	40,0 mg
	IV	{	Talco	8,0 mg
			Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
				500,0 mg

Se tamizan y mezclan los ingredientes de la fase I. Se humedece esta mezcla con la pasta de almidón de maíz II y se amasa. Se granula la masa húmeda, se seca y se le da una granulometría apropiada. Se adiciona la fase III. Se combina la mezcla resultante con la fase IV durante un breve tiempo adicional. Se comprime la mezcla lista para la compresión para formar pastillas con un peso de 500 mg y con un diámetro de 12 mm y un hendido de rotura.

Ejemplo D

Se producen preparados inyectables que contienen los ingredientes siguientes:

25		7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triacin-2-ona	50-250 mg
		Manitol	180-80 mg
		Hidróxido sódico 2-N hasta pH 12,3	c.s.
		Acido clorhídrico 1-N hasta pH 9,3	c.s.
30		Agua para inyección hasta	5,0 cc
		Para la producción de una solución inyectable	

acabada se disuelve el contenido de una ampolla seca en 4,9 cc de agua. 5,0 cc de esta solución contiene 50-250 mg de ingrediente activo.

Ejemplo E

5 En modo análogo al descrito en los ejemplos A a D pueden producirse pastillas o preparados inyectables conteniendo 7-amino-5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triacin-2-ona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

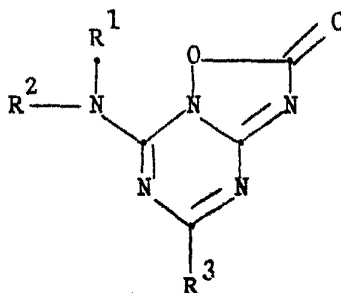
= . =

REIVINDICACIONES

15 Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolotriacina de la fórmula general:

20



(I)

25

en donde

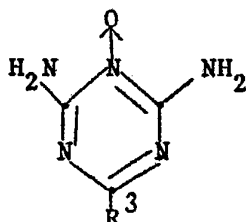
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el mismo significado y representan un átomo de hidrógeno y

30

R<sup>3</sup> representa un grupo de dialilamino o 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo,

y sus sales, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5



(II)

en donde

10

R<sup>3</sup> tiene el significado antes indicado,  
con fosgeno,

y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal o convertir una sal en una sal distinta.

15

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una realización preferente del mismo se obtiene 7-amino-5-dialilamino-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-s-triacin-2-ona, en calidad de compuesto de la fórmula general (I).

20

3.- Un procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolotriacina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 JUL. 1979

p.a.

JAMES ISEEN GUYAS

firmado: JESUS PICOZO