

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

jch.

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		17-9-79

PATENTE DE INVENCION

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

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
37215/78	18.9.78	GRAN BRETAÑA

CADUCADO

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	48 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 253/06/A61K31/53	

62 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZINONAS.

71 SOLICITANTE (S)
GLAXO GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Clarges House, 6-12 Clarges Street -London W1Y 8DH - GRAN BRETAÑA.

72 INVENTOR (ES)
Roger Dansey; Frank Ellis; Alexander William Oxford y David Hartley.

73 TITULAR (ES)

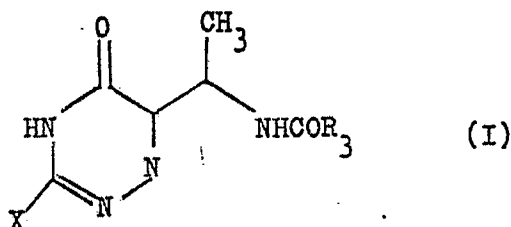
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento me-
 jorado para la preparación de compuestos heterocíclicos, par-
 ticularmente triazinonas, y a su empleo en la producción de
 compuestos que tienen actividad farmacológica, particularmen-
5 te imidazotriazinonas.

 En la Memoria de Patente inglesa 1400999 se des-
 criben y reivindican ciertas imidazo [5,1-f] triazinonas que
 tienen actividad farmacológica.

 Un objeto de la presente invención es proporcionar
10 un procedimiento mejorado para la preparación de estos com-
 puestos, que no sólo ofrecen ventajas en el número de etapas
 del proceso sino también en el rendimiento del producto final
 deseado.

 La presente invención se refiere particularmente
15 a la preparación de triazinonas de fórmula (I)



20

 en la que X representa HS- o un grupo R₁R₂N-

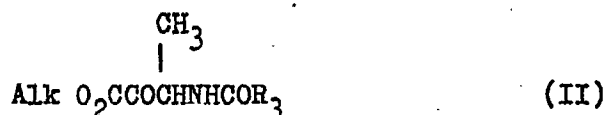
25

 en el que R₁ y R₂, que pueden ser iguales o dife-
 rentes, representan hidrógeno, un grupo alquilo li-
 neal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de
 carbono o un grupo bencilo, y R₃ representa un gru-
 po alquilo de C₃₋₇ o un grupo cicloalquilo de
 C₃₋₇;

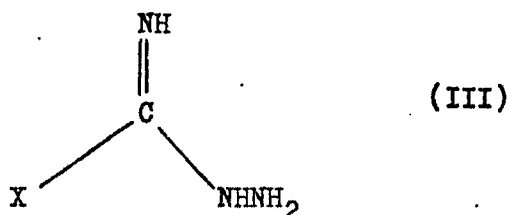
30

 y su transformación en imidazo [5,1-f]-1,2,4-triazin-4(3H)-
 onas.

1 De acuerdo con un aspecto de la invención los so-
licitantes han encontrado que las triazinonas de fórmula (I)
pueden prepararse con facilidad por reacción de un α -cetoeg-
ter de fórmula general (II):



en la que R_3 tiene la significación antes indicada y Alk es
un grupo alquilo, preferiblemente con 1 a 3 átomos de carbo-
10 no, o un precursor del mismo, con un compuesto de fórmula
(III):



en la que X tiene la significación antes indicada.

Debe tenerse en cuenta que el compuesto de fórmu-
la (III) puede existir en formas tautómeras, y la intención
20 es que todas las formas tautómeras queden incluidas.

Cuando X representa $-\text{NR}_1\text{R}_2$, la anterior reacción
puede efectuarse convenientemente en un disolvente adecuado,
tal como un alcohol, por ejemplo etanol, o dimetilformamida,
por calefacción.

25 Cuando X representa $-\text{SH}$, la reacción requiere la
presencia de una base, por ejemplo, etóxido sódico, para que
transcurra hasta su final, y puede efectuarse en dos etapas
si se desea.

30 Si se desea, el compuesto de fórmula (III) puede
estar en forma de una sal de adición con ácido tal como un

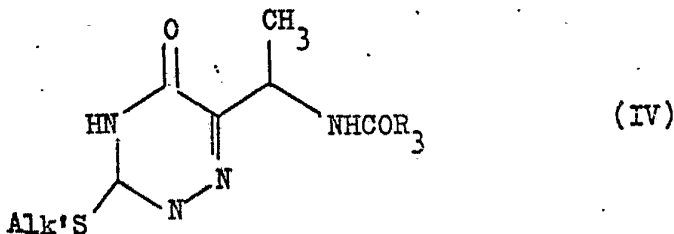
1 bicarbonato, hidrocioruro, nitrato o hidroyoduro.

La reacci3n es particularmente aplicable a la producci3n de compuestos en los que $-NR_1R_2$ es NH_2 . Ejemplos del grupo R_3 son propilo e isobutilo.

5 La transformaci3n de las triazinonas en las imidazo[5,1-f]triazinonas puede efectuarse mediante procedimientos descritos en la Memoria de Patente brit3nica 1400599. As3, las triazinonas de f3rmula (I) en las que X es R_1R_2N pueden ciclarse directamente al producto deseado final por calefacci3n con un agente ciclodeshidratante tal como oxicl3rulo de f3sforo o acido polifosf3rico. Las triazinonas de f3rmula (I) en las que R_1 y/o R_2 representa bencilo pueden desbencilarse durante la ciclaci3n.

15 Las triazinonas de f3rmula (I) en las que X es un grupo tiol ($-SH$) pueden convertirse en las triazinonas de f3rmula (I) en la que X representa R_1R_2N por S-alquilaci3n con un haluro de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo) y reacci3n del alquiltio compuesto de f3rmula (IV) as3 producido, en el que Alk' es un grupo alquilo inferior (por ejemplo metilo) y R_3 es tal como se ha definido previamente, con una amina de f3rmula R_1R_2NH o, en el caso en que X represente $-NH_2$, con una sal de amonio (por ejemplo, sulfato am3nico).

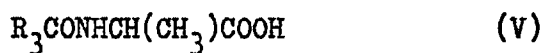
25



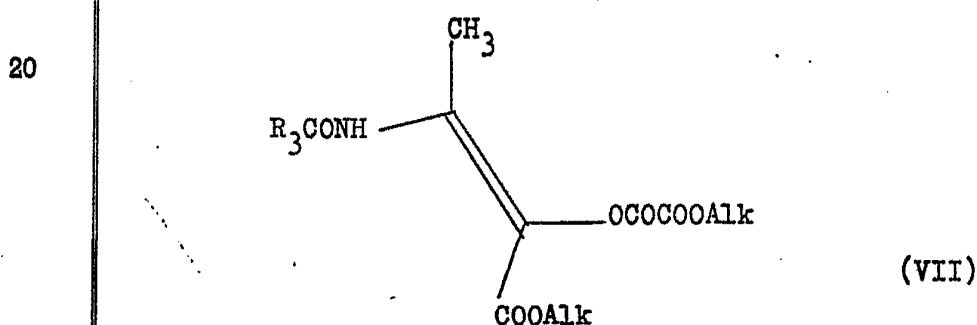
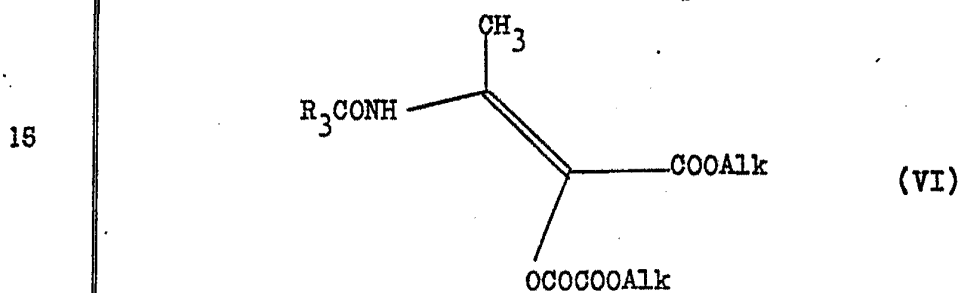
30

Los α -cetoesteres de f3rmula general (II) pueden

1 prepararse a partir de un N-acilamino ácido de fórmula (V)



5 por acilación con un haluro de oxalilo, adecuado de un modo similar al de la reacción Dakin-West utilizando por ejemplo un cloruro de alquil oxalilo, en presencia de una base adecuada, tal como piridina o picolina, opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo, dimetilaminopiridina) con un disolvente adicional (por ejemplo, tetrahidrofurano),
10 a reflujo. Los productos de esta reacción son los esteres enólicos isómeros intermedios de fórmulas (VI) y (VII):



25

Estos esteres pueden hidrolizarse, por ejemplo con un ácido o una base débil para dar el α -cetoester de fórmula (II), o preferiblemente pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III), particularmente una sal

30

1 de aminoguanidina en la que $-NR_1R_2$ es NH_2 , para dar una tria-
zinona de fórmula (I).

El N-acilamino ácido de fórmula (V) puede prepa-
rarse por acilación de DL-alanina con un agente acilante ade-
5 cuado, por ejemplo un anhídrido de ácido.

La presente invención es particularmente de inte-
rés para la producción de 2-amino-5-metil-7-propilimidazo-
[5,1-f]1,2,4-triazin-4(3H)-ona que se describe y reivindica
en la Memoria de la Patente Británica antes mencionada y que
se obtiene por ciclación de un compuesto de fórmula (I) en
10 el que R_3 es propilo y X es $-NH_2$. Como se expone en esta Me-
moria, este compuesto de fórmula (I) puede prepararse a par-
tir de oxalopropionato de dietilo y aminoguanidina, aunque
sólo en un proceso de seis etapas y con bajo rendimiento.
15 De acuerdo con el actual procedimiento el compuesto de fór-
mula I puede prepararse a partir de un material mas asequi-
ble, DL-alanina, en menos etapas y con buen rendimiento.

Preparación de los materiales de partida

Preparación 1

20 3-butiranido-2-oxo-butirato de etilo

Se añade gota a gota con agitación cloruro de etil-
oxalilo (409,5 g) a una solución de butirilalanina (238,5 g),
piridina anhidra (355,5 g) y 4-dimetilaminopiridina (6 g) en
tetrahidrofurano anhidro (1 litro), a una velocidad suficien-
25 te para que se inicie el reflujo. La mezcla se calienta para
mantener en reflujo suave durante $1\frac{1}{2}$ horas, luego se enfria,
se diluye con agua (1 litro) y se extrae con acetato de eti-
lo (3 x 500 ml). El extracto se lava con agua (2 x 250 ml) y
se seca (sulfato sódico anhidro). La eliminación del disol-
30 vente da una mezcla de los esteres enólicos en forma de jara

1 be naranja. Este material contiene impurezas polares que se
eliminan por cromatografía de columna en dos lotes. El pro-
ducto bruto se absorbe sobre gel de sílice (2 x 700 g) y se
5 eluye con ciclohexano-acetato de etilo (3:1) para dar los es-
teres enólicos purificados (293 g).

Este material se disuelve en etanol absoluto
(270 ml) y se calienta a reflujo en presencia de bicarbonato
sódico (66 g) durante 2½ horas. La mezcla se enfría y se eli-
mina el bicarbonato sódico por filtración. Se concentra el
10 filtrado para dar el α -cetoester en forma de un jarabe ama-
rillo dorado (200 g).

La purificación del producto se efectúa por cro-
matografía sobre una columna de gel de sílice (ciclohexano-
acetato de etilo, 3:1 \rightarrow 1:1), para dar un aceite amarillo
15 pálido viscoso que recristaliza cuando se tritura con penta-
no-éter a aproximadamente 10°. La recristalización de penta-
no-éter da el compuesto del título de p.f. 46,5-49,5°.

Preparación 2

3-isovaleramido-2-oxobutirato de etilo

20 Se añade cloruro de etil oxalilo (212 g) gota a
gota, con agitación, a una solución de isovalerilalanina
(136 g) y piridina (186,5 g) en tetrahidrofurano anhidro
(500 ml) a una velocidad suficiente para iniciar el reflujo.
Se agita la mezcla de reacción y se calienta a reflujo duran-
25 te 5 horas. Se trata la mezcla de reacción enfriada con agua
(1000 ml) y se extrae con acetato de etilo (4 x 400 ml). Los
extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3 x 200
ml) y se secan (sulfato sódico anhidro). La eliminación del
30 disolvente conduce a un jarabe amarillo que se evapora con
benceno (2 x 200 ml) para dar los esteres enoles isómeros

1 del compuesto del título.

Se disuelven estos en etanol absoluto (400 ml) y se calientan a reflujo en presencia de bicarbonato sódico (70 g) durante 3 horas. Después de enfriar, se filtra el bicarbonato sódico y se evapora el filtrado al vacío. Se recoge el residuo resultante en acetato de etilo (500 ml) y se lava con agua (4 x 100 ml). La fase acetato-etílica seca (sulfato sódico anhidro) se evapora al vacío para dar un α -cetoéster bruto como un jarabe dorado, 147 g.

10 La purificación, hecha por un procedimiento similar al descrito en la Preparación 1, da el compuesto del título, p.f. 52-53,5° (de pentano-éter).

Ejemplo 1

15 N- $\sqrt{1}$ -(3-amino-2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)etil-7-butiramida

Se suspende bicarbonato de aminoguanidina (2,4 g) en una solución de 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo (3,8 g) en etanol absoluto (40 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas. Durante este periodo se disuelve gradualmente bicarbonato de aminoguanidina y precipita un nuevo producto en forma de sólido blanco. Se enfria la mezcla y se recoge el sólido (2,62 g) y se absorbe en ácido clorhídrico 2N (30 ml). Se filtra la solución para eliminar una pequeña cantidad de sólido sin disolver, se ajusta entonces a pH 8 por adición de carbonato sódico sólido. La triazinona, que se separa como un sólido blanco, se recoge, se lava con agua y se seca al vacío a 100° para dar un material de p.f. 308° (desc.), (2,0 g) (50% aprox.).

25 Ejemplo 2

30 N- $\sqrt{1}$ -(3-Mercapto-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)-

1

etil/butiramida

(a) Tiosemicarbazona de 3-butiramido-2-oxobutirato de etilo

5

Se mantiene una mezcla de 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo (30 g) y tiosemicarbazida (8 g) en etanol absoluto (100 ml) a reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla a 0° y cristaliza la tiosemicarbazona. Esta se recoge y el filtrado se concentra para dar una segunda recogida que se combina con la primera para dar un total de 3,3 g.

10

Este material se utiliza en la siguiente etapa sin posterior purificación.

15

(i) En forma similar se prepara tiosemicarbazona de 3-isovaleramido-2-oxo-butirato de etilo, p.f. 179-181° (4,6 g) a partir de 3-isovaleramido-2-oxo-butirato de etilo (5,75 g) y tiosemicarbazida (2,3 g).

20

(b) N- $\sqrt{1}$ -(3-Mercapto-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)-etil/butiramida

Se añade 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo, tiosemicarbazona (8,3 g) a una solución de etóxido de sodio (de 0,63 g de sodio) en etanol absoluto (250 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, y después se enfría. Se elimina el etanol al vacío y el sólido residual se disuelve en agua (15 ml). Se acidifica la solución con ácido clorhídrico 2N y se recoge el sólido que precipita, se recristaliza de acetato de etilo para dar la mercaptotriazinona, p.f. 213-215° (4,34 g).

25

30

(i) De forma similar se prepara la N- $\sqrt{1}$ -(3-mercapto-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)etil-3-metilbutiramida (10,0 g) p.f. 195-196° (desde acetato de etilo) a partir de tiosemicarbazona de 3-isovaleramido-2-oxo-butirato

1 de etilo (16,56 g).

Ejemplo 3

N-[1-(3-Metiltio-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)etil]-
butiramida

5 Se agita a la temperatura ambiente durante 4 ho-
ras una solución de N-[1-(3-mercapto-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,
4-triazin-6-il)etil]butiramida (4,0 g), yoduro de metilo
(2 ml) e hidróxido potásico al 85% (1,28 g) en etanol (70
10 ml) y agua (35 ml). Se elimina el disolvente al vacío y el
residuo, amarillo pálido, se reparte entre agua (20 ml) y
acetato de etilo (150 ml). Se separa la capa de acetato de
etilo y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de eti-
lo (4 x 100 ml). Los extractos se combinan, se secan (Na₂-
SO₄) y se evaporan al vacío para dar un sólido amarillo pá-
15 lido. La recristalización desde etanol-acetato de etilo con-
duce a la metiltiotriazinona, p.f. 180-183° (2,55 g).

(i) De manera similar se prepara N-[1-(3-metil-
tio-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-metilbuti-
ramida (1,0 g) p.f. 193-194° (desde acetato de etilo) a par-
20 tir de N-[1-(3-mercapto-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-
il)etil]-3-metilbutiramida (2,0 g).

Ejemplo 4

N-[1-(3-Amino-2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)etil]-
butiramida

25 Se añade cloruro de etil oxalilo (67 ml) a lo lar-
go de 30 minutos a una solución agitada de N-butirilalanina
(47,7 g), 4-dimetilaminopiridina (1,0 g) y piridina (73 ml)
en tetrahidrofurano (200 ml). Se agita la mezcla a reflujo
durante 3 horas y después se deja enfriar durante toda la
30 noche. Se diluye la mezcla con agua (200 ml), se extrae con

1 acetato de etilo (3 x 100 ml) y se lavan los extractos con
agua (2 x 100 ml), se secan ($MgSO_4$) y se elimina el disol-
vente al vacio a $40^\circ C$ para dar los (E)- y (Z)-isomeros del
5 ester dietílico del ácido 4- $\overline{1}$ - $\overline{1}$ -(propilcarbonil)amino $\overline{7}$ eti-
lideno $\overline{7}$ -3-oxa-2-oxopentanodioico, como un aceite de color
naranja (104 g). R.N.M. $\tau(CDC1_3)$ ca 1,0 (1H, br, NH), 5,5-
6,0 (4H, 2 x g, $CO_2CH_2CH_3$), 7,3 y 7,65 (3H, 2 x s, $C=CCH_3$),
7,48 (t, $CH_3CH_2CH_2CO$), 8,25 (m, $CH_3CH_2CH_2CO$) y 8,5-9,1 (m,
10 $CO_2CH_2CH_3$ mas $CH_3CH_2CH_2CO$).

Se añade el aceite a una suspensión de bicarbona-
to de aminoguanidina (81,6 g) en metanol (600 ml) y se calien-
ta la mezcla a reflujo durante 5 horas. Durante este periodo
el bicarbonato de aminoguanidina se disuelve gradualmente
y precipita un nuevo producto en forma de sólido blanco. Se
15 deja enfriar la mezcla durante la noche y se filtra el só-
lido, se lava con metanol (150 ml), y se disuelve en ácido
clorhídrico 2N (450 ml). Se filtra la solución a través de
tierra de diatomeas para eliminar la pequeña cantidad de só-
lido precipitado y despues se ajusta a pH 8 por adición de
20 solución de hidróxido sódico al 70%. Se separa la triazinona
como un sólido blancuzco que se filtra, se lava con agua,
y se seca al vacio a $80^\circ C$. Rendimiento= 37,0 g; p.f. 309-
310 $^\circ C$ (descomp.).

Ejemplo 5

25 2-Amino-5-metil-7-propil-imidazo $\overline{5}$,1- \overline{f} -1,2,4-triazin-4
(3H)-ona

Se añade N- $\overline{1}$ -(3-amino-2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-
triazin-6-il)-etil $\overline{7}$ butiramida (37,0 g) a ácido polifosfóri-
co agitado (260 g) durante 30 minutos y despues se agita la
30 mezcla a $150^\circ C$ durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla duran

1 te toda la noche, se calienta despues a 100°C y se vierte
en una mezcla de hielo (370 g) y agua (370 g). Se ajusta la
solución a pH 6 por adición de solución de hidróxido sódico
al 70% (unos 230 ml). Se filtra el sólido precipitado y se
5 disuelve en ácido clorhídrico 1N (740 ml). Se clarifica la
solución y se ajusta a pH 8 por adición de solución de hidró-
xido sódico 2N para dar la imidazo[5,1-f]1,2,4-triazin-4(3H)-
ona como un sólido blancuzco, que se filtra, se lava con
agua y se seca al vacío a 80°C. Rendimiento 30,2 g; p.f.
10 266°C.

Ejemplo 6

N-[1-(3-N'-bencil-N'-metilamino-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-
triazin-6-il)etil]-3-metilbutiramida

15 Se calientan hidroyoduro de 1-amino-2-bencil-2-
metilguanidinio (7,65 g) y 3-isovaleramido-2-oxo-butirato de
etilo (5,75 g) en etanol absoluto (20 ml) a reflujo durante
3 h. Se concentra al vacío la solución parda resultante y el
residuo se disuelve en acetato de etilo-agua (50:50, total
100 ml). Se separa la capa acuosa, se alcaliniza con solución
20 de bicarbonato sódico al 8% y se extrae con acetato de eti-
lo (8 x 20 ml). Se combinan los últimos extractos y la fase
acetato etílico anterior y se evaporan al vacío para dar
un aceite pardo. Se residuelve el aceite en acetato de etilo
(150 ml) y se trata la solución con carbón, se filtra y con-
25 concentra. La dilución con éter anhidro dá un aceite pardo
que se solidifica al agitar bajo éter anhidro. Se elimina
el éter al vacío a 25° para conducir a 6,65 g de un sólido
pardo claro, p.f. unos 110°. Este sólido se disuelve en teta-
30 nol y se purifica a través de una columna de gel de sílice
seguido de recristalización desde acetato de etilo para dar

1 cristales blancos, p.f. 169-170°.

Ejemplo 7

Hydrocloruro de 5-metil-2-metilamino-7-(2-metil)propilimidazo[5,1-f]-1,2,4-triazin-4(2H)-ona.

5 Se calienta ácido polifosfórico (6,0 g) a 75°C y se añade N[1-(3-N'-bencil-N'-metilamino-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)-3-metilbutiramida. Se calienta la mezcla a 120-130° durante 8 horas con agitación ocasional y después se enfría a la temperatura ambiente y se neutraliza con solución de bicarbonato sódico al 8%. Se recoge el precipitado color cuero por filtración (0,52 g) y se convierte en sal hidrocioruro, p.f. 276-280° (descomp.).

Ejemplo 8

15 N-[1-(3-N'-bencil-N'-metilamino-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-metilbutiramida

20 Se calienta una mezcla de N-[1-(3-metil-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il)etil]-3-metilbutiramida (0,5 g) con N-bencil-N-metilamina (0,224 g) en n-butanol a reflujo durante 4 días. La eliminación del disolvente al vacío conduce a un aceite pardo que se absorbe en una columna de gel de sílice (20 g, Merck Kieselgel 60). La elución con benceno:acetato de etilo 1:10 seguida de concentración de las fracciones apropiadas proporciona el compuesto del título, 0,35 g p.f. 176-8° (acetato de etilo-etanol).

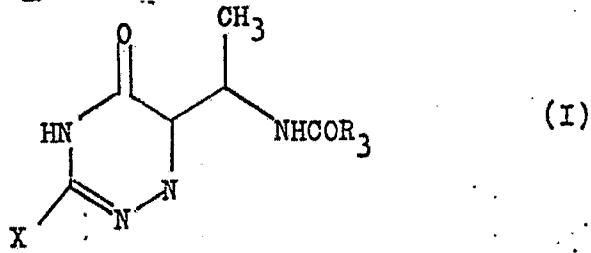
25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de triazinonas de fórmula general (I):

30

1

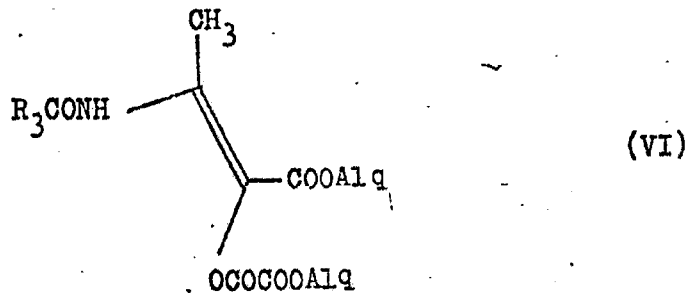


5

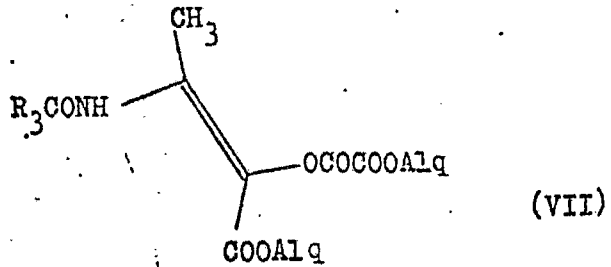
(en la que X representa HS- o un grupo R_1R_2N- en el que R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes representan hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo y R_3 representa un grupo alquilo de C_{3-7} o un grupo cicloalquilo de C_{3-7} que consiste en hidrolizar los ésteres enólicos isómeros de fórmulas:

10

15



20

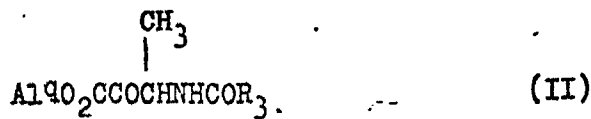


25

en las que R_3 tiene el significado dado antes y Alq es un grupo alquilo, para formar un α -cetoéster de fórmula general (II):

30

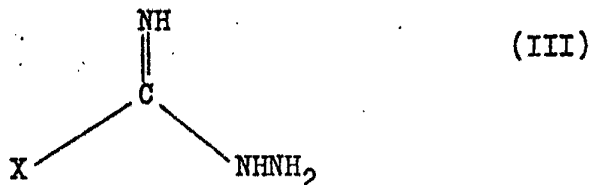
1



5

(donde R_3 y Alq tienen el significado dado antes) y hacer reaccionar el compuesto (II) o el precursor del mismo con un compuesto de fórmula general (III):

10



(en la que X tiene el significado dado antes) opcionalmente en la forma de una sal de adición de ácido.

15

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que $-\text{NR}_1\text{R}_2$ es $-\text{NH}_2$.

3. Un procedimiento, según la reivindicación 1, o la reivindicación 2, en el que R_3 es propilo o isobutilo.

20

4. Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X representa $-\text{NR}_1\text{R}_2$ y la reacción se lleva a cabo en un disolvente con calentamiento.

25

5. Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, como precursor del α -cetoéster, se utiliza la mezcla de ésteres enólicos isómeros antes definidos.

30

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

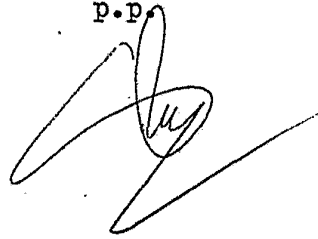
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZINONAS.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis
páginas mecanografiadas.

5 Madrid 17 septiembre 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Bernardo Ungria', written over the typed name and initials. The signature is fluid and cursive.

10

15

20

25

30