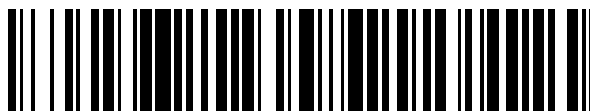


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 866**

51 Int. Cl.:
C07D 251/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08850383 .4**
96 Fecha de presentación: **12.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2217579**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE 3,6-DIHIDRO-1,3,5-TRIAZINA.**

30 Prioridad:
13.11.2007 DE 102007054416

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2012

73 Titular/es:
**STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH
KAISER-WILHELM-PLATZ 1
45470 MULHEIM AN DER RUHR, DE**

72 Inventor/es:
**LIST, Benjamin y
CHEN, Xu**

74 Agente: **Isern Jara, Nuria**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

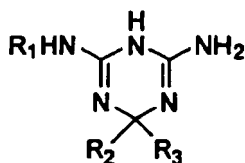
ES 2 373 866 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina

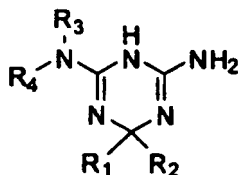
- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina, en el que se hace reaccionar una biguanida con un aldehído en presencia de una base inorgánica y/u orgánica.

10 Los derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina muestran propiedades farmacológicas en el tratamiento de fenómenos patológicos que están asociados con el síndrome de insulinoresistencia. Algunas patentes describen la producción de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina. Por ejemplo, en el documento US 3.287.366 se describe la síntesis de dihidrotriazina con la siguiente estructura:



- 15 La síntesis comprende la reacción de una bisguanidina monosustituida y de un aldehído o de una cetona en presencia de un ácido a temperaturas elevadas.

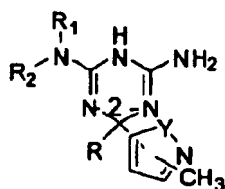
La patente japonesa JP 480 640 88 describe la síntesis de dihidrotriazinas con la siguiente estructura:



20

Esta síntesis análoga comprende el calentamiento en condiciones ácidas.

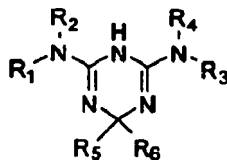
La patente japonesa JP54014986 describe la síntesis de dihidrotriazinas con la siguiente estructura:



25

También este procedimiento requiere el calentamiento en condiciones ácidas.

En la solicitud de patente WO01/55122 se da a conocer la síntesis de dihidrotriazinas con la siguiente estructura:



30

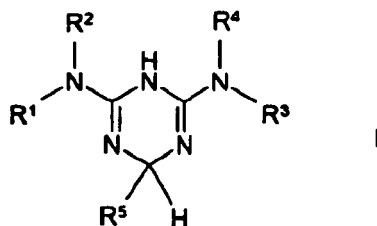
La síntesis se refiere a la reacción de bisguanidinas monosustituidas con un acetal, hemiacetal, cetal, hemiacetal, aldehído o cetona en presencia de un ácido a temperaturas elevadas.

35 Los procedimientos publicados tienen en común que es necesaria una temperatura elevada, lo que hace necesarias condiciones de reflujo o alta presión, cuando se usan compuestos de partida con un punto de ebullición reducido, así como el uso de un ácido.

40 La invención se basaba en el objetivo de poner a disposición un procedimiento para la producción de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina, que pueda realizarse en condiciones de reacción suaves. Un objetivo adicional consistía en encontrar una reacción, en la que se utilicen materiales de partida lo más económicos posible, para reducir los

costes del procedimiento.

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I



5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de los siguientes grupos:

H,

alquilo C₁-C₂₀, dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅ o cicloalquilo C₃-C₈,

alqueno C₂-C₂₀, dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅, alquino C₂-C₂₀, dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, dado el caso sustituido con alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅, heterocicloalquilo C₃-C₈ con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅,

aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₂₀, dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, arilo C₆-C₁₄, dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, heteroarilo C₁-C₁₃ con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

R¹ y R² por un lado y R³ y R⁴ por otro lado pueden formar con el átomo de nitrógeno un anillo de n miembros (n entre 3 y 8), que presenta dado el caso uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y posiblemente puede estar sustituido con uno de los siguientes grupos: amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;

R⁵ se selecciona de los siguientes grupos:

alquilo C₁-C₂₀, dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

alqueno C₁-C₂₀, dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

alquino C₂-C₂₀, dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

cicloalquilo C₃-C₈, dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

heterocicloalquilo C₃-C₈ con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

arilo C₆-C₁₄, dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

heteroarilo C₁-C₁₃ con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄,

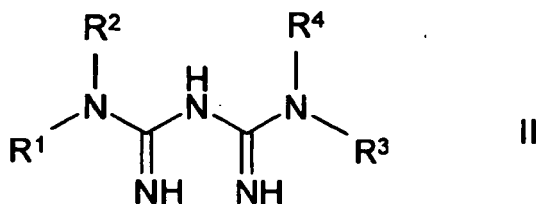
aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₅ dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

y sus derivados, solvatos, sales e isómeros farmacéuticamente adecuados,

caracterizado porque

se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se definieron anteriormente,

con un compuesto de fórmula III



en la que R⁵ es tal como se definió anteriormente,

en un disolvente o mezcla de disolventes polar en presencia de una base inorgánica y/u orgánica.

Sorprendentemente se estableció que el procedimiento según la invención permite una ejecución de la reacción a presión ambiental y temperaturas suaves. Estas condiciones permiten un modo de procedimiento económico, se necesita no sólo menos energía, también se mejoran los gastos en aparatos y la seguridad.

La base puede seleccionarse de bases inorgánicas, tales como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos y alcoholatos alcalinos, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, etc. o bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, pirrol, pirrolidina, piperidina etc. y cualquier mezcla de los anteriores. Resultados especialmente buenos con respecto al rendimiento se obtienen con bases fuertes, en particular hidróxidos alcalinos etc., prefiriéndose especialmente el hidróxido de sodio.

El procedimiento se realiza habitualmente en un disolvente. Éste se utiliza preferiblemente en una cantidad tal, que la mezcla de reacción pueda agitarse. El disolvente puede seleccionarse de cualquier disolvente que no influya negativamente en la reacción, tales como agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, i-butanol, t-butanol y N,N-dimetilformamida etc. o mezclas de dichos disolventes. Han resultado ser disolventes adecuados en particular agua, alcoholes así como mezclas de agua y alcoholes, tales como una mezcla de agua y metanol.

Para realizar la reacción ha resultado ser ventajoso que los compuestos de partida de fórmula II y de fórmula III se utilicen en desde cantidades equimolares hasta un exceso de los compuestos de fórmula III con respecto al compuesto de fórmula II. En una forma de realización preferida la concentración del compuesto de fórmula III asciende a desde 1 equivalente hasta 10 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula II.

La cantidad de base añadida puede variar en amplios intervalos. Preferiblemente se utiliza la base en una cantidad de desde 0,1 equivalentes hasta 10 equivalentes, en particular desde 0,5 hasta 5 equivalentes, preferiblemente desde 0,8 hasta 2 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula II. En una forma de realización especialmente preferida se utiliza la base en cantidades equimolares con respecto al compuesto de fórmula II. El experto variará la utilización de la base en función de los eductos utilizados.

La expresión "solvatos de los compuestos" pretende significar aductos de moléculas de disolvente inertes en los compuestos, que se forman debido a las fuerzas de atracción recíprocas. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

La expresión "derivados que pueden usarse farmacéuticamente" pretende significar por ejemplo las sales de compuestos según la invención y los denominados compuestos profármacos, siendo los "derivados de profármaco"

habitualmente compuestos de fórmula I, que se modificaron, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcar u oligopéptidos y que pueden descomponerse rápidamente en el organismo, para formar los compuestos activos según la invención. Esto incluye también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

A los isómeros de los compuestos de fórmula I pertenecen habitualmente los estereoisómeros y los tautómeros.

La reacción según la invención tiene la ventaja de que puede realizarse a presión ambiental. La temperatura de reacción puede realizarse desde temperaturas a -10°C hasta temperaturas elevadas de hasta 100°C. En una forma de realización especialmente preferida se realiza la reacción a temperatura ambiente. En el caso de utilizar bases débiles, puede ser ventajoso realizar la reacción a temperaturas más elevadas.

Para todos los restos, que pueden aparecer más de una vez, tales como, por ejemplo, alquilo, sustituyentes opcionales en restos arilo o heterocíclicos, son sus significados e independientemente entre sí.

El alquilo puede ser no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono. El alquilo es preferiblemente metilo, pero también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, así como pentilo, 1-, 2- o 3-metilpropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, pero preferiblemente también por ejemplo trifluorometilo.

El alquilo es de manera especialmente preferible un alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

El cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Alquilenos significa preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, pero también alquilenos ramificados.

El alquilenos es preferiblemente vinilo.

El alquilino es preferiblemente $C\equiv CH$.

El halógeno es F, Cl, G, Br o I.

El alcoxilo es preferiblemente metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo.

El heterocicloalquilo C_3-C_8 con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S es preferiblemente 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo.

Dado el caso sustituido significa no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido.

El arilo es preferiblemente fenilo, naftilo o difenilo.

El arilalquilo es preferiblemente bencilo.

El heteroarilo con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S es preferiblemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan preferiblemente independientemente entre sí de los siguientes grupos:

alquilo C₁-C₂₀ dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅ o cicloalquilo C₃-C₈;

alquenilo C₂-C₂₀ dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅, alquinilo C₂-C₂₀ dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅;

cicloalquilo C₃-C₈ dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅;

heterocicloalquilo C₃-C₈ con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con alquilo C₁-C₅ o alcoxilo C₁-C₅;

aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₂₀ dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄, alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;

arilo C₆-C₁₄ dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅,

heteroarilo C₁-C₁₃ con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, ariloxilo C₆-C₁₄, arilo C₆-C₁₄, alcoxilo C₁-C₅, ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;

Un procedimiento preferido para la producción de los compuestos de fórmula I se refiere a compuestos, en los que

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente entre sí alquilo C₁-C₂₀,

R³, R⁴ son H,

R⁵ es alquilo C₁-C₂₀.

Un procedimiento especialmente preferido para la producción de los compuestos de fórmula I se refiere a compuestos, en los que

R¹, R² son independientemente entre sí alquilo C₁-C₆,

R³, R⁴ son H,

R⁵ es alquilo C₁-C₆.

Se prefiere de manera muy especial un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I en la que

R¹, R² son metilo,

R³, R⁴ son H,

R⁵, es metilo.

Se proporciona un ejemplo para una descripción más exacta de la invención, pero esta invención no se limita al ejemplo.

Ejemplo 1:

Producción de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina:

Se agitó un matraz de dos bocas de 4 l, lleno con 662 g (4 mol) de metformina x HCl (1,21-dimetilbiguanida x HCl) y 1600 ml de MeOH con un agitador magnético con 250 rpm a temperatura ambiente en un baño de agua. A esta suspensión se le añadieron a través de un embudo de decantación 160 g (4 mol) de hidróxido de sodio en 200 ml de agua. Al mismo tiempo se añadieron mediante otro embudo 226 ml (4 mol) de acetaldehído en 400 ml de MeOH a la mezcla.

La adición de la disolución de NaOH finalizó en el plazo de 70 minutos, mientras que la adición de acetaldehído finalizó en el plazo de 100 minutos. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, para separar el cloruro de sodio. Se concentró la disolución, obteniéndose un sólido blando, que se extrajo con 1,2 l de etanol caliente, obteniéndose una suspensión. Tras la filtración se concentró la disolución de etanol, formándose un sólido amarillo claro, 520 g, 84% de rendimiento. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,98 (s, 6H), 3,46 (s, 1H), 4,83 (q, J = 6,0 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 24,5, 36,4, 63,0.

Ejemplo 2:

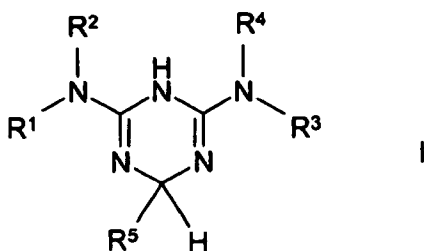
- 5 A una suspensión de 65 g de metformina x HCl (10 mmol) y 0,4 g (10 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de metanol se le añadió una disolución de 0,56 ml (10 mmol) de acetaldehído en 4 ml de metanol a temperatura ambiente a lo largo de 10 minutos, a continuación se agitó durante una hora. Entonces se filtró la disolución y se concentró, formándose un sólido blanco. Se disolvió el sólido blanco en 10 ml de etanol caliente y se volvió a filtrar. Tras la concentración a vacío se obtuvieron 1,4 g de un sólido blanco, rendimiento: 90%.

Ejemplo 3:

- 10 A una disolución de 1,65 g (10 mmol) de metformina HCl y 0,4 g (10 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua se le añadió una disolución de 0,56 ml (10 mmol) de acetaldehído en 4 ml de agua a lo largo de 10 minutos. Tras una hora a temperatura ambiente se concentró la disolución, formándose un sólido blanco. A continuación se diluyó el sólido en 10 ml de etanol y se filtró. Tras la concentración se obtuvieron 1,45 g de un sólido blanco, rendimiento 93%.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí de los siguientes grupos:

H,

alquilo C_1-C_{20} , dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 o cicloalquilo C_3-C_8 ,

alqueno C_2-C_{20} , dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_5 o alcoxilo C_1-C_5 , alquino C_2-C_{20} , dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_5 o alcoxilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_8 , dado el caso sustituido con alquilo C_1-C_5 o alcoxilo C_1-C_5 ,

heterocicloalquilo C_3-C_8 con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con alquilo C_1-C_5 o alcoxilo C_1-C_5 , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_{20} , dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, arilo C_6-C_{14} , dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 ,

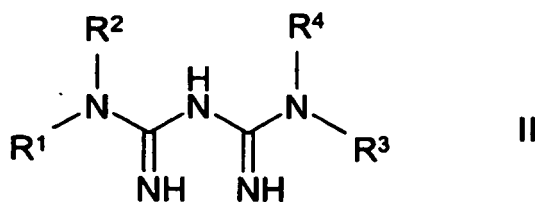
heteroarilo C_1-C_{13} con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

R^1 y R^2 por un lado y R^3 y R^4 por otro lado pueden formar con el átomo de nitrógeno un anillo de n-miembros (n entre 3 y 8), que dado el caso presenta uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y

posiblemente puede estar sustituido con uno de los siguientes grupos: amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;

R^5 se selecciona de los siguientes grupos:

alquilo C_1-C_{20} , dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, alqueno C_2-C_{20} , dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, alquino C_2-C_{20} , dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, cicloalquilo C_3-C_8 , dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, heterocicloalquilo C_3-C_8 con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, heteroarilo C_1-C_{13} con uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S y dado el caso sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 , alquilamino C_1-C_5 , ariloxilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alcoxilo C_1-C_5 , ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, y sus derivados, solvatos, sales e isómeros farmacéuticamente adecuados, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se definieron anteriormente,
con un compuesto de fórmula III



en la que R^5 es tal como se definió anteriormente,
en un disolvente o mezcla de disolventes polar en presencia de una base inorgánica y/u orgánica.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,

en el que R^1 , R^2 son independientemente entre sí alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$,

R^3 , R^4 son H,

R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,

en el que R^1 , R^2 son independientemente entre sí alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

R^3 , R^4 son H,

R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3,

en el que R^1 , R^2 son metilo,

R^3 , R^4 son H,

R^5 es metilo.

5.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base se selecciona del grupo de hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, alcoholatos alcalinos, o bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina, piridina, pirrol, pirrolidina, piperidina y cualquier mezcla de los anteriores.

6.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, i-butanol, t-butanol, N,N-dimetilformamida o mezclas de dichos disolventes.

7.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula III se utiliza en desde 1 equivalente hasta 10 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula II.

8.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la base se encuentra en desde 0,1 equivalentes hasta 10 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula II.

9.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de fórmula III es acetaldehído.

10.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la reacción se realiza a presión ambiental.

11.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la reacción se realiza a temperatura ambiente.