

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 793**

51 Int. Cl.:

C07D 251/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2009 E 09749530 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2300444**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina**

30 Prioridad:

23.05.2008 EP 08009483

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.05.2016

73 Titular/es:

**POXEL SAS (100.0%)
200 Avenue Jean Jaures
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**AUBOURG, STÉPHANIE;
BOUDET, BERNARD;
CRAVO, DANIEL y
HELMREICH, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

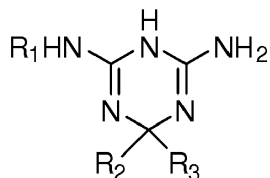
ES 2 571 793 T3

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).

DESCRIPCIÓN

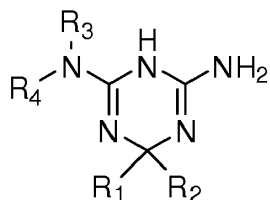
Procedimiento para la síntesis de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina

5 Los derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina muestran propiedades farmacológicas en el tratamiento de estados patológicos asociados al síndrome de resistencia a la insulina. Varias patentes describen la preparación de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina. Por ejemplo, en el documento US3287366 se describe la síntesis de dihidro-triazinas que tienen la siguiente estructura:



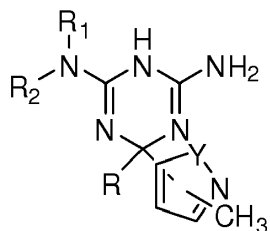
10 La síntesis implica la reacción de una bisguanidina mono-sustituída y un aldehído o cetona en presencia de un ácido a temperaturas elevadas.

La patente JP48064088 describe la síntesis de dihidro-triazinas que tienen la siguiente estructura:



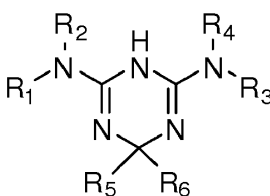
La síntesis análoga implica también el calentamiento en condiciones ácidas.

15 La patente JP54014986 describe la síntesis de dihidro-triazinas que tienen la siguiente estructura:



Similarmente, este método requiere calentamiento bajo condiciones ácidas.

La solicitud de patente WO 01/55122 describe la síntesis de dihidro-triazinas que tienen la siguiente estructura:



20

La síntesis se refiere a la reacción de bisguanidinas mono-sustituídas y un acetal, hemiacetal, cetal, hemicetal, aldehído o cetona en presencia de un ácido a temperaturas elevadas.

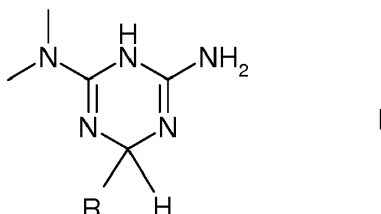
25 Es común a los procedimientos publicados el requisito de temperatura elevada, que puede requerir condiciones de reflujo o de alta presión si se emplean materiales de partida de bajo punto de ebullición, así como el uso de un ácido. La invención tenía el objeto de encontrar una nueva reacción en condiciones ambientales, utilizando al mismo tiempo solamente material de partida de bajo coste.

Esto ahorraría energía y mejoraría la seguridad del procedimiento.

Inesperadamente, se encontró que los compuestos de fórmula I se pueden preparar en presencia de una base seleccionada del grupo K₂CO₃, NaHCO₃, NaOMe, Na₂CO₃, piperidina y morfolina, preferiblemente a temperaturas entre -10°C (preferiblemente -5°C) y 80°C bajo presión ambiente.

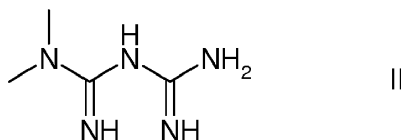
5 Más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -5°C y 60°C y lo más preferiblemente a temperaturas entre -5°C y 20°C, bajo presión ambiente.

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



en la cual

10 R es metilo, fenilo, 4-hidroxi-fenilo o 4-metoxifenilo y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, caracterizado por que un compuesto de la fórmula II:



y sus sales

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



15 en la que R es como se define anteriormente,

en un disolvente polar o mezcla de disolventes en presencia de una base inorgánica y/u orgánica, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en K₂CO₃, NaHCO₃, NaOMe, Na₂CO₃, piperidina y morfolina.

El disolvente se puede seleccionar entre agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, i-butanol, t-butanol, N,N-dimetilformamida o cualquiera de sus combinaciones.

20 La base particularmente preferida es NaOMe o piperidina.

El disolvente particularmente preferido es metanol, isopropanol o una mezcla de agua y metanol.

La concentración del compuesto de fórmula II varía desde 0,1 mol/L hasta 4 mol/L. La concentración del compuesto de fórmula III varía desde 1 equivalente hasta 10 equivalentes respecto al compuesto de fórmula II.

25 La base varía desde 0,5 equivalentes hasta 10 equivalentes, preferiblemente desde 0,9 equivalentes hasta 10 equivalentes, respecto al compuesto de fórmula II.

Los compuestos de fórmula I también incluyen sus solvatos y sus derivados farmacéuticamente utilizables.

El término "solvatos de los compuestos" se entiende como adiciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o di-hidratos o alcoholatos.

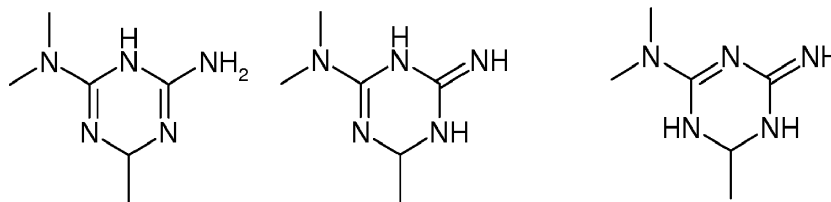
30 El término "derivados farmacéuticamente utilizables" significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y los denominados compuestos profármacos.

El término "derivados de profármaco" significa compuestos de la fórmula I que han sido modificados con, por ejemplo grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se escinden rápidamente en el organismo formando los compuestos activos de acuerdo con la invención.

35 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm.115, 61-67 (1995).

La Fórmula I abarca también las formas tautómeras de los compuestos.

Las formas tautómeras del compuesto de fórmula I en la que R es metilo son:

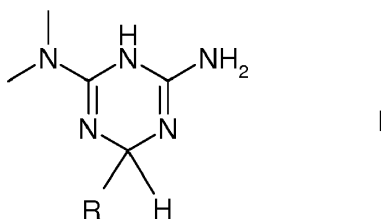


5 Un procedimiento preferido para la preparación de los compuestos de fórmula I se refiere a compuestos en los cuales

R es metilo o 4-hidroxifenilo; más preferiblemente R es metilo.

Más preferiblemente la reacción se lleva a cabo con NaOMe como base en metanol a temperaturas entre -5°C y 20°C.

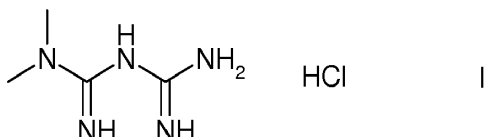
El procedimiento más preferido para la preparación del compuesto de fórmula I:



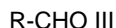
10 en la cual

R es metilo,

y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, se caracteriza por que un compuesto de la fórmula II:



15 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



en la que R es como se define anteriormente,

en un disolvente polar o mezcla de disolventes en presencia de una base inorgánica y/u orgánica, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en K₂CO₃, NaHCO₃, NaOMe, Na₂CO₃, piperidina y morfolina.

20 Se facilita un ejemplo que proporciona más detalles sobre la invención, pero la invención no está limitada al ejemplo.

Ejemplo 1:

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

25 Una suspensión de 10 g (60 mmol) de hidrocloreto de N,N-dimetilbiguanida en 50 mL de metanol se enfrió de 0°C a -5°C. se añadieron 5,3 g (120 mmol) de acetaldehído y 10,9 g (60 mmol) de solución de NaOMe (30% en metanol). La HPLC después de 20 horas mostró la conversión en el producto deseado;

RMN ¹H (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, 1H).

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ 24,5, 36,4, 63,0.

Ejemplo 2:

Preparación de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-(4-hidroxifenil)-1,3,5-triazina:

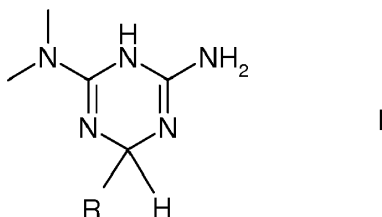
ES 2 571 793 T3

Una suspensión de 30,42 g (0,235 mol) de N,N-dimetilbiguanida, 30,2 g (0,246 mol) de para-hidroxibenzaldehído y 3 mL de piperidina en 300 mL de isopropanol se agitó a reflujo durante 20 horas. Por enfriamiento, precipitó un sólido, que se recuperó y se lavó con isopropanol enfriado;

Rendimiento: 42 g de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-(4-hidroxifenil)-1,3,5-triazina.

REIVINDICACIONES

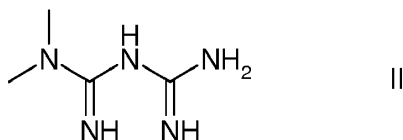
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I:



en la cual

5 R es metilo, fenilo, 4-hidroxi-fenilo o 4-metoxifenilo

y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que un compuesto de la fórmula II:



y sus sales

10 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



en la que R es como se define anteriormente,

en un disolvente polar o mezcla de disolventes en presencia de una base inorgánica y/u orgánica seleccionada del grupo que consiste de K_2CO_3 , $NaHCO_3$, $NaOMe$, Na_2CO_3 , piperidina, y morfolina.

15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es metilo o 4-hidroxifenilo.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la base se elige del grupo de $NaOMe$ o piperidina.

20 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en donde el disolvente se elige como un único disolvente o como una mezcla de disolventes: agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, i-butanol, t-butanol y N,N-dimetilformamida.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en donde la concentración del compuesto de fórmula II es desde 0,1 mol/L hasta 4 mol/L.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de fórmula III es desde 1 equivalente hasta 10 equivalentes respecto al compuesto de fórmula II.

25 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la base es desde 0,9 equivalentes hasta 10 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula II.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de fórmula III es acetaldehído.

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8, en donde la reacción se realiza a temperaturas entre $-10^\circ C$ y $80^\circ C$ bajo presión ambiente.

30 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en donde la reacción se realiza a temperaturas entre $-5^\circ C$ y $60^\circ C$ bajo presión ambiente.

11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, en donde la reacción se realiza a temperaturas entre $-5^\circ C$ y $20^\circ C$ bajo presión ambiente.