

400.815

16



400815

Int. Cl.ª: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

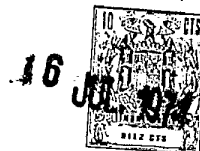
SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, USA.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS TRIAZOLES SUSTITUIDOS.-

Prioridad: Patente n.º del

400815



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1

Campo de la invención

5

La invención se refiere a una clase de triazoles, que están sustituidos en las posiciones 3 y 5 y llevan sustituyentes opcionales en la posición 1. El sustituyente en la posición 1 es un grupo alquilo, alcanilo, carbamilo o bencilo. Los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son grupos arilo o heteroarilo, o un grupo derivado de los mismos.

Descripción de la técnica previa

10

Los triazoles sustituidos aquí descritos, tienen utilidad como agentes contra la gota y anti-hiperuricémicos.

15

La gota es un estado que afecta a los humanos y animales inferiores, particularmente aves y reptiles, que está caracterizada por la perversión del metabolismo de la purina, cuyo resultado es un exceso de ácido úrico en la sangre, por ataques de artritis aguda y por formación de depósitos gredosos en los cartílagos de las articulaciones. Estos depósitos están formados principalmente por uratos o ácido úrico. La hiperuricemia es una condición caracterizada por un exceso de ácido úrico en la sangre.

20

25

30

El ácido úrico no tiene función bioquímica en el cuerpo y es meramente el producto final del metabolismo de la purina. Es bien sabido en la técnica que las bases purínicas, adenina y guanina, que desempeñan un papel clave en una amplia variedad de procesos químicos, dan lugar ambas al ácido úrico en el cuerpo. Los ácidos adenílico y guanílico son convertidos en las bases purínicas libres, por enzimas metabólicos destructivos. Una porción de las bases purínicas libres se convierte en ribonucleótidos de purina y el resto es degradado a las bases libres xantina e hipoxantina. Un solo en-

400815



1 zima, oxidasa xantina, convierte a la xantina e hipoxantina
en ácido úrico para su excreción.

5 Aunque la biosíntesis de purina humana puede ser, inhi-
bida en la etapa del ribótido de formil-glicinimida por los
antagonistas glutamínicos azaserina y 6-diazo-5-oxo-1-nor-
leucina, una elevada incidencia de efectos secundarios in-
deseables evita que se use clínicamente con este propósito.
En años recientes, se ha realizado un progreso sustancial
en el intento de controlar los niveles excesivos de ácido
10 úrico en pacientes afectados de gota, mediante el empleo de
agentes farmacéuticos. La síntesis del ácido úrico ha sido
bloqueada de manera efectiva mediante el empleo de alopuri-
nol, 4-hidroxi-pirazolo-[3,4-d]-pirimidina, un compuesto que
es un isómero estructural de hipoxantina. El alopurinol ac-
15 túa como un inhibidor específico del enzima oxidasa xantina,
el cual es responsable de la conversión de la hipoxantina
y de la xantina en ácido úrico. Como resultado directo de la
administración de este compuesto a pacientes afectados de
gota, parte del ácido úrico que normalmente terminaría en la
20 orina, es reemplazada en su lugar por las oxipurinas, hipoxantina y xantina, reduciendo así grandemente el contenido
de ácido úrico en el suero y orina. La azotioprina también
se ha empleado en pacientes afectados de gota, para inhibir
la síntesis excesiva de purina, la cual tiende a producir
25 cantidades anormales de ácido úrico. Otros compuestos, tales
como ácido acetilsalicílico, tiofenilpirazolidina y fenil-
butazona se han empleado en el tratamiento de la gota. Mu-
chos de los compuestos existentes usados en el tratamiento
de la gota, sin embargo, alivian la inflamación y otros
30 síntomas relacionados con la misma, pero no tienen efecto

400815



1 sobre las condiciones que dan lugar a la artritis gotosa
o hiperuricemia. Así, existe todavía la necesidad de com-
puestos que puedan emplearse en el tratamiento profiláctico
de la gota, así como también para el tratamiento de otras
5 condiciones anormales asociadas con hiperuricemia.

Se ha encontrado que los triazoles sustituidos, que son
el objeto de esta invención, son agentes contra la gota y
anti-hiperuricémicos efectivos, debido a que inhibirán la
acción del enzima oxidasa xantina y reducirán de este modo
10 el contenido de ácido úrico en el suero y orina. Además de
su empleo como agentes contra la gota y anti-hiperuricémi-
cos, estos triazoles sustituidos manifiestan actividad diu-
rética e hipotensora.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 Una finalidad de esta invención es proveer 1,2,4-tria-
zoles sustituidos novedosos, los cuales son útiles como
agentes contra la gota, anti-hiperuricémicos e hipotensores.
Se describen métodos para preparar los triazoles sustituidos
novedosos. También dentro del alcance de la invención, se
20 encuentran las sales de metales alcalinos y metales alcali-
no-térreos de los triazoles y en aquellos casos en los cua-
les el sustituyente en la posición 3 ó 5 contiene por lo
menos un nitrógeno básico, las sales cuaternarias y de adi-
ción de ácido farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

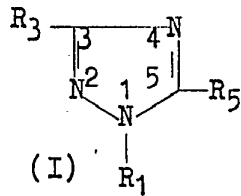
25 Los 1,2,4-triazoles novedosos que son el objeto de la
presente invención, pueden ilustrarse estructuralmente como
sigue:

30

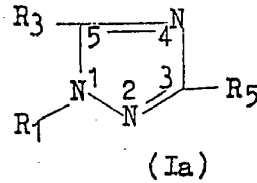


1

5



y



10

15

20

25

30

donde R_1 es hidrógeno o alquilo inferior;
 R_3 es piridilmetilo, fenilo, fenilo sustituido conteniendo 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo inferior, sulfamoilo, alquil(inferior) sulfamoilo, alcoxi inferior, alcanoil (inferior) amino o dialquil (inferior) amino, naftilo, quinolilo, cinolilo o un heterociclo seleccionado entre pirazinilo, piridilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piridilo, tiadiazolilo y oxazolilo, cuyos heterociclos pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo inferior; y R_5 es quinolilo, cinolilo o un heterociclo seleccionado entre pirazinilo, piridilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirimidilo, tiadiazolilo u oxazolilo, cuyos heterociclos pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo inferior; con la condición de que cuando R_5 es piridilo o alquilpiridilo, R_3 es distinto de piridilo alquilpiridilo, fenilo o alquilfenilo;

400815



1 Cuando los compuestos de esta invención contienen un radical alquilo inferior, se prefiere que tal radical contenga de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo y butilo; los radicales alcancilo inferior contienen
5 de preferencia de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo acetilo, propionilo y butirilo. Son ejemplos de los anillos heterocíclicos de R_3 y R_5 : pirazinilo, piridilo, tiazolilo, tienilo, furilo, y pirimidilo, tiazol, tiadiazol y oxazol.

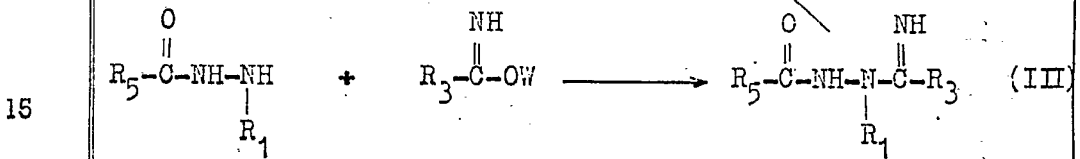
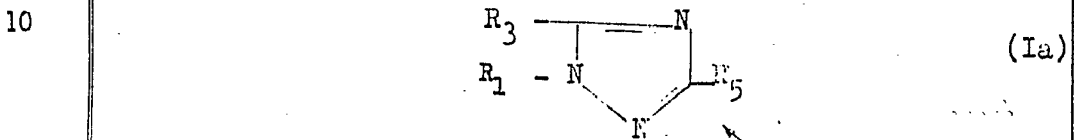
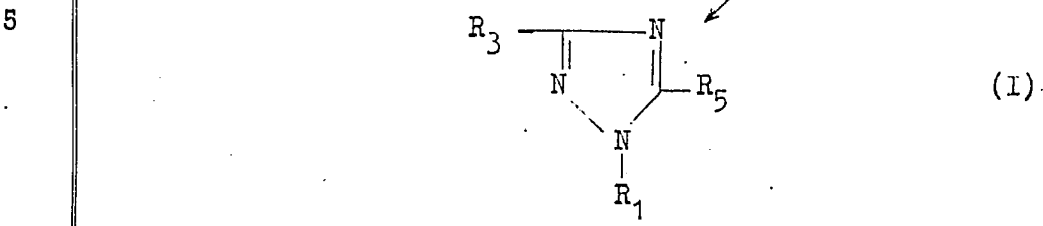
También dentro del alcance de la presente invención, se
10 encuentran las sales de metal alcalino y metal alcalino-térreo de aquellas triazinas en donde R_1 es hidrógeno, tales como las sales de sodio, potasio y calcio y las sales cuaternarios farmacéuticamente aceptables, como los metioduros y etioduros, sales de ácidos minerales, como las
15 sales clorhidrato o sulfato de aquellos compuestos en donde el sustituyente en la posición 3 y/o 5 contiene por lo menos un nitrógeno básico, tal como un anillo de piridina. También están considerados por la invención los N-óxidos de un sustituyente heterocíclico nitrogenado en la posición 3 ó 5.

20 Los compuestos donde R_1 en las fórmulas I y Ia es hidrógeno o alquilo inferior, R_5 es piridilo, pirazinilo o pirimidilo y R_3 es halofenilo, tienilo, pirazinilo, furilo, quinolilo o pirimidilo, representan una subclase de compuestos preferida, que cae dentro del alcance de la presente invención
25 Entre los compuestos mayormente preferidos se encuentran aquellos compuestos en donde R_5 es piridilo, R_1 es hidrógeno y R_3 es halofenilo.

Los compuestos de las fórmulas I y Ia, pueden prepararse por una serie de reacciones que se ilustran en el siguiente Esquema de Reacción:
30



400815



20

donde R_1 es hidrógeno o alquilo inferior y R_3 y R_5 son los definidos anteriormente y W es alquilo inferior, en donde el grupo alquilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono. Como será apreciado por los entendidos en la materia, los compuestos I y Ia son el mismo cuando R_1 es hidrógeno.

25

Como puede verse en el Esquema de Reacción anterior, un compuesto de hidrazina sustituida tal como, por ejemplo, isonicotinoilhidrazina, se hace reaccionar con un imino-éster tal como, por ejemplo, p-cloroiminobenzoato de etilo, en un disolvente adecuado. Se pueden emplear disolventes de bajo punto de ebullición, tales como metanol, etanol o nitrometano o bien disolventes de punto de ebullición elevado, tales como decalina, xileno o dimetilsulfóxido. Cuando se

30



400815

1 emplean disolventes de bajo punto de ebullición, el produc-
to de la reacción es generalmente el intermediario acilami-
drazona. Se emplea un tiempo de reacción de 3 a 20 horas,
5 a temperaturæ desde la ambiente hasta la de reflujo del di-
solvente. El intermediario acilamidrazona II (III), puede
convertirse en I (Ia), por calentamiento en ausencia del di-
solvente, a temperatura entre 125º y 300ºC, durante 15 mi-
nutos a 1 hora aproximadamente o en disolventes de punto de
10 ebullición más elevado a la temperatura de reflujo del di-
solvente o próxima a ella, durante 1 a 20 horas aproximada-
mente. Se aísla el producto final ciclado y se purifica por
métodos conocidos en la técnica.

15 Cuando se emplean disolventes de alto punto de ebulli-
ción, la reacción se lleva a cabo de manera conveniente a la
temperatura de reflujo del disolvente o en sus proximidades.
El intervalo de temperatura preferido se encuentra entre
100º y 200ºC. El tiempo de reacción depende del intervalo
de temperatura particular empleado. La reacción se lleva a
20 cabo sin aislamiento del intermediario y el producto final
ciclado se aísla y purifica por métodos conocidos en la
técnica. Por ejemplo, el producto puede ser cristalizado en
un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol. Como pue-
de apreciarse en el Esquema de Reacción anterior, cuando R₁
es alquilo inferior, la selección del compuesto hidrazina
25 particular y del iminoéster particular dependerá del sustituy-
ente que se desee en la posición 3 y/o 5.

30 Son ejemplos representativos de los compuestos dentro
del alcance de esta invención los siguientes:
3-(p-clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
3-pirazinil-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,



400815

- 1 3-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 1-etil-3,5-di-(4-pirimidil)-1,2,4-triazol,
- 3-(6-quinolil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3-(2-furil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 5 3-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3-(m-clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3-(p-bromofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3-(2-naftil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 10 3-(3,4-dicloro-5-sulfamoilfenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol
- 3-5-di(4-pirimidil)-1,2,4-triazol,
- yoduro de N-metil-4-[3-(p-clorofenil)-1,2,4-triazolil-5]-
- piridinio.
- Yoduro de N-metil-4-[3-(m-clorofenil)-1,2,4-triazolil-5]-
- 15 piridinio,
- 3-(p-clorofenil)-5-(4-piridazinil)-1,2,4-triazol,
- 1-butiril-3-(p-clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 1-acetil-3-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 1-metil-3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 20 1-bencil-3,5-di(4-pirimidil)-1,2,4-triazol,
- 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(2-pirazinil)-1,2,4-triazol,
- 3-(p-metoxifenil)-5-(3-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3-(p-sulfamoilfenil)-5-pirazinil-1,2,4-triazol,
- 1-metil-3-(4-piridil)-5-(p-clorofenil)-1,2,4-triazol,
- 25 1-acetil-3-(6-quinolil)-5-(p-dimetilaminofenil)-1,2,4-
- triazol y
- 1-metil-3-(p-clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol.

Los triazoles sustituidos que constituyen el objeto de esta invención inhiben la acción de la oxidasa xantina, teniendo como resultado una disminución significativa en la

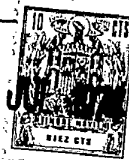
400815



1 concentración de ácido úrico en la sangre y orina y son,
por lo tanto, capaces de abortar los ataques de gota.

5 Con fines de ensayo, se puede emplear la oxidasa xan-
tina obtenida de la lecha, para demostrar la habilidad de
los triazoles sustituidos para inhibir al enzima. El proce-
dimiento genera l consiste en emplear una suspensión de 5 a
10 unidades del enzima por milimetro de sulfato amónico sa-
turado al 60% del enzima; 1 unidad de una suspensión tal,
convierte 1 μ mol de xantina en ácido úrico por minuto. Gene-
ralmente, para un ensayo de un día, se diluyen 0,05 ml. de
enzima aproximadamente con 3 ml. de solución reguladora apro-
ximadamente. Como solución reguladora se puede emplear
regulador Tris (0,05 moles pH 7,4). El inhibir que va a ser
15 tratado se disuelve en la solución reguladora o en un disol-
vente adecuado, tal como dimetilsulfóxido; se usa el mismo
disolvente para diluir la solución. La solución reguladora,
la hipoxantina y el disolvente se introducen en una célula
y se agrega luego la solución del enzima, midiéndose la ve-
locidad de aumento de la absorbancia a 290 m μ con un espec-
20 trofotómetro registrador. Generalmente, se emplea suficien-
te enzima para dar una variación de 0,1 unidades de absor-
bancia por minuto aproximadamente y se usa suficiente inhibi-
dor para dar de 30 a 70 % de inhibición. La concentración
en μ M de inhibidor necesaria para una inhibición del 50 %
25 ($V_0/V_1 = 2$), se determina representando V_0/V_1 en función de
I, donde V_0 = velocidad sin inhibidor, V_1 = velocidad con in-
hibidor e I = concentración del inhibidor.

30 Los triazoles sustituidos terapéuticamente activos
pueden administrarse como ingrediente activo en asociación
con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de



400815

1 tabletas, elixires, cápsulas y similares. Estas preparacio-
 nes pueden elaborarse por cualquiera de los métodos farma-
 céuticos conocidos, por ejemplo, en forma de tableta, son
 5 formuladas con un vehículo farmacéutico inerte, que puede
 contener un aglutinante adecuado, por ejemplo, gomas, almi-
 dones y azúcares. Se pueden incorporar también dentro de una
 cápsula de gelatina o formularse en elixires, los cuales
 tienen la ventaja de ser susceptibles de manipulaciones en
 el sabor por la adición de materiales saborizantes naturales
 10 o sintéticos corrientes. El compuesto se administra general-
 mente en composiciones que están proporcionadas de manera
 que dan una unidad de dosificación de 30 mg a 1,5 g. por
 día. Sin embargo, el nivel de dosificación preferido es de
 15 100-800 mg por día aproximadamente.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar formula-
 ciones típicas de tabletas, cápsulas y elixires, que incor-
 poran los triazoles sustituidos terapéuticamente activos de
 esta invención.

FORMULACION I - Comprimidos conteniendo 0,5 g de ingre-
 diente activo.

| Ingrediente | Cantidad - mg |
|--|----------------------|
| 3-(p-clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4- triazol | 500,0 |
| Pasta de almidón - 12,5 %, 100 cc permitidos | 12,5 <u>512,5</u> |
| Almidón de maíz U.S.P. | 25,0 |
| Estearato de magnesio | 5,5 <u>543,0</u> |

30 Se granula el 3-(p-clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-
 triazol con la pasta de almidón y mientras está húmeda se
 pasa a través de un tamiz nº 14, se seca a 45°C durante

400815



1 20 horas y luego se pasa tres veces a través de un tamiz nº
 14,. Posteriormente se pasa el almidon a través de una tela
 filtrante nº 90 sobre la granulación y se combinan completa-
 5 mente todos los ingredientes. Se pasa el estearato de magne-
 sio a través de una tela filtrante nº 90 sobre la granulación
 y se combinan estos ingredientes, después de lo cual la gra-
 nulación se comprime en tabletas usando un punzón marcado,
 plano y achaflanado de 11,1 mm aproximadamente que tiene un
 espesor de 9 mm ± 0,001 mm, dando 1000 tabletas con un peso
 10 de 0,543 cada una.

FORMULACION II - Encapsulación. Para cápsulas de 250 mg.

| | <u>Ingredientes</u> | <u>Cantidad - mg.</u> |
|----|---|-----------------------|
| | 3-pirazinil-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol | 250 |
| | Lactosa | 93 |
| 15 | Talco | 7 |

Se combina lactosa, talco y 3-pirazinil-5-(4-piridil),
 1,2,4-triazol, en un equipo mezclador adecuado y se encapsu-
 la dentro de una cápsula nº 2 hasta el peso deseado de 350mg.

FORMULACION III - Suspensión líquida. Fórmula

| | <u>Ingredientes</u> | <u>Cantidades - g/l</u> |
|----|--|-------------------------|
| | "Veegum H.V." | 3,0 |
| | Agua | 150,0 |
| | Metilparabén | 1,0 |
| 25 | 1-metil-5-(4-piridil)-3-(p-clorofenil)- 1,2,4-triazol | 50,0 |
| | Caolín | 10,0 |
| | Saborizante | 1,0 |
| | Glicerina 9,5 hasta 1 litro | |

30 Se suspende "Veegum" en agua con agitación vigorosa, se
 agrega metilparabén y se deja reposar durante la noche para
 asegurar la hidratación completa de "Veegum". En un recipiente



400815

1 separado se suspende 1-metil-5-(4-piridil)-3-(p-clorofenil)-
1,2,4-triazol en 750 cc de glicerina aproximadamente. Se
agrega caolín y se agita hasta homogeneidad. Se agrega lenta-
mente la dispersión acuosa de "Veegum" y metilparabén. Se
5 agrega saborizante y se continúa la agitación durante 1 hora
para garantizar la homogeneidad. Se completa con la gliceri-
na restante hasta 1 : 1. Se agita hasta homogeneidad. Una
cucharadita contiene 250 mg de 1-metil-5-(4-piridil)-3-(p-
clorofenil)-1,2,4-triazol. Los siguientes ejemplos se dan como
10 ilustrativos y no limitativos de la invención.

EJEMPLO 1

3-Pirazinil-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol

Se agrega sodio (0,4 g) a pirin-4-carbonitrilo (3,3 g,
0,08 moles) en metanol y se dejó reposar la solución duran-
15 te 30 minutos a la temperatura ambiente. Se agrega una sus-
pensión de hidrazida de ácido pirazincarboxílico (9,6 g;
0,07 moles) en metanol (160 ml) y se calienta la solución
resultante a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar,
se recoge el intermediario acilamidrazona por filtración.
20 Se calienta luego el intermediario acíclico a 260°C durante
15 minutos, después de lo cual la reacción se enfría a la
temperatura ambiente. Por recristalización de acetonitrilo-
agua, se obtiene 3-pirazinil-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol,
p.f. 251-252,5°C.

25

EJEMPLO 2-23

Los siguientes compuestos se preparan por el procedi-
miento de reacción descrito en el Ejemplo 1.

30

400815

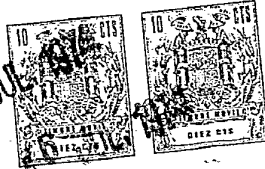
400815



| Ejemplo | Hidrazida | Nitrilo | Compuesto | Punto de fusión |
|---------|--|-------------------|--|-----------------|
| 1 | | | | |
| 2 | 3,4-diclorobenzoinhidrazida-zina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(3,4-diclorofenil)-1,2,4-triazol | 345-346,5°C |
| 3 | Hidrazida de ácido 6-quinolin carboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(6-quinolil)-1,2,4-triazol | 313-314,5°C |
| 4 | Hidrazida de ácido 3-piridilacético | 4-cianopiridina | 3-(3-picolil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol | 161-162°C |
| 5 | Hidrazida de ácido 2-furoico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(2-furil)-1,2,4-triazol | 216-217°C |
| 6 | 4-cloro-3-sulfamoilbenzoinhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1,2,4-triazol | 335,5-336,5°C |
| 7 | 3,5-dimetoxibenzoinhidrazina-zina | 4-ciano piridina | 5-(4-piridil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-triazol | 252-253,5°C |
| 8 | m-clorobenzoinhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(m-clorofenil)-1,2,4-triazol | 269-271°C |
| 9 | Hidrazida de ácido pira-zincarboxílico | 2-cianopiridina | 5-(2-piridil)-3-pirazinil-1,2,4-triazol | 248-250°C |
| 10 | Hidrazida de ácido isonitricotínico | 2-cianopirimidina | 5-(4-piridil)-3-(2-pirimidil)-1,2,4-triazol | 274-276°C |
| 15 | 3,5-diclorobenzoinhidrazina-zina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(3,5-diclorofenil)-1,2,4-triazol | 298-299,5°C |
| | p-bromobenzoinhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(p-bromofenil)-1,2,4-triazol | 263-264°C |
| | Hidrazida de ácido 4-piridilzincarboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(4-piridazini)-1,2,4-triazol | 276-278°C |
| 20 | p-metoxibenzoinhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(p-metoxifenil)-1,2,4-triazol | 247-249°C |
| | Hidrazida de ácido 2-tiofen carboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(2-tienil)-1,2,4-triazol | 240-241,5°C |
| | p-sulfamoilbenzoinhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(p-sulfamoilfenil)-1,2,4-triazol | 301-302°C |
| | Hidrazida de ácido 2-raftoico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(2-raftil)-1,2,4-triazol | 289-290°C |
| 25 | 3,4-dicloro-5-sulfamoilbenzoinhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(3,4-dicloro-5-sulfamoilfenil)-1,2,4-triazol | 330°C (desc.) |
| | Hidrazida de ácido pirazincarboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-pirazinil-1,2,4-triazol | 251-252,5°C |

| | Ejemplo | Hidrazida | Nitrilo | Cc |
|----|---------|---|-------------------|-------------------------------------|
| 1 | 2 | 3,4-diclorobenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 1,2,4-triazol |
| | 3 | Hidrazida de ácido 6-quinolin carboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| 5 | 4 | Hidrazida de ácido 3-piridilacético | 4-cianopiridina | 3-(3-picolil)-5 triazol |
| | 5 | Hidrazida de ácido 2-furoico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| | 6 | 4-cloro-3-sulfamoilbenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 fenil)-1,2,4-tri |
| 10 | 7 | 3,5-dimetoxibenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 1,2,4-triazol |
| | 8 | m-clorobenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| | 9 | Hidrazida de ácido pirazincarboxílico | 2-cianopiridina | 5-(2-piridil)-3 |
| | 10 | Hidrazida de ácido isonicotínico | 2-cianopirimidina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| 15 | 11 | 3,5-diclorobenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 1,2,4-triazol |
| | 12 | p-bromobenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| | 13 | Hidrazida de ácido 4-piridazincarboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| 20 | 14 | p-metoxibenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| | 15 | Hidrazida de ácido 2-tiofenca rboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 |
| | 16 | p-sulfamoilbenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 triazol |
| | 17 | Hidrazida de ácido 2-naftoico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 |
| 25 | 18 | 3,4-dicloro-5-sulfamoilbenzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 moilfenil)-1,2 |
| | 19 | Hidrazida de ácido pirazincarboxílico | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 |

400815



| Compuesto | Punto de fusión |
|---|-----------------|
| na 5-(4-piridil)-3-(3,4-diclorofenil)-1,2,4-triazol | 345-346,5°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(6-quinolil)-1,2,4-triazol | 313-314,5°C |
| na 3-(3-picolil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol | 161-162°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(2-furil)-1,2,4-triazol | 216-217°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1,2,4-triazol | 335,5-336,5°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-triazol | 252-253,5°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(m-clorofenil)-1,2,4-triazol | 269-271°C |
| na 5-(2-piridil)-3-pirazinil-1,2,4-triazol | 248-250°C |
| idina 5-(4-piridil)-3-(2-pirimidinil)-1,2,4-triazol | 274-276°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(3,5-diclorofenil)-1,2,4-triazol | 298-299,5°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(p-brómofenil)-1,2,4-triazol | 263-264°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(4-piridazinil)-1,2,4-triazol | 276-278°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(p-metoxifenil)-1,2,4-triazol | 247-249°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(2-tienil)-1,2,4-triazol | 240-241,5°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(p-sulfamoilfenil)-1,2,4-triazol | 301-302°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(2-naftil)-1,2,4-triazol | 289-290°C |
| na 5-(4-piridil)-3-(3,4-dicloro-5-sulfamoilfenil)-1,2,4-triazol | 330°C (desc.) |
| na 5-(4-piridil)-3-pirazinil-1,2,4-triazol | 251-252,5°C |

400815

400815

- 15 -



| Ejemplo | Hidrazida | Nitrilo | Compuesto | Punto de fusión |
|---------|--|-------------------|--|-----------------|
| 20 | Hidrazida de ácido 2-piridilacético | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(2-picolil)-1,2,4-triazol | 190-191°C |
| 21 | Hidrazida de ácido isonicotínico | 4-cianopirimidina | 5-(4-piridil)-3-(4-pirimidinil)-1,2,4-triazol | 285-286,5°C |
| 22 | Hidrazida de ácido 4-pirimidinocarboxílico | 4-cianopirimidina | 3,4-di(4-pirimidinil)-1,2,4-triazol | 302-304°C |
| 23 | 2,4-dicloro-5-sulfamoi benzolhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-(2,4-dicloro-5-sulfamoiifenil)-1,2,4-triazol | 297-299°C |

1

5

10

15

20

25

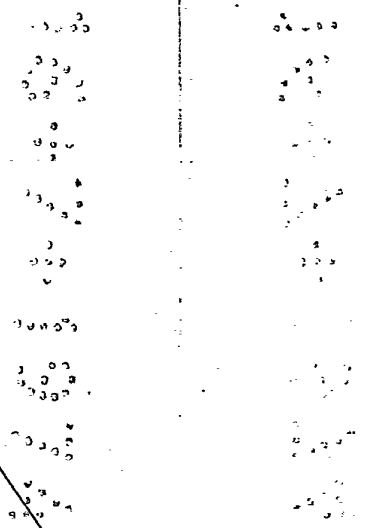
30

| 1 | Ejemplo | Hidrazida | Nitrilo | |
|----|---------|--|-------------------|---------------------------------|
| | 20 | Hidrazida de ácido 2-piridilacético | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3-triazol |
| | 21 | Hidrazida de ácido isonicotínico | 4-cianopirimidina | 5-(4-piridil)-3,1,2,4-triazol |
| 5 | 22 | Hidrazida de ácido 4-pirimidinacarboxílico | 4-cianopirimidina | 3,4-di(4-pirimi |
| | 23 | 2,4-dicloro-5-sulfamoi benzoilhidrazina | 4-cianopiridina | 5-(4-piridil)-3 famoilfenil)-1, |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 | | | | |
| 25 | | | | |
| 30 | | | | |



400815

| <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión</u> |
|--|------------------------|
| 5-(4-piridil)-3-(2-picolil)-1,2,4-triazol | 190-191°C |
| a 5-(4-piridil)-3-(4-pirimidinil)-1,2,4-triazol | 285-286,5°C |
| a 3,4-di(4-pirimidinil)-1,2,4-triazol | 302-304°C |
| 5-(4-piridil)-3-(2,4-dicloro-5-sulfamoilfenil)-1,2,4-triazol | 297-299°C |



400815



1

EJEMPLO 24

3-(p-Clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol

5

Se agrega una solución de p-cloroiminobenzoato de etilo (14 g, 0,08 moles) en metanol (50 ml) a una suspensión de isonicotinoilhidrazina (10,9 g. 0,08 moles) en metanol (250 ml). Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos y se concentra luego hasta que se separa un sólido fuera de la solución. Se enfría luego la mezcla y se recoge el intermediario acilamidrazona por filtración. Posteriormente se calienta el intermediario acíclico a 280°C durante 15 minutos, después de lo cual se enfría a la temperatura ambiente. Por recristalización a partir de etanol-agua y sublimación, se obtiene 3-(p-clorofenil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol, p.f. 264,5-265,5°C.

10

15

EJEMPLO 25

3,5-Dipirasinil-1,2,4-triazol

20

Se Agrega sodio (50 mg) a 2-cianopirazina (1 g, 0,01 moles) en 20 ml. de metanol. Se deja reposar la solución 1 hora a la temperatura ambiente y se agrega a una suspensión de hidrazida de ácido piranincarbóxico (1,4 g, 0,01 moles) en 50 ml de metanol, Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas y luego a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de enfriar, se separa al intermediario acilamidrazona por filtración y se calienta luego a temperaturas entre 200 y 260°C, durante 2 horas y media. Después de enfriar y recristalizar de metanol-agua, se obtiene 0,8 g. de 3,5-dipirazinil-1,2,4-triazol, p.f. 269-270,5°C.

25

30

Cualquier desviación de la descripción anterior que se conforme a la presente invención, se entiende que queda incluida dentro del alcance de las reivindicaciones.

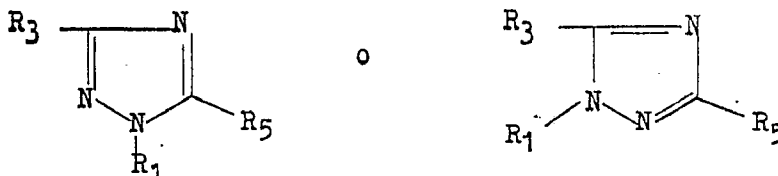
400815 16 JUL 1974



1 En resumen la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

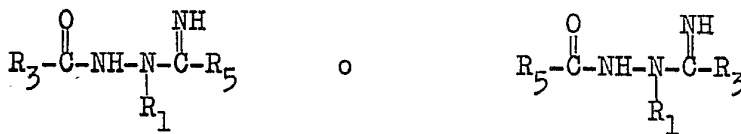
5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos triazoles sustituidos de fórmula:



10 donde R₁ es hidrógeno o alquilo inferior; R₃ es piridilmetilo, fenilo, fenilo sustituido conteniendo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo inferior, sulfamoilo, alquil(inferior)sulfamoilo, alcoxi inferior, alcooil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino, naftilo, quinolilo, cinolilo o un heterociclo seleccionado entre pirazililo, piridilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirimidilo, tiadiazolilo y oxazolilo, cuyos heterociclos pueden estar

15 sustituidos con uno o dos grupos alquilo inferior; y R₅ es quinolilo, cinolilo o un heterociclo seleccionado entre pirazilo, piridilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirimidilo, tiadiazolilo u oxazolilo, cuyos heterociclos pueden estar

20 sustituidos con uno o dos grupos alquilo inferior; con la condición de que cuando R₅ es piridilo o alquilpiridilo, R₃ es distinto de piridilo, alquilpiridilo, fenilo o alquilfenilo; cuyo procedimiento consiste en calentar, respectivamente, un compuesto de fórmula:



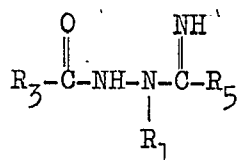
25 30 donde R₁, R₃ y R₅ son los definidos anteriormente.

16 JUL 1947



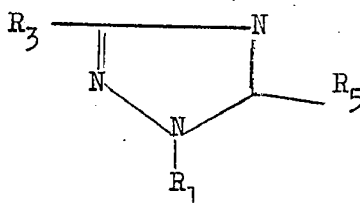
400815

1 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el
que un compuesto de fórmula:



5

se calienta a temperaturas elevadas para dar un compuesto
de fórmula:



10

donde R₁, R₃ y R₅ son los definidos en la Reivindicación 1.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el
que R₃ es 4-pirimidilo, 3-pirazinilo, 4-piridazinilo, 4-halo-
fenilo o un sulfamoil-3,4-dihalofenilo y R₅ es 4-piridilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que
R₃ es 4-pirimidilo.

20

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el
que R₃ es 4-clorofenilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el
que R₃ es 3-pirazinilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el
que R₃ es 4-piridazinilo.

25

8. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el
que R₃ es 3,4-dicloro-5-sulfamoilfenilo.

9. 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 NUEVOS TRIAZOLES
SUSTITUIDOS.

30



- 19 -
400815



1

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

5

Madrid, 15 Marzo 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30