

400816

16 JUN 1974



Int. Cl.²: C07D

NUMERO 400.816

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
TRIAZOLES

Prioridad: Patente n.º del

400816



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

Esta invención se refiere al empleo de ciertos 1,2,4-triazoles que están sustituidos en las posiciones 3 y 5 y los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente en la posición 1, como agentes contra la gota y antihiperuricémicos.

Descripción de la técnica previa

Los 1,2,4-triazoles 3,5-disustituidos aquí descritos, tienen utilidad como agentes contra la gota y antihiperuricémicos.

La gota es un estado que afecta a los humanos y a los animales inferiores, particularmente aves y reptiles, que está caracterizada por la perversión del metabolismo de la purina que da lugar a 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.

El ácido úrico no tiene ninguna función bioquímica en el cuerpo y es meramente un producto final del metabolismo de la purina. Es bien conocido en la técnica que las bases purínicas adenina y guanina, que desempeñan papeles claves en una amplia variedad de procesos químicos, dan lugar al ácido úrico en el cuerpo. Los ácidos adenílico y guanílico son convertidos en las bases purínicas libres por enzimas metabólicas destructivos. Una porción de las bases purínicas libres se convierte en ribonucleótidos de purina y el resto se degrada a las bases libres xan-

400816



1 tina e hipoxantina. Un solo enzima, oxidasa xantina, con-
vierte tanto la xantina como la hipoxantina en ácido úrico
para su excreción.

5 Aunque la biosíntesis de la purina humana puede
inhibirse en la etapa del ribótido formilglicinimida, por
les antagonistas de la glutamina, azaserina y 6-diazo-5-oxe-
1-norleucina, una alta incidencia de efectos secundarios
indeseables impide su uso clínicamente para este propósito.
En años recientes, ha tenido lugar un progreso sustancial
10 en el intento de controlar los niveles excesivos de ácido
úrico en pacientes afectados de gota, mediante el uso de
agentes farmacéuticos. La síntesis del ácido úrico ha sido
bloqueada en forma efectiva por el empleo de alopurinol,
4-hidroxi-pirazole-[3,4-d]-pirimidina, un compuesto que es
15 un isómero estructural de la hipoxantina. El alopurinol
actúa como un inhibidor específico del enzima oxidasa xan-
tina, que es responsable de la conversión tanto de la hipox-
antina como de la xantina en ácido úrico. Como resultado
directo de la administración de este compuesto a pacientes
20 afectados de gota, parte del ácido úrico que normalmente
terminaría en la orina, es reemplazado por las oxipurinas
hipoxantina y xantina, reduciendo de este modo grandemente
el contenido de ácido úrico en el suero y orina. La azatio-
prina se ha usado también en pacientes afectados de gota,
25 para inhibir la síntesis excesiva de purina, que tiende a
producir cantidades anormales de ácido úrico. Otros compues-
tos, tales como ácido acetilsalicílico, tiofenilpirazolidi-
na y fenilbutazona se han empleado en el tratamiento de la
gota. Muchos de los compuestos existentes usados en el tra-
30 tamiento de la gota, sin embargo, alivian la inflamación y

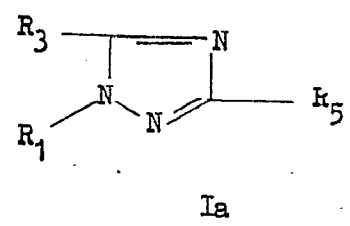
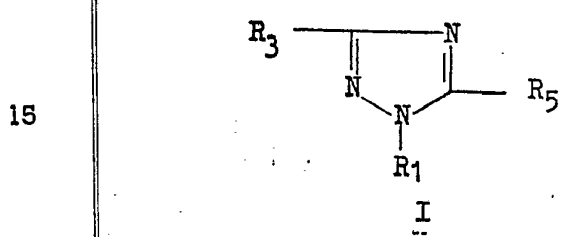
18 JUL 1944

400816

1 otros síntomas relacionados con la misma, pero no tienen
 efecto sobre las condiciones que dan lugar a la artritis
 gotosa o hiperuricemia. Así, existe todavía la necesidad de
 compuestos que pueden emplearse en el tratamiento profilác-
 5 tico de la gota, así como también para el tratamiento de
 otras condiciones anormales asociadas con la hiperuricemia.

Compendio de la invención

De acuerdo con esta invención, se ha encontrado
 que los compuestos de las fórmulas I y Ia, son útiles como
 10 agentes contra la gota y antihiperuricémicos, ya que estos
 inhiben la acción de la oxidasa xantina y reducen así el
 contenido de ácido úrico del suero y orina.



donde R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcancilo
 inferior, carbamoilo o alquil(inferior)carbamoilo; R₃ repre-
 20 senta fenilo, alquil(inferior)fenilo, piridilo o alquil(in-
 ferior)piridilo y R₅ representa piridilo o alquil(inferior)-
 piridilo. También son útiles para el mismo propósito los N-
 óxidos y las sales de adición con ácido, no tóxicas y far-
 macéuticamente aceptables de tales compuestos, siendo los
 25 N-óxidos y las sales del anillo de piridina presente en la
 molécula.

Estos compuestos también poseen actividad hipoten-
 sora útil.

30 Se proporcionan composiciones farmacéuticas que
 contienen estas sustancias como agentes contra la gota, anti-
 hiperuricémicos e hipotensores y el método de tratamiento de

186 JUL 1974



400816

1 la gota, hiperuricemia y de reducción de la presión sanguínea por administración de cantidades efectivas de estos compuestos y composiciones que los contienen, a un huésped que los requiera.

5 Algunos de estos compuestos son novedosos, por ejemplo, los N-óxidos, aquellos donde R_1 es diferente de hidrógeno y aquellos donde R_5 es diferente de 4-piridilo y la invención considera proporcionar estos compuestos novedosos y métodos para prepararlos.

10 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los compuestos preferidos para ser usados en las composiciones y métodos de esta invención como agentes contra la gota, antihiperuricémicos e hipotensores, son los de fórmulas I y Ia anteriores, donde R_1 es hidrógeno, un radical alquilo inferior y de preferencia uno que contenga de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, butilo y amilo, un radical alcancilo inferior y de preferencia uno de 2 a 6 carbonos; tales como acetilo, propionilo o butirilo, un radical carbamoilo o dialquil(inferior)carbamoilo, donde los alquilos inferiores son de preferencia metilo, etilo o propilo. En el aspecto mayormente preferido de la invención, R_1 es hidrógeno.

25 R_3 representa un radical fenilo o alquifenilo, el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes alquílicos, que son de preferencia alquilo inferior, tales como metilo, etilo o butilo. También representa piridilo o alquil(inferior)piridilo, conteniendo el último de 1 a 3 grupos alquilo inferior, que pueden ser iguales o diferentes y son de preferencia metilo, etilo o propilo. El sustituyente piridilo o alquil-piridilo puede ser cualquiera de los tres isómeros

30



400816

1 posibles. En los aspectos mayormente preferidos de la inven-
ción, R_3 es fenilo o 4-piridilo.

5 R_5 puede ser piridile o alquil(inferior)piridi-
le, como se describió para el sustituyente R_3 . Los compues-
tos preferidos son aquellos donde R_5 es 4-piridilo.

10 Están incluidas dentro del alcance de la inven-
ción las sales farmacéuticamente aceptables de estos 1,
2,4-triazoles. Estas sales incluyen las alcalinas y alcali-
no-térreas, tales como las de sodio, potasio o calcio. Tam-
bién están incluidas las sales de adición con ácido y sales
cuaternarias del nitrógeno piridílico, por ejemplo, los me-
tiyoduros, etiyoduros, clorhidratos, sulfatos, tartratos,
oxalatos y similares. Los N-óxidos de los sustituyentes pi-
ridílicos también se encuentran dentro del alcance de la
15 invención.

20 Como se estableció previamente, los compuestos
anteriores tienen la propiedad de reducir la concentración
de ácido úrico en la sangre y orina y también de reducir la
presión sanguínea. Estos compuestos terapéuticamente acti-
vos se administran a los mamíferos que requieren tal tra-
tamiento, mezclados con o dispersados íntimamente en un vehí-
culo farmacéuticamente aceptable, de preferencia en forma
de una dosificación unid ad sólida, administrable oralmen-
te tal como tabletas o cápsulas, o como soluciones o suspen-
siones del tipo representado por jarabes y elixires. La can-
25 tidad de ingrediente activo en la composición farmacéutica
puede variar dentro de límites razonables, dependiendo de
factores tales como la elegancia farmacéutica y la cantidad
de droga deseada en cada administración. Es conveniente em-
30 plear formulaciones de dosificación unitaria sólida, conte-

400816



1 niende de 25 a 500 miligramos de ingrediente activo y pre-
paraciones líquidas conteniendo de 5 a 40 % en peso apro-
ximadamente de triazol.

5 Estas composiciones farmacéuticas pueden elabo-
rarse per cualquiera de los métodos farmacéuticos conoci-
dos. Por ejemplo, para las tabletas los triazoles se for-
mulan con un vehículo farmacéutico inerte que puede conte-
ner un aglutinante adecuado, tal como, per ejemplo, gomas,
10 almidones y azúcares. Se pueden incorporar también dentro
de una cápsula de gelatina con o sin diluyente o formular-
se en elixires, jarabes o suspensiones, que tienen la ven-
taja de ser susceptibles de manipulaciones en el sabor, me-
diante la adición de materiales saborizantes corrientes,
naturales o sintéticos. El compuesto se administra general-
15 mente en composiciones proporcionadas de tal manera que
den una dosificación de 30 mg a 1,5 g per día aproximadamen-
te, como cantidad efectiva. El nivel de dosificación oral
preferido es de 100 a 800 mg per día aproximadamente.

20 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar for-
mulaciones típicas de tabletas, cápsulas y elixires, contien-
de los triazoles terapéuticamente activos de esta invención:

FORMULACION I

Comprimido comprendiendo 0,5 g de ingrediente
activo.

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

400816.16



1 Se granula el 3-(3-piridil)-5-(4-piridil)-1,2,-
 4-triazol con pasta de almidón y mientras está todavía hú-
 medo, se pasa a través de un tamiz nº 14, se seca a 45°C
 5 durante 20 horas y luego se pasa tres veces a través de un
 tamiz nº 14. Posteriormente se pasa el almidón a través de
 una tela filtrante nº 90 sobre la granulación y se combi-
 nan perfectamente todos los ingredientes. Se pasa el estea-
 rato de magnesio a través de una tela filtrante nº 90 sobre
 la granulación y se combinan estos ingredientes, después de
 10 lo cual se comprime la granulación usando un troquel marca-
 do, plano y acampanado de 1,11 cm, teniendo un espesor de
 0,52 ± 0,01 cm., dando 1000 comprimidos con un peso de
 0,543 g cada uno.

15 Un comprimido similar conteniendo 3,5-di-(4-piri-
 dil)-1,2,4-triazol se preparó siguiendo el procedimiento
 anterior y usando di-(4-piridil)-triazol como compuesto de
 partida.

FORMULACION II

Encapsulación - para cápsula de 350 mg.

20	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad - mg</u>
	3-Fenil-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol	250
	Lactosa	93
	Talco	7

25 Se combinaron la lactosa, el talco y el 3-fenil-
 5-(4-piridil)-1,2,4-triazol en un equipo mezclador adecuado
 y se encapsuló en una cápsula nº 2 a un peso neto de 350 mg.

FORMULACION III

Suspensión líquida - fórmula

30

400816



1	Ingredientes	Cantidad - g/l.
	"Veegum H.V."	3,0
	Agua	150,0
	Metilparabén	1,0
5	1-Metil-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol	50,0
	Caolin	10,0
	Saborizante	1,0
	Glicerina 9,5g hasta 1 litro	

10 Se suspende el "Veegum" en agua con intensa agitación, se agrega metilparaben y se deja reposar durante la noche para asegurar la hidratación completa del "Veegum". En una vasija distinta se suspende 1-metil-3,5-di-(4-piridil)-1,2,4-triazol en 750 cc aproximadamente de glicerina. Se agrega caolín y se agita hasta homogeneidad. Se agrega lentamente una dispersión acuosa de "Veegum" y metilparabén. Se

15 agrega saborizante y se continúa la agitación para asegurar la homogeneidad, durante 1 hora. Se completa el resto con glicerina hasta 1:1. Se agita hasta homogeneidad. Una cucharada contiene 250 mg de 1-metil-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol.

20

Compuestos representativos que son parte de la presente invención, los cuales pueden formularse como se describió anteriormente, son:

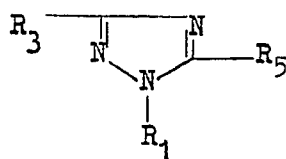
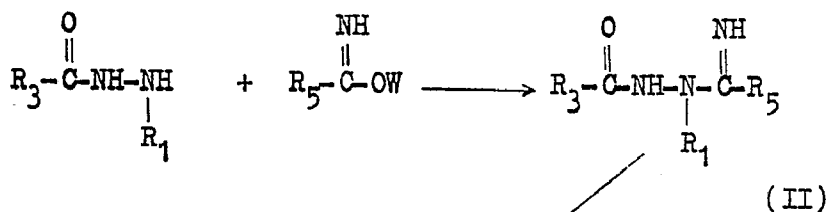
- 3-5-di(2-piridil)-1,2,4-triazol,
- 25 5-(4-piridil)-3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3,5-di(2-metil-4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 5-(4-piridil)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3,5-di(2,6-dimetil-4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 1-butiril-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 30 1-acetil-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol,

400816

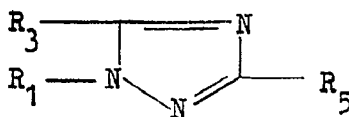


- 1 1-etil-3,5-di(2-piridil)-1,2,4-triazol,
- 1-carbamoil-3,5-di(2-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol,
- 3-fenil-5-(4-piridil-N-óxide)-1,2,4-triazol,
- 5 clorhidrato de 3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol, y
- sulfato de 3-(2,4,6-trimetilfenil)-5-(2-metil-5-etil-4-pi-
- ridil)-1,2,4-triazol.

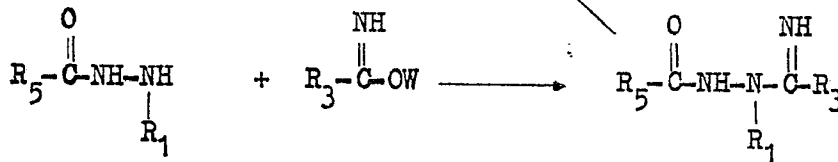
Los compuestos de las fórmulas I y Ia, pueden prepararse por la serie de reacciones mostradas en el siguiente esquema de reacción:



(I)



(Ia)



(III)

30 donde R₁, R₃ y R₅ son los definidos anteriormente y W es un

400816



1 grupe alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

5 Como puede apreciarse en el anterior esquema de reacción, se hace reaccionar un compuesto de hidrazina sustituida, por ejemplo, nicotinoil-hidrazina con un iminocés-
10 ter, en un disolvente adecuado. Puede emplearse cualquiera de los disolventes de bajo punto de ebullición, tales como metanol, etanol o nitrometano, o disolventes de alto punto de ebullición, tales como decalina, xileno o dimetilsulfó-
15 xido. Cuando se usan disolventes de bajo punto de ebullición, el producto de la reacción es usualmente el intermediario acilamidrazona. Se emplea un tiempo de reacción de 3 a 20 horas, a temperaturas desde la ambiente hasta la de reflujo del disolvente. Se puede convertir el intermediario acilamidrazona II (III) en (I), por calentamiento en ausencia de disolvente, a temperaturas entre 125 y 300°C, durante 15 minutos a 1 hora o en disolventes de punto de ebullición más elevado, a la temperatura de reflujo del disolvente o en sus proximidades, durante 1 a 20 horas. Se aísla
20 el producto final ciclado y se purifica por técnicas conocidas. Cuando se emplean disolventes de alto punto de ebullición, la reacción se lleva a cabo de manera conveniente a la temperatura de reflujo del disolvente o cerca de esta temperatura. El intervalo de temperatura preferido se encuentra entre 100 y 200°C. El tiempo de reacción depende
25 del intervalo de temperatura particular empleado. La reacción se lleva a cabo sin aislamiento del intermediario y el producto final ciclado se aísla y purifica por técnicas conocidas. Por ejemplo, el producto puede cristalizarse a partir de un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol.
30

400816



1 Como puede apreciarse en el esquema de reacción anterior,
cuando R_1 es diferente de hidrógeno, la selección del com-
puesto de hidrazona particular y del iminoéster particular,
5 dependerá del sustituyente que se desea en la posición 3
y/o 5.

Alternativamente, los 1,2,4-triazoles aquí des-
critos pueden prepararse haciendo reaccionar un carbonitri-
lo adecuado, tal como, por ejemplo, 4-cianopiridina, con un
metal alcalino, tal como sodio o potasio, para formar el
10 iminoéster. La solución del intermediario se hace reaccio-
nar posteriormente con una hidrazida de ácido carboxílico
adecuada, por ejemplo, hidrazida de ácido piridincarboxíli-
co, en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol.
Se calienta primero la mezcla de reacción, de preferencia
15 a la temperatura de reflujo, durante 1 a 2 horas aproxima-
damente, después de lo cual se concentra la mezcla de reacción
por remoción del disolvente y se calienta el intermediario
sólido a temperaturas elevadas, de preferencia a una tempe-
ratura entre 100 y 300°C, durante 15 minutos hasta varias
20 horas aproximadamente. Se recoge el producto por técnicas
conocidas. Cuando se emplean disolventes de alto punto de
ebullición, la reacción se lleva a cabo de manera convenien-
te a la temperatura de reflujo del disolvente o en sus pro-
ximidades. El intervalo de temperatura preferido es de 100
25 a 200°C y el tiempo de reacción preferido depende del in-
tervalo de temperatura empleado.

Los compuestos que tienen un sustituyente en la
posición 1, pueden prepararse también haciendo reaccionar
un triazol sustituido con un agente alquilante, acilante o
30 carbamoilante apropiado. Cuando R_3 y R_5 son sustituyentes di-



400816

1 ferentes, se obtiene una mezcla de compuestos en aquellos
casos en los que R_1 es diferente de hidrógeno, esto es, el
sustituyente puede estar sustituido sobre cualquiera de los
dos átomos de nitrógeno adyacentes en el anillo de triazol.
5 Por ejemplo, cuando el sustituyente es un grupo alcanóilo
inferior, tal como un grupo acetilo o butirilo, se hace
reaccionar el triazol con un anhídrido alcanóico inferior,
tal como por ejemplo, anhídrido acético o anhídrido butíri-
co. Cuando el sustituyente en la posición 1 es un grupo
10 alquilo, la alquilación se logra haciendo reaccionar la sal
sódica del triazol con un agente alquilante, tal como, por
ejemplo, sulfato de dimetilo. La alquilación de los 1,2,4-
triazoles, generalmente ocurre en la posición 1. Cuando el
grupo alquilo es un grupo metilo, se puede lograr la metila-
15 ción haciendo reaccionar el triazol con diazometano en un
disolvente adecuado, tal como éter dietílico. Los compues-
tos 1-carbamólicos pueden sintetizarse haciendo reaccionar
el compuesto original con un haluro de carbamóilo o haluro
de dialquil(inferior)carbamóilo, en un disolvente inerte,
20 tal como tetrahidrofurano.

Un método alternativo para preparar compuestos
que tienen un grupo alquilo en la posición 1, consiste en
hacer reaccionar primero un nitrilo, tal como, por ejemplo,
4-cianopiridina, con sodio en un disolvente alcohólico, tal
25 como metanol, a la temperatura ambiente y agregar a esta
solución una hidrazida, por ejemplo, una hidrazida de áci-
do N-alquil(inferior)isenicotínico. Se calienta la reacción
generalmente a la temperatura de reflujo y se aísla el tri-
azol alquilado, por técnicas conocidas. Por ejemplo, se pue-
30 de concentrar la solución y recoger el producto sólido por

400816



1 filtración. Dependiendo de la naturaleza del sustituyente,
se obtiene ya sea el producto final ciclado, o bien, el
intermediario acilamidrazona. En el caso en el cual se ob-
tiene el intermediario acilamidrazona, se puede calentar
5 el intermediario sin disolvente a 100-300°C. aproximadamen-
te, durante 15 minutos hasta varias horas aproximadamente,
o puede calentarse en un disolvente de alto punto de ebu-
llición, a una temperatura de 100 a 200°C aproximadamente,
durante 1 a 20 horas aproximadamente.

10 Los siguientes ejemplos se dan a título ilustra-
tivo y no limitativo de la invención.

EJEMPLO 1

5-(4-Piridil)-3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-triazol

Se agrega sodio (0,4 g) a 4-cianopiridina (8,3 g
15 0,08 moles) en metanol y se deja reposar la solución duran-
te 30 minutos a la temperatura ambiente. Se agrega una sus-
pensión de hidrazida del ácido 2-metilisonicotínico (0,07
moles) en metanol (160 ml) y se calienta la solución resul-
tante a reflujo, durante 30 minutos. Después de enfriar, se
20 recoge por filtración el intermediario acilamidrazona. Pos-
teriormente se calienta el intermediario acíclico a 260°C,
durante 15 minutos, después de lo cual se enfría la reac-
ción a la temperatura ambiente. Por recristalización de ace-
tonitrilo-agua, se obtiene 4-(4-piridil)-3-(2-metil-4-piri-
dil)-1,2,4-triazol, p.f. 245-248°C.
25

EJEMPLOS 2-9

Los siguientes compuestos se preparan por el pro-
cedimiento de reacción descrito en el Ejemplo 1:

30

400816

400816



EJEMPLOS 2-9

Ejemplo	Hidrazida	Nitrilo	Compuesto	Punto de fusión
2	Hidrazida de ácido 2-metilisonicotínico	2-metil-4-cianopiridina	3,5-bis(2-metil-4-piridil)-1,2,4-triazol	229-231°C
3	Hidrazida de ácido iso nicotínico	2,6-dimetil-4-cianopiridina	5-(4-piridil)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-1,2,4-triazol	292-293°C
4	Hidrazida de ácido 2,6-dimetilisonicotínico	2,6-dimetil-4-cianopiridina	3,5-bis(2,6-dimetil-4-piridil)-1,2,4-triazol	313-314°C
5	Hidrazida de ácido nicotínico	2-cianopiridina	3-(2-piridil)-5-(3-piridil)-1,2,4-triazol	246,5-248°C
6	Hidrazida de ácido iso nicotínico	2-cianopiridina	3-(2-piridil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol	260 - 261°C
7	Hidrazida de ácido nicotínico	3-cianopiridina	3,5-di(3-piridil)-1,2,4-triazol	223 - 225°C
8	Hidrazida de ácido p-tolúico	4-cianopiridina	3-(p-tolil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol	226 - 228°C
9	Hidrazida de ácido iso nicotínico	4-cianopiridina-N-óxido	5-(4-piridil)-3-(4-piridil)-1-óxido-1,2,4-triazol	332 - 334,5°C

1

5

10

15

20

25

30

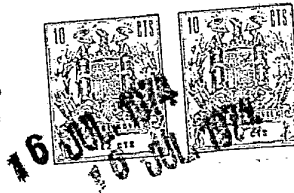
400816

EJEMPLOS 2-9

1
5
10
15
20
25
30

<u>Ejemplo</u>	<u>Hidrazida</u>	<u>Nitrilo</u>	
2	Hidrazida de ácido 2-metilisonicotínico	2-metil-4-cianopiridina	3,5-1,
3	Hidrazida de ácido iso nicotínico	2,6-dimetil-4-cianopiridina	5-(4-4-
4	Hidrazida de ácido 2,6-dimetilisonicotínico	2,6-dimetil-4-cianopiridina	3,5-di
5	Hidrazida de ácido nicotínico	2-cianopiridina	3-(2-1,
6	Hidrazida de ácido isonicotínico	2-cianopiridina	3-(2-1,
7	Hidrazida de ácido nicotínico	3-cianopiridina	3,5-az
8	Hidrazida de ácido p-toluico	4-cianopiridina	3-(p-1,
9	Hidrazida de ácido isonicotínico	4-cianopiridina-N-óxido	5-(4-1-

400816



EJEMPLOS 2-9

Nitrilo	Compuesto	Punto de fusión
1-4-cianopiridina	3,5-bis(2-metil-4-piridil)-1,2,4-triazol	229-231°C
metil-4-cianopiridina	5-(4-piridil)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-1,2,4-triazol	292-293°C
metil-4-cianopiridina	3,5-bis(2,6-dimetil-4-piridil)-1,2,4-triazol	313-314°C
piridina	3-(2-piridil)-5-(3-piridil)-1,2,4-triazol	246,5-248°C
piridina	3-(2-piridil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol	260 - 261°C
piridina	3,5-di(3-piridil)-1,2,4-triazol	223 - 225°C
piridina	3-(p-tolil)-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol	226 - 228°C
piridina-N-	5-(4-piridil)-3-(4-piridil-1-óxido)-1,2,4-triazol	332 - 334,5°C

400816



EJEMPLO 10

1-Butiril-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol

Se agrega 3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol (0,5 g) a anhídrido butírico (10 ml) y se calienta la mezcla de reacción a la temperatura del baño de vapor, durante 20 horas. Se concentra la solución resultante hasta que se separa un sólido de la solución y se recoge el sólido por filtración. Al recristalizar de hexano, se obtiene 1-butiril-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol, p.f. 116-118°C.

Quando en el procedimiento anterior se emplea anhídrido acético en lugar de anhídrido butírico, se obtiene 1-acetil-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol, p.f. 155,5-158°C.

Quando en el procedimiento anterior se emplea anhídrido propiónico en lugar de anhídrido butírico, se obtiene 1-propionil-3,5-bis(4-piridil)-1,2,4-triazol.

EJEMPLO 11

1-Metil-3,5-bis(4-piridil)-1,2,4-triazol

Se agrega sodio (0,2 g) a una solución de 4-cianopiridina (4,1 g, 0,04 moles) en metanol (60 ml). Se deja reposar la solución resultante a la temperatura ambiente durante $\frac{1}{2}$ hora y luego se agrega a una solución de hidrazida de ácido N-metilisonicotínico (6 g, 0,04 moles) en metanol (80 ml). Se calienta a reflujo la solución durante 3 horas y se concentra luego hasta que se separa un sólido de la solución. Se recoge el sólido por filtración y al recristalizar de etanol, se obtiene 1-metil-3,5-bis(4-piridil)-1,2,4-triazol, p.f. 168-170°C.

1

5

10

15

20

25

30

400816



EJEMPLO 12

1-Metil-3-(4-piridil)-5-(4-piridil-1-óxido)-1,2,4-triazol

Se agrega sodio (0,2 g) a una solución de N-
óxido de 4-cianopiridina (4,1 g, 0,04 moles) en metanol
(60 ml). Se deja reposar la solución resultante, a tempe-
ratura ambiente durante $\frac{1}{2}$ hora y luego se agrega a una so-
lución de 1-isonicotinoil-2-metilhidrazina (6 g, 0,04 mo-
les) en metanol (80 ml). Se calienta a reflujo la solución
durante 3 horas y se concentra luego hasta que se separa
un sólido de la solución. Se recoge el sólido per filtra-
ción y al recristalizar de etanol, se obtiene 1-metil-2-
(4-piridil)-5-(4-piridil-1-óxido)-1,2,4-triazol, p.f. 219-
221°C.

EJEMPLO 13

1-Benzosulfonil-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol

Se agrega hidruro de sodio al 57 % en aceite
mineral (0,21 g, 0,005 moles) a 1,06 g (0,005 moles) de
3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol en 100 ml de tetrahidrofu-
rano. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante
 $\frac{1}{2}$ hora, se enfría y se agrega una solución de cloruro de
benzosulfonilo (0,38 g, 0,005 moles). Se calienta la mezcla
de reacción a reflujo durante $\frac{1}{2}$ hora, se enfría, se filtra
y se concentra hasta un sólido. Después de recristalizar
de acetonitrilo, se obtienen 0,4 g de 1-benzosulfonil-3,5-
di(4-piridil)-1,2,4-triazol, que funde a 210-212°C.

EJEMPLO 14

1-Dimetilcarbamoil-3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol

Se agrega hidruro de sodio al 57 % en aceite
mineral (0,42 g, 0,01 moles) a 2,13 g (0,01 moles) de 3,5-
di(4-piridil)-1,2,4-triazol en 200 ml de tetrahidrofurano.



400816

6 JUL 1974

1 Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora,
se enfría y se agrega, gota a gota, una solución de cloruro
de dimetilcarbamoilo (1 g, 0,01 moles) en 10 ml de tetrahi-
drofurano. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo du-
5 rante 4 horas, se enfría, se filtra y se concentra hasta
un aceite que solidifica. Después de recrystalizar de ben-
ceno, se obtienen 1,2 g de 1-dimetilcarbamoil-3,5-di(4-pi-
ridil)-1,2,4-triazol, que funde a 140-141,5°C.

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

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

15

20

25

30



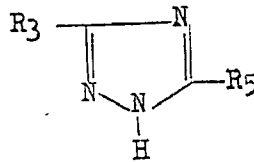
400816

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de triazoles de fórmula:

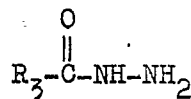
5



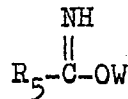
10

donde R₃ es fenilo, alquil (inferior)fenilo, piridilo o monoalquil(inferior)piridilo, dialquil(inferior)piridilo, trialquil(inferior)piridilo o 4-piridilo y R₅ es 2-piridilo, 3-piridilo, alquil(inferior)-2-piridilo, alquil(inferior)-3-piridilo o 4 piridilo y sus sales cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



con un compuesto de fórmula:



20

y calentar el compuesto intermedio resultante a temperaturas elevadas, donde W es alquilo inferior y R₃ y R₅ son los definidos anteriormente.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R₃ es monoalquil(inferior)piridilo o dialquil(inferior)piridilo y R₅ es piridilo o monoalquil(inferior)piridilo.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R₃ y R₅ son 4-piridilo.

4. 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 TRIAZOLES".





400816

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva, que consta de veinte
páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 de marzo de 1972

5 BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30