



PATENTE DE INVENCION  
=====

Ref: Lp. 490.

421741

CL: COZD/A61K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

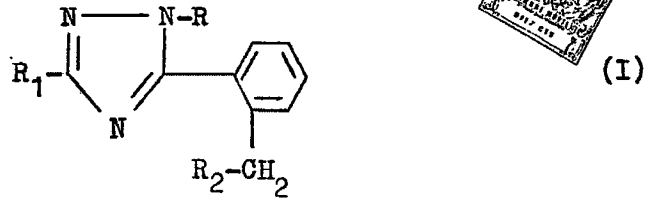
Procedimiento para preparar derivados triazólicos.

=====

*Solicitante:* GRUPPO LEPETIT, S.p.A., entidad italiana, residente  
en Via Durando 38, 20158 MILANO, Italia.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos farmacológicamente activos. Más particularmente, la invención proporciona derivados triazólicos de fórmula



5.

donde R es alquilo inferior, R<sub>1</sub> se elige del grupo consistente en piridilo, piridilo sustituido por alquilo inferior, tienilo, tienilo sustituido por alquilo inferior, furilo, furilo sustituido por alquilo inferior, indolilo, pirrolilo, pirrolilo sustituido por alquilo inferior; R<sub>2</sub> es hidrógeno o hidroxilo; y sus sales ácidas farmacéuticamente aceptables.

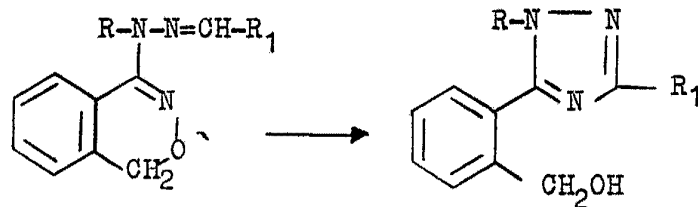
10.

15.

Los compuestos de la susodicha clase exhiben una notable actividad depresora sobre el sistema nervioso central. Junto con esta actividad farmacológica, tienen poca toxicidad.

20.

El procedimiento para preparar los compuestos de esta invención, comprende la transposición de hidrazonas de 4-hidrazino-1H-2,3-benzoxazinas de fórmula II de acuerdo con el siguiente esquema:



(II)

(III)

25.

donde R y R<sub>1</sub> tienen el significado ya definido.

30.

Es obvio que son posibles reacciones químicas adicionales, de los compuestos obtenidos. En particular, el grupo o-hidroximetilo en posición orto en el anillo fenílico se transforma mediante un procedimiento químico conocido, tal



como hidrogenación catalítica, en un grupo metilo. Catalizadores apropiados se pueden elegir entre los metales del grupo del platino, sus óxidos y sus sulfuros.

5. Los aldehidos heterocíclicos de hidrazonas con 4-hidrazino-1H-2,3-benzoxazinas se transponen a 1,2,4-triazoles cuando se los calienta en un disolvente orgánico que, con preferencia, se elige entre los alcoholes inferiores y benceno, en presencia de un catalizador ácido. Como catalizadores ácidos se emplean con provecho el cloruro de hidrógeno seco, el 10. ácido p-toluenosulfónico, el ácido tricloroacético, el ácido trifluoroacético, y similares. Por lo general, la mezcla de reacción se hace hervir durante 1,5 a 5 horas, y los compuestos finales se aislan fácilmente por filtración o evaporación del disolvente.

15. Las hidrazonas iniciales se preparan por reacción de la 4-hidrazino-1H-2,3-benzoxazina con aldehidos heterocíclicos de fórmula  $OCH-R_1$ , donde  $R_1$  tiene el significado ya definido, de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente británica 1.227.490.

20. Las sales ácidas de los compuestos de fórmula I se obtienen agregando a la base libre un ácido apropiado, tal como cloruro de hidrógeno.

25. Los compuestos de la presente invención son activos como depresores del sistema nervioso central. En particular, tienen propiedades hipnóticas que no están ligadas a efectos como los producidos por los barbitúricos.

30. Algunos experimentos representativos, realizados con ratones, demostraron que 10 hasta 100 mg/kg aproximadamente por vía intraperitoneal es eficaz para disminuir la actividad espontanea en los animales. Otros experimentos demostraron



que cantidades de 10 hasta 120 mg/kg aproximadamente por vía intraperitoneal desmejoran sustancialmente la coordinación motriz y el reflejo de enderezamiento. Además, se observó que en algunos casos dosis de 50 hasta 300 mg/kg aproximadamente de los compuestos de esta invención, administrados por vía intraperitoneal, producen una pérdida total del complejo de enderezamiento en los animales.

Algunos experimentos realizados con perros y gatos demostraron que las nuevas sustancias son activas en estos animales también cuando se las administra por vía bucal en dosis entre 25 y 120 mg/kg. La toxicidad de estos compuestos es muy poca, puesto que la DL<sub>50</sub> en el ratón es superior a 500 mg/kg por vía intraperitoneal.

En la siguiente tabla se consignan los efectos farmacológicos de algunos miembros representativos de esta nueva clase de compuestos.

	Compuesto del ejemplo	Dosis hipnótica mínima en el ratón, mg/kg, ip.	DL <sub>50</sub> en el ratón, mg/kg, ip.	Dosis que produce parálisis e hipnosis en el gato, mg/kg, ip.
20.	1	200	600	50
	2	80	500	40
	4	200	500	100
	5	50	450	40
	6	100	500	60
25.	7	100	600	100
	8	200	500	80
	9	30	450	40
	10	100	600	100
	11	150	500	50
30.	13	30	450	20



Compuesto del ejemplo	Dosis hipnótica mínima en el ratón, mg/kg, ip.	DL50 en el ratón, mg/kg, ip.	Dosis que produce parálisis e hipnosis en el gato, mg/kg, ip.
15	30	800	100
16	50	500	50
17	20	400	40
18	100	600	100
19	200	600	100
glutetimida	300	400	100

10.

El compuesto testigo, la glutetimida, es decir la 3-etil-3-fenilpiperidina-2,6-diona, es un sedante barbitúrico y agente hipnótico extensamente usado en la práctica quimioterápica. Las vías de administración preferidas de estos compuestos son la bucal o la parentérica, pero se pueden emplear también otras vías. Para la administración por vía bucal, las sustancias se incorporan en formas de dosificación farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas, elixires, soluciones, y lo similar. La dosis unitaria puede contener los excipientes usuales, tales como almidón, goma, alcoholes, azúcares, ácidos grasos, etc. Para la administración por vía parentérica, se emplean soluciones acuosas de la droga, mezcladas con los antioxidantes, preservativos, agentes de quelación y amortiguadores usuales, tales como el formaldehidosulfóxido sódico, el alcohol bencílico, el acetato sódico, derivados del ácido etilendiaminotetraacético, y otros.

15.

20.

La dosis diaria es de 0,5 hasta 20 mg aproximadamente, por kg de peso del cuerpo, y se administra con preferencia en dosis divididas.

25.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran detalladamente

30.



damente los compuestos de esta invención, y el método para prepararlos.

Ejemplo 1

5. 5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol.

Una mezcla de 26,5 g de 4-[1-metil-2-(3-piridilmetileno)-hidrazino]-1H-2,3-benzoxazina (p.f. 114-115°C) en 265 ml de etanol y 265 ml de HCl al 5 %, se refluje durante tres horas. El etanol se separa por destilación, y el residuo se neutraliza con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y seguidamente se extrae cuatro veces con diclorometano. La fase orgánica se evapora después de secar, y el residuo se cristaliza en éter isopropílico. Se obtienen 17,75 g (un rendimiento del 67 %). El punto de fusión es de 91-92°C.

15. Ejemplo 2

5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(6-metil-2-piridil)-1H-1,2,4-triazol.

Una mezcla de 22,8 g de 4-[1-metil-2-(6-metil-2-piridilmetileno)-hidrazino]-1H-2,3-benzoxazina (p.f. 127-128°C) y 39,7 g de ácido tricloroacético en 400 ml de benceno, se refluje durante cuatro horas. Después de evaporar el disolvente, el pH del residuo se ajusta a 11 por adición de una solución acuosa de NaOH al 10 %. La mezcla se concentra hasta un volumen reducido, y se extrae entonces con diclorometano. La solución orgánica se evapora, y el residuo se cristaliza en acetato etílico. Se obtienen 15 g; el punto de fusión es de 139-140°C.

Ejemplo 3

30. 5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol.



5. Trabajando de la manera descrita en el ejemplo precedente, pero usando como catalizador ácido trifluoroacético en lugar del ácido tricloroacético, y 4-[-(1-metil-2-(4-piridilmetileno)-hidrazino)]-1H-2,3-benzoxazina (p.f. 166-167°C), se obtiene el producto del título en un rendimiento del 73%. El punto de fusión es de 136-137°C.

Ejemplo 4

10. 5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(2-piridil)-1H-1,2,4-triazol.
- Trabajando como en el ejemplo 2, pero usando como catalizador ácido p-toluenosulfónico en lugar del ácido tricloroacético, y 4-[-(1-metil-2-(2-piridilmetileno)-hidrazino)]-1H-2,3-benzoxazina (p.f. 113-114°C) como material inicial, se obtiene el producto del título en un rendimiento del 35%. El punto de fusión es de 116-118°C.

Ejemplos 5 a 11

Trabajando como en el ejemplo 2, pero usando como material inicial la benzoxazina A, se obtiene el triazol B.

Ejemplo	Compuesto A	Compuesto B
	-1H-2,3-benzoxazina	1H-1,2,4-triazol
20. 5	4-(1-metil-2-furfurilideno-hidrazino, p.f. 93-95°C)	5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(2-furil)- p.f. 115-117°C
25. 6	4-[-(1-metil-2-(2-pirrolilmetileno)-hidrazino)]- p.f. 149-151°C	5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(2-pirrolil)- p.f. 148-150°C
7	4-[-(1-metil-2-(1-metil-2-pirrolilmetileno)-hidrazino)]- p.f. 114-115°C	5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(1-metil-2-pirrolil)- p.f. 149-150°C
30. 8	4-[-(1-metil-2-(3-indolilmetileno)-hidrazino)]- p.f. 229°C, descomp.	5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(3-indolil)- p.f. 214-215°C



Ejemplo	Compuesto A	Compuesto B
	-1H-2,3-benzoxazina	1H-1,2,4-triazol
5.	9 4-[1-metil-2-(5-metilfurfurilideno)-hidrazino] p.f. 106-108°C	5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(5-metil-2-furil)- p.f. 124-126°C
	10 4-[1-metil-2-(tenilideno)-hidrazino] p.f. 124-126°C	5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(2-tenil)- p.f. 111-112°C
10.	11 4-[1-metil-2-(5-metil-2-tenilideno)-hidrazino] p.f. 137-138°C	5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(5-metil-2-tenil)- p.f. 90-92°C

Ejemplo 12

15. 1-metil-3-(3-piridil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol.

8 g de 5-(o-hidroximetilfenil)-1-metil-3-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol se disuelven en 180 ml de ácido acético, y seguidamente se agregan 9,75 ml de ácido perclórico al 60 % y 1,5 g de paladio al 10 % sobre carbón vegetal. La mezcla se mantiene bajo una atmósfera de hidrógeno durante unas ocho horas, tiempo durante el cual son absorbidos aproximadamente

20. 900 ml de H<sub>2</sub>. El catalizador se separa entonces por filtración, y la solución se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de agua, y el pH se ajusta a 9 con unos 125 ml de solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El aceite, que se separa, se extrae varias veces con éter etílico y la solución

25. orgánica obtenida se lava con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por evaporación se obtiene un sólido que, después de recristalizarlo en hexano, se funde a 89-90°C. El rendimiento es de 5,9 g (el 79 %).

Ejemplos 13 a 20

30. Por hidrogenación catalítica de los correspondientes

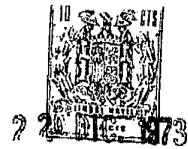


derivados o-hidroximetílicos, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 12, se obtienen los siguientes triazoles:

- 13 - 1-metil-3-(6-metil-2-piridil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol; p.f. 119-120°C; rendimiento: 78 %.
5. 14 - 1-metil-3-(4-piridil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol; p.f. 108-110°C; rendimiento: 73 %.
- 15 - 1-metil-3-(5-metil-2-furil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol; p.f. 132-133°C; rendimiento: 80 %.
10. 16 - 1-metil-3-(1-metil-2-pirrolil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol; p.f. 78-80°C; rendimiento: 82 %.
- 17 - 1-metil-3-(2-furil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol; p.e. 160°C/0,01 mm Hg; rendimiento: 83 %.
- 18 - 1-metil-3-(2-tienil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol; p.f. 71-72°C; rendimiento: 46 %.
15. 19 - 1-metil-3-(5-metil-2-tienil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol; p.f. 74-75°C; rendimiento: 59 %.
- 20 - 1-metil-3-(3-indolil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol, clorhidrato; p.f. 220-225°C; rendimiento: 70 %.

- N O T A -

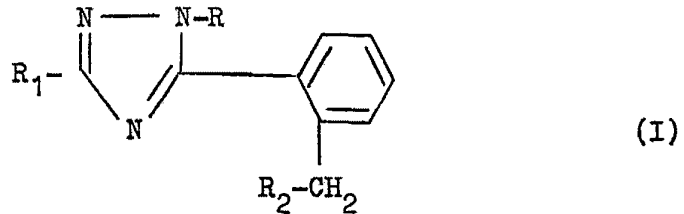
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar
25. que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Italia, con fecha 22 de diciembre de 1.972, bajo el número 33456 A/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo
30. que se solicita Patente de Invención por 20 años en España,



sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS TRIAZOLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados triazólicos de fórmula:

5.

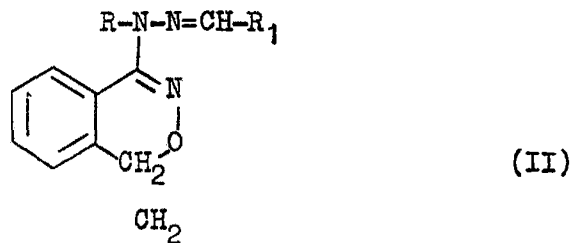


10.

donde R es alquilo inferior; R<sub>1</sub> se elige del grupo consistente en piridilo, piridilo sustituido con alquilo inferior, tienilo, tienilo sustituido con alquilo inferior, furilo, furilo sustituido con alquilo inferior, indolilo, pirrolilo, pirrolilo sustituido con alquilo inferior; R<sub>2</sub> es hidrógeno o hidroxí; y sus sales ácidas, farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende someter a transposición catalizada por ácido una 4-hidrazino-1H-2,3-benzoxazina de fórmula:

15.

20.



25.

donde R y R<sub>1</sub> tienen el significado ya definido, a fin de obtener los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>2</sub> es hidroxí, y optativamente hidrogenar catalíticamente a metilo el radical hidroximetilo en posición orto.

30.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de fórmula I, en donde R y R<sub>1</sub> tienen el significado ya definido y R<sub>2</sub> es hidroxí,

*ME*



se somete a transposición catalizada por ácido una 4-hidrazi  
no-1H-2,3-benzoxazina de fórmula II, en la cual R y R<sub>1</sub> tienen  
el significado ya definido.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-  
rizado porque para preparar un compuesto de fórmula I, en don-  
de R y R<sub>1</sub> tienen el significado ya definido y R<sub>2</sub> es hidróge-  
no, se hidrogena catalíticamente un compuesto de fórmula I,  
en donde R y R<sub>1</sub> tienen el significado ya definido y R<sub>2</sub> es hi-  
droxi.

10. 4ª.- Procedimiento para preparar derivados triazóli-  
cos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presen-  
te Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por  
una sola cara.

15. Madrid

GRUPPO LEPETIT, S. P. A. DIC. 1973

L. GOMEZ ACELO Y MUÑEZ  
Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos

31/6