

435690

memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D 249/10//A61K

CLASE DE
REGISTRO

Un Certificado de Adición.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

ICN PHARMACEUTICALS, INC.
- sociedad de EE.UU. -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

IRVINE, California (EE.UU.)
2727 Campus Drive.

OBJETO

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 424.201, por: "Procedimiento para la obtención de 1,2,4-triazol-3-carboxamidas como agentes antivirales".

INVENTORES

Joseph Theodore WITKOWSKI y Roland Kenith ROBINS,
ambos de EE.UU.

PRIORIDAD

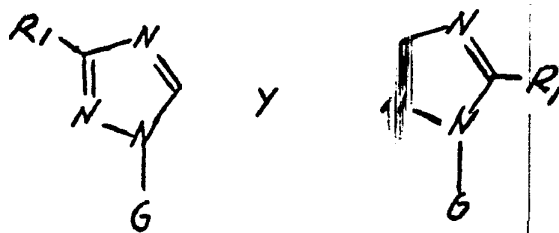
Solicitud patente EE.UU. nº 452.213 del 18 de marzo de 1974.

**POOR
QUALITY**

1 Según se indicaba en patentes anteriores presenta-
das en EE.UU. por la misma titular, se había descubierto que
ciertos 3-sustituidos-1-(β -D-ribofuranosil)-1,2,4-triazoles,
notablemente la 3-carboxamida, 3-tiocarboxamida y 3-carboxa-
5 midinas, poseen potente actividad antiviral. Aquellas solici-
tudes de patentes detallan la preparación de precursores de
los 1,2,4-triazol nucleosidos bioactivos (y correspondientes
análogos cíclicos y no cíclicos fosforilados) por procedimien-
tos que comprenden, bien sea la reacción de 1,2,4-triazoles
10 trimetil-sililados con O-acil halo azúcares o fusión catali-
zada por ácido de 1,2,4-triazol apropiadamente 3-sustituido
con azúcar tetra-O-acilo. la aminólisis de los resultantes -
1-(β -D-ribofuranosil)-1,2,4-triazol-3-alkil carboxilatos -
produce la 3-carboxamida bioactiva, mientras que los similar-
15 mente formados 3-ciano-1-(β -D-ribofuranosil)-1,2,4-triazoles
pueden ser convertidos de manera fácil en correspondientes -
3-tiocarboxamidas y 3-carboxamidinas, respectivamente por -
reacción con sulfuro de hidrógeno e amoníaco.

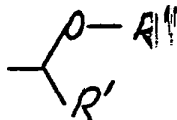
20 En la última de las antes mencionadas solicitudes
de la titular y en la solicitud de patente de EE.UU. nº -
340.332 presentada en 12 de marzo de 1973 se describe el des-
cubrimiento de la actividad antiviral de los compuestos cono-
cidos 1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1,2,4-triazol-3-tiocarbo-
25 xamida y preparación del correspondiente 1- β -D-ribosido por
reacción del primero con la enzima nucleóxico fosforilasa. -
Estas bases bioactivas, sin embargo, son pobremente solubles.
Se ha concebido que la solubilidad y lipofilicidad de las ba-
ses bioactivas, podía mejorarse y en el curso de hacerlo así,
30 se preparó una nueva clase de análogos N-sustituidos de 1,2,

1 4-triazol de los ribosidos antivirales que, a diferencia de
los últimos, son fácilmente susceptibles de división hidrolí-
tica bajo condiciones encontradas en vivo, generando en el si-
tio la base 3-sustituída de 1,2,4-triazol. Aunque no es de-
5 seable quedar atado por ninguna teoría, se cree que la base
entonces es promovida enzimáticamente a correspondientes 1-
(β -D-ribofuranosil)-1,2,4-triazol nucleósidos y/o nucleóti-
dos en el camino hacia la formación de metabolita verdadera-
mente activa. De acuerdo con este invento, se procuran nue-
10 vos compuestos de la estructura



15 en que R₁ está seleccionado del grupo consistente en grupos
carboxamido, tiocarboxamido y carboxamidina y sales de adi-
ción de ácido fisiológicamente aceptables de estos últimos -
(en el caso de compuestos bioactivos) o grupos ciano o al-
20 quilcarboxilato (en el caso de intermediarios útiles en la -
síntesis de los primeros compuestos). G en las estructuras -
precedentes es una mitad de hidrocarburo (preferentemente en-
lazada a través de carbono al anillo de triazol) elegida en -
una ejecución, tal que el enlace G-N esté activado hacia hi-
25 drolisis en una extensión suficiente para efectuar por lo me-
nos alrededor del 50% de conversión a 3-R₁-1,2,4-triazol en
alrededor de una hora a 37° C en "fluido gástrico simulado"
(según se usa aquí, una solución con pH 1,3 consistente en -
30 2 : 0 gm de NaCl, 7,0 ml. de HCl y suficiente agua para com-

1 poner una solución de 1.000 ml.) según se determina por es-
pectroscopía ultravioleta Como candidatos para el grupo G
pueden mencionarse especialmente grupos, en que un átomo -
electronegativo, tal como nitrógeno u oxígeno es alfa, a -
5 aquel carbono enlazado directamente a nitrógeno del anillo
de triazol. En cuanto al primero, véase los N-carbamoil-1,
2,4,-triazoles de H. Becker y V. Eisenschmidt, Journal f. -
prakt. Chemie 315, 640 (1973) y memoria de exposición de pa-
tente alemana 2.147.794. En cuanto a los últimos, véase por
10 ejemplo, los ésteres de ácido N-carbónico de 1,2,4-triazol
de "The Chemistry of 1,2,4-triazoles" por K.T. Potts Chem.
Review 61, 87 (1961). Las antedichas publicaciones se incor-
poran aquí como referencia. Son preferidos en la práctica -
del invento los compuestos, en que G es una mitad no glicco-
15 sídica de 1-(al-alcoxialquilo), es decir, una mitad de la es-
tructura

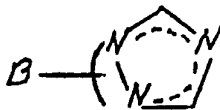


20 en que R' y R'' son, por ejemplo, grupos alifáticos teniendo
desde 1 hasta alrededor de 9 átomos de carbono o grupos ali-
fáticos unidos para formar un éter cíclico teniendo 4 (te-
trahidrofuran-2-il) o 5 (tetrahidropiran-2-il) carbonos de
anillo. Puesto que toda evidencia disponible apoya la propo-
25 sición de que G se divide in vivo, es poco probable, que -
pueda hacerse depender la bioactividad de una buena elec-
ción de R' y R'', es decir, que pueden llevar sustituyente -
fisiológicamente aceptables, calculados para no interferir -

30

1 con la escisión hidrolítica de G después de la administración.

Pueden obtenerse ejecuciones preferidas del invento por la reacción de adición catalizada por ácido de 1,2,4-triazol-3-R₂ (en que R₂ es carboxamido, tiocarboxamido, ciano o alquilcarboxilato) con un éter α,β -insaturado, preferentemente en medios disolventes no próticos. La reacción ocurre a menos de unos 100°C preferentemente a una temperatura dentro del alcance desde alrededor de 20 hasta alrededor de 80° C. Una temperatura de reacción indobidamente alta conduce a polimerización competente del reactante insaturado, que se emplea preferentemente en exceso estequiométrico. En el producto resultante G es el análogo saturado del



antes mencionado éter. El producto N-sustituido de carboxamida entonces puede obtenerse del compuesto 3-ciano o 5-ciano justo como en la antes mencionada solicitud de patente de EE. UU. núm. 240.252 de la misma titular. Muy preferentemente, el éter α,β -insaturado se hace reaccionar con 3-ciano-1,2,4-triazol ó 1,2,4-triazol alquil carboxilato y los otros compuestos 3-sustituídos formados después de ello como en la solicitud de patente de EE. UU. nº 240.252. Así 1-(G)-1,2,4-triazol-(3,5)-alquil carboxilato, experimenta aminolisis a la correspondiente 3-carboxávida. Esencialmente puede emplearse cualquier alquilcarboxilato pero para facilidad en la separación de productos secundarios se recomiendan alquilcarboxilatos inferior-

30

res (por ejemplo, C₁-C₄, más preferentemente C₁-C₂). Similarmente se hace reaccionar (3,5)-ciano-1-(g)-1,2,4-triazol con H₂S en trietilamina o amoníaco y cloruro amónico, por último produciendo respectivamente los compuestos 1-(g)-1,2,4-triazol-(3,5)-tiocarboxamida y -(3,5)-carboxamida.

EJEMPLO 1

1-(d-1-tetrahidropirano-2-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

Una mezcla de metil 1,2,4-triazol-3-carboxilato (12,7 g, 0,10 moles), 2,3-dihidropirano (16 ml.) fosfato bis (p-nitrofenil) (0,10 g) y dimetilpormamida anhidra (100 ml.) se calentó a 75°-80° durante 3 horas. Se añadió una cantidad adicional de 2,3-dihidropirano (8 ml.) y se continuó el calentamiento a 75°-80° durante 3 horas. El disolvente fue separado al vacío y el residuo fue disuelto en etil acetato (150 ml.). La solución de etil acetato fue lavada con carbonato acuoso de sodio hidrógeno (dos porciones de 25ml.) y agua. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado fue evaporado a sequedad. El producto crudo, metil,1-(d,1-tetrahidropiran-2-il)-1,2,4-triazol-3-carboxilato, fue tratado durante 20 horas a 25° con metanol saturado con amoníaco anhidro. El disolvente fue separado al vacío y el producto fue cristalizado desde etanol para procurar 14,0 g. (71%). La recristalización desde etanol produjo 11,7 g. (60%) de 1-(d,1-tetrahidropiran-2-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida pura con punto de fusión de 156°-158°. NMR (DMSO-d₆) 8.82 (s, 1, H-5),

Análisis. Calculado para C₈H₁₂N₄O₂: 48.97; H, 6.47; N, 28.56.

1 Hallado: C, 48.95; H, 6.22; N, 28.42.

EJEMPLO 2

1-(d,1-tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

5 Metil 1,2,4-triazol-3-carboxilato (6,35 g. 0,050 -
moles) se suspendió en 75 ml. de dimetilformamida anhidra y
se añadió bis(p-nitrofenilfosfato) (100 mg.). Entonces se
añadió a gotas a temperatura ambiente con agitación, 2,3-di-
hidrofurano (7.0 g., 0,10 moles. La mezcla fue calentada en
una bomba de presión de acero a 75° durante 3.5 horas. El di-
10 solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en etil ace-
tato. La solución fue lavada con carbonato acuoso de sodio -
hidrógeno y con agua y se secó sobre sulfato de magnesio (al-
go del producto se disolvió en el agua y fue necesario ex-
traer la solución acuosa con etil acetato). La solución orgá-
15 nica fue filtrada y evaporada a sequedad para dar 9.1 gr. de
un jarabe. Este jarabe (0.0 g) se disolvió en metanol (150
ml.) presaturado con amoniaco a 0° y la solución se mantuvo
a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente fue -
separado y el residuo sólido fue co-evaporado varias veces -
20 con etanol. El producto fue cristalizado desde etanol para
dar 6,8 gr. (75%) del producto. Recristalización desde eta-
nol produjo 5,5 g. (60%) de material puro con el punto de fu-
sión de 171-173°. NMR (DMSO-d₆) δ , 7.8 (s, 1, H-5)

25 Análisis: Calculado para C₇H₁₀N₄O₂: C, 46.15, H, -
5.52, N, 30.76.

Hallado: C, 45.95; H, 5.51; N, 30.64.

EJEMPLOS 3 y 4

1-(1-etoxietil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-(1-etoxietil)

30

1 1,2,4-triazol-5-carboxamida.

5 Una mezcla de metil 1,2,4-triazol-3-carboxilato -
(25.4 g., 0,20 moles), dimetilformamida (200 ml.) bis (p-ni-
trofenil) fosfato (0,20 g) y etil vinil éter (80 ml.) se aci-
7 tó en una matraz taponado a 25° durante 120 horas. El disol-
vente fue separado al vacío y se añadió al residuo etil acq-
tato, (300 mb.). Una pequeña cantidad de material insoluble
se separó por filtración y el filtrado fue evaporado a un ja
rabe. El producto crudo fue tratado a 25° durante 24 horas -
10 con metanol, saturado con amoniaco anhidro (300 ml.). El di-
solvente fue separado al vacío y la adición de etanol (100 -
ml.) al residuo dió por resultado un producto cristalino -
(12.0 g.). Recristalización desde etanol procuró 10.0 g. -
(27%) de 1-(1-etoxietil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida pura -
15 con punto de fusión de 163-166°.

NMR (DMSO-d₆) δ 1.11 (t, 3, J= 7Hz, CH₃-CH₂-), 1.70 (d, 3, J= 6 Hz, CH₃), 3.44 (m, 2, CH₃ CH₂-) 5.80 (q, 1 J=6 Hz, C-H, -
7.65 y 6.85 (2, s, 2, NH₂) 8.90 (s, 1, H-5).

20 Análisis: Cálculado para C₇H₁₂N₄O₂: C, 45,64; H, -
6,57; N, 30,42.

Hallado: C, 45,48; H, 6,61; N, 30,54.

25 El filtrado de la cristalización del producto arri-
ba indicado fue evaporado a sequedad y el residuo fue extra-
do con éter caliente, (250 ml.). La solución de éter fue fil-
trada y el filtrado fue evaporado a un pequeño volumen. La -
adición de ciclohexanona dió un producto cristalino de 16,3
gr. (44%). La recristalización desde éter-ciclohexanona, pro-
curó 1-(1-etoxietil)-1,2,4-triazol-5-carboxamida pura con -
30 punto de fusión de 87-89°.

1 NMR (DMSO-d₆) δ 1,08 (t, s, J=Hz, CH₃-CH₂-), 1,65 -
(d, 3, J=6 Hz, CH₃-), 3,35 (m, 2, CH₃-CH₂), 6,76 (q, 1, J=6
Hz, C-H), 8,05 y 8,25 (2, s, 2, NH₂), 8,20 (s, 1, H-3).

5 Análisis: Calculado para C₇H₁₂N₄O₂: C, 45,64; H, -
6,57; N, 30,42.

Hallado: C, 45,46; H, 6,47; N, 30,62.

EJEMPLO 5:

3-ciano-1-(d,1-tetrahidropiran-2-il)-1,2,4-triazol

10 Una solución de 3-ciano-1,2,4-triazol (4,70 gr., -
0,050 moles), 2,3-dihidropirano (,50 ml.) y bis (p-nitrofe--
nil)fosfato (0,10 gr.) en etil acetato (100 ml.) se hizo re-
fluir durante 1,5 horas. La solución fue enfriada y lavada -
con carbonato sódico de hidrógeno (2 porciones de 25 ml.) y
15 agua. La solución de etil acetato fue secada sobre sulfato -
de magnesio, filtrada y evaporada a sequedad: La purifica- -
ción del producto crudo por cromatografía sobre columna de -
gel de sílice, con cloroformo como eluyente, dió por resulta
do 3-ciano-1-(d,1-tetrahidropiran-2-il)-1,2,4-triazol puro -
20 (6,74 g., 76%) como un aceite. Este producto estuvo caracte-
rizado por el espectro NMR (CDCl₃, δ 8,43; DMSO-d₆, δ 9,17) y -
por conversión a 1-(d,1-tetrahidropiran-2-il)-1,2,4-triazol]-
3-tiocarboxamida, como se describirá más abajo.

EJEMPLO 6

25 1-(d,1-tetrahidropiran-2-il)-1,2,4-triazol-3-tiocarboxamida.

Método 1

30 Una solución de 3-ciano-1-(d,1-tetrahidropiran-2--
il)-1,2,4-triazol (1,78 gr., 0,010 moles) y trietil amina -
(5,0 ml.) en etanol (50 ml.). Se agitó a temperatura ambien-
te, mientras se hizo burbujear en la solución, durante 2 ho-

1 ras, gas de sulfuro de hidrógeno, El disolvente fue separado a presión reducida y el producto fue cristalizado desde etanol para producir la tiocarboxamida (2,10 gr., 99%) con punto de fusión de 157-159°.

5 Método 2.

Una mezcla de 1,2,4-triazol-3-tiocarboxamida (1,28 gr. 0,10 moles), 2,3-dihidropirano (5,0 ml.), bis (p-nitrofe nil)fosfato (50 ml.) y dimetilformamida (50 ml.) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución resultante fue evaporada a sequedad y el residuo fue triturado con etil acetato (30 ml.). El producto fue recogido por filtración para procurar 1,80 gr. (85%) de la tiocarboxamida. La -
10 recristalización desde etanol procuró 1,40 gr. de producto -
puro con punto de fusión de 157-159°.

15 Análisis:

Calculado para: $C_8H_{12}N_4OS$: C, 45,26; H, 5,70; N, -
26,43; S, 15,11. Hallado: C, 45,19; H, 5,80; N, 26,46; S, -
15,23.

20 Los compuestos según el invento fueron ensayados -
para actividad en vivo contra influenza A₂ (Japón 305) de -
muertes inducidas en ratones suizos machos (18-21 gramos) y
los resultados fueron comparados con aquellos obtenidos con -
compuestos conocidos como siendo activos (1-(β-D-ribofurano-
25 sil)-1-2,4-triazol-3-carboxamida y 3-carbamoil-1,2,4-triazol
y con compuestos análogos demostrablemente resistentes a hi-
drolisis en fluido gástrico simulado. Los ratones fueron ino-
culados intranasalmente con virus y tratados con compuesto -
bajo ensayo, por administración oral, dos veces diarias du--

1 rante 9 días, comenzando 2 horas antes y 4 horas después que
la inoculación con virus. Los ratones infectados fueron ob--
servados durante 21 días. Los resultados de los ensayos se -
presentan en la tabla I. Todos los compuestos ensayados fue-
5 ron oralmente no tóxicos a las dosis empleadas.

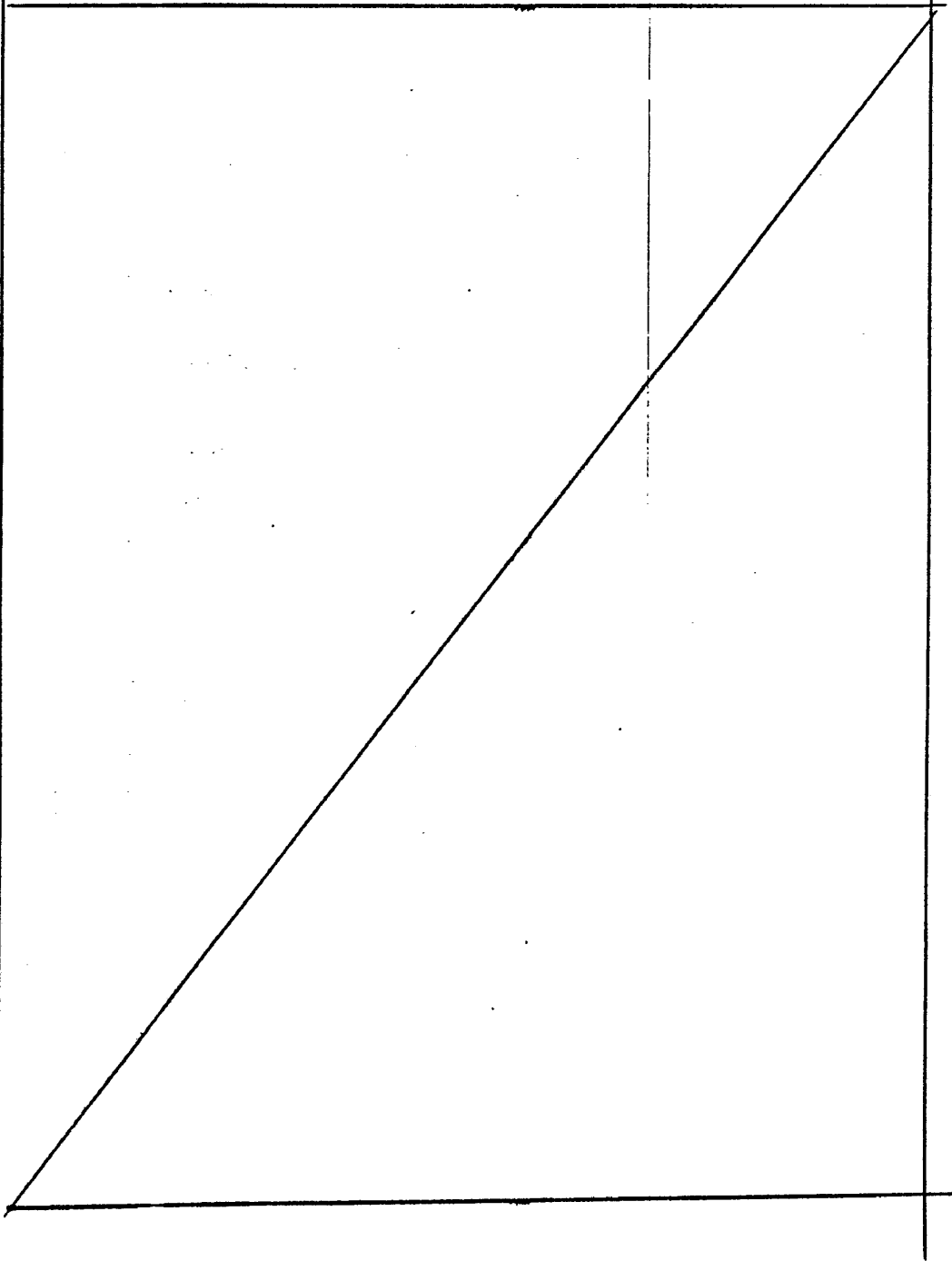
10

15

20

25

30



- T A B L A - I -

EFFECTOS DE COMPUESTOS EN INFLUENZA A₂ (JAPON 305) - MUERTES INDUCIDAS EN RATONES

COMPUESTO NOMBRE	VIRUS DOSIS	DROGA DOSIS (mg/kg/DIA)	INFECTADOS SU PERVIVIENTES TOTAL	SUPERVIVIENTES INCREMENTO p	TIEMPO ME-- DIC DE SU-- PERVIVENCIA (DIAS)	AUMENTO DE TIEMPO ME-- DIO DE SU-- PERVIVEN-- CIA ^a p
Salino (control)	2LD ₅₀	10 ml/kg/día	1/40	--	7.7	--
Salino (control)	LD ₈₀	-idem-	3/20	--	8.2	--
1-(B-D-ribofuranosil) 1,2,4-triazol-3- carboxamida	-idem-	75	6/10	<0.05	9.3	>0.05
-idem-	2LD ₅₀	75 37.5	6/10 1/10	0.0008 >0.3	9.3 7.2	0.05 --
3-Carbamoil-1,2,4- triazol	-idem-	300 150	5/10 4/10	0.0006 0.004	10.2 9.3	<0.05 >0.05
1-(d,1-tetrahidropiran 2-il)-1,2,4-triazol-3- carboxamida	32LD ₅₀	300 150 75 37.5	3/9 2/9 2/10 1/10	>0.3 >0.3 >0.3	9.3 7.6 8.5 5.6	>0.05 -- >0.05 >0.05
1-(d,1-tetrahidrofurán 2-il)-1,2,4-triazol-3- carboxamida	LD ₈₀	300 150 75 37.5	7/10 0/10 0/10 0/9	<0.01 -- -- --	10.3 8.7 8.4 6.9	>0.05 -- -- --

(continuación Tabla I)

COMPUESTO NOMBRE	VIRUS DOSIS	DROGA DOSIS (mg/kg/DIA)	INFECTADOS SU PERVIVIENTES TOTAL	SUPERVIVIENTES INCREMENTO P	TIEMPO ME-- DIO DE SU-- PERVIVENCIA (DIAS)	AUMENTO DE TIEMPO ME-- DIO DE SU-- PERVIVENCIA P
1-(1-Etoxietil)-1,2,4- triazol-5-carboxamida	2LD ₅₀	300 150 75 37.5	7/10 6/10 5/10 1/10	0.00009 0.00008 0.0006 >0.3	9 8.8 8.8 7.4	>0.05 >0.05 --
1-(1-Etoxietil)-1,2,4- triazol-3-carboxamida	-idem-	300 150 75 37.5	6/10 3/10 1/10 0.10	0.00008 0.021 >0.03 --	9.3 8.3 7.8 7.1	>0.05 >0.05 >0.05 --
1-(B-D-ribofuranosil)- 1,2,4-triazol-5-carbo- xamida	-idem-	300 150 75 37.5	6/10 2/10 3/10 1/10	>0.3 0.092 0.021 >0.3	8.0 7.4 6.8 7.3	>0.05 -- -- --
1-(2'-d.oxi-β-D-ribofu- ranosil)-1,2,4-triazol- -3-carboxamida	-idem-	300 150 75 37.5	0/10 0/10 2/9 0/10	-- -- 0.078 --	8.3 8.3 8.7 6.9	>0.05 >0.05 >0.05 --
1-metil-1,2,4-triazol- 3-carboxamida	-idem-	300 150 75 37.5	1/10 1/10 1/10 1/10	>0.3 >0.3 >0.3 >0.3	7.1 7.2 7.1 8.2	-- -- -- >0.05

a - Probabilidad (Análisis de chi cuadrado)
 b - Probabilidad (ensayo t)
 c - Los animales supervivientes se consideraron que habian muerto el dfa 21

1

5

10

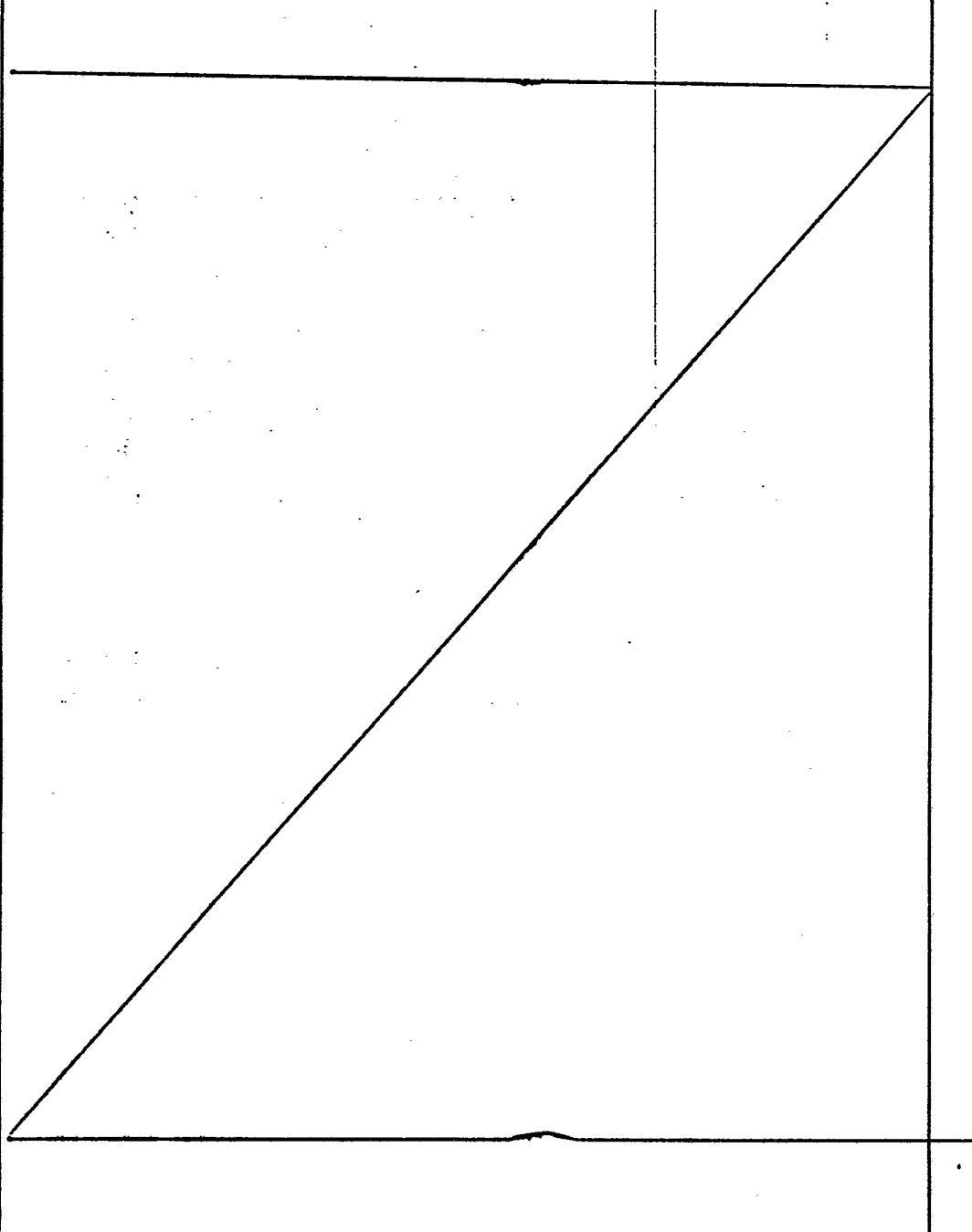
15

20

25

30

Varios de los compuestos ensayados de la manera -
arriba indicada, fueron estudiados desde el punto de vista
de hidrolisis en fluido gástrico simulado a 37° C a 1,2,4-
triazol-3-carboxamida según se confirmó por cromatografía de
capa delgada y espectro infrarrojo. El tanto por ciento de -
hidrolisis se determinó por espectroscopía ultravioleta. Los
datos resultantes se informan en la tabla II.



- T A B L A - II -

TANTO POR CIENTO DE HIDROLISIS EN FLUIDO GASTRICO SIMULADO

COMPUESTO Nº	5 Min	20 Min	40 Min	60 Min	2 Hr	4 Hr	6 Hr	24 Hr
1	0	0	0	0	0	0	0	0
4	10	44	69	85	96	97	98	100
6	100							
7	11	44	71	81	98	100		
8	0	0	0	0	0	0	10	60
9	0	0	0	2	10	28	50	100
10	0	0	0	0	0	0	0	0

Tomados conjuntamente, los precedentes experimentos subrayan la importancia aparente a actividad de susceptibilidad a hidrolisis produciendo base y se cree que, a su vez, se rebozila en el camino hacia la formación del metabolito activo.

Por lo tanto, cada uno de los compuestos activos 4, 6 y 7, fueron fácilmente hidrolizados a base, en fluido gástrico simulado, y cada uno demostró ser activo en vivo. Los compuestos 8, 9 y 10, no fueron, ni fácilmente hidrolizados, ni fueron significativamente activos. El compuesto (1,2) naturalmente, es activo, no obstante a la resistencia a la hidrolisis. En el caso de este compuesto innatamente activo la división para formar base, no necesita preceder a la entrega de metabolito activo a la fuente de infección.

Los compuestos de este invento pueden ser administrados generalmente como se expone en la anterior solicitud de patente de EE.UU. nº 340.332, cuya exposición se incorpora

1 cuya exposición se incorpora aquí como referencia.

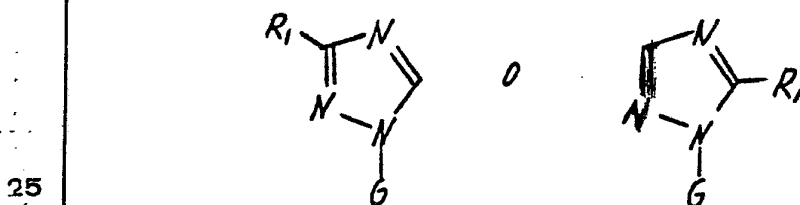
- N O T A -
=====

5 La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

10 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 424.201 por "procedimiento para la obtención de 1,2,4-triazol-3-carboxamida como agentes antivirales" caracterizadas porque para formar N-sustituídos 1,2,4-triazoles ácidos inestables se efectúa la reacción de adición de catalizador ácido bajo condiciones anhidras de 1,2,4-triazol- de la fórmula



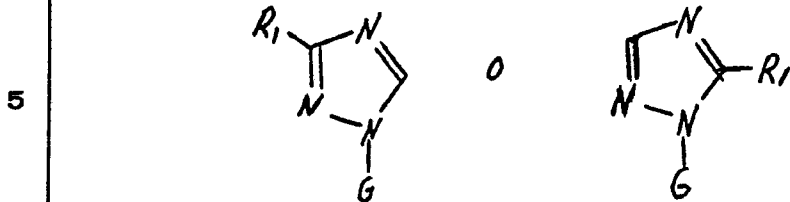
20 en que R_1 es un grupo ciano, carboxamido, tiocarboxamido o alquil-carboxilato con un éter no-glucosídico al β -insaturado para formar compuestos de las estructuras:



en que G es una mitad de 1-(~~R~~alcoxilalquilo) correspondiente al análogo insaturado de dicho éter.

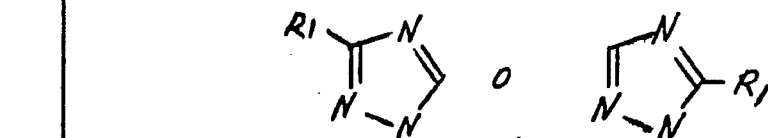
30 2.- Mejoras según la reivindicación 1 caracteriza

1 das porque se usa como compuesto aquél de una de las siguientes fórmulas



en que R₁ está seleccionado del grupo consistente en carboxamido, tiocarboxamido, ciano, carboxamidino y sus sales de -
10 adición de ácido fisiológicamente aceptables y grupos de alquil carboxilato y en que G es una mitad no-glicosídica de -
1- (α-alcoxilalquilo).

15 3.- Mejoras según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizadas por el compuesto de una de las dos fórmulas siguientes:

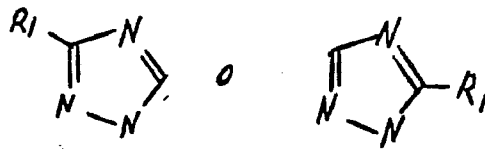


en que R₁ se selecciona del grupo consistente en carboxamido, tiocarboxamido, ciano, carboxamidino y sus sales de adición
de ácido fisiológicamente aceptables y grupos de alquil carboxilato y en que G es una mitad no-glicosídicos de 1- (α-alcoxilalquilo).

25 4.- Mejoras según las reivindicaciones precedentes caracterizadas porque para confeccionar una composición antiviral se mezcla desde alrededor de 0,001 hasta alrededor -

30

1 de 10% de peso, basado en el peso de la composición total, -
de un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



10 en que R₁ se selecciona del grupo consistente en carboxamido,
tiocarboxamido, ciano, carboxamidino y sus sales de adición
de ácido fisiológicamente aceptables y grupos de alquil car-
boxilato y en que G es una mitad no-glicosídica de 1-(alco
xialquilo) con un diluyente farmacéutico aceptable.

15 5.- Mejoras según las reivindicaciones precedentes
caracterizadas porque el diluyente farmacéutico se seleccio-
na del grupo consistente en un impalente licuado y un medio
tópico.

20 6.- Mejoras según la reivindicación 5 caracteriza-
das porque el medio tópico es seleccionado del grupo consis-
tente en ungüentos, cremas, soluciones tópicas y supositorios
y dicho compuesto está presente en una cantidad desde alrede
dor de 0,025 hasta alrededor de 1% de peso, basado en el peso
total de la composición.

25 7.- Mejoras introducidas en el objeto de la paten-
te principal nº 424.201 por "procedimiento para la obtención
de 1,2,4-triazol-carboxamidas como agentes antivirales"

Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria descriptiva.

30

1

Consta la presente memoria de dieciocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

MADRID 7 MAR 1975
CARLOS ROEB
P.F.
[Signature]
Foto: Pedro...

10

15

20

25

30