

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



F.C. 31-1-77

10 ES	11 NUMERO	18 A 1
	438.481	
	12 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

CO7D 249/08

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
8175/74	14 de junio de 1974	SUIZA

54 FECHA DE PUBLICIDAD	55 CLASIFICACION INTERNACIONAL	56 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D//A61K	

57 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TRIAZOL

58 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

59 INVENTOR (ES)

60 TITULAR (ES)

D. JAIME GOMEZ-ACEBO

61 REPRESENTANTE

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 4-9461/4.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TRIAZOL.

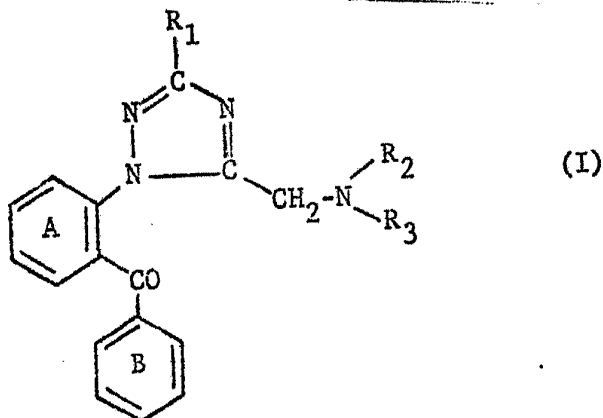
=====

Solicitante: GIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de triazol y de sus sales de adición de ácido, a estas nuevas sustancias y a las composiciones farmacéuticas que los contengan, así como a la aplicación terapéutica de las nuevas sustancias.

Los nuevos derivados de triazol según la presente invención corresponden a la fórmula general I,



5 donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroximetilo, en caso dado esterificado o eterado, formilo, carboxi, en caso dado funcionalmente modificado o aminometilo, en caso da-
do mono- o disustituído, R_2 significa alquilo inferior y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, pudiendo R_2 y R_3 , como alquilo inferior, estar enlazados directamente o en la po-
10 sición β o γ , también a través de oxígeno, azufre, o el resto imino o un resto alquilo inferior-imino, y pudiendo los anillos A y B, independientes entre sí, estar insustituídos o sustituídos.

15 Objeto de la invención son también las sales de adición de los derivados de triazol de fórmula general I con ácidos inorgánicos u orgánicos.

20 En los derivados de triazol de fórmula general I R_1 es, como alquilo inferior, por ejemplo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo (2,2-dimetilpropilo), hexilo o isohexilo y, ante todo, metilo, como hidroximetilo esterificado, por ejemplo, alcaniloxi inferior-metilo, tal como formiloximetilo, propioniloximetilo, bu

tiriloximetilo, pivaloiloximetilo y, ante todo, acetoximetilo, y como hidroximetilo eterado, por ejemplo, alcoxi inferior-
metilo, tal como metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi-, bu-
toxi-, isobutoxi-, sec.butoxi-, pentiloxi-, isopentiloxi-, neo
5 pentiloxi-, hexiloxi- o isohexiloxi-metilo. Como carboxi fun-
cionalmente modificado R_1 es, por ejemplo, carboxi esterifica-
do, especialmente alcoxi inferior-carbonilo, tal como propoxi-
carbonilo, butoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, pentiloxi-
carbonilo, isopentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y, ante
10 todo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; además, ciano y carba-
moílo, en caso dado, mono- o disustituído. Sustituyentes de
los grupos carbamoílo R_1 , así como también de los grupos ami-
nometilo R_1 , son, por una parte, ante todo, los restos hidro-
carburo monovalentes con un máximo de 10 átomos de carbono,
15 tales como alquilo inferior, por ejemplo, propilo, isopropi-
lo, butilo, isobutilo, sec.butilo, pentilo, isopentilo, neo-
pentilo, hexilo o heptilo y, especialmente, metilo o etilo,
o restos hidrocarburo aralifáticos con 7 a 10 átomos de carbo-
no, por ejemplo, bencilo, fenetilo, α -, o-, m- o p-metilbenci-
20 lo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, α -metilfenetilo, 4-fenil-
butilo o p-isopropilbencilo; y, por otra parte, dos restos al-
quilo inferior análogos a la definición para R_2 y R_3 , enlaza-
dos directamente o en la posición β o γ también a través de
oxígeno, azufre, el resto imino o un resto alquilo inferior-
25 imino, que junto con los átomos de nitrógeno adyacentes for-
man, por ejemplo, el grupo 1-aciridinilo, 1-acetidinilo, 1-
pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo, morfo-
lino, tiomorfolino, 1-piperacínilo o hexahidro-1H-1,4-diaze-
pin-1-ilo, pudiendo los dos grupos mencionados en último lu-
30 gar estar sustituídos en la posición 4, es decir, en el grupo
imino, por ejemplo, por metilo, etilo, propilo, isopropilo,

butilo o isobutilo, y todos los grupos cíclicos antes mencionados en los átomos de carbono, además, por etilo, propilo o, especialmente, metilo.

5 El alquilo inferior R_2 y el resto R_3 con el significado de alquilo inferior son, por ejemplo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o heptilo, y, ante todo, metilo o etilo. Unidos entre sí en la forma arriba definida forman R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, los grupos cíclicos
10 mencionados, por ejemplo, más arriba en relación con el significado de R_1 , ante todo, 1-pirrolidinilo, piperidino o morfolino.

Siempre que en lo anterior y a continuación se mencionen grupos inferiores, se entenderán bajo esto aquéllos
15 con un máximo de 7 átomos de carbono y, preferentemente, como máximo 4 átomos de carbono.

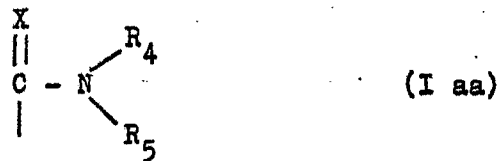
Los anillos A y B pueden estar, cada uno, varias veces sustituido, pero el anillo A estará, preferentemente, monosustituido y el anillo B, preferentemente, sin sustituir o
20 disustituido y, ante todo, monosustituido. En los sustituyentes se trata, por ejemplo, de halógeno hasta el número atómico 35, trifluórmtilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior. Un sustituyente del anillo A se encuentra, preferentemente, en la posición 4 con relación al anillo triazólico,
25 y el o los sustituyentes del anillo B en la o bien en las dos posiciones orto con respecto al grupo carbonilo. Los átomos de halógeno, como sustituyentes de los anillos A y B son los átomos de flúor, cloro o bromo, mientras como alquilo inferior entran en consideración, por ejemplo, metilo, etilo, propilo,
30 isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, isopen-

tilo, neopentilo, terc.pentilo, hexilo o heptilo y como al-
coxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopro-
poxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi o
heptiloxi. Un sustituyente del anillo A que se encuentra pre-
ferentemente en la posición 4 con respecto al anillo triazóli-
co es, especialmente, uno de los átomos de halógeno menciona-
dos, ante todo, cloro, además, nitro o trifluórmtilo. El ani-
llo B esta, preferentemente, sin sustituir o sustituido en
posición arbitraria por flúor, cloro, bromo o trifluórmtilo,
especialmente, sin embargo, en la posición o por flúor o clo-
ro.

Los derivados de triazol de fórmula general I y sus
sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos poseen
valiosas propiedades farmacológicas. Tienen, en especial, una
eficacia anticonvulsiva, tal y como se puede demostrar, por
ejemplo, en el ratón en el ensayo del espasmo pentetrazólico
después de administrar dosis orales a partir de unos 0,3
mg/kg, así como en el ensayo del espasmo de estriknina y en
el ensayo de electroschock después de la administración de
dosis orales de, en cada caso, aproximadamente 1 mg/kg, por
ejemplo, de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolino-
metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida o N,N-dimetil-1-[2-(o-
fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,
4-triazol-3-carboxamida. Además, los derivados de triazol de
fórmula general I y sus sales de adición de ácido presentan
una eficacia moderada, amortiguadora del sistema central. Las
calidades de eficacia mencionadas y aquéllas que se determi-
nan por ensayos standard seleccionados [véase W. Theobald y
H.A. Kunz, Arzneimittelforsch. 13, 122 (1963) así como W.
Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)] caracte-

5 rizan los derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos como sustancias activas anticonvulsivas y psicosedantes (tranquilizadores) que se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de la epilepsia así como estados de tensión y excitación. Además, los distintos derivados de triazol de fórmula general I son también adecuados como productos intermedios para la obtención de ulteriores compuestos comprendidos bajo esta fórmula general.

10 La invención se refiere especialmente a aquellos derivados de triazol de fórmula general I, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado bajo esta fórmula, el anillo A está sustituido en la posición 4 con respecto al anillo triazólico por halógeno hasta el número atómico 35, especialmente
15 cloro, o por nitro o trifluórmétilo, y el anillo B está insustituido o sustituido en posición arbitraria por halógeno hasta el número atómico 35 o por trifluórmétilo, preferentemente, sin embargo, por flúor o cloro en posición orto. Dentro del margen de la fórmula general I -como derivados de
20 triazol de fórmula general I a - así como también dentro del grupo de compuestos más estrecho definido anteriormente, son de especial importancia, debido a sus propiedades farmacológicas, los derivados de triazol, donde R_1 es un grupo de la fórmula parcial I aa



donde X significa oxígeno o dos átomos de hidrógeno y R_4 y

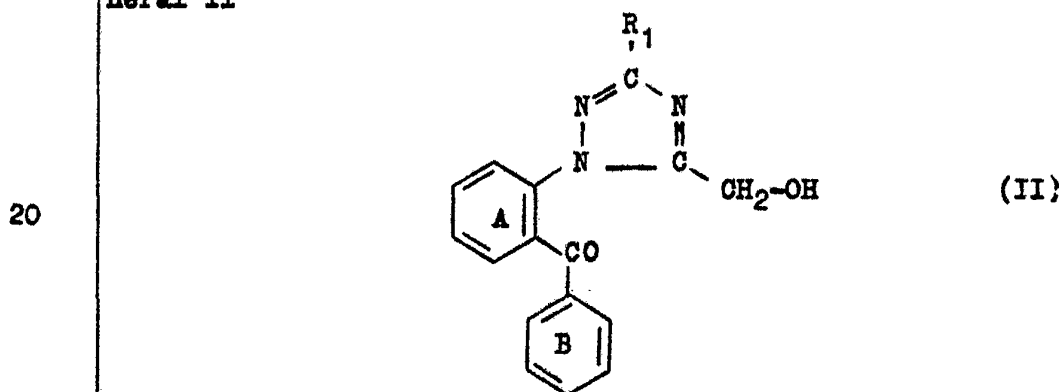
R_5 , como más arriba indicado con respecto a la sustitución de los grupos aminometilo y carbamoilo R_1 , independientes entre sí, significan hidrógeno o restos hidrocarburo con un máximo, cada uno, de 10 átomos de carbono que, siempre que se trate de alquilo inferior, también pueden estar enlazados entre sí directamente o en la posición β o γ a través de oxígeno, azufre, el resto imino o un resto alquilo inferior-imino. Siempre que R_4 y R_5 no signifiquen hidrógeno corresponderán especialmente a la definición dada bajo la fórmula I para R_2 y R_3 , significando, sin embargo, preferentemente, independientes entre sí, hidrógeno o alquilo inferior con un máximo de 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo o isopropilo, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente, morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, tal como 1-pirrolidinilo o piperidino. En este grupo de compuestos tienen R_2 y R_3 los significados indicados bajo la fórmula I, significan, sin embargo, preferentemente metilo o etilo, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente, morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, tal como 1-pirrolidinilo o piperidino, mientras los anillos A y B, independientes entre sí, están insustituídos o sustituidos y, en este último de los casos, llevando los grupos de sustituyentes arriba mencionados y, ante todo, los sustituyentes específicamente mencionados.

Los derivados de triazol de fórmula general I, donde R_1 significa hidroximetilo, formilo, carboxi o alcoxi inferior-carbonilo, mientras R_2 y R_3 tienen los significados indicados bajo la fórmula I o, preferentemente, los significados más estrechos anteriormente indicados y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado bajo la fórmula I, preferentemente, sin embargo, en la forma más arriba especifica-

da, son, ante todo, importantes como productos intermedios para la obtención de otros compuestos comprendidos bajo la fórmula general I así como ulteriores compuestos farmacológicamente valiosos. Aquí, son de especial importancia, como productos intermedios, los compuestos de fórmula general I con un grupo carboxi o un grupo alcoxi inferior-carbonilo R₁, debido a su fácil obtención.

Lo acabado de exponer se refiere asimismo a las sales de adición de los derivados de triazol mencionados, comprendidos bajo la fórmula general I, con ácidos inorgánicos y orgánicos, ante todo, a las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

Los nuevos derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición de ácido se obtienen, según la presente invención, si un éster reactivo de un compuesto de fórmula general II



donde R₁ tiene el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III,



donde R₂ y R₃ tienen los significados indicados bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de

30

éstos con R_3 distinto a hidrógeno, y, en caso deseado, un derivado de triazol de fórmula general I, se transforma en una sal de adición con una base inorgánica u orgánica.

5 Para el procedimiento son adecuados como ésteres reactivos de compuestos hidroxí de fórmula general II, por ejemplo, los ésteres de los hidrácidos halogenados, tales como los cloruros y bromuros, así como los ioduros obtenidos in situ de éstos, en caso dado, directamente antes de la ulterior reacción. Como ésteres reactivos de los compuestos de fórmula
10 general II entran también en consideración sus ésteres de ácido sulfónico, ante todo, los ésteres de ácido alcano inferior-sulfónico, tal como el éster del ácido metanosulfónico y el éster de los ácidos areno-sulfónicos, tal como el éster del ácido o- y p-toluenosulfónico, los ésteres del ácido o- ó p-nitrobencenosulfónico y los ésteres del ácido o- ó p-clorobenzo-
15 nosulfónico. Las reacciones con los compuestos de fórmula general III se efectúan, preferentemente, en presencia de un aceptor de ácido. Como tal se puede emplear un exceso del compuesto de fórmula general III o, por ejemplo, también una base
20 orgánica terciaria, tal como etil-diisopropilamina o colidina, o un compuesto básico inorgánico, tal como, por ejemplo, carbonato potásico. Como medio de reacción se puede emplear, por ejemplo, un disolvente inerte, en caso dado, conteniendo agua, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, pro-
25 panol, isopropanol o butanol, una cetona, tal como acetona o metiletilcetona, además, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido dimetílico, o también un exceso de un compuesto de fórmula general III, como tal o como solución acuosa u orgánica.

30 Si como componente de reacción se emplea, en lugar

del compuesto de fórmula general III, un derivado de metal alcalino del mismo, por ejemplo, un derivado de sodio, de litio o de potasio, entonces se emplean como disolventes, preferentemente, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno o xileno, líquidos esterosos, tal como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, amidas de ácido, tal como dimetilformamida o triamida del ácido N,N,N',N',N'',N''-hexametilfosfórico, o sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico. La formación de los derivados de metal alcalino de tales compuestos de fórmula general III, donde R₃ es distinto a hidrógeno, se efectúa, preferentemente in situ, por ejemplo, por adición de como mínimo la cantidad equimolar de hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, amida de metal alcalino, tal como amida de sodio o de litio, o un compuesto organometálico alcalino, tal como fenil- o butyllitio. Las temperaturas de reacción se encuentran, preferentemente, entre 0° y 120°C o bien la temperatura de ebullición del medio de reacción empleado.

Algunos cloruros de los compuestos de fórmula general II se describen como productos intermedios en las publicaciones alemanas DOS 2 159 527, 2 215 943 y 2 304 307. La obtención de ulteriores ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general II se puede realizar en forma análoga.

La presente invención se refiere también a aquellas modificaciones del procedimiento mencionado y a sus etapas previas, donde un procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o donde se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal. En caso de que los productos de partida necesarios sean ópticamente

5 activos se pueden emplear tanto los racematos como también los antípodas aislados, o al presentarse diastereomería, bien las mezclas de racemato o determinados racematos o, asimismo, los antípodas aislados. También estos productos de partida se pueden emplear, en caso dado, en forma de sales. Preferentemente, se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales, especialmente mencionados al principio.

10 Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácido o, en caso dado, también como hidratos de estos últimos, asimismo comprendidos por la presente invención. Las sales de adición de ácido de
15 los nuevos compuestos de fórmula general I se pueden transformar en forma en sí conocida en las bases libres, por ejemplo, con medios básicos, tales como álcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, los compuestos de fórmula general I obtenidos según el procedimiento de la presente invención, se
20 pueden transformar, si se desea, en la forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula general I se mezcla en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de
25 sal. Preferentemente, se seleccionan para la reacción disolventes orgánicos donde la sal que se forma sea de difícil solubilidad para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, acetato de etilo, metanol, éter, acetona, metiletiloetona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter ó etanol-éter.

30 Para su empleo como medicamentos se pueden emplear,

en lugar de las bases libres, las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, es decir, las sales con aquellos ácidos cuyos aniones en las dosificaciones que entran en consideración no sean tóxicos. Además, es ventajoso si las sales a emplear como medicamentos sean de buena cristalización y no sean o sólo poco higroscópicas. Para la formación de la sal con los compuestos de fórmula general I, se pueden emplear, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico.

Los nuevos compuestos se pueden obtener, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos, o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos). Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) se pueden separar a base de las diferencias físico-químicas de los componentes en forma conocida en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo que forme sales con el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Aci-

5 dos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

10 Los nuevos compuestos activos se administran en forma peroral, rectal o parenteral. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases compuestas o de las sales farmacéuticamente compatibles de las mismas oscilan entre 0,1 mg/kg y 3 mg/kg para seres de sangre caliente. Las formas de unidades de dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen, preferentemente, 0,5-50 mg de una sustancia activa según la presente invención.

15 Las formas de unidades de dosificación para la aplicación peroral contienen como compuesto activo, preferentemente, entre 0,5-50 % de un compuesto de fórmula general I o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo. Para su obtención se combina la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina; además, polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado, bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, formándose tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones azucaradas concentradas que, por ejemplo, pueden contener además goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que esté disuelta en di-

20

25

30

solventes orgánicos de fácil volaticidad o mezclas de disolventes. A estos recubrimientos se les pueden agregar colorantes, por ejemplo, para caracterizar las distintas dosis de sustancia activa.

5 Como ulteriores formas de unidades de dosificación oral son adecuadas las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas cerradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina. Las cápsulas duras contienen la sustancia activa, preferentemente como granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maíz y/o
10 lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores, tales como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas estará la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida
15 en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose haber agregado asimismo estabilizadores.

 Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de una sustan-
20 cia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos sintéticos o naturales, los hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores. Asimismo son adecuadas las cápsulas rectales de gelatina que se componen
25 de una combinación de la sustancia activa con una masa básica. Como masa básica son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

 Las ampollas para la administración parenteral, especialmente intramuscular, contienen, preferentemente, una sal
30

hidrosoluble de la sustancia activa en una concentración de, preferentemente, 0,2-5 %, en caso dado, junto con un agente de estabilización adecuado y sustancias de tampón en solución acuosa.

5 Las instrucciones a continuación explican con más detalle la obtención de tabletas, grageas, supositorios y ampollas:

10 a) 50,0 g de 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzóil)-4-clorofenil-5-(morfoli-
nometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se mezclan con 500 g
de lactosa y 292 g de fécula de patata, la mezcla se humedece
con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula
a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 60 g de
15 fécula de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magne-
sio y 20 g de dióxido de silicio altamente disperso y la mez-
cla se prensa a 10.000 tabletas, cada una de 105,0 mg de pe-
so y con 5,0 mg de sustancia activa, que, en caso deseado, se
pueden dotar de muescas parciales para mejor adaptar la dosi-
ficación.

20 b) 2,50 g de N,N-dimetil-1- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzóil)-4-clorofenil-
5- $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se
mezclan bien con 16 g de fécula de maíz y 6 g de dióxido de
silicio altamente disperso. La mezcla se humedece con una so-
lución de 2 g de ácido estearínico, 6 g de celulosa etílica
y 6 g de estearina en unos 70 cc de alcohol isopropílico y se
25 granula a través de un tamiz III (Ph.Helv. V). El granulado
se seca durante unas 14 horas y después se pasa a través de
un tamiz III-IIIa. Seguidamente se mezcla con 16 g de fécula
de maíz, 16 g de talco y 2 g de estearato de magnesio y se
prensa a 1.000 núcleos de grageas. Estas se recubren de un ja-
30 rabe concentrado de 2 g de laca, 7,5 g de goma arábica, 0,15

g de colorante, 2 g de dióxido de silicio altamente disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azúcar y se seca. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 162,5 mg y contienen, cada una, 2,5 mg de sustancia activa.

5 c) 10,0 g de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfoli-
nometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1990 g de masa bási-
ca para supositorios finamente rayada (por ejemplo, manteca
de cacao) se mezclan íntimamente y después se funde. De la
fusión mantenida homogénea mediante agitación se cuelan 1000
10 supositorios de 2 g. Estos contienen, cada uno, 10 mg de sus-
tancia activa.

d) Una solución de 5,0 g de dihidrocloruro de 1-[2-(o-cloro-
benzoil)-4-clorofenil]-3,5-bis-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,
4-triazol en un litro de agua se llena en 1000 ampollas y se
15 esterilizan. Cada ampolla contiene 5 mg de sustancia activa
como solución al 0,5 %.

Los ejemplos a continuación explican la obtención
de los nuevos compuestos de fórmula general I así como de los
productos de partida hasta ahora no conocidos, sin por ello
20 limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las tempe-
raturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

Una mezcla de 8,8 g (0,018 moles) de 1-(2-benzoil-
4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de
25 metilo y 3,5 cc (0,040 moles) de morfolina en 175 cc de meta-
nol se agita durante 6 horas a 40°. Después se evapora la mez-
cla de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se
extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se
lava tres veces con agua y una vez con solución saturada de

cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se frota con éter, con lo que el producto de reacción se obtiene en forma cristalina. Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 165-170°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

10 a) Una solución de 112,2 g (0,299 moles) de ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en 1120 cc de metanol se mezcla con 224 cc de una solución 6-n de hidrógeno clorado en metanol y se hierve durante 21 horas bajo reflujo. Después se separan por destilación, a presión normal, 800 cc de metanol y la solución concentrada se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. El

15 producto cristalizado se separa por succión y se lava con metanol frío y hexano. Después de secar en vacío se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 132-134°.

20 b) Una solución de 51,6 g (0,132 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y 29,8 g (0,198 moles) de ioduro sódico en 1000 cc de acetona se hierve durante 45 minutos bajo reflujo. Después se evapora la mezcla de reacción en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase

25 orgánica se lava una vez con solución acuosa diluida de bisulfito sódico y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se frota con éter, cristalizando así el producto de reacción. Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-

30

triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 139-142°.

Ejemplo 2

Una mezcla de 24,0 g (0,050 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo [véase ejemplo 1 a) y b)] y 20,5 cc de solución etanólica al 33 % de dimetilamina en 480 cc de metanol se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se evapora la solución de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo amorfo se disuelve en 150 cc de éter. Al reposar cristaliza el producto de reacción. Este se separa por succión y se lava con éter. Después de secar se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 118-121°.

En forma análoga se obtienen:

de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol y dimetilamina, el hidrocloreto del 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol del p.f. 182 - 185° bajo descomposición;

de ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico y dimetilamina, el hidrocloreto del ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico del p.f. 160 - 165° bajo descomposición;

de N,N-dimetil-1-[(2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y dimetilamina, la N,N-dimetil-1-[(2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil)-5-[(dimetilami

no)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 140 - 142° ;

5 de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-3-[dimetilamino)-metil]-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol y dimetilamina, el dihidrocloruro del 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-3,5-bis-[dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol del p.f. 100 - 105° bajo descomposición;

10 de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y morfolina, la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 146-149°;

15 de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y morfolina, la 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 165 - 167°;

20 de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y pirrolidina, la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[1-pirrolidinil)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida amorfa cuyo hidrocioruro preparado con solución etérica de ácido clorhídrico en acetato de etilo, después de recristalizar en isopropanol, funde a 236° (bajo descomposición, con piperidina la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(piperidinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en bruto, cuyo hidrocioruro preparado en forma análoga, después de recristalizar en isopropanol, funde a 255 - 260° (bajo descomposición);

25 de 1-(2-benzoil-4-nitrofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y dimetilamina, la 1-(2-benzoil-4-nitrofenil)-5-[dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 187 - 190°.

Ejemplo 3

Una mezcla de 3,75 g (0,01 mol) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 0,15 g de ioduro sódico en 70 cc de metanol se mezcla con 4,0 cc solución etanólica al 33 % de dimetilamina y se hierve bajo agitación durante 4 horas bajo reflujo. Después, se evapora la mezcla de reacción en vacío. Al residuo se le agrega agua y solución saturada de carbonato sódico hasta alcanzar el pH 10, y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Al filtrado se le agrega solución etérica de hidrógeno clorado hasta alcanzar el pH 3. El producto que se obtiene en forma cristalina se separa por succión y se lava con acetato de etilo y éter. Después de secar en vacío se obtiene el hidrocloruro de la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 250° bajo descomposición.

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) A la suspensión de 6,0 g (0,015 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo en 220 cc de metanol se gotean en el plazo de 5 minutos 30 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco a 30° bajo agitación. Después de 4 horas se forma una solución de reacción clara y poco tiempo después comienza a precipitar un producto cristalino. Se agita aún durante una hora a temperatura ambiente y durante una hora a 0-5°. Los cristales formados se separan por filtración y se recrystalizan en 50 cc de metanol. El producto se separa por succión y se lava con meta

nol y hexano. Después de secar en vacío se obtiene la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 128-130°.

Ejemplo 4

5 Una mezcla de 38,7 g (0,075 moles) de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y 13,1 g (0,150 moles) de morfolina en 750 cc de metanol se agita durante 6 horas a 40°. Seguidamente se
10 evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava tres veces con agua y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se frota con éter con lo que el producto de reacción se obtiene en forma cristalina.
15 Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 141-143°.

 El 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo, necesario como producto de partida, se prepara como sigue:

20 a) Una solución de 133,0 g (0,30 moles) de ácido 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (cristalizado con cantidad equimolar de metanol, véase publicación alemana DOS 2 159 527, página
25 32) en 1400 cc de metanol se mezcla con 270 cc de una solución 6-n de hidrógeno clorado en metanol y se hierve durante 18 horas bajo reflujo. Después, se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava una

vez con solución saturada de bicarbonato sódico, dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en un litro de metanol. Después de secar se obtiene el 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 130-132°.

b) Una solución de 106,2 g (0,250 moles) de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y 56,2 g (0,375 moles) de ioduro sódico en 2200 cc de acetona se hierve durante 40 minutos bajo reflujo. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con solución acuosa diluida de bisulfito sódico y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en la cantidad mínima de cloruro metilénico y bajo agitación se agregan lentamente 400 cc de éter, con lo que cristaliza el producto de reacción. Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 125 - 128°.

Ejemplo 5

Una mezcla de 12,90 g (0,025 moles) de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo [véase ejemplo 4 b)] y 11 cc de solución etanólica al 33 % de dimetilamina en 250 cc de metanol se agita durante 7 horas a temperatura ambiente. Después, se evapora la solución de reacción en vacío, el residuo se mez-

cla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico.

La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo amorfo se disuelve en 130 cc de éter. Al reposar cristaliza el producto de reacción. Este se separa por succión y se lava con éter. Después de secar se obtiene el 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(dimetilemino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 131 - 134°.

Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y dimetilamina la 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(dimetilsamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 177 - 180°.

Ejemplo 7

Una mezcla de 8,0 g (0,015 moles) de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo [véase ejemplo 4 b)] y 3,3 cc de 1-metilpiperacina en 160 cc de metanol se agita durante 16 horas a 40°. Después, se evapora la solución de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con agua de hielo y se extrae entonces dos veces con solución 2-n de ácido clorhídrico. Los extractos acuosos, ácido clorhídricos, se mezclan con hielo y tanta lejía sódica 2-n hasta que se alcance el pH 10. La base precipitada se recoge en éter. La fase orgánica se lava dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtiene el 1-[2-(o-cloro-

benzoi1)-4-clorofenil]-5-[4-metil-1-piperacinil)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo como espuma rígida.

El producto en bruto de arriba se recubre con 280 cc de metanol y 56 cc de solución acuosa concentrada de amoniacó. La solución de reacción se agita durante unas 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se evapora en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. Los extractos orgánicos se lavan dos veces con lejía sódica 1-n enfriada con hielo, dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se recrystaliza en isopropanol. Después de secar se obtiene la 1-[2-(o-clorobenzoi1)-4-clorofenil]-5-[4-metil-1-piperacinil)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 167 - 169°.

Ejemplo 8

Análogo al ejemplo 7 se obtiene de [1-(2-benzoi1-4-cloro-fenil)-5-(iodometil)]-1H-1,2,4-triazol-3-il]-metil]-acetato y dimetilamina el [1-(2-benzoi1-4-clorofenil)-5-(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]-metil]-acetato en bruto como aceite debilmente amarillo.

Una muestra del producto en bruto se disuelve en éter y se mezcla con solución etérica de ácido clorhídrico hasta alcanzar el pH de 3. El hidrocioruro que se obtiene en forma cristalina se separa por succión y muestra, después de secar, un p.f. de 166 - 170°.

En forma análoga se obtiene de 1-(2-benzoi1-4-clorofenil)-5-iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-metanol y dimetilamina el 1-(2-benzoi1-4-clorofenil)-5-(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-metanol en bruto como espuma solidificada.

Una muestra del producto en bruto se disuelve en éter y se mezcla con solución etérea de ácido clorhídrico hasta alcanzar el pH de 3. El hidrocloreuro que se obtiene en forma cristalina se separa por succión y funde, después de secar, a 198 - 200° bajo descomposición;

5 de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxaldehído y dimetilamina el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxaldehído en bruto como espuma solidificada.

10 Una muestra del aldehído se disuelve en acetona y se mezcla con una solución saturada de ácido oxálico en acetona hasta alcanzar el pH de 3. El oxalato se precipita en forma cristalina. Se separa por succión, se lava bien con acetona y éter y se seca en vacío, P.f. 178 - 181° bajo espumación.

15

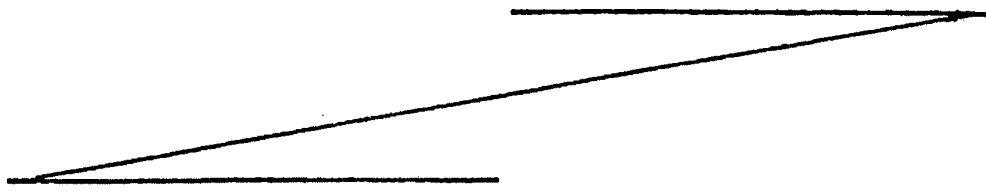
Ejemplo 9

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-[(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y dimetilamina el 1-[(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(dimetilamino-metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 133 - 135°.

20

25

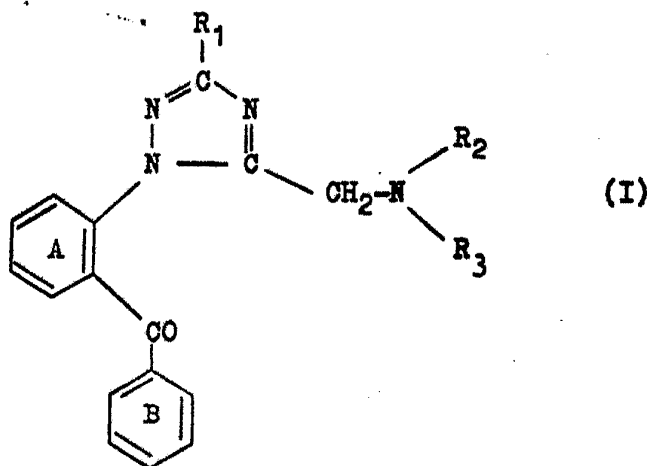
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de triazol de fórmula general I,

5

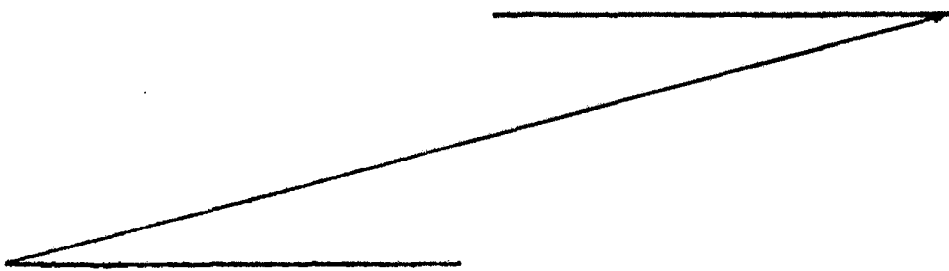


10

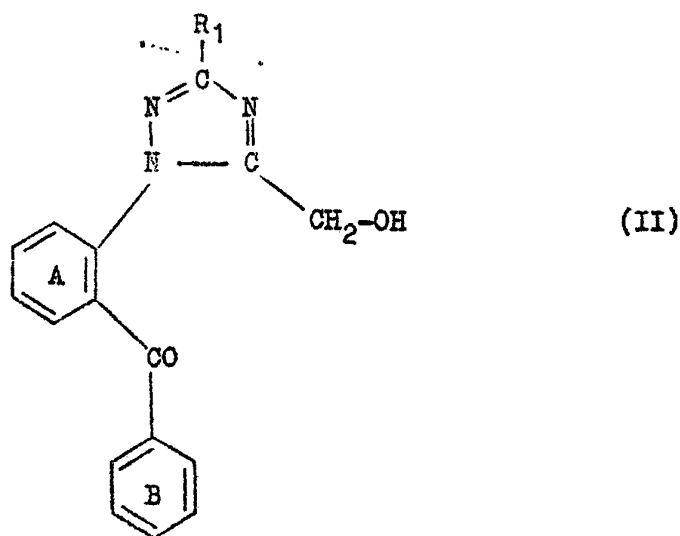
15

20

donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroximetilo, en caso dado esterificado o eterado, formilo, carboxi, en caso dado funcionalmente modificado o aminometilo, en caso dado mono- o disustituido, R_2 significa alquilo inferior y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, pudiendo R_2 y R_3 , como alquilo inferior, estar enlazados directamente o en la posición β ó γ también a través de oxígeno, azufre, o el resto imino o un resto alquilo inferior-imino, y pudiendo los anillos A y B, independientes entre sí, estar insustituidos o sustituidos, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un éster reactivo de un compuesto de fórmula general II



5



10

15

donde R_1 tiene el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III,

20



25

donde R_2 y R_3 tienen los significados indicados bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos con R_3 distinto a hidrógeno, y, en caso deseado, un derivado de triazol de fórmula general I, obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

30

2*.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la rei

vindicación 1 y los anillos A y B, independientes entre sí, están insustituídos o sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, trifluórometilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroximetilo, alcanciloxi inferior-metilo, alcoxi inferior-metilo, formilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, ciano, carbamoilo, en caso dado mono- o disustituído, o aminometilo, en caso dado mono- o disustituído, R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y los anillos A y B, independientes entre sí, están insustituídos o sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, trifluórometilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

10

15

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R_1 tiene el significado de hidrógeno, hidroximetilo, alcanciloxi inferior-metilo, formilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, ciano o carbamoilo, en caso dado mono- o disustituído o aminometilo, en caso dado mono- o disustituído, presentándose los restos hidrocarburo monovalentes como sustituyentes con un máximo de 10 átomos de carbono cada uno que, siempre que se trate de dos restos de alquilo inferior pueden estar enlazados entre sí directamente o en la posición o también a través de oxígeno, azufre, el resto imino o un resto alquilo inferior-imino, R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y los anillos A y B, indepen-

20

25

30

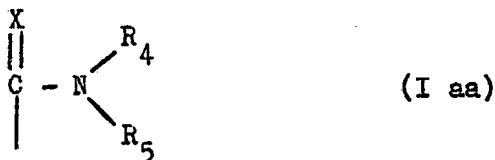
dientes entre sí, están insustituídos o sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, trifluormetilo o nitro, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R₁ significa hidrógeno, hidroximetilo, alcanoiloxi inferior-metilo, formilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, ciano o un grupo de la fórmula parcial I aa,



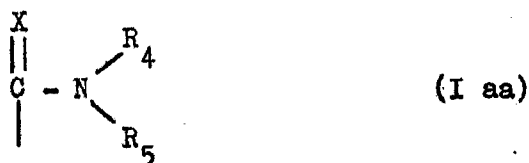
10 donde X significa oxígeno o dos átomos de hidrógeno y R₄ y R₅ significan hidrógeno o tienen los significados indicados en la reivindicación 1 para R₂ y R₃, R₂ y R₃ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y los anillos A y B, independientes entre sí, están insustituídos o sustituidos
15 por halógeno hasta el número atómico 35, trifluormetilo o nitro, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

20 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R₁ significa hidrógeno, hidroximetilo, alcanoiloxi inferior-metilo, formilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, ciano o un grupo de la fórmula parcial I aa



donde X significa oxígeno o dos átomos de hidrógeno y R₄ y R₅, independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con un máximo de 3 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, R₂ y R₃ significan alquilo inferior con un máximo de 2 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo y los anillos A y B, independientes entre sí, están insustituídos o sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, trifluormetilo o nitro, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R₁ significa hidroximetilo, alcanciloxi inferior-metilo, formilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, ciano o un grupo de la fórmula parcial I aa,

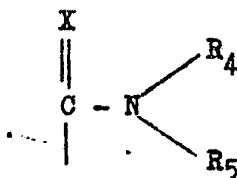


donde X significa oxígeno o dos átomos de hidrógeno y R₄ y R₅, independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con un máximo de 3 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, R₂ y R₃ significan alquilo inferior con un máximo de 2 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, el anillo A en la posición 4 con relación al anillo triazólico está sustituido por haló-

5 geno hasta el número atómico 35, especialmente cloro, o por nitro y el anillo B está insustituido o sustituido por halógeno hasta el número atómico 35, especialmente por fluor o cloro en la posición orto, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R₁ significa carboxi o alcoxi inferior-carbonilo, R₂ y R₃ tienen los significados indicados en la reivindicación 7, y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 7, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

9^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R₁ representa un grupo de la fórmula parcial I aa



20 donde X, R₄ y R₅ tienen los significados indicados en la reivindicación 7, R₂ y R₃ tienen, asimismo, los significados indicados en la reivindicación 7, y los anillos A y B pueden estar sustituidos como indicado en la reivindicación 7, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

25 10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un produc-

to de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal.

5 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general I descritos en los ejemplos y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

10 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, sus ésteres de metilo y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

15 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

20 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, su éster de metilo y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

25 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, su éster de metilo y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

17^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se prepara la N,N-dimetil-1-[2-(o-fluor-
benzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-
-triazol-3-carboxamida y sus sales de adición con ácidos
inorgánicos y orgánicos.

5

18^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se prepara el 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-
clorofenil]-3,5-bis-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-tria-
zol y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgáni-
cos.

10

19^a.- Procedimiento para la obtención de derivados
de triazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la
presente Memoria.

Esta Memoria consta de 33 hojas, escritas a máqui-
na por una sola cara.

15

Madrid

CIBA-GEIGY A.G.

RECEIVED
MAY 19 1954

