



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	448.477	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		2.6.76	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
31 NUMERO		
24221/75	5.6.75	británica.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO HETEROARILICO.

71 SOLICITANTE (S)
LILLY INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Henrietta House, Henrietta Place, London W.1. Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a compuestos químicos hete-
rocíclicos y más especialmente a ciertos nuevos derivados
heteroarílicos de 5 miembros, con átomos de nitrógeno como
5 únicos heteroátomos del anillo, sustituidos con un grupo acil-
amino, que son útiles para la quimioterapia de las condicio-
nes de hipersensibilidad inmediata y/o que son útiles como
intermediarios en la preparación de los derivados activos. La
invención también contiene procedimientos para la preparación
de los compuestos activos de la misma. Además, la invención
10 incluye dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas
que contienen los compuestos farmacológicamente activos y los
métodos de tratamiento de animales, incluido el hombre, que
consisten en administrar a los mismos una dosis efectiva del
compuesto o compuestos o de las composiciones farmacéuticas
15 que contienen el compuesto o compuestos activos.

 Anteriormente se han descrito varios derivados acilami-
no de sistemas heteroarílicos de 5 miembros similares a los
compuestos de la invención - véase, por ejemplo, la memoria
de la patente estadounidense n°3.557.137 y Helv.Chem.Acta.,
20 48, 524 (1965). Sin embargo, hay que observar que estas des-
cripciones anteriores de este tipo de compuestos o han descri-
to una utilidad bastante diferente de la poseída por los com-
puestos de la invención o han sido publicaciones de interés
académico solamente en las que no se ha descrito ninguna uti-
25 lidad de ningún tipo.

 De acuerdo con esta invención, se proporciona un nuevo
derivado heteroarílico de fórmula:



30 donde Ar representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcio-

1 nalmente sustituido, que contiene como unicos heteroátomos
de 2 a 4 átomos de nitrógeno, estando unido el grupo acilami-
no-NR¹COR² a un átomo de carbono del anillo heteroarilo; R¹
5 es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, alcoxi-
alquilo C₂₋₆, carboxialquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalqui-
lo C₃₋₁₀, cicloalquil(C₃₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), fenilalquilo C₁₋₆
opcionalmente sustituido o fenilalqueno C₂₋₆ opcionalmente
sustituido; y R² es alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, alqueno
10 C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil(C₃₋₁₀)alquilo(C₁₋₆),
fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C₁₋₆ opcional-
mente sustituido, fenilalqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido,
alcoxicarbonil(C₁₋₄)alquilo(C₁₋₆), carboxialquilo C₂₋₈ o acil-
oxialquilo C₃₋₆; o bien R¹ y R² unidos forman un anillo de
15 lactama de 5 a 7 átomos en el anillo; con las condiciones de
que:

(a) cuando Ar es un grupo 5-pirazolilo, la posición 1 del
grupo pirazolilo no puede estar sustituida con un grupo
fenilo cuando R¹ y R² son ambos metilo; y

20 (b) Ar no puede ser 1,2,4-triazolilo sustituido con un grupo
heteroarilo, alquilamino o alqueno C₂.

El núcleo heteroarilo está preferiblemente sustituido
con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄, benci-
lo, fenilo y halógeno.

25 Los sustituyentes R¹ preferidos son alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y bencilo opcionalmente
sustituido con halógeno. Los sustituyentes R² preferidos son
alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo,
bencilo, alcoxicarbonil(C₁₋₄)alquilo(C₄₋₈), carboxialquilo
30 C₂₋₈ y aciloxialquilo C₃₋₆.

El término "alquilo C₁₋₆", en el sentido utilizado

1 aquí, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramifica-
da que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, eti-
lo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,
n-amilo, sec-amilo, n-hexilo, 2-etilbutilo o 4-metilamilo.

5 Análogamente, el término "alquilo C₁₋₄", en el senti-
do utilizado aquí, significa un grupo alquilo de cadena lineal
o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, a saber,
metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo,
10 sec-butilo, terc-butilo. Los términos "hidroxialquilo C₁₋₄"
y "aciloxialquilo C₃₋₆" representan los grupos alquilo C₁₋₄
antes mencionados sustituidos con un grupo hidroxilo y un grupo
aciloxilo, respectivamente. Los términos "alcoxialquilo C₂₋₆"
y "haloalquilo C₁₋₆" significan los grupos alquilo C₁₋₆ antes
15 mencionados sustituidos con un grupo alcoxi o uno o más áto-
mos de halógeno, como metoxietilo, etoxietilo, etoxibutilo,
dibromometilo, trifluormetilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo,
1-yodobutilo o pentafluoretilo.

20 El término "alquínilo C₃₋₆" se utiliza aquí para indi-
car un grupo hidrocarburo alicíclico de 3 a 6 átomos de carbo-
no que contiene un grupo -C≡C-. Sin embargo, debe observarse
que el grupo -C≡C- no puede ser directamente adyacente al áto-
mo de nitrógeno del grupo acilamino. Análogamente, los grupos
alquénilo C₃₋₆ no pueden contener un grupo -C=C- directamente
25 adyacente al átomo de nitrógeno.

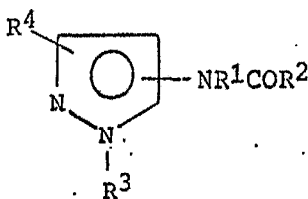
30 El término "cicloalquilo C₃₋₁₀" significa un anillo
saturado de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, como ciclo-
propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo o adamantilo.
El término "cicloalquil(C₃₋₁₀)alquilo(C₁₋₆)" significa los
anillos saturados antes mencionados unidos a un puente de
alquilenilo C₁₋₆.

1 El término "fenilo opcionalmente sustituido", en el
sentido utilizado aquí, significa un grupo fenilo no susti-
tuido o sustituido con uno o más grupos que no alteran esen-
5 cialmente la actividad farmacológica de los compuestos de
fórmula (I), tales como halógeno, trifluormetilo, metilo, me-
toxi o nitró.

El término "carboxialquilo C₂₋₆", en el sentido utili-
zado aquí, significa un grupo alquilo C₁₋₅ sustituido con un
grupo ácido carboxílico. Son ejemplos de estos grupos el car-
10 boximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibutilo.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen co-
mo únicos heteroátomos de 2 a 4 átomos de nitrógeno, compren-
didos dentro de los límites de la invención, son los grupos
pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y tetrazolilo.
15 De estos se prefieren actualmente los grupos pirazolilo, 1,2,
4-triazolilo y tetrazolilo.

Los pirazoles preferidos de la invención son los de
fórmula estructural:



25 donde R³ es un sustituyente seleccionado entre hidrógeno,
alquilo C₁₋₄ y fenilo opcionalmente sustituido, R⁴ es un sus-
tituyente unido a uno de los átomos de carbono del núcleo de
pirazol y seleccionado entre formilo, carboxilo, hidroxilo,
hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, aciloxi,
alquilo C₃₋₆, fenilo opcionalmente sustituido y halógeno o
30 es hidrógeno.

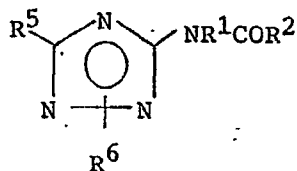
Preferiblemente, el grupo acilamino está unido a la po-

1 sición 3 o 5 del núcleo de pirazol.

3 Son pirazoles especialmente interesantes de fórmula
(II) aquellos donde R^3 es alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo;
5 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo y NR^1COR^2 es un 5-sus-
tituyente donde R^1 es alquilo C_{3-6} , por ejemplo n-butilo y
n-hexilo; alilo o bencilo y R^2 es alquilo C_{3-6} , por ejemplo
isopropilo y n-hexilo, alilo, bencilo o cicloalquilo C_{3-5} .

Los 1,2,4-triazoles preferidos de esta invención son
los de fórmula estructural:

10



15 donde R^5 indica un sustituyente opcional seleccionado entre
formilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alquilo
 C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , aciloxialquilo C_{3-6} , fenilo opcio-
nalmente sustituido y halógeno y R^6 indica un sustituyente
sobre uno de los átomos de nitrógeno, seleccionado entre hi-
drógeno, alquilo C_{1-4} y fenilo opcionalmente sustituido.

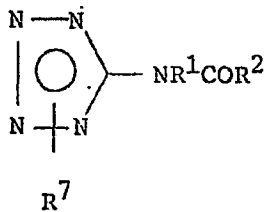
20

Son triazoles especialmente interesantes de fórmula
(III) aquellos donde R^1 es alquilo C_{1-4} o bencilo opcional-
mente sustituido con halógeno y R^2 es alquilo C_{1-6} , cicloal-
quilo C_{3-6} , fenilo o bencilo.

25

Los tetrazoles preferidos son los de fórmula estruc-
tural:

30



1 donde R⁷ es un sustituyente opcional seleccionado entre alquilo C₁₋₄ y bencilo. Otros tetrazoles suelen ser inestables.

5 Son tetrazoles especialmente interesantes de fórmula (IV) aquellos donde R⁷ es alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, unido a la posición 2 del núcleo de tetrazol; R¹ es alquilo C₃₋₆, por ejemplo hexilo y R² es cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo o alquilo C₃₋₆ tal como isopropilo.

10 Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como los definidos anteriormente, que consiste en:

(a) acilar un derivado alquílico de fórmula:



donde Ar y R¹ son los definidos anteriormente;

15 (b) alquilar un derivado acilado de fórmula:



donde Ar y R² son los definidos anteriormente;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20 donde Y es un buen grupo saliente como triclorometilo, tribromometilo, cloro o bromo o alquiltio C₁₋₄ y donde Ar es el definido anteriormente, con una sal de fórmula:



25 donde M es un metal del Grupo Ia o IIa como sodio o litio y R¹ y R² son los definidos anteriormente o

(d) ciclar un compuesto de fórmula:



30 donde W es -CO(CH₂)_nO, -(CH₂)_nCO' o ciclopropilcarbonilo, siendo n un número entero de 3 a 5, Q un buen grupo saliente como halógeno, Q' un grupo que activa al grupo carbonilo

1 adyacente al ataque nucleofílico como halógeno, preferible-
mente cloro, u OR^8 donde R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , para
formar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 y R^2 forman un
anillo de lactama de 5 a 7 átomos en el anillo.

5 Cuando Ar es un núcleo de tetrazolilo, se prefiere con
mucho que los derivados acilamino de fórmula (I) sean prepa-
rados mediante la alternativa (b) ya que los derivados tetra-
zolilalquílicos de fórmula (V) son difíciles de preparar de-
bido a problemas de cuaternización con los átomos de nitró-
10 geno del anillo de tetrazolilo.

La acilación del compuesto de fórmula (V) puede lle-
varse a cabo con un haluro de acilo de fórmula R_2CO-X , donde
X es cloro o bromo y R^2 es el definido anteriormente, en pre-
sencia de un aceptor de protones, como piridina o trietilami-
15 na, en un disolvente inerte como benceno. Cuando Ar es triazo-
lilo, no se requiere ningún aceptor de protones ni disolven-
te, prefiriéndose generalmente realizar la acilación emplean-
do el haluro de ácido a temperaturas elevadas.

20 La acilación también puede llevarse a cabo calentando
el derivado alquílico de fórmula (V) con un anhídrido adecua-
do, $(R^2CO)_2O$, en un disolvente inerte. La acilación de los
imidazoles de fórmula (I) se lleva a cabo preferiblemente em-
pleando las condiciones de Schotten-Baumann, por ejemplo un
haluro de acilo en presencia de hidróxido sódico acuoso.

25 Cuando los derivados alquílicos de fórmula (V) donde
Ar es un núcleo heteroarilo donde los átomos de nitrógeno del
anillo no están sustituidos o están sustituidos solamente por
hidrógeno, son acilados, existe la posibilidad, especialmente
en el caso de los triazoles y tetrazoles, de acilar un átomo
30 de nitrógeno del anillo además del grupo amino exocíclico

1 NHR¹. En estos casos, si se desea, el grupo acilo puede ser separado del anillo por hidrólisis que se produce preferentemente en el átomo de nitrógeno cíclico.

5 Los expertos en la técnica observarán inmediatamente que puede utilizarse una amplia variedad de otras condiciones de acilación (véase, por ejemplo, "The Chemistry of Amides" 1971 por A.J. Beckwith; "Survey of Organic Synthesis", 1970 por Buehler y Pearson; "Organic Functional Group Preparations" 1968 por Sandler y Karo; "Reagents for Organic Synthesis" 1968 por Fieser y Fieser, etc).

10 Los compuestos de fórmula (VI) pueden ser alquilados disolviendo la amida en un disolvente polar anhidro inerte adecuado, como dimetilformamida, formando una sal metálica alcalina del mismo con un hidruro de metal alcalino, preferiblemente hidruro sódico, y después tratando la sal con un agente alquilante de fórmula R¹X¹ donde X¹ es un átomo reactivo tal como un átomo de halógeno o un grupo reactivo como un grupo alquilsulfato.

15 Naturalmente, pueden utilizarse agentes alquilantes y condiciones de reacción de alquilación distintas de las indicadas, siendo fácilmente evidentes la naturaleza de estas a los expertos en esta técnica.

20 La alquilación de compuestos de fórmula (I) donde Ar es triazolilo o tetrazolilo y donde los átomos de nitrógeno del anillo no están sustituidos pueden conducir a la formación de mezclas de productos alquilados que en ciertas circunstancias pueden resultar de difícil separación.

25 La reacción (c) puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia

30

1 de un catalizador adecuado como cobre. La sal de litio de fórmula (VIII) puede ser producida haciendo reaccionar una amida de fórmula HNR^1COR^2 con butil-litio, en atmósfera de gas inerte como nitrógeno.

5 La ciclación del compuesto de fórmula (IX) puede ser efectuada empleando una base no nucleofílica, por ejemplo la ciclación de un derivado ω -haloacilamino de fórmula (IX) puede ser realizada en condiciones básicas, en presencia de un potente aceptor de protones como DBN (1:5 diazabicyclo
10 {4.3.0}non-5-eno). La ciclación del compuesto de fórmula (IX) donde W es ciclopropilcarbonilo produce compuestos de fórmula (I) donde R^1 y R^2 unidos forman un anillo de lactama de 5 átomos en el anillo.

15 Los derivados de fórmulas (V) y (VI) pueden obtenerse a partir de las aminas correspondientes de fórmula ArNH_2 por técnicas convencionales de alquilación o acilación. El derivado ω -haloacilamino de fórmula (IX) se obtiene por reacción de la amina de fórmula ArNH_2 con un haluro de ω -haloacilo apropiado.

20 Las aminas de fórmula ArNH_2 son compuestos conocidos, véase, por ejemplo, J. Amer. Chem. Soc. 76, 923 (1954); Ang. Chem. Int. 13, 206 (1974); Z. Chem. 10, 386 (1970); Chemical Reviews 61, 87 (1961) y Chemische Berichte, 97, 396 (1964) o pueden ser preparadas por modificación de métodos conocidos de síntesis. En el caso de las pirazolaminas preparadas por reacción de 2-cloroacrilonitrilo con hidrazinas monosustituídas, se observará que la reacción puede producir 3- o 5-aminopirazoles. La evidencia obtenida hasta la fecha - véase Synthesis (1976), 52 por G. Ege - indica que lo más probablemente el
25 producto de reacción es el 3-aminopirazol y, por lo tanto, se
30

1 ha seguido esta hipótesis en esta memoria. Sin embargo, la
evidencia de esta estructura no es inequívoca y, si una in-
5 vestigación posterior determinara que realmente se produce
el 5-aminopirazol, se sobreentiende que los productos obte-
nidos en la reacción anterior estarán análogamente 5-susti-
tuídos.

Los intermediarios de fórmulas (VI) y (IX), excepto
cuando Ar es un grupo 1,2,4-triazolilo y R² es metilo o fe-
nilo y excepto cuando Ar es pirazolilo sustituido con un gru-
10 po piridilo, son compuestos nuevos y constituyen un nuevo
aspecto de la invención.

Se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I) son
útiles en el tratamiento profiláctico terapéutico de las en-
fermedades de hipersensibilidad inmediata, tales como asma,
15 y en el alivio del status asthmaticus. Los compuestos son po-
co tóxicos.

Los compuestos o composiciones de esta invención pue-
den ser administrados por diversas vías y para este fin pueden
ser formulados en diversas formas. Así, los compuestos o com-
20 posiciones pueden ser administrados por vías oral y rectal,
tópicamente, parenteralmente, v.g. por inyección y por infu-
sión intra-arterial continua o discontinua; en forma, por
ejemplo, de tabletas, píldoras, tabletas sublinguales, sellos,
papelillos, elixires, suspensiones, aerosoles, ungüentos,
25 por ejemplo conteniendo de 1 a 10 % en peso del compuesto
activo en una base adecuada, cápsulas de gelatina duras y
blandas, supositorios, soluciones y suspensiones para inyec-
ción en medios fisiológicamente aceptables y polvos esteril-
mente envasados adsorbidos sobre un material de soporte para
30 preparar soluciones para inyección. Ventajosamente, para este

1 fin, pueden formarse composiciones en forma de dosis unita-
rias, conteniendo preferiblemente cada dosis unitaria de 5
5 a 500 mg (de 5,0 a 50 mg en el caso de la administración
parenteral; de 5,0 a 50 mg en el caso de las inhalaciones y
de 25 a 500 mg en el caso de la administración oral o rec-
tal) de un compuesto de fórmula (I). Pueden administrarse
dosis de 0,5 a 300 mg/kg al día, preferiblemente de 0,5 a
20 mg/kg de ingrediente activo aunque, naturalmente se entien-
de fácilmente que la cantidad de compuesto o compuestos de
10 fórmula (I) que hay que administrar realmente será determi-
nada por un médico, a la vista de todas las circunstancias
relevantes incluídas el estado en tratamiento, la elección
del compuesto a administrar y la elección de la vía de admi-
nistración y, por lo tanto, el intervalo de dosificación pre-
15 ferido citado no pretende limitar el alcance de esta inven-
ción en modo alguno.

En este memoria, la expresión "dosis unitaria" se uti-
liza en el sentido de una unidad físicamente discreta que
contiene una cantidad individual del ingrediente activo,
20 generalmente en mezcla con un diluyente farmacéutico del mis-
mo, o en alguna otra forma en asociación con un vehículo
farmacéutico, siendo la cantidad de ingrediente activo tal
que normalmente se requieren una o más unidades para una so-
la administración terapéutica o tal que, en el caso de unida-
25 des fraccionables tales como tabletas rayadas, se requiere
por lo menos una fracción tal como la mitad o una cuarta par-
te de una unidad fraccionable para una sola administración
terapéutica.

Las formulaciones de esta invención normalmente contie-
30 nen por lo menos un compuesto de fórmula (I) mezclado con un

1 vehículo o diluido con un vehículo, o circundado o encapsu-
lado por un vehículo ingerible en forma de cápsula, sello,
papelillo, sobrecito u otro envase o por un envase de un solo
5 uso tal como una ampolla. El vehículo o diluyente puede ser
un material sólido, semisólido o líquido que sirve como ve-
hículo, excipiente o medio para la sustancia terapéutica
activa.

10 Algunos ejemplos de los diluyentes o vehículos que
pueden ser empleados en las composiciones farmacéuticas de
esta invención son la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbital,
manitol, propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda
blanca, caolín, dióxido de silicio ahumado, celulosa micro-
cristalina, silicato cálcico, sílice, polivinilpirrolidona,
15 alcohol cetosteárico, almidón, almidones modificados,
goma arábiga, fosfato cálcico, manteca de cacao, ésteres
etoxilados, aceite de teobromo, aceite de aráquida, alginatos,
tragacanto, gelatina, jarabe B.P., metilcelulosa, mono-
laurato de polioxietilensorbitano, lactato de etilo, hidro-
xibenzoato de metilo y propilo, trioleato de sorbitano, ses-
quioteato de sorbitano y alcohol oleílico y propelentes co-
20 mo tricloromonofluorometano, diclorodifluorometano y dicloro-
tetrafluoretano. En el caso de las tabletas, puede incorpo-
rarse un lubricante para evitar la adhesión de los ingredien-
tes pulverizados en los troqueles y en la matriz de la má-
quina de formación de tabletas. Para este fin, pueden emplear-
se, por ejemplo, los estearatos de aluminio, magnesio o cal-
25 cio, talco o aceite mineral.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la invención.

EJEMPLO 1

1 N-(2-Butil)-N-(1-metilpirazol-3-il)heptamida

Se tratan 9,7 g de 3-amino-1-metilpirazol en 100 cc de dimetilformamida y 10 cc de 2-bromobutano con carbonato potásico y se calienta a 100°C durante 5 horas. Después se
5 agrega agua y el producto se aísla en éter, 6,07 g, p.e. 80°C/0,25 mm.

Se tratan 1,53 g de la amina en 10 cc de piridina
seca con 2,66 g de anhídrido heptanoico agitado a la temperatura ambiente durante 15 horas y después durante 4 horas
10 a 50°C y 3 horas a 120°C. El producto se aísla en la forma normal como aceite, p.e. 138-141°C (baño de aire)/0,1 mm, 1,5 g.

Análisis para C₁₅H₂₇N₃O:

Calculado : C, 67,9; H, 10,3; N, 15,8 %

15 Encontrado: C, 67,7; H, 10,3; N, 15,7 %

EJEMPLO 2

Se prepara la N-ciclohexil-N-(1-metilpirazol-3-il)pentanamida, p.f. 97,5-98°C, como se ha descrito en el Ejemplo 1.

20 EJEMPLO 3

De forma similar se prepara la N-(2-butil)-N-(1-metilpirazol-3-il)ciclohexanocarboxamida, p.f. 98-99°C.

EJEMPLO 4

N-Metil-N-{3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il} heptanamida

25 (a) 1-Heptanoil-3-fenil-5-metilamino-1(H)-1,2,4-triazol

Se calientan a reflujo durante 4 horas 8,7 g de 3-metilamino-5-fenil-1(H)-1,2,4-triazol y 13,5 ml de anhídrido heptanoico en 150 ml de tolueno. Se destila el tolueno y el aceite resultante se cristaliza en etanol/agua para dar 12,0
30 g del compuesto del título.

1 de este sólido en 25 ml de metanol, se añaden 1,0 g de hi-
dróxido sódico y la solución se agita durante 2 horas a la
temperatura ambiente y después se destila el metanol. El
residuo se recoge en 20 ml de agua y se acidula con ácido
5 acético glacial con lo que se separan 1,1 g de un sólido
blanco. Este se recristaliza en acetato de etilo/éter de
petroleo (60-80°C) y después en etanol/agua para dar 0,6 g
del compuesto del título, p.f. 169°C.

EJEMPLO 6

10 N-(3-Fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il) butanamida

Se agitan y calientan a reflujo 20 g de 3-amino-5-
fenil-1(H)-1,2,4-triazol con 100 ml de anhídrido butírico,
durante 2 horas. El exceso de anhídrido se separa por des-
tilación a presión reducida. El aceite obtenido se tritura
15 con éter de petroleo para dar un sólido que se recristali-
za en etanol dando 21 g de un sólido crema. La estructura
se confirma por los datos espectrales, v.g. espectro RMN.

EJEMPLOS 7-8

Los siguientes compuestos se preparan y caracterizan
20 de forma similar:

N-(3-Fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)acetamida, p.f. 201-203°C
sólido cristalino blanco (de éter de petróleo (40-60°C)/ace-
tato de etilo)).

25 N-(3-Metil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)butanamida, p.f. 252-
254°C. sólido cristalino balnquecino.

EJEMPLO 9

N-(3-Fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)butilamina

Se añaden 10 g de N-(3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)
butanamida en 200 ml de tetrahidrofurano recién destilado
30 (de LiAlH_4) a una suspensión agitada de 3,5 g de hidruro de

1 litio y aluminio en 30 ml de tetrahidrofurano recién des-
tilado, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción
se agita y calienta a reflujo durante 2 horas, después se
5 enfria y se añade gota a gota una solución de 3,5 ml de
agua en 3,5 ml de tetrahidrofurano, seguido de 3,5 ml de
NaOH 2N y después 7 ml de agua. La mezcla de reacción se
filtra a través de una capa de Supercel y la solución se
evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se cris-
taliza en acetato de etilo/éter para dar un sólido crista-
lino blanco, p.f. 168-169°C. Los valores del espectro RMN
10 concuerdan totalmente con la estructura esperada.

EJEMPLOS 10 y 11

Los compuestos siguientes se preparan y caracterizan
de forma similar:

15 N-(3-Fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)etilamina, p.f. 191-193°C.
Sólido amarillo.

N-(3Metil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)butilamina, p.f. 160-161°C.
Sólido blanco (de agua).

EJEMPLO 12

20 N-Butil-N-{3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il}butanamida

Se calientan a reflujo bajo nitrógeno, durante 18 ho-
ras, 0,5 g de 3-butilamino-5-fenil-1(H)-1,2,4-triazol y 5 ml
de cloruro de butanoílo. Después el material volátil se se-
para por destilación y el aceite resultante se agita con 1,0
25 g de hidróxido sódico en 10 ml de metanol, a la temperatura
ambiente, durante una hora. Se evapora el disolvente y el
residuo se disuelve en agua, se filtra y el filtrado se aci-
dula con ácido acético glacial para dar un sólido blanco.
Este sólido se recristaliza tratándolo con carbón activo en
30 etanol/agua para dar 0,34 g del compuesto del título, p.f.

1 113,5-114°C.

EJEMPLOS 13 y 14

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar:

5 N-Etil- α -metil-N-{3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il} propanamida, p.f. 120-121°C.

N-Butil-N-{3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il}bencenoacetamida, p.f. 120-122°C.

EJEMPLO 15

10 N-Bencil-N-{3-metil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il}heptanamida

(a) 3-Bencilamino-5-metil-1(H)-1,2,4-triazol

Se disuelven 1,0 g de 3-amino-5-metil-1(H)-1,2,4-triazol y 10 ml de benzaldehido en 50 ml de etanol y la solución se calienta a reflujo durante media hora. Después se añaden 2,0 g de borohidruro sódico y 50 ml de etanol y se continúa calentando durante media hora más. La suspensión se vierte en 300 ml de agua de la que se extrae la materia orgánica con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite y por trituración de este con éter dietílico se obtienen 1,3 g del compuesto del título en forma de sólido blanco, p.f. 173°C.

15
20
25 (b) se acilan 1,9 g de 3-bencilamino-5-metil-1(H)-1,2,4-triazol por el método descrito en el Ejemplo 10 con 10 ml de cloruro de ftaloílo para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. El espectro de masas confirma la estructura del producto.

EJEMPLOS 16-18

30 Los siguientes compuestos se preparan de forma simi-

1 lar a la descrita en el Ejemplo 12.

N-Butil-N-(3-metil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)-2-metil-propionamida, p.f. 92,5-4°C.

5 N-Butil-N-(3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)ciclohexanocarboxamida, p.f. 110,5-112°C.

N-Butil-N-(3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)-2-metil-propanamida, goma, estructura confirmada por RMN (M/e 286).

EJEMPLOS 19-21

10 De forma similar, empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, se preparan:

N-(4-Clorobencil)-N-(3-metil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)acetamida, p.f. 124°C.

N-(4-Clorobencil)-N-(3-metil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)benzamida, M/e 326/8.

15 N-(4-Clorobencil)-N-(3-metil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)ciclohexanocarboxamida, p.f. 143°C.

EJEMPLOS 22-23

20 Además, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se preparan:

N-Metil-N-(3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)benzamida, p.f. 147°C.

Por el procedimiento del Ejemplo 12 pero empleando bromuro de acetilo, se prepara:

25 N-Metil-N-(3-fenil-1(H)-1,2,4-triazol-5-il)acetamida, p.f. 196°C.

En resumen la Patente de Invención que se solicita debiera recaer sobre las siguientes

1 acilar un derivado alquílico de fórmula:



donde Ar y R¹ son los definidos anteriormente.

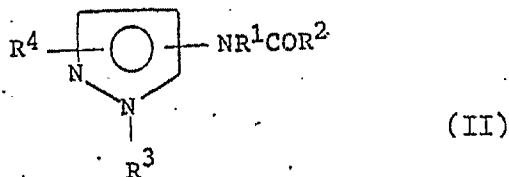
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
5 de Ar representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcio-
nalmente sustituido, conteniendo como únicos heteroátomos
de 2 a 4 átomos de nitrógeno, estando unido el grupo acilami-
no -NR¹COR² a un átomo de carbono del anillo heteroarílico;
10 R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alco-
xialquilo C₂₋₆, carboxialquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ci-
cloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil(C₃₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), fenilal-
quilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o fenilalquenilo C₂₋₆
opcionalmente sustituido y R² es alquilo C₁₋₈, haloalquilo
15 C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil(C₃₋₁₀)
alquilo(C₁₋₆), fenilo opcionalmente sustituido, fenilalqui-
lo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o fenilalquenilo C₂₋₆ op-
cionalmente sustituido; o bien R¹ y R² unidos forman un ani-
llo de lactama de 5 a 7 átomos en el anillo; con las condi-
ciones de que:

- 20 (a) cuando Ar es un grupo 5-pirazolilo, la posición 1 del
grupo pirazolilo no puede estar sustituida con un grupo
fenilo cuando R¹ y R² son ambos metilo y
(b) Ar no puede ser 1,2,4-triazolilo sustituido con un gru-
po heteroarilo, alquilamino o alquenilo C₂.

25 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el grupo heteroarilo no lleva sustituyentes o está sus-
tituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo
C₁₋₄, bencilo, fenilo o halógeno; R¹ es alquilo C₁₋₁₀, al-
quenilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o bencilo opcionalmente sus-
30 tituido con halógeno y R² es alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆.

1 cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo, bencilo, alcóxicarbonil(C₁₋₄)
alquilo (C₄₋₈), carboxialquilo C₂₋₈ o aciloxialquilo C₃₋₆.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2
o 3, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que
5 responde a la fórmula estructural (II):

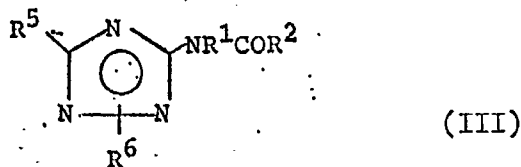


10 donde R³ es alquilo C₁₋₄ o fenilo y R⁴ es hidrógeno, alquilo
C₁₋₄, fenilo o halógeno.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde
el grupo acilamino -NR¹COR² está unido a las posiciones 3 o
5 del núcleo de pirazol.

15 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 o 5
donde R³ es alquilo C₁₋₄, R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o
fenilo y -NR¹COR² es un 5-sustituyente en el que R¹ es al-
quilo C₃₋₆, alilo o bencilo y R² es alquilo C₃₋₆, alilo,
bencilo o cicloalquilo C₃₋₅.

20 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2
o 3, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que
tiene la fórmula estructural (III):

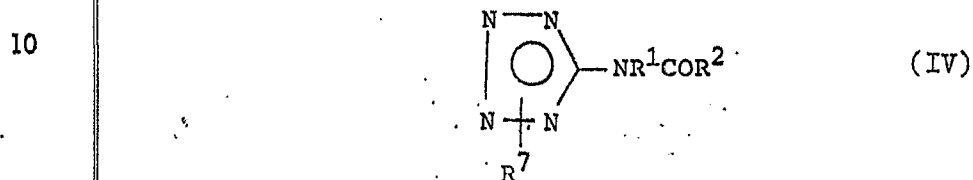


25 donde R⁵ representa un sustituyente opcional seleccionado
entre alquilo C₁₋₄ y fenilo y R⁶ es un sustituyente sobre
30 uno de los átomos de nitrógeno, seleccionado entre hidrógeno

1 y alquilo C₁₋₄.

3 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, donde
el triazol de fórmula (III) es un compuesto donde R¹ es al-
quilo C₁₋₄ o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno
5 y R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o bencilo.

9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2
o 3 para la preparación de un compuesto de fórmula (1) de
la siguiente fórmula estructural (IV):



15 donde R⁷ es un sustituyente opcional seleccionado entre al-
quilo C₁₋₄ y bencilo.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde
R⁷ es alquilo C₁₋₄ unido a la posición 2 del núcleo de tetra-
zol; R¹ es alquilo C₃₋₆ y R² es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo
C₃₋₆.

20 11. 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 UN COMPUESTO HETEROA-
RILICO.

25

30

