



19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 451.896	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	27-9-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.007  
26332

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
53224/75	30-12-75	Gran Bretaña

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TRIAZOLILBENZOFENONA"

71 SOLICITANTE (S)
SHIONOGI & CO., LTD.

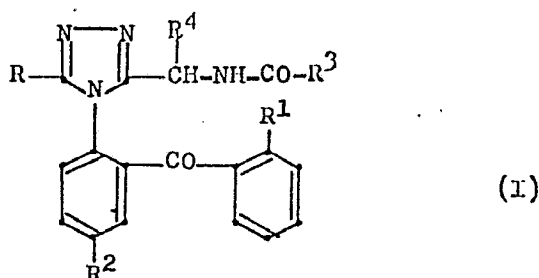
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
12, 3-chome, Dosho-machi, Higashiku, Osaka, Japon

72 INVENTOR (ES)
Kentaro HIRAI, Toshio FUJISHITA, Teruyuki ISHIBA e Hirohiko SUGIMOTO

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 La presente invención se refiere a derivados de  
 5 triazolilbenzofenona de fórmula:



10 (donde R representa hidrógeno, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoholo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R<sup>5</sup> o el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N $\begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix}$ ; R<sup>5</sup> re  
 15 presenta hidrógeno, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquini  
 lo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; X representa azufre u  
 oxígeno; n representa 0, 1, 2 ó 3; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, cada  
 uno, hidrógeno o alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o el grupo R<sup>6</sup>-N-R<sup>7</sup> represen  
 20 ta pirrolidino, piperidino, morfolino o γ-metilpiperazino;  
 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o halógeno; R<sup>2</sup> representa halógeno,  
 nitro o trifluorometilo; R<sup>3</sup> representa alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloal  
 cohilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, azidoalcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>  
 25 o el grupo R<sup>8</sup>-CH-N $\begin{matrix} R^9 \\ R^{10} \end{matrix}$ ; R<sup>4</sup> y R<sup>8</sup> representan, cada uno, hi  
 drógeno, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aralcoholo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>9</sup> representa  
 hidrógeno o alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>10</sup> representa hidrógeno, alcoh  
 ilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aralcoholo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> o α-aminoacilo C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>; o el gru  
 po R<sup>9</sup>-N-R<sup>10</sup> representa ftalimido, pirrolidino, piperidino,  
 30 morfolino o γ-metilpiperazino)

1 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, siendo útiles como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anti-convulsivos, relajadores musculares, antidepresivos, o sus in-  
termedios sintéticos.

5 Se da explicación ilustrativa a la anterior defini-  
ción como sigue: alcoholo (p.ej. metilo, etilo, isopropilo,  
butilo, pentilo, hexilo), alqueno (p.ej. vinilo, alilo, bu-  
tenilo, penteno, hexeno), alquino (p.ej. etino, propi-  
nilo, butino, pentino), arilo (p.ej. fenilo, toli-  
10 lo, piridilo), aralcoholo (p.ej. bencilo, fenetilo, fenilpro-  
pilo), acilo (p.ej. formilo, acetilo, propionilo, benzoi-  
carbocbenzoxi),  $\alpha$ -aminoacilo (p. ej. glicilo, alanilo, leucilo,  
fenilalanilo), y halógeno (p. ej. cloro, bromo, fluor, yodo).

15 Los derivados de triazolilbenzofenona (I) implican  
ilustrativamente:

2',5-dicloro-2-(3-acetamidometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-  
-il)-benzofenona;

2',5-dicloro-2-(3-propionamidometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-  
-4-il)-benzofenona;

20 2',5-dicloro-2-(3-isobutiramidometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-  
-4-il)-benzofenona;

2',5-dicloro-2-(3-butiramidometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-  
-il)-benzofenona;

25 2',5-dicloro-2-(3-piruvamidometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-  
-il)-benzofenona;

2',5-dicloro-2-(3-L-fenilalanilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-  
-triazol-4-il)-benzofenona;

5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-  
-triazol-4-il)-benzofenona;

30 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-morfolinometil-4H-1,2,4-tria

- 1 zol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-piperidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibenzamidometil)-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;
- 5 5-cloro-2-(3-butiramidometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2-(3-acetamidometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;
- 10 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-dietilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;
- 15 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-pirrolidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-feniltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-propiltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;
- 20 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-dietilaminoacetamidometil)-5-dietilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2- $\gamma$ -metilpiperazino-acetamidometil)-5- $\gamma$ -metilpiperazinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;
- 25 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(N $^{\alpha}$ -glicil-glicilaminometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(N $^{\alpha}$ -L-fenilalanil-glicilaminometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;
- 30 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-acetoximetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-pirrolidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;

- 1 zol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-  
-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2-(3-glicilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofe  
5 nona;  
5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-  
-benzofenona;  
5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-  
-4-il)-benzofenona;  
10 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-dimetilaminoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-  
-triazol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-metilaminoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-tria  
zol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-dietilaminoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-  
15 -triazol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-  
-triazol-4-il)-benzofenona;  
2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-dimetilaminoacetamidometil)-5-metil-4H-  
-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
20 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-dietilaminoacetamidometil)-5-metil-4H-  
-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-propargiloximetil-4H-1,2,4-  
-triazol-4-il)-benzofenona;  
5-cloro-2'-fluoro-2-(3-glicilaminometil-5-morfolinometil-4H-  
25 -1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona; y  
5-cloro-2-(3-I-fenilalanilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-  
-4-il)-benzofenona.

30 Los derivados de triazolilbenzofenona (I) se pue-  
den preparar por tres vías (Vías A, B y C) como se muestra en  
el esquema siguiente:



1 (donde A representa un grupo reactivo (p.ej. halógeno, un  
resto de éster); Ar representa fenilo o 2-halogenofenilo;  
hal representa halógeno; HMT representa hexametilentetrami-  
na; R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aralcoholo  
5 C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>; met representa metal alcalino; Q representa ftalimido;  
y R, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son, cada uno, como se ha  
definido antes).

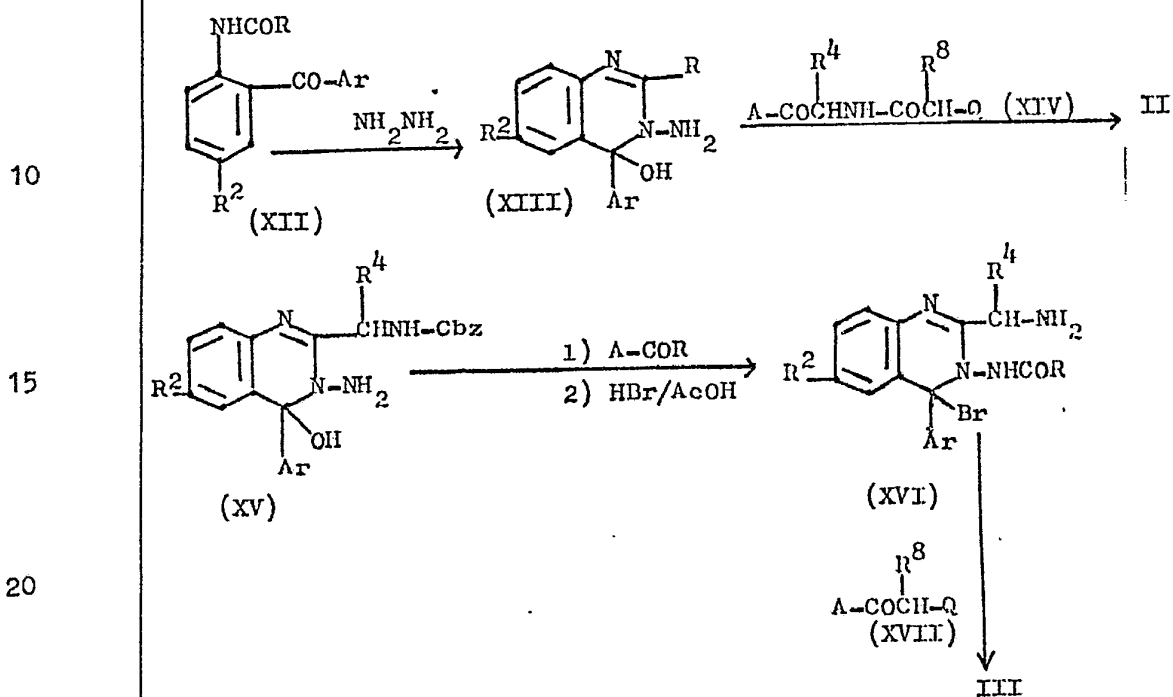
Las realizaciones preferidas de las vías anteriores  
se explican ilustrativamente en la descripción siguiente:

10

Vía A

Esta vía se efectúa tratando el derivado de quina-  
zolina (II) o (III) con un ácido débil (p.ej. ácido acético,  
ácido monocloroacético, ácido propiónico, ácido benzoico,  
ácido p-toluensulfónico) para dar el derivado de ftalimida  
15 (IV), e hidrolizando el producto (IV) para dar el derivado  
de triazolilbenzofenona (Ia). La primera reacción se puede  
efectuar, en general, usando un exceso de ácido débil, pre-  
feriblemente sin disolvente, a temperatura ambiente o con ca-  
lentamiento. En segundo lugar, la hidrazinólisis del deriva-  
do de ftalimida (IV) se puede efectuar de manera usual, tal  
20 como tratando con hidrato de hidrazina en un disolvente ade-  
cuado (p.ej. etanol, metanol, dimetilformamida, benceno, sul-  
fóxido de dimetilo, cloroformo) con calentamiento. La hidra-  
zinólisis puede alcanzar gran rendimiento con gran pureza del  
producto (Ia). En tercer lugar, el producto (Ia) se puede con-  
25 densar con un derivado ftalílico de  $\alpha$ -aminoácido (p.ej. gli-  
cina, fenilalanina, alanina, leucina) o su derivado reactivo  
(p.ej. cloruro, éster), de manera usual para la condensación  
de aminoácido, tal como en presencia de un agente de condensa-  
ción (p.ej. díciclohexilcarbodiimida) en un disolvente inerte  
30 adecuado (p.ej. dimetilformamida, dioxano, sulfóxido de dimeti-

1 lo), y luego el producto ftalílico resultante se hidrazinoli  
za como se ha descrito antes, dando el segundo producto (Ib).  
Los derivados de quinazolina (II) y (III) de partida se pue  
5 den derivar, por ejemplo, del derivado de aminobenzofenona  
(XII) y derivado de quinazolina (XV), respectivamente:



25 (donde Cbz representa el grupo carbobenzoxi; y A, Ar, Q, R, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>8</sup> son, cada uno, según se ha definido antes).

#### Vía B

30 El triazol (V) de partida, usado en una sal de ácido (p.ej. clorhidrato, bromhidrato) se hace reaccionar primero con un derivado reactivo de ácido α-halogenoacético (VII). Derivado reactivo significa un derivado activo de carboxilo,

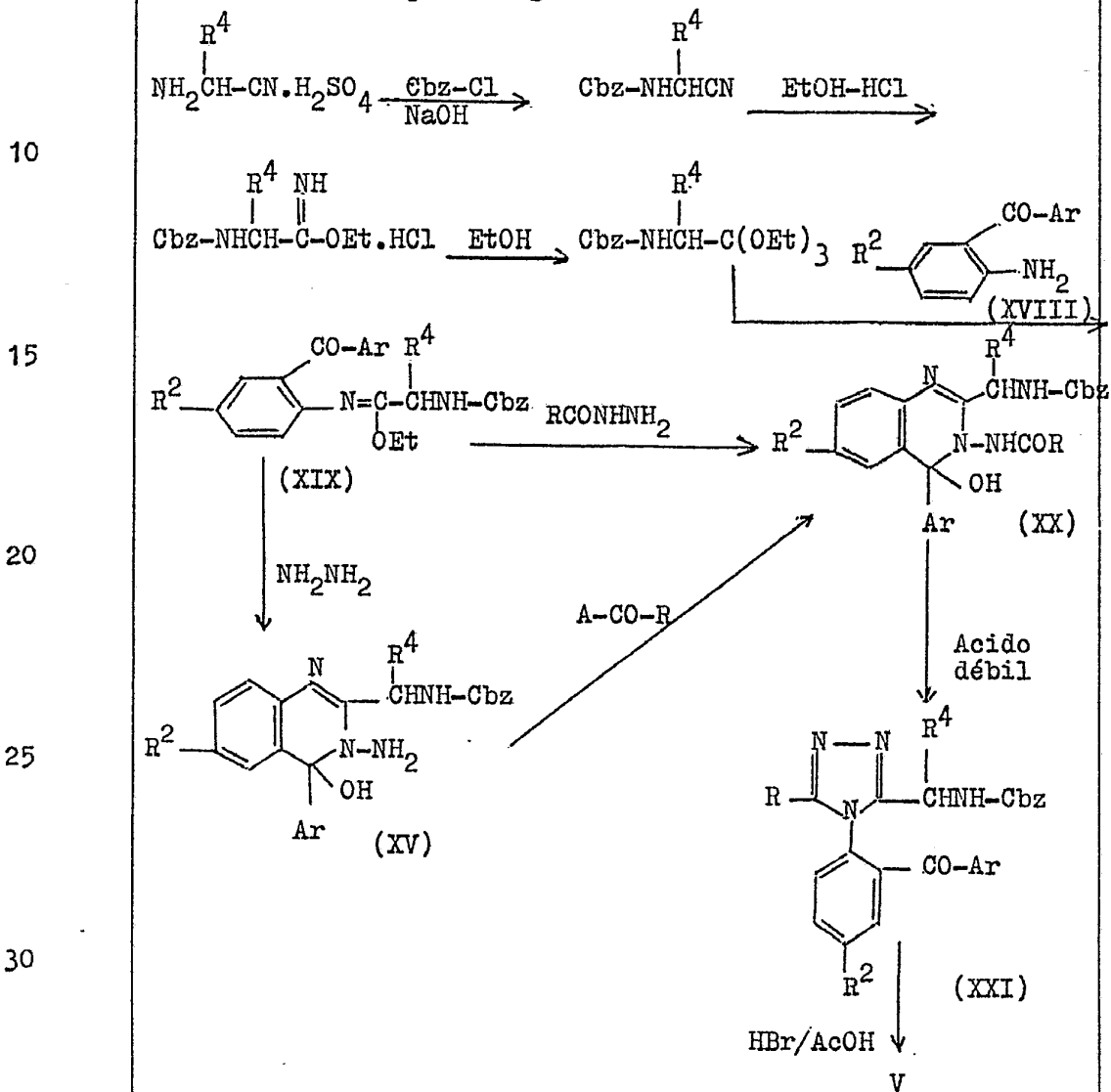
1 incluyendo haluro de ácido, anhídrido de ácido, azida de áci  
do y éster activo. Esta reacción se efectúa de manera usual  
para la formación de enlace amido, tal como en un disolvente  
5 inerte (p.ej. dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica,  
piridina) a temperatura ambiente o con enfriamiento o calen-  
tamiento. El haluro (VIII) intermedio resultante se puede con-  
vertir en el producto (Ia) de la Vía A por tratamiento con  
amoníaco o hexametilentetramina, en un disolvente (p.ej. me-  
10 tanol, etanol, diglimes, dimetilformamida) a temperatura ambien-  
te o con calentamiento; o por tratamiento con azida de metal  
alcalino (p.ej. azida sódica, azida potásica) en un disolven-  
te inerte (p.ej. dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, pi-  
ridina, cloroformo) a temperatura ambiente o con calentamien-  
to, y reduciendo el compuesto azido. (Ic) resultante, con  
15 un agente reductor (p.ej. cloruro estannoso en hidróxido só-  
dico; polvo de cinc) o hidrogenando sobre un catalizador (p.  
ej. níquel Raney, paladio carbono, óxido de platino) de ma-  
nera usual, tal como en un disolvente inerte (p.ej. metanol,  
etanol, dimetilformamida, benceno, tetrahidrofurano) a tempe-  
20 ratura ambiente o con enfriamiento o calentamiento.

    Todavía, el haluro (VIII) intermedio se hace reac-  
cionar con una amina (IX) (p.ej. metilamina, dimetilamina, die-  
tilamina, pirrolidina, morfolina, piperidina,  $\gamma$ -metilpiperaz-  
25 zina) en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformamida, meta-  
nol, etanol, acetona, triamida hexametilfosfórica), a tempe-  
ratura ambiente o con calentamiento, dando el producto (Id).

    Además, el triazol (V) de partida se hace reaccio-  
nar con un derivado reactivo de ftalil- $\alpha$ -aminoácido (VI),  
dando el derivado de ftalimida (IV) descrito en dicha Vía A;  
30 y el triazol (V) se puede convertir en el producto (Ib) con-

1 densando con un péptido protegido (p.ej. ftalil-glicilglicina) y sometiendo el producto resultante a eliminación de la  
 2 protección (p.ej. hidrazinólisis), de manera usual.

3 El triazol (V) de partida se puede preparar, por  
 4 ejemplo, a partir de la aminobenzofenona (XVIII), como se  
 5 muestra en el esquema siguiente



1 (donde Ac representa acetilo; Et representa etilo; y A, Ar,  
Cbz, R, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son, cada uno, como se ha definido antes).

Vía C

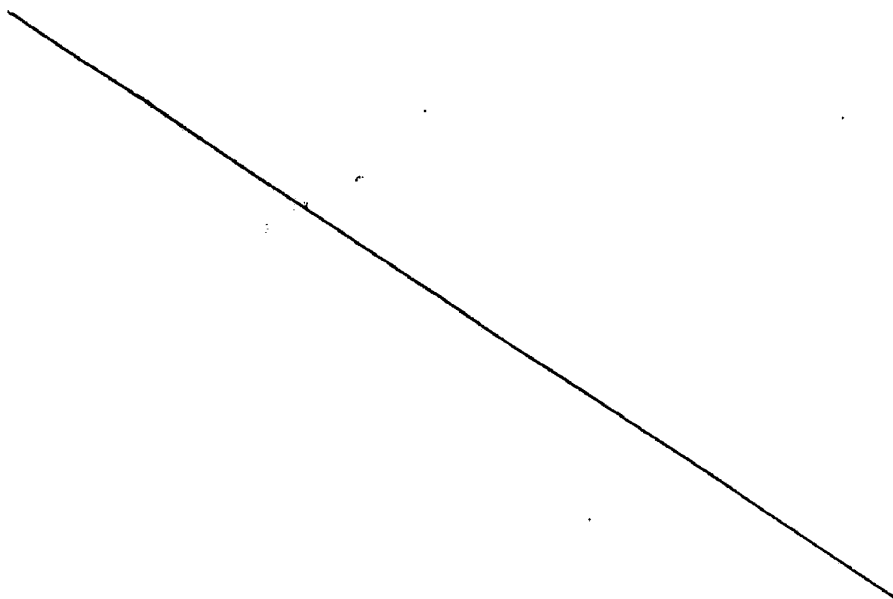
5 Se hace reaccionar el triazol (V) con el agente de  
acilación (X)(R<sup>3</sup>CO = acilo), de manera usual, dando el produc  
to (Ie). Son ejemplos del agente de acilación el cloruro de  
acetilo, anhídrido acético, cloruro de propionilo, bromuro  
de butirilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de benzoílo y  
cloruro de piruvoílo. Si la R del producto (Ie) es haloalco-  
10 hilo, Ie se puede seguir convirtiendo al producto (If), por  
tratamiento con la amina (XI). Esta reacción se efectúa como  
en la etapa (VIII  $\longrightarrow$  Id) de la vía B.

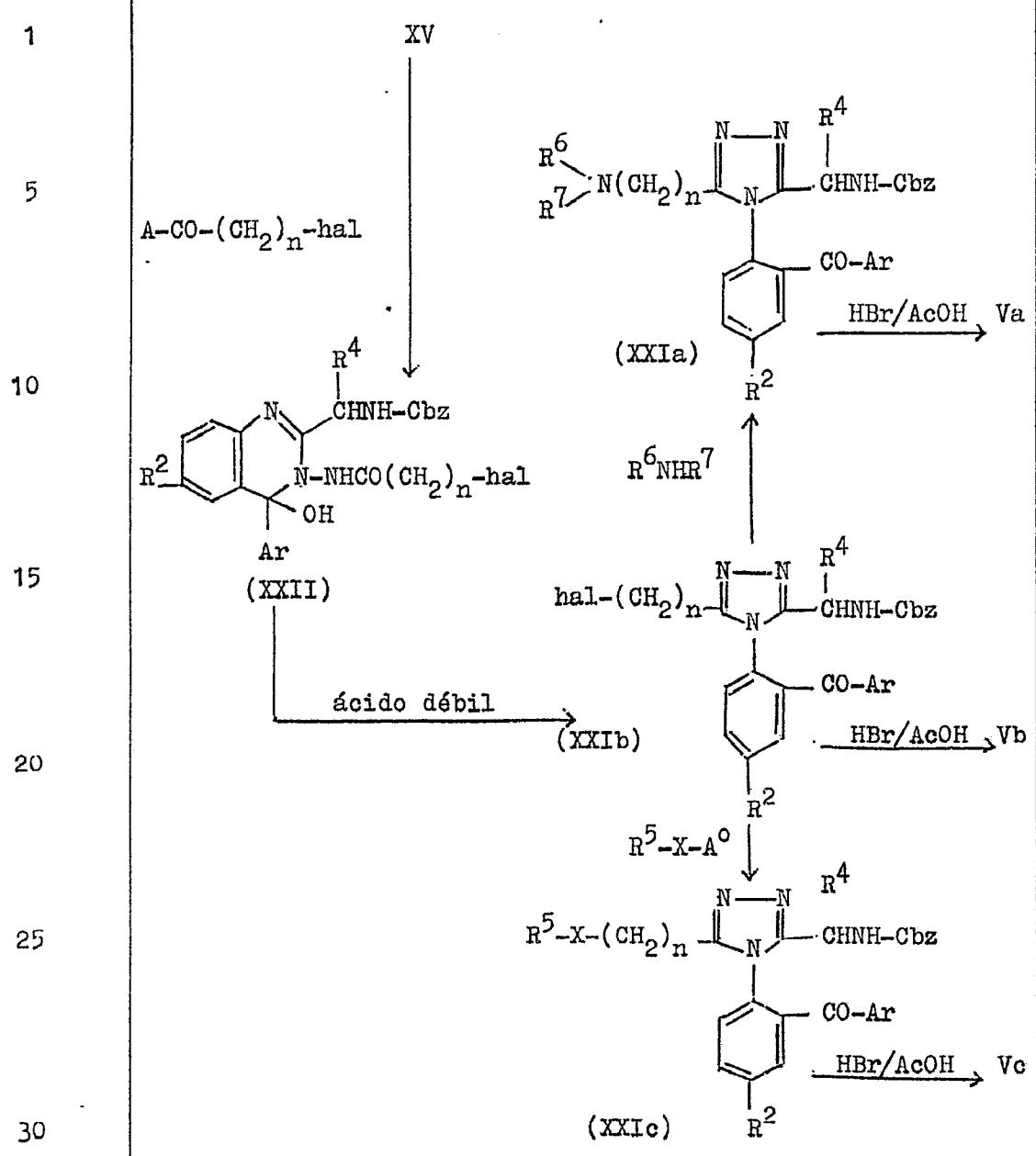
El compuesto (V) de partida (R = haloalcohilo,  $\overset{R^6}{R^7}$ )  
15 N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o R<sup>5</sup>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-) usado en la Vía B y Vía C se puede  
preparar como se muestra en el esquema siguiente:

20

25

30





1 (donde A<sup>o</sup> representa hidrógeno, metal alcalino o metal activo (p.ej. plata, talio); A, Ac, Ar, Cbz, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X y n son, cada uno, como se ha definido antes).

5 El producto (I) se puede convertir en su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como de ácido inorgánico (p.ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tiocianico) o de ácido orgánico (p.ej. ácido acético, ácido succínico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido málico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido toluensulfónico, ácido tartárico), por necesidades de la preparación, cristalización, solubilidad o perfeccionamiento de la estabilidad.

15 Los derivados (I) de triazolilbenzofenona así obtenidos, o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles como ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos, relajadores musculares, antidepresivos, o sus intermedios sintéticos. Por ejemplo, la 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona mostró una DE<sub>50</sub> de 0,23 mg/kg (ratón, vía oral) en actividad anticonvulsiva contra el pentilentetrazol, y una DE<sub>50</sub> de 0,25 mg/kg (ratón, vía oral) en potenciación de narcosis contra tiopental sodio; y la 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona  
20  
25 mostró una DE<sub>50</sub> de 0,75 mg/kg (ratón, vía oral) en dicha actividad anticonvulsiva. Los otros derivados de triazolilbenzofenona (I) mostraron actividades farmacológicas similares.

30 Los derivados de triazolilbenzofenona y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se aplican solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente acep-

1 tables, tales como almidón de trigo, almidón de maíz, almi-  
dón de patata, gelatina, etc. La elección de vehículos está  
determinada por la vía de administración preferida, la solu-  
5 bilidad de la sustancia, y la práctica farmacéutica normal.  
Son ejemplos de preparaciones farmacéuticas las tabletas, cá-  
psulas, píldoras, suspensiones, jarabes, polvos y soluciones.  
Estas composiciones se pueden preparar de manera usual. Una  
dosis adecuada de los derivados de triazolilbenzofenona (I)  
o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,  
10 para adultos, es del orden de aproximadamente 0,2 mg a apro-  
ximadamente 30 mg por día.

Además, los derivados de triazolilbenzofenona (I)  
o sus sales de adición de ácido son útiles como activadores  
del crecimiento de ganado doméstico y aves de corral.

15 En los ejemplos siguientes se muestran ilustrativa-  
mente realizaciones actualmente preferidas, y prácticas, de  
la presente invención.

#### Ejemplo 1

(1) A una solución de cloruro de 2-ftalimidoaceti-  
20 lo (1,5g) en benceno (20 ml) y dimetilformamida (10 ml) se  
añade dibromhidrato de 5-cloro-2-(3-aminometil-5-metil-4H-  
-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (2,3 g) con enfriamiento por  
hielo y agitación, y la temperatura dentro del matraz se hace  
volver gradualmente a la temperatura ambiente. Se deja repo-  
25 sar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se neutru-  
liza con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se agita con  
acetato de etilo. Los cristales precipitados se filtran, la-  
van con metanol y secan, dando 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoace-  
tamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\sqrt{7}$ -benzofenona (1,68  
30 g), como cristales que funden a 251-253°C.

1 Anál. Calc. para  $C_{27}H_{20}N_5O_4Cl$ : C, 63,10; H, 3,92; N, 13,62; Cl, 6,90. Hallado: C, 63,08; H, 4,03; N, 13,80; Cl, 7,07.

5 (2) A una solución de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona (2,3 g) en etanol (20 ml) se añade hidrato de hidrazina (0,92 g), y la mezcla resultante se trata a reflujo durante 1 hora. La ftalilhidrazina precipitada se separa por filtración, y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado y agua por orden, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, y el producto obtenido del eluido por evaporación se recrystaliza en acetato de etilo, dando hidrato de 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, como cristales que funden a 110 a 113°C. El rendimiento es 94%.

15 Anál. Calc. para  $C_{19}H_{18}N_5O_2Cl \cdot H_2O$ : C, 56,79; H, 5,01; N, 17,82; Cl, 8,80. Hallado: C, 57,12; H, 5,07; N, 17,52; Cl, 9,00.

20 Oxalato dihidratado, p.f. 112-114°C (recrystalizado con agua-acetonitrilo).

#### Ejemplo 2

25 (1) Usando dibromhidrato de 2',5-dicloro-2-(3-aminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 1 (1), con lo que se obtiene 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona, como cristales que funden a 219-231°C.

30 (2) Usando 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamido

1 metil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona, la reac-  
ción se efectúa como en el Ejemplo 1 (2), con lo que se ob-  
tiene 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-1,2,4-tria-  
zol-4-il)-benzofenona, como cristales que funden a 163 a 164°C.

5 Anál. Calc. para  $C_{19}H_{17}N_5O_2Cl_2$ : C, 54,56, H, 4,10;  
N, 16,74; Cl, 16,95. Hallado: C, 54,37; H, 4,13; N, 16,45; Cl,  
17,00.

Diclorhidrato monohidratado, p.f. 178,5-181,5°C (re-  
cristalizado en etanol/acetato de etilo).

10

### Ejemplo 3

(1) A una solución de dibromhidrato de 5-cloro-2-  
-(3-aminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona  
(0,5 g) en dimetilformamida (3 ml) se añade gota a gota clo-  
ruro de cloroacetilo (0,2g) con enfriamiento por hielo, y la  
15 mezcla resultante se agita. Se deja reposar la mezcla de reac-  
ción a temperatura ambiente durante la noche, se mezcla con  
agua (3 ml), se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso y  
se agita con cloruro de metileno. La capa de cloruro de me-  
tileno se lava con agua y solución salina acuosa saturada por  
20 orden, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora bajo pre-  
sión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se re-  
cristaliza en acetato de etilo/n-hexano, dando 5-cloro-2-[3]-  
-(2-cloroacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-ben-  
zofenona (0,35 g), como cristales que funden a 140 a 141°C.

25

(2) Una suspensión de 5-cloro-2-[3]-(2-cloroacetami-  
dometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona (1,35 g)  
y ftalimida potásica (0,7 g) en dimetilformamida (10 ml) se  
calienta a 50 a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción  
se agita con cloruro de metileno. La capa de cloruro de me-  
tileno se lava con agua y solución salina acuosa saturada  
30

1 por orden, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo  
presión reducida, para eliminar el disolvente. El residuo se  
cristaliza en acetato de etilo/éter, dando 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-  
5 -ftalimidoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -ben-  
zofenona, como cristales que funden a 251 a 253°C.

#### Ejemplo 4

(1) Usando dibromhidrato de 2',5-dicloro-2-(3-ami-  
nometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, la reac-  
ción se efectúa como en el Ejemplo 3 (1), con lo que se ob-  
tiene 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroacetamidometil)-5-metil-4H-  
10 -1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona, como cristales que funden  
a 151 a 153°C.

(2) Usando el producto anterior, la reacción se  
efectúa como en el Ejemplo 3 (2), con lo que se obtiene 2',5-  
15 -dicloro- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-tria-  
zol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona, como cristales que funden a 219 a 231°C.

#### Ejemplo 5

A una solución de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroacetamidome-  
til)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona (0,4 g) en  
20 metanol (4 ml) y cloroformo (8 ml) se añade dimetilamina acu-  
sa al 40% (0,5 g), y la mezcla resultante se agita a tempera-  
tura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se eva-  
pora bajo presión reducida, y el residuo se agita con cloru-  
ro de metileno (20 ml). La capa de cloruro de metileno se la-  
25 va con bicarbonato sódico acuoso y agua por orden, se seca  
sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, pa-  
ra eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una  
columna de gel de sílice, con lo que se obtiene 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -  
30 -(2-dimetilaminoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -  
benzofenona, como aceite incoloro.

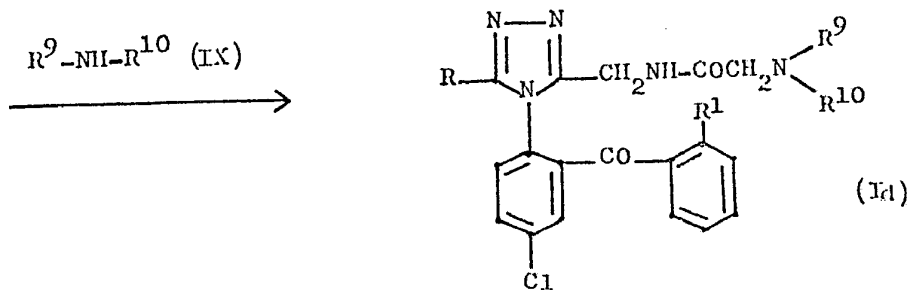
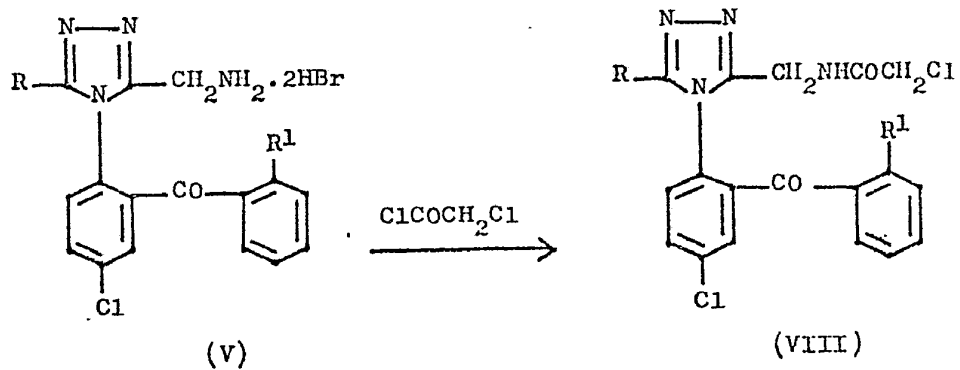
1 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 2,10 (s.,  $\text{CH}_3$ ), 2,23 (s.,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ),  
2,86 (s.,  $\text{COCH}_2\text{N}=\text{}$ ), 4,36 (ABX,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ).

Oxalato hidratado, p.f. 176,5-177,5°C (recristali-  
zado en etanol).

5 Anál. Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl} \cdot (\text{COOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 53,13;  
H, 5,04; N, 13,46; Cl, 6,81. Hallado: C, 53,54; H, 5,07; N,  
13,02; Cl, 6,83.

. Ejemplos 6 a 10

Usando el siguiente material de partida (V), la  
10 reacción se efectúa como en el Ejemplo 5, con lo que se ob-  
tiene el correspondiente producto (Id):



Ej. nº	V		VIII		Id
	R	R <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	p.f. (°C) o IR (cm <sup>-1</sup> )
6	Me	Cl	Me	Me	148-148,5
7	Me	H	Et	Et	60 (burbujeo, citrato)
8	Me	Cl	Et	Et	136,5-137,5
9	Me	H	Me	H	187-188 (oxalato)
10	Me	Cl	Me	H	Aceite, 3320 (NH), 1670 (CO) en CHCl <sub>3</sub>

Nota: Cada una de las abreviaturas tiene el siguiente significado: Me (metilo), Et (etilo), H (hidrógeno), Cl (cloro), p.f. (punto de fusión), IR (espectro de absorción infrarrojo).

#### Ejemplo 11

(1) Una solución de 3-(N<sup>α</sup>-carbобензохглицил-глицил-амино)-4-хидрохи-4-фенил-6-хлоро-3,4-дихидрохиуиназолина (1,5 g) en ácido acético (20 ml) se trata a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua por orden, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, para eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con acetato de etilo/metanol, dando 5-cloro-2- $\beta$ -(N-carbобензохглицил)-аминометил-4H-1,2,4-триазол-4-ил-бензофенона como aceite incoloro (0,515 g).

IR (CHCl<sub>3</sub>), 3400, 3280, 1720, 1680 cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 3,8 (ancho, d., CH<sub>2</sub>NHCOO), 4,2 (ancho, d., CH<sub>2</sub>-NH), 5,1 (f.s., (COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)).

1 (2) A una solución de 5-cloro-2- $\beta$ -(N-carbobenzoxi  
glicil)aminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\gamma$ -benzofenona (2,1 g)  
en anisol (4 ml) se añade 30% bromuro de hidrógeno-ácido acé-  
5 tico. La mezcla resultante se agita durante 1 hora y se mez-  
cla con éter. El precipitado se filtra, se lava con éter y se  
disuelve en cloruro de metileno (20 ml). La capa de cloruro  
de metileno se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado,  
agua, y solución salina acuosa saturada, por orden, se seca  
10 sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, pa-  
ra eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una  
columna de gel de sílice, que se eluye con metanol, dando 5-  
cloro-2-(3-glicilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofe-  
nona, como aceite incoloro (0,39 g).

IR (CHCl<sub>3</sub>), 3330, 1670, 1595 cm<sup>-1</sup>.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 1,70 (ancha m., NH<sub>2</sub>), 3,27 (ancha  
m., COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 4,47 (ABX, CH<sub>2</sub>NH), 8,07 (f.s., (-N=CH-N=).

Oxalato, p.f. 140°C (burbujeo).

20 Anál. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl.  $\frac{3}{2}$  (COOH)<sub>2</sub>.  $\frac{3}{2}$  H<sub>2</sub>O: C,  
47,42; H, 4,17; N, 13,16; Cl, 6,67. Hallado: C, 47,54; H, 4,12;  
N, 13,40; Cl, 6,69.

#### Ejemplo 12

25 (1) Una solución de 3-N<sup>a</sup>-(2-ftalimidoacetil)-glicil-  
lamino- $\gamma$ -4-hidroxi-4-fenil-5-cloro-3,4-dihidroquinazolina (0,7  
g) en ácido acético (5 ml) se trata a reflujo con calentamien-  
to durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se evapora bajo  
presión reducida, y el residuo se disuelve en acetato de etilo.  
La capa de acetato de etilo se lava con bicarbonato sódico  
acuoso saturado y agua por orden, se seca sobre sulfato sódico  
30 y se evapora bajo presión reducida, para eliminar el di-  
solvente. El residuo se cromatografía en una columna de gel

1 de sílice que se eluye con acetato de etilo-metanol (20:1),  
dando 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona, como cristales que funden a 214 a 215  
2°C.

5 IR (CHCl<sub>3</sub>), 1780, 1720, 1690 cm<sup>-1</sup>.

(2) Usando 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 1 (2), con lo que se obtiene 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona como aceite incoloro.

10

#### Ejemplo 13

(1) A una solución de 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroacetamidometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona (1,533 g) en dimetilformamida (15 ml) se añade azida sódica (0,228 g) en porciones, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2,25 horas, y se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida para eliminar el disolvente, y el residuo se agita con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el cloroformo. El residuo se lava con éter, dando 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-azidoacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona (1,45 g). El rendimiento es 93,2%.

20

IR (Nujol), 2100 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  2,23 (s., CH<sub>3</sub>), 3,9 (s., CH<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), 4,20 (ABX, CH<sub>2</sub>NH), 8,37 (m., NH).

(2) A una suspensión del producto anterior (0,382 g) en etanol al 95% (10 ml) se añade gota a gota, a 0 a 4°C, una solución de cloruro estannoso dihidratado (0,29 g) en cloruro sódico 2N (4,1 ml). La mezcla de reacción se agita

30

1 con cloroformo. La capa orgánica se evapora bajo presión re-  
ducida para eliminar el cloroformo. El residuo se lava con  
éter, dando 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-  
5 -1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,33 g). El rendimiento es  
91%.

#### Ejemplo 14

(1) Una mezcla de 5-cloro-2-(3-(N-carbobenzoxiamino  
metil)-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,995  
10 g) y 30% bromuro de hidrógeno-ácido acético (2 ml) se agita  
a temperatura ambiente durante 1,25 horas, y la mezcla se la  
va con éter (50 ml) dos veces. La base libre obtenida se mez  
cla con benceno (10 ml), cloruro de acetilo (0,5 g) y dime-  
tilformamida (6 ml), y la mezcla resultante se agita a tempe  
ratura ambiente durante 2 horas, y se deja reposar durante  
15 la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato  
sódico acuoso, y los cristales precipitados se filtran y la-  
van con éter y cloroformo, para dar 5-cloro-2-(3-acetamidome  
til-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,6 g)  
como cristales que funden a 193 a 199°C (descomp.).

20 Anál. Calc. para  $C_{19}H_{16}N_4Cl_2O_2 \cdot H_2O$ : C, 54,16; H,  
4,31; N, 13,30; Cl, 16,83. Hallado: C, 54,57; H, 4,05; N,  
13,01; Cl, 17,00.

U.V.  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 259 m $\mu$  (4,110).

(2) A una suspensión del producto anterior (0,54 g)  
25 en etanol (10 ml) se añade dimetilamina acuosa al 40% (1,2 ml),  
y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente duran  
te 1 hora. Luego se añade dimetilformamida (6 ml) a la mezcla,  
que se agita durante 3 horas y se deja reposar durante la no  
che. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida,  
30 y el residuo se cristaliza en agua. El precipitado se filtra

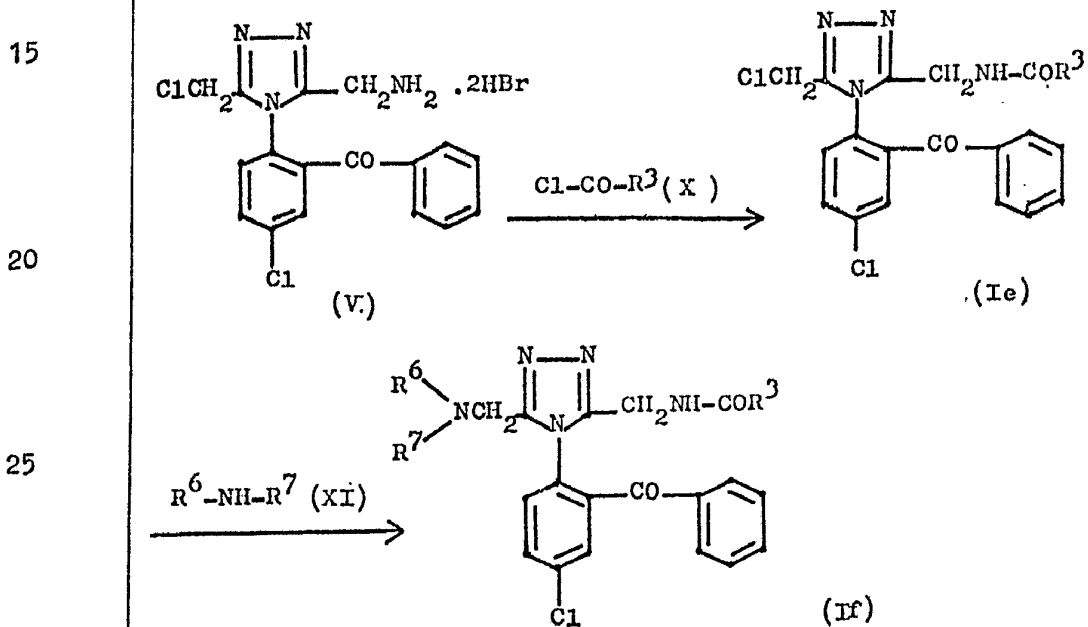
1 y recristaliza en acetato de etilo, dando 5-cloro-2-(3-acetamidometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,35 g).

5 Anál. Calc. para  $C_{21}H_{22}N_5O_2Cl$ : C, 61,24; H, 5,38; N, 17,00; Cl, 8,61. Hallado: C, 60,80; H, 5,61; N, 16,55; Cl, 8,70

UV  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ), 257 m $\mu$  (4,141).

Ejemplo 15 a 16

10 Usando el siguiente reactivo (X), la reacción se efectúa como en el Ejemplo 14, con lo que se obtienen los siguientes productos (Ie, If):



Ej. nº	X	Ie	XI		If
	R <sup>3</sup>	p.f. (°C)	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	p.f. (°C)
15	Pr	147	Me	Me	144-146
16	p-Met-Fe	137-138	Me	Me	164-165

Nota: Cada una de las abreviaturas tiene el siguiente significado: Met (metoxilo), Fe (fenilo).

Ejemplo 17

Una solución de ácido pirúvico (0,33 g) y cloruro de tionilo (0,27 g) en cloroformo (2 ml) se trata a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar, la solución se mezcla con dibromhidrato de 2',5-dicloro-3-(3-aminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,31 g), benceno (6 ml) y dimetilformamida (11 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso y se agita con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo, dando 2',5-dicloro-3-(3-piruvamidometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,7 g), como cristales que funden a 178 a 180°C.

Anál. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 55,70; H, 3,74; N, 12,99; Cl, 16,44. Hallado: C, 55,63; H, 3,79; N, 12,95; Cl, 16,30.

UV  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 215, 253, 290 m $\mu$  (4,533, 4,022, 3,398).

Ejemplo 18

1 (1) A una solución de 2-carbobenzoxiaminometil-3-  
-amino-4-hidroxi-4-(2-clorofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinazo  
lina (2,36 g) en dimetilformamida (15 ml) se añade cloruro de  
5 acetilo (0,79 g), y la mezcla resultante se agita a tempera-  
tura ambiente durante 5 horas y se deja reposar durante la no-  
che. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato só-  
dico acuoso y se agita con acetato de etilo. La capa orgáni-  
ca se lava con agua y se evapora, dando 2-carbobenzoxiamino-  
metil-3-acetamido-4-hidroxi-4-(2-clorofenil)-6-cloro-3,4-di  
10 hidroquinazolina (2,1 g).

(2) Una mezcla del producto anterior (2,7 g) y 30%  
bromuro de hidrógeno-ácido acético (6 ml) se agita a tempera  
tura ambiente durante  $1\frac{1}{3}$  horas. La mezcla de reacción se la-  
va con éter, dando dibromhidrato de 2-aminometil-3-acetamido-  
15 -4-bromo-4-(2-clorofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinazolina di-  
hidratado (2,85 g), como cristales que funden a 169 a 175°C  
(descomp.).

Anál. Calc. para  $C_{17}H_{15}N_4Cl_2BrO \cdot 2HBr \cdot 2H_2O$ : C, 32,00;  
20 H, 3,32; N, 8,78; Cl, 11,11; Br, 37,26. Hallado: C, 32,28;  
H, 3,11; N, 8,99; Cl, 11,40; Br, 37,54.

(3) A una solución de cloruro de 2-ftalimidoaceti-  
lo (1,65 g) en triamida hexametilfosfórica (20 ml) se añade  
el producto anterior (2,3 g), y la mezcla resultante se agi-  
ta a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reac-  
25 ción se mezcla con éter y se neutraliza con bicarbonato sódi-  
co acuoso. El precipitado se filtra y agita con cloroformo.  
La capa de cloroformo se evapora para eliminar el cloroformo,  
y el residuo se trata con éter, dando 2-(2-ftalimidoaceta-  
midometil)-3-acetamido-4-hidroxi-4-(2-clorofenil)-6-cloroqui-  
30 nazolina (1,15 g). Esta sustancia se recristaliza en acetato

1 de etilo, dando cristales que funden a 165 a 168°C.

Anál. Calc. para  $C_{27}H_{21}N_5O_5Cl_2$ : C, 57,26; H, 3,74; N, 12,36; Cl, 12,52. Hallado: C, 57,33; H, 4,01; N, 11,73; Cl, 12,15.

5 UV  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 219, 286 m $\mu$  (4,852, 4,141).

(4) Una solución del producto anterior (1,15 g) en ácido acético (11 ml) se trata a reflujo durante 2,5 horas, y la mezcla de reacción se evapora para eliminar el ácido acético. El residuo se agita con cloroformo. La capa de cloroformo se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua por orden, se seca y se evapora para eliminar el cloroformo. El residuo se trata con acetato de etilo, dando 2',5-dicloro-2-[3-(2-ftalimidacetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona (0,4 g).

15 (5) El producto anterior se trata con hidrato de hidrazina como en el Ejemplo 1 (2), con lo que se obtiene 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona.

#### Ejemplo 19

20 (1) A una mezcla de triamida hexametilfosfórica (12 ml) y cloruro de cloroacetilo (0,452 g) se añade dibromhidrato de 2-aminometil-3-acetamido-4-bromo-4-(2-clorofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinazolina dihidratado (1,276 g), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5  
25 horas. La mezcla de reacción se mezcla con éter y se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua por orden. Se seca el precipitado, dando 2-(2-cloroacetamidometil)-3-acetamido-4-hidroxi-4-(2-clorofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinazolina (0,63 g). Este producto (0,6 g) se disuelve en ácido acético (6 ml),  
30 dando una solución que se trata a reflujo durante 2 horas. La

1 mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida. El re-  
siduo se somete a extracción con acetato de etilo. La capa  
orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua por or-  
den, se seca y se evapora para eliminar el acetato de etilo.  
5 El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice  
que se eluye con metanol, dando 2',5-dicloro-2-[3-(2-cloroa-  
cetamidometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona  
(0,15 g).

(2) Una mezcla del producto anterior (0,86 g) y 15%  
10 amoniaco-metanol (15 ml) se deja reposar a temperatura ambien-  
te durante 3 días, y la mezcla de reacción se evapora para  
eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una  
columna de gel de sílice que se eluye con metanol, dando  
2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-  
15 -4-il)-benzofenona (0,42 g).

#### Ejemplo 20

(1) A una solución de 2-carbobenzoxiaminometil-3-  
-amino-4-hidroxi-4-(2-clorofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquina-  
20 zolina (18,84 g) en dimetilformamida (100 ml) se añade clo-  
ruro de cloroacetilo (8,48 g), y la mezcla resultante se agi-  
ta a temperatura ambiente durante 1 hora, y se deja reposar  
durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con bi-  
carbonato sódico acuoso y se agita con acetato de etilo. La  
25 capa de acetato de etilo se evapora bajo presión reducida,  
para eliminar el disolvente, y el residuo se lava con éter,  
dando 2-carbobenzoxiaminometil-3-(2-cloroacetamido)-4-hidro-  
xi-4-(2-clorofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinazolina (18,9 g).  
Este producto se recristaliza en acetato de etilo, dando cris-  
tales que funden a 130 a 134°C.

30 Anál. Calc. para  $C_{25}H_{21}N_4Cl_3O_4$ : C, 54,81; H, 3,86;

1 N, 10,23; Cl, 19,41. Hallado: C, 54,78; H, 3,66; N, 10,09;  
Cl, 19,38.

UV  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 247, 285 m $\mu$  (3,919, 4,098).

5 (2) Una solución del producto anterior (0,75 g) en  
ácido acético (7 ml) se trata a reflujo durante 1,5 horas y  
se evapora bajo presión reducida, para eliminar el ácido acé-  
tico. El residuo se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso  
10 y se agita con acetato de etilo. La capa orgánica se lava  
con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. El re-  
siduo se trata con éter, dando 2',5-dicloro-2-(3-carbobenzo-  
xiaminometil-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona  
(0,65 g). Este producto se recristaliza en acetato de etilo,  
dando cristales que funden a 170 a 171°C.

15 Anál. Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{Cl}_3\text{O}_3$ : C, 56,68; H, 3,61;  
N, 10,57; Cl, 20,07. Hallado: C, 56,69; H, 3,76; N, 10,34;  
Cl, 20,14.

UV  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 255, 293 m $\mu$  (3,984, 3,831).

20 (3) Una solución del producto anterior (1,32 g) en  
30% bromuro de hidrógeno-ácido acético (2,5 ml) se agita a  
temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se  
lava con éter (50 ml) dos veces, y el residuo se mezcla con  
cloruro de cloroacetilo (0,8 g), benceno (15 ml) y dimetilfor-  
mamida (8 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura  
ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutrali-  
25 za con bicarbonato sódico acuoso y se agita con acetato de  
etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapo-  
ra bajo presión reducida, para eliminar el disolvente. El re-  
siduo se disuelve en metanol (20 ml), dando una solución que  
se mezcla con l-metilpiperazina (1,76 g) y yoduro potásico  
30 (0,145 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambien

1 te durante 1,5 horas, se deja reposar durante la noche y se  
 trata a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se eva-  
 5 pora bajo presión reducida para eliminar el disolvente, y el  
 residuo se agita con cloroformo. La capa de cloroformo se la-  
 va con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida, pa-  
 ra eliminar el cloroformo, con lo que se obtiene 2',5-dicloro-  
 -2- $\sqrt{3}$ -(2- $\gamma$ -metilpiperazinoacetamidometil)-5- $\gamma$ metilpiperazi-  
 nometil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona (1,5 g), como un  
 aceite.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 3,0 (s., COCH<sub>2</sub>N), 3,5 (s.,  $\begin{matrix} N \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ N \end{matrix}$  CH<sub>2</sub>N=),  
 4,33 (ABX,  $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$ ), 7,80 (m., NH).

#### Ejemplo 21

Usando dietilamina en vez de 1-metilpiperazina, la  
 reacción se efectúa como en el Ejemplo 20 (3), y se obtiene  
 15 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-dietilaminoacetamidometil)-5-dietilami-  
 nometil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona, como un aceite.  
 El rendimiento es 88%.

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , 0,72 (t., J=14,  $\begin{matrix} N \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ N \end{matrix}$  CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
 1,0 (t., J=14, COCH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,97 (s., COCH<sub>2</sub>NET<sub>2</sub>), 3,5 (s.,  
 $\begin{matrix} N \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ N \end{matrix}$  CH<sub>2</sub>NET<sub>2</sub>), 4,14 (ABX,  $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$ ), 8,0 (m., NH).

#### Ejemplo 22

(1) A una solución de 2',5-dicloro-2-(3-carbobenzo-  
 xiaminometil-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona  
 25 (1,32 g) en metanol (20 ml) y cloroformo (20 ml) se añaden  
 yoduro potásico (0,4 g) y dietilamina (3 ml), y la mezcla re-  
 sultante se trata a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción  
 se evapora bajo presión reducida para eliminar el disolvente,  
 y el residuo se somete a extracción con acetato de etilo. La  
 30 capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se eva-

1 pora bajo presión reducida, para eliminar el acetato de etilo. El residuo se trata con éter, dando 2',5-dicloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-dietilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,1 g). El producto se recristaliza en éter-acetato de etilo, dando cristales que funden a 89 a 94°C.

5 (2) Una mezcla del producto anterior (1,41 g) y 30% bromuro de hidrógeno-ácido acético (2,5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se lava con éter (50 ml) dos veces. La base libre se mezcla con benceno (15 ml), cloruro de 2-ftalimidoacetilo (1,12 g) y dimetilformamida (8 ml) por orden, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla con acetato de etilo, y se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida, para eliminar el disolvente. El residuo se trata con éter, dando 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-dietilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il-benzofenona (1,4 g). El producto se recristaliza en etanol, dando cristales que funden a 212 a 214°C.

15 UV  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 218,5, 294 m $\mu$  (4,85, 3,954).

20 (3) Una suspensión del producto anterior (1,12 g) e hidrato de hidrazina (0,234 g) en etanol (10 ml) se trata a reflujo durante 25 minutos. El precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida, para eliminar el etanol. El residuo se somete a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua por orden, se seca y se evapora bajo presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que

25

30

1 se eluye con metanol, dando 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-dietilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,8 g) como un aceite.

5 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 0,73 (t.,  $J=15$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,53 (s.,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 4,37 (ABX,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,13 (br.,  $\text{NH}_2$ ).

#### Ejemplo 23

Usando dimetilamina en vez de dietilamina, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los siguientes productos:

10 (1) 2',5-dicloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 123-125°C (recristalizada en acetato de etilo);  $\text{UV } \lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 253, 291 m $\mu$  (4,01, 3,837).

15 (2) 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona, p.f. 226-227°C (recristalizada en etanol);

20 (3) 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 179-183°C (recristalizada en acetato de etilo);  $\text{UV } \lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 214, 250, 290 m $\mu$  (4,056, 3,984, 3,438).

#### Ejemplo 24

25 (1) A una suspensión de hidróxido sódico (0,08 g) en dimetilformamida (8 ml) se añade tiofenol (0,33 g) con enfriamiento por hielo, y la mezcla resultante se agita con enfriamiento por hielo, durante 5 minutos. Se añade 2',5-dicloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,06 g) a la mezcla, que se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de  
30 reacción se agita con acetato de etilo, y la capa de acetato

1 de etilo se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión  
reducida, para eliminar el disolvente. El residuo se lava  
con n-hexano, dando un producto gelatinoso que se mezcla con  
5 30% bromuro de hidrógeno-ácido acético (2,4 ml). La mezcla  
se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se lava  
con éter. Los cristales resultantes se filtran, se lavan con  
éter (50 ml) y se mezclan con benceno (10 ml), cloruro de 2-  
-ftalimidoacetilo (0,672 g) y dimetilformamida (7 ml) por or  
den. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 ho-  
10 ras, y se agita con acetato de etilo. La capa de acetato de  
etilo se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua por orden,  
se seca y se evapora bajo presión reducida, para eliminar el  
disolvente, con lo que se obtiene 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftali  
midoacetamidometil)-5-feniltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il-  
15 -benzofenona (1,05 g). El producto se recrystaliza en etanol,  
dando cristales que funden a 220 a 221°C.

UV  $\lambda$   $\begin{matrix} \text{EtOH} \\ \text{máx} \end{matrix}$  (log  $\epsilon$ ) 219, 290 m $\mu$  (4,902, 3,702).

(2) Una suspensión del producto anterior (0,84 g) e  
hidrato de hidrazina (0,196 g) en etanol (9 ml) se trata a  
20 reflujo durante 30 minutos, y el precipitado se separa por  
filtración. El filtrado se evapora bajo presión reducida, pa  
ra eliminar el disolvente, y el residuo se somete a extrac-  
ción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se la  
va con bicarbonato sódico acuoso y agua por orden, se seca y  
25 se evapora bajo presión reducida, para eliminar el disolvente.  
El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice,  
que se eluye con metanol, dando 2',5-dicloro-2-(3-glicilami  
nometil-5-feniltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona  
(0,55 g) como polvo.

30 Anál. Calc. para  $C_{25}H_{21}N_5Cl_2SO_2 \cdot 1/4H_2O$ : C, 56,55;

1 H, 4,08; N, 13,19; Cl, 13,35; S, 6,04. Hallado: C, 56,58; H, 4,18; N, 12,84; Cl, 12,87; S, 6,06.

UV  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 253 m $\mu$  (4,137).

5

Ejemplo 25

Usando propil marcaptano en vez de tiofenol, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 24, con lo que se obtienen los siguientes productos:

10 (1) 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-propiltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 172-184°C (recristalizada en etanol); Anál. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O: C, 57,05; H, 4,15; N, 11,09; Cl, 11,23; S, 5,08. Hallado: C, 57,21; H, 4,39; N, 10,72; Cl, 11,54; S, 5,17.

15 (2) oxalato de 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-propiltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona dihidratado, p.f. 109-113°C (recristalizado en acetonitrilo diluido); Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·(COOH)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: C, 46,61; H, 4,73; N, 11,32; Cl, 11,46; S, 5,18. Hallado: C, 46,85; H, 4,39; N, 10,96; Cl, 11,33; S, 5,74.

20

Ejemplo 26

Usando pirrolidina en vez de dietilamina, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los siguientes productos:

25 (1) 2',5-dicloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-pirrolidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 143-145°C (recristalizada en acetato de etilo); rendimiento, 97,4%.

(2) 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-pirrolidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. aproximadamente 193°C; rendimiento, 90,8%.

30

(3) 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-pirrolidi

1 nometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 181-183°C  
(recristalizada en etanol); Anál. Calc. para  $C_{23}H_{24}N_6Cl_2O_2$ :  
C, 56,68; H, 4,96; N, 17,24; Cl, 14,55. Hallado: C, 56,66; H,  
5,06; N, 17,09; Cl, 14,62; rendimiento, 75%.

5 Ejemplo 27

Usando 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-cloro  
metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona y pirrolidina, la  
reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se ob-  
tienen los siguientes productos:

10 (1) 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-pirrolidi  
nometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 174,5-175,5  
°C (recristalizada en cloruro de metileno/etanol 95%); rendi-  
miento 92,1%.

15 (2) 5-cloro-2- $\int$ 3-(2-ftalimidoacetamidometil)-5-pi-  
rrolidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\int$ -benzofenona, p.f. 245-  
247°C (descomp) (recristalizada en cloruro de metileno/95%  
etanol); rendimiento, 68,7%.

20 (3) 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-pirrolidinome-  
til-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona; p.f. 182-183°C (re-  
cristalizada en isopropanol); Anál. Calc. para  $C_{23}H_{25}O_2N_6Cl$ :  
C, 60,99; H, 5,56; N, 18,56; Cl, 7,83. Hallado. C, 61,08, H,  
5,61; N, 18,56; Cl, 8,13; rendimiento, 72,3%.

Ejemplo 28

25 (1) A una solución de yoduro sódico (1,51 g) en aceto  
nitrilo (30 ml) se añade 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-  
-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (5,0 g), y  
la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante  
18 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua (100 ml) y  
se agita con benceno (50 ml) dos veces. La capa de benceno  
30 se lava con agua (100 ml) dos veces, se seca sobre sulfato de

1 magnesio y se evapora bajo presión reducida, para eliminar  
el benceno. El residuo se cromatografía en una columna de  
gel de sílice, que se eluye con acetato de etilo, dando 5-  
5 -cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-yodometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (3,61 g). El producto se recristaliza  
en cloruro de metilo/éter, dando cristales que funden a 133  
a 134°C (descomp.).

10 (2) A una solución de etóxido taloso (1,53 g) en  
benceno seco (60 ml) se añade alcohol propargílico (0,354 ml),  
y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente duran  
te 1 hora. La mezcla se evapora bajo presión reducida, dan  
do propargilóxido de talio en forma de cristales blancos que  
se disuelven en acetonitrilo seco (60 ml). El producto ante  
rior (3,00 g) se añade a la solución, que se agita a tempera  
15 tura ambiente durante 42 horas. El precipitado se separa por  
filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida,  
para eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en ben  
ceno (50 ml), se lava con agua tres veces, se seca sobre sulfato  
de magnesio y se evapora bajo presión reducida, para eliminar  
20 el benceno. El residuo se cromatografía en una columna de gel  
de sílice, que se eluye con 10 a 50% acetato de etilo/cloruro  
de metileno, dando 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-pro  
pargiloximetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (817 mg) co  
mo un aceite.

25 (3) Una mezcla del producto anterior (817 mg) y  
27,5% bromuro de hidrógeno/ácido acético (3 ml) se agita a  
temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución resultan  
te se mezcla con éter seco (30 ml), dando un precipitado. El  
precipitado se lava con éter seco (20 ml) dos veces, dando  
30 bromhidrato de 5-cloro-2(3-aminometil-5-propargiloximetil-4H-

1 -1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona. A una suspensión de este  
bromhidrato en benceno seco (20 ml) se añade cloruro de 2-fta-  
limidoacetilo (1,6 g) a temperatura ambiente. La mezcla re-  
5 sultante se mezcla con dimetilformamida seca (10 ml) y se agi-  
ta a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reac-  
ción se vierte en bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml)/  
agua (50 ml), y se agita con enfriamiento por hielo durante  
30 minutos. El precipitado se filtra, se lava con agua y éter  
10 por orden, y se disuelve en cloruro de metileno (aproximada-  
mente 50 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de mag-  
nesio y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo  
se recristaliza en cloruro de metileno/etanol, dando 5-cloro-  
2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-propargiloximetil-4-H-1,  
2,4-triazol-4-il)-benzofenona (682 mg), como cristales que  
15 funden a 245 a 246°C (descomp.).

(4) Una solución del producto anterior (600 mg) e  
hidrato de hidrazina (1,0 ml) en etanol del 95% (10 ml) se  
trata a reflujo durante 2 horas. El precipitado se separa por  
filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida, pa-  
20 ra eliminar el disolvente. El residuo se somete a extracción  
con cloruro de metileno, y la capa de cloruro de metileno se  
agita con ácido clorhídrico 2N (50 ml) dos veces. La capa de  
ácido clorhídrico se hace alcalina con amoniaco acuoso, y se  
agita con cloruro de metileno tres veces. La capa de cloruro  
25 de metileno se seca sobre carbonato potásico, dando hidrato  
de 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-propargiloximetil-4H-1,2,  
4-triazol-4-il)-benzofenona, como un aceite incoloro. El pro-  
ducto se cristaliza en isopropanol/éter, dando cristales que  
funden a 93 a 95°C.

30 Anál. Calc. para  $C_{22}H_{20}O_3N_5Cl \cdot H_2O$ : C, 57,96; H, 4,87;

1 H, 15,36; Cl, 7,78. Hallado: C, 58,32; H, 4,88; N, 15,44; Cl, 8,15.

#### Ejemplo 29

5 Usando 5-cloro-2'-fluoro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (p.f. 148-149°C) y morfolina, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los siguientes productos:

10 (1) 5-cloro-2'-fluoro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-morfolinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 182-184,5°C (recristalizada en acetato de etilo).

(2) 5-cloro-2'-fluoro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-morfolinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona, p.f. 269-270°C (recristalizada en cloruro de metileno/metanol).

15 (3) 5-cloro-2'-fluoro-2-(3-glicilaminometil-5-morfolinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, forma amorfa.

#### Ejemplo 30

20 (1) Una solución de 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,18 g), ftalilglicina (1,00 g) y dicitclohexilcarbodiimida (1,05 g) en dimetilformamida (23 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. La urea precipitada se separa por filtración. El filtrado se mezcla con exceso de carbonato sódico acuoso, y el precipitado se separa por decantación. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se concentra. El producto crudo se trata en columna con gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 1:4), y se recristaliza en cloroformo-metanol, dando 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(N<sup>α</sup>-2-ftalimidoacetilglicilaminometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona (1,35 g), como cristales que funden a 269 a 270°C.

3

1 (2) Una suspensión del producto anterior (1,10 g)  
e hidrato de hidrazina (0,25 ml) en etanol (10 ml) se agita a la  
temperatura de reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reac-  
ción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, y la ftalilhidrazida precipitada se separa por filtración. El filtra-  
5 do se concentra bajo presión reducida, y el residuo se somete a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de  
etilo se lava con bicarbonato sódico acuoso, se seca y se evapora bajo presión reducida, para eliminar el disolvente. El  
10 residuo se recristaliza con acetato/n-hexano, dando 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(N<sup>α</sup>-glicilaminometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona (210 mg), como cristales higroscópicos que funden a 60 a 65°C.

#### Ejemplo 31

15 (1) Una solución de 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,08 g) y ftalil-L-fenilalanina (800 mg) en dimetilformamida (13 ml) se mezcla con una solución de dicitclohexilcarbodiimida (450 mg) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla  
20 resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 30 (1), con lo que se obtiene 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(N<sup>α</sup>-(L-2-bencil-2-ftalimidoacetil)-glicilaminometil- $\sqrt{7}$ -5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,  
25 12 g), como cristales que funden a 138 a 140°C (recristalizada en cloruro de metileno/n-hexano).

(2) El producto anterior se trata con hidrato de hidrazina como en el Ejemplo 30 (2), con lo que se obtiene  
30 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(N<sup>α</sup>-L-fenilalanil-glicilaminometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona, como cristales higroscó-

1 picos que funden a 65 a 70°C.

El diclorhidrato hidratado: p.f. 187-190°C (recristalizado con etanol-éter).

Ejemplo 32

5 (1) Una suspensión de 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,0 g) y acetato de plata (0,5 g) en acetonitrilo (20 ml) se trata a reflujo durante 2 horas. El cloruro de plata precipitado se separa por filtración, y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida, dando un aceite amarillo claro. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con acetato de etilo, dando 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-acetoximetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,65 g), como un aceite incoloro.

10

15

IR (película), 3280 (ancho), 1745, 1715, 1660, 1595  $\text{cm}^{-1}$

20 (2) Una mezcla del producto anterior (650 g) y 20% bromuro de hidrógeno/ácido acético (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se mezcla con exceso de éter, y el precipitado se lava con éter tres veces por decantación, dando bromhidrato de 5-cloro-2-(3-aminometil-5-acetoximetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona.

25 A una suspensión del producto anterior y cloruro de 2-ftalimidoacetilo (1,0 g) en benceno (10 ml) se añade dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se mezcla con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se somete a extracción

30 con cloruro de metileno. La capa de acetato de etilo se lava

1 a fondo con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se  
evapora bajo presión reducida, para eliminar el disolvente.  
El aceite residual se tritura con acetato de etilo, dando  
5 5-cloro-2/3-(2-ftalimidoacetamidometil)-5-acetoximetil-4H-  
-1,2,4-triazol-4-il/7-benzofenona cristalina (700 mg). El pro-  
ducto se recristaliza en etanol, dando cristales que funden  
a 225 a 228°C.

(3) Una suspensión del producto anterior (522 mg)  
e hidrato de hidrazina al 100% (45 mg) en etanol (20 ml) se  
10 trata a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se eva-  
pora bajo presión reducida, y el residuo se reparte entre clo-  
ruro de metileno y carbonato sódico acuoso saturado. La capa  
de cloruro de metileno se separa, se seca sobre sulfato só-  
dico anhidro y se evapora para eliminar el disolvente. El re-  
15 siduo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que  
se eluye con acetato de etilo-metanol (v/v = 4/1), dando 5-  
-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-acetoximetil-4H-1,2,4-triazol-  
-4-il)-benzofenona· $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O (120 mg). El producto se recristali-  
za en acetato de etilo, dando cristales que funden a 123°C  
20 (contraídos).

IR (Nujol), 3220, 1745, 1655 (ancho), 1590 cm<sup>-1</sup>

Anál. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>Cl· $\frac{1}{2}$ H<sub>2</sub>O: C, 55,94; H, 4,69;  
N, 15,53. Hallado: C, 55,76; H, 4,52; N, 15,71.

#### Ejemplo 33

25 (1) A una solución de cloruro de L-2-ftalimido-3-  
-fenilpropionilo (2,7 g) en benceno (26 ml) y dimetilformami-  
da (13 ml) se añade dibromhidrato de 2',5-dicloro-2-(3-amino-  
metil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (3 g), a 0°C,  
en un baño de hielo, con agitación. La mezcla de reacción se  
30 calienta gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se de-

1 ja reposar durante la noche. Se vierte en la mezcla bicarbo-  
nato sódico acuoso saturado, y la capa de benceno se separa,  
se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión redu-  
cida para eliminar el disolvente, con lo que se obtiene 2',5-  
5 -dicloro-2-[3-(L-2-bencil-2-ftalimidoacetamidometil)-5-metil-  
-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona (2,5 g) como cristales  
que funden a 238 a 240°C.

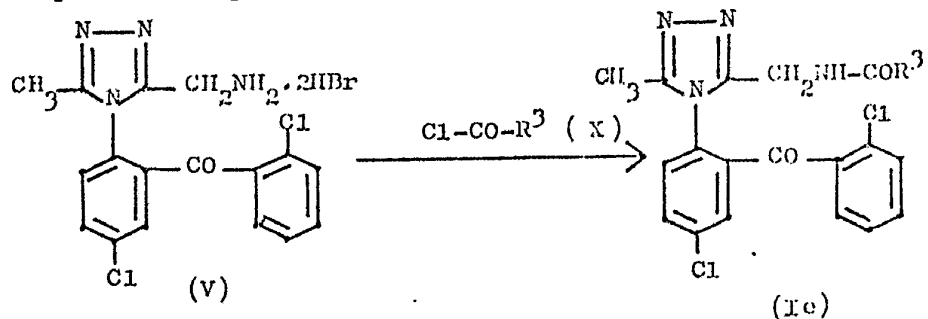
IR (Nujol), 3190, 1780, 1715, 1680 (ancha), 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

(2) Una suspensión del producto anterior (2,4 g) e  
10 hidrato de hidrazina al 100% (0,2 g) en etanol (20 ml) se tra-  
ta a reflujo durante 1 hora. El precipitado se separa por  
filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El  
residuo se reparte entre cloruro de metileno y bicarbonato  
sódico acuoso saturado. La capa de cloruro de metileno se  
15 seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El aceite  
viscoso se trata con ácido oxálico (400 mg) en acetato de  
etilo (15 ml), dando precipitados blancos. Los precipitados  
se lavan con acetato de etilo varias veces, dando oxalato  
de 2',5-dicloro-2-(3-L-fenilalanilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-  
20 -triazol-4-il)-benzofenona hidratado (1,9 g). Anál. Calc. pa-  
ra  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7\text{Cl}_2$ : C, 54,55; H, 4,41; N, 11,36; Cl, 11,50. Ha-  
llado. C, 54,13; H, 4,34; N, 11,06; Cl, 11,31.

$[\alpha]_D^{20} + 29^\circ$  (EtOH).

#### Ejemplo 34-37

25 Usando cloruro de acilo (X), la reacción se efec-  
túa como en el Ejemplo 33 (1), con lo que se obtienen los co-  
rrespondientes productos (Ie):



Ej. Nº	X	Ie	
	R <sup>3</sup>	p.f. (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )
34	Me	172-173	3220, 3180, 3020, 1670, 1650, 1590 (Nujol)
35	Et	165-167	3240, 1685, 1665, 1590 (Nujol)
36	Pr	125-127	3220, 1680, 1660, 1590 (Nujol)
37	i-Pr	176-178	3235, 3030, 1675, 1645, 1590 (Nujol)

## Ejemplo 38

Usando 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-cloro metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona y dimetilamina, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los siguientes productos:

(1) 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 123-125°C; IR (CHCl<sub>3</sub>), 3210, 1708, 1655 cm<sup>-1</sup>.

(2) 5-cloro-2-[3-(2-ftalimidoacetamidometil)-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona, p.f. 229-231°C (recristalizada en etanol); IR (Nujol), 3200, 1770, 1715, 1680, 1658 cm<sup>-1</sup>.

(3) 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 188-190°C; IR (Nujol), 3340, 3200, 1680 cm<sup>-1</sup>.

Anál. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl: C, 59,08; H, 5,48;

1 N, 19,69; Cl, 8,30. Hallado: C, 59,21; H, 5,25; N, 19,56; Cl, 8,43.

Ejemplo 39

5 Usando 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-cloro metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona y piperidina, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los siguientes productos:

10 (1) 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-piperidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 169-171°C (recristalizada en acetato de etilo); IR (Nujol), 3180, 1705, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

15 (2) 5-cloro-2-(3-ftalimidoacetamidometil-5-piperidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 246-248°C (recristalizada en etanol); IR (Nujol), 3220, 1765, 1715, 1695, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

(3) 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-piperidinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona,  $\frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCH}_3$ , p.f. 288°C; IR (Nujol), 3220, 1730, 1680, 1660, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

20 Anál. Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 61,11; H, 6,11; N, 16,44; Cl, 6,94. Hallado: C, 60,88; H, 6,23; N, 16,30; Cl, 7,14.

Ejemplo 40

25 Usando 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-cloro metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona y morfolina, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los siguientes productos:

30 (1) 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-morfolinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 175-176°C (recristalizada en acetato de etilo); IR (Nujol), 3220, 1710, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

1 (2) 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-morfolinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 248-250°C (recristalizada en etanol); IR (Nujol), 3200, 1765, 1710, 1695, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

5 (3) 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-morfolinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, aceite; IR ( $\text{CHCl}_3$ ), 3200, 1660 (ancho), 1590  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 2,0-2,9 (4H, m.), 3,1-3,9 (4H, m.), 3,4 (2H, f.), 4,37 (2H, ABX), 8,07 (1H, m. ancha).

10 Ejemplo 41

Usando 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-clorometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona y dimetilamina, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los siguientes productos:

15 (1) 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 123-125°C.

(2) 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(L-2-bencil-2-ftalimidoacetamidometil)-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, aceite; IR ( $\text{CHCl}_3$ ), 3300, 3200, 1780, 1715, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

20 (3) 5-cloro-2-(3-L-fenilalanilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, aceite;  $[\alpha]_D^{25} -4,0^\circ$  (EtOH); IR ( $\text{CHCl}_3$ ), 3340, 1665 (ancho), 1595  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 1,75 (6H, f.), 2,42 (2H, m. ancha), 2,5-3,8 (3H, m.), 4,43 (2H, ABX aplastada), 8,25 (1H, m. ancha).

25 Anál. Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}$ : C, 65,05; H, 5,65; N, 16,25; Cl, 6,86. Hallado: C, 64,81; H, 5,56; N, 16,00; Cl, 6,95.

Ejemplo 42

30 (1) A una solución de dibromhidrato de 2',5-dicloro-2-(3-aminometil-5-metil-2H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona

1 (2,56 g) en dimetilformamida (20 ml) se añade piridina (0,8  
ml) con enfriamiento a -10°C, y la mezcla resultante se agi-  
ta a -10 a -13°C durante 2 minutos. Se le añade en porciones  
5 cloruro de 2-(2-ftalimidoacetamido)acetilo (4,0 g), y la mez-  
cla se agita a -10°C durante 3 horas. La mezcla de reacción  
se mezcla con exceso de bicarbonato sódico acuoso, y el pro-  
ducto precipitado se separa por filtración y se disuelve en  
10 cloruro de metileno (100 ml). La capa orgánica se lava con  
agua, se seca y se evapora para eliminar el cloruro de meti-  
leno. El residuo se recrystaliza en metanol/cloroformo, dan-  
do 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(N<sup>α</sup>-ftalil-glicil-glicilaminometil)-5-  
-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (2,0 g) como cris-  
tales que funden a 269 a 270°C.

15 (2) El producto anterior se hidrazinoliza como en  
el Ejemplo 30 (2), con lo que se obtiene 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -  
-(N<sup>α</sup>-glicil-glicilaminometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-  
-benzofenona, como cristales que funden a 60 a 65°C.

Ejemplo 43

20 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-dimetilaminometil-  
-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona ..... 2,0 g  
Almidón de trigo ..... 278,0 g

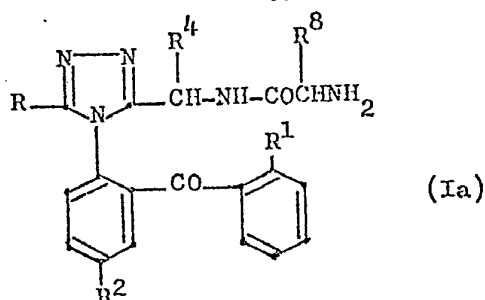
25 Se mezclan estos y se envasan en cápsulas de gelati-  
na dura de manera usual, con lo que se preparan 2.000 cápsu-  
las. Cada cápsula contiene 1 mg de 2',5-dicloro-2-(3-glicila-  
minometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofe-  
nona como ingrediente activo (peso del contenido: 140 mg).

30

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

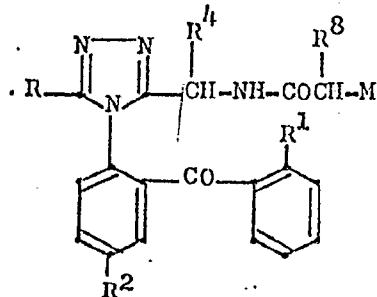
1ª.- Procedimiento para preparar derivados de triazolilbenzofenona de fórmula



(donde R representa hidrógeno, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo  $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{R}^5$  o el grupo  $-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ ;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>; X representa azufre u oxígeno; n representa 0, 1, 2 ó 3; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, cada uno, hidrógeno o alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o el grupo R<sup>6</sup>-N-R<sup>7</sup> representa pirrolidino, piperidino, morfolino o  $\gamma$ -metilpiperazino; R<sup>1</sup> representa hidrógeno o halógeno; R<sup>2</sup> representa halógeno, nitro o trifluorometilo; R<sup>4</sup> y R<sup>8</sup> representan, cada uno, hidrógeno, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aralcoholo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>); que com

1 prende reducir el derivado azido (Ic) con un agente reductor  
 o hidrogenado sobre un catalizador en un disolvente inerte;  
 o tratar el derivado halogenado (VIII) con amoniaco o hexa-  
 metilentetramina en un disolvente inerte; o hidrazinolizar  
 5 el siguiente derivado de ftalilo (IV) en un disolvente iner-  
 te:



Ic: M = azido

VIII: M = halógeno

IV: M = ftalimido

10 (donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>8</sup> son, cada uno, como se han defini-  
do antes).

15 2ª.- Procedimiento para preparar derivados de tria-  
zolilbenzofenona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CUARENTA Y SIETE hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

20 Madrid,

09.52.1977

P. A. Alberto de Elizaburu  
 Por Poder,

25

30

06097

VAL