

454006

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

18 ES	11 NUMERO
	21
22	FECHA DE PRESENTACION - 6 DIC. 1976

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
31 NUMERO 8175/74	14 de Junio de 1.974	Suiza.-

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

54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la obtención de derivados de triazol.-

71 SOLICITANTE (S)

Ciba-Geigy A.G.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.-

72 INVENTOR (ES)

Dr. Roland Heckendorn, René Meier.-

73 TITULAR (ES)

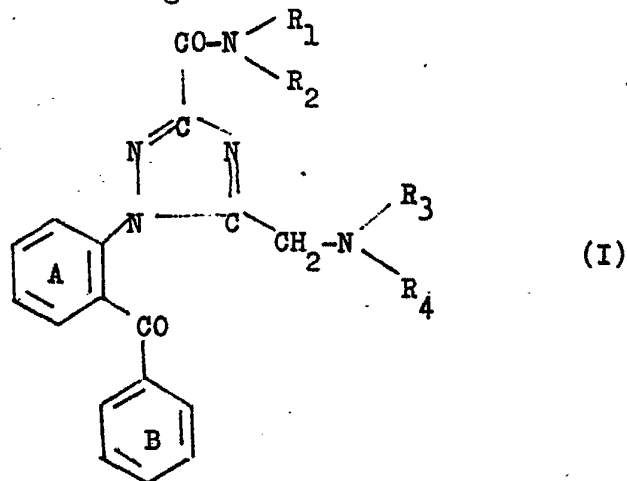
74 REPRESENTANTE

Don Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

POOR
QUALITY

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

Los derivados de triazol de la presente invención corresponden a la fórmula general I:



donde R_1 y R_2 , independientes entre si significan hidrógeno o restos de hidrocarburo con un máximo de 10 átomos de carbono en cada caso, que, siempre que se trate de alquilo inferior, también pueden estar enlazados entre si directamente o en la posición 3 ó 6 a través de oxígeno, azufre, el resto imino o un resto alquilo inferior-imino, R_3 significa alquilo inferior y R_4 significa hidrógeno o alquilo inferior, donde R_3 y R_4 como alquilo inferior pueden estar enlazados directamente o en la posición 3 ó 6 también a través de oxígeno, azufre o el resto imino o un resto alquilo inferior-imino y los anillos A y B independientes entre si pueden estar insustituidos o sustituidos.

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

30.

- Sustituyentes R_1 y R_2 del grupo carbamóilo son, por una parte, ante todo, los restos hidrocarburo monovalentes con un máximo de 10 átomos de carbono, tales como alquilo inferior, por ejemplo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o heptilo y, especialmente, metilo o etilo, o restos hidrocarburo aralifáticos con 7 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, bencilo, fenetilo, α -, o-, m- o p-metilbencilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, α -metilfenetilo, 4-fenilbutilo o p-isopropilbencilo; y, por otra parte, dos restos alquilo inferior análogos a la definición para R_3 y R_4 , enlazados directamente o en la posición β ó γ también a través de oxígeno, azufre, el resto imino o un resto alquilo inferior-imino, que junto con los átomos de nitrógeno adyacentes forman, por ejemplo, el grupo 1-aciridinilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, 1-piperacinilo o hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, pudiendo los dos grupos mencionados en último lugar estar sustituidos en la posición 4, es decir, en el grupo imino, por ejemplo, por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, y todos los grupos cíclicos antes mencionados en los átomos de carbono, además, por etilo, propilo o, especialmente, metilo.

- El alquilo inferior R_3 y el resto R_4 con el significado de alquilo inferior son, por ejemplo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o heptilo, y, ante todo, metilo o etilo. Unidos entre sí en la forma arriba definida forman R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, los grupos cíclicos mencionados, por ejemplo, más arriba, ante todo, 1-pirrolidinilo, piperidino o morfolino.

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

5. Los anillos A y B pueden estar, cada uno, varias veces sustituido, pero el anillo A estará, preferentemente, monosustituido y el anillo B, preferentemente, sin sustituir o disustituido y, ante todo, monosustituido. En los sustituyentes se trata, por ejemplo, de halógeno hasta el número atómico 35, trifluormetilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior.
10. Un sustituyente del anillo A se encuentra, preferentemente, en la posición 4 con relación al anillo triazólico, y el o los sustituyentes del anillo B en la o bien en las dos posiciones orto con respecto al grupo carbonilo. Los átomos de halógeno, como sustituyentes de los anillos A y B son los átomos de flúor, cloro o bromo, mientras como alquilo inferior entran en consideración, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc.pentilo, hexilo o heptilo y como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi o heptiloxi.
15. Un sustituyente del anillo A que se encuentra preferentemente en la posición 4 con respecto al anillo triazólico es, especialmente, uno de los átomos de halógeno mencionados, ante todo, cloro, además, nitro o trifluormetilo. El anillo B está, preferentemente, sin sustituir o sustituido en posición arbitraria por flúor, cloro, bromo o trifluormetilo, especialmente, sin embargo, en la posición o por flúor o cloro.
20. Los derivados de triazol de fórmula general I y sus
- 25.
- 30.

- sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos poseen varias propiedades farmacológicas. Tienen, en especial, una eficacia anticonvulsiva, tal y como se puede demostrar, por ejemplo, en el ratón en el ensayo del espasmo pentetrazólico
5. después de administrar dosis orales a partir de unos 0,3 mg/kg, así como en el ensayo del espasmo de estriquina y en el ensayo de electroschock después de la administración de dosis orales de, en cada caso, aproximadamente 1 mg/kg, por ejemplo, de 1- $\sqrt{2}$ -
10. (o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida o N,N-dimetil-1- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil-5- $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Además, los derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición de ácido presentan una eficacia moderada, amortiguadora del sistema central. Las calidades de eficacia mencionadas y aquellas que se determinan por ensayos standard seleccionados [véase W. Theobald y H.A. Kunz, *Arzneimittelforsch.* 13, 122 (1963) así como W. Theobald et al., *Arzneimittelforsch.* 17, 561 (1967)] caracterizan los derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con
15. ácidos inorgánicos y orgánicos como sustancias activas anticonvulsivas y psicosedantes (tranquilizadores) que se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de la epilepsia así como estados de tensión y excitación. Además, los distintos derivados de triazol de fórmula general I son también adecuados como productos intermedios para la obtención de ulteriores compuestos
20. comprendidos bajo esta fórmula general.
- 25.

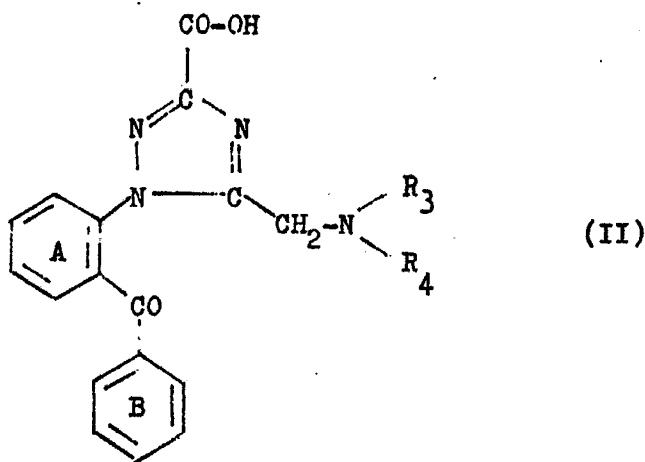
30. La invención se refiere especialmente a aquellos derivados de triazol de fórmula general I, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado bajo esta fórmula, el anillo A está sustituido en la posición 4 con respecto al anillo tria-

- zólico por halógeno hasta el número atómico 35, especialmente cloro, o por nitro o trifluórometilo, y el anillo B está insustituido o sustituido en posición arbitraria por halógeno hasta el número atómico 35 o por trifluórometilo, preferentemente, sin embargo, por flúor o cloro en posición orto. Dentro del margen de la fórmula general I, así como también dentro del grupo de compuestos más estrecho definido anteriormente, son de especial importancia, debido a sus propiedades farmacológicas, los derivados de triazol, donde R_1 y R_2 , independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo inferior con un máximo de 3 átomos de carbono; tal como metilo, etilo o isopropilo, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente, morfolino o alquiliminino con 5 a 6 miembros de anillo, tal como 1-pirrolidinilo o piperidino, mientras los anillos A y B, independientes entre sí, están insustituidos o sustituidos y, en este último de los casos, llevando los grupos de sustituyentes arriba mencionados y, ante todo, los sustituyentes específicamente mencionados.

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

- Los nuevos derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición de ácido se obtienen, según la presente invención, si un ácido carboxílico de la fórmula general II:

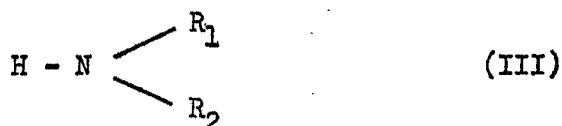
5.



10.

donde R_3 y R_4 tienen el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, o un derivado funcional reactivo de un compuesto de éstos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III:

15.



20.

donde R_1 y R_2 , tienen el significado indicado bajo la fórmula I, o con un derivado funcional reactivo de un compuesto de éstos, y, en caso deseado, un derivado de triazol de fórmula general I, obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánica u orgánica.

25.

Para la realización del procedimiento se hace reaccionar, por ejemplo, un ácido carboxílico de fórmula general II con un compuesto de fórmula general III en presencia de una carbodiimida, tal como, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Además, un ácido carboxílico de fórmula general II se puede hacer reaccionar con un alquilo inferior-isocianato o -isotiocianato, como derivado funcional reactivo de un compuesto de fórmula general III, y calentar directamente el pro-

30.

ducto de reacción hasta que termine el desarrollo de dióxido de carbono o de oxisulfuro de carbono.

5. Como derivados funcionales reactivos de ácidos carboxílicos de fórmula general II son adecuados, por ejemplo, sus ésteres de alquilo inferior, que se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula general III, en parte ya a temperatura ambiente o, en caso necesario, bajo calentamiento y, en caso dado, en recipiente cerrado, según la capacidad de reacción o bien la temperatura de ebullición del compuesto de fórmula general III empleado. Como medio de reacción puede servir aquí, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, tetrahidrofurano o dioxano, en caso dado, con un exceso del compuesto de fórmula general III a reaccionar.
- 10.

15. Otros derivados funcionales reactivos de ácidos carboxílicos de fórmula general II adecuado son sus haluros, especialmente los cloruros, ante todo, en forma de sus hidroháluros, tal como de los hidroccloruros. Estos se preparan, preferentemente, directamente antes de la segunda reacción con los compuestos de fórmula general III de los correspondientes ácidos carboxílicos libres y haluros de ácido adecuados, tales como cloruro tionílico, cloruro oxalílico o tribromuro de fósforo y se siguen reaccionando sin ulterior limpieza. Los haluros de ácido carboxílico o sus hidroháluros se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula general III, preferentemente, en presencia de una cantidad como mínimo equivalente o bien como mínimo dos veces equivalente de un aceptor de ácido, por ejemplo, de una base orgánica terciaria fuerte, tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, piridina o s-colidina, que, empleada en exceso puede también servir como medio de
- 20.
- 25.
30. reacción, o de un exceso correspondiente del compuesto de fór-

5. mula general III en presencia o bajo ausencia de un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, de dioxano, tetrahidrofurano, benceno o dimetilformamida, a temperaturas entre unos 0°C y 100°C o bien la temperatura de ebullición del medio de reacción en caso de que ésta sea más baja. Bajo condiciones de reacción análogas se pueden hacer reaccionar también los anhídridos mixtos de los ácidos carboxílicos de fórmula general II, especialmente, los anhídridos mixtos con semiésteres del ácido carbónico, obtenibles, por ejemplo, por reacción de sales de metal alcalino de tales ácidos carboxílicos con ésteres de ácido cloroformico, preferentemente cloroformiato de alquilo inferior, con los compuestos de fórmula general III.
- 10.

15. Como ulteriores derivados funcionales reactivos de los ácidos carboxílicos de fórmula general II entran en consideración, por ejemplo, los ésteres reactivos, tales como los ésteres de p-nitrofenilo y cianmetilo, que se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula general III en disolventes orgánicos inertes, en caso dado bajo calentamiento. Bajo las mismas condiciones se hacen reaccionar las l-imidazolidas de los ácidos carboxílicos de fórmula general II con los compuestos de fórmula general III.
- 20.

25. Como derivados funcionales reactivos de los compuestos de fórmula general III ya se mencionaron los isocianatos e isotiocianatos de alquilo inferior, que se derivan de los compuestos de fórmula general III con un átomo de hidrógeno como R₂. Las reacciones de los mismos con los ácidos carboxílicos de fórmula general II se pueden realizar en presencia o bajo ausencia de un disolvente orgánico inerte de punto o bien de margen de ebullición suficientemente alto, por ejemplo, en tolueno o en xileno o en una mezcla de xileno. Como ulte-
- 30.

5. riores derivados funcionales reactivos de los compuestos de fórmula general III con un átomo de hidrógeno como R_2 son de mencionar, además, los derivados de N-tri-(alquilo inferior)-sililo que se obtienen, por ejemplo, por reacción de estos compuestos con cloruros tri-(alquilo inferior)-silílicos, tal como cloruro trimetilsilílico, en disolventes orgánicos inertes anhidro. Su reacción con derivados funcionales reactivos de los ácidos carboxílicos de fórmula general II en disolventes orgánicos inertes conduce a derivados de N-tri-(alquilo inferior)-sililo de las carboxamidas comprendidas bajo la fórmula general I, de las cuales por descomposición con agua o alcanoles inferiores se pueden liberar las carboxamidas deseadas.
- 10.

15. Como derivados funcionales de tales compuestos de fórmula general III, donde ni R_1 ni R_2 significan hidrógeno, entran en consideración, por ejemplo, sus derivados de N-clorocarbonilo. Estos se hacen reaccionar con sales, por ejemplo, sales de metal alcalino de los ácidos carboxílicos de fórmula II en presencia o bajo ausencia de disolventes orgánicos inertes, tal como, por ejemplo, tolueno o dimetilformamida, y las mezclas de reacción se calientan hasta que se haya liberado la cantidad equimolar de dióxido de carbono de los anhídridos de ácido carboxílico-ácido carbamínico primariamente formados. Asimismo, de los compuestos de fórmula general III con restos R_1 y R_2 distintos a hidrógeno se pueden derivar, por ejemplo, las monoamidas del éster monoalquílico del ácido sulfuroso, que, en la reacción con ácidos carboxílicos de fórmula general II en disolventes orgánicos, por ejemplo, en piridina, dioxano o dimetilformamida o bien en benceno suministran las carboxamidas deseadas, comprendidas bajo la fórmula
- 20.
- 25.
- 30.

mula general I.

La presente invención se refiere también a aquellas modificaciones del procedimiento mencionado y a sus etapas previas, donde un procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o donde se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal. En caso de que los productos de partida necesarios sean ópticamente activos se pueden emplear tanto los racematos como también los antípodas aislados, o al presentarse diastereomería, bien las mezclas de racemato o determinados racematos o, asimismo, los antípodas aislados. También estos productos de partida se pueden emplear, en caso dado, en forma de sales. Preferentemente, se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales, especialmente mencionados al principio.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácido o, en caso dado, también como hidratos de estos últimos, asimismo comprendidos por la presente invención. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de fórmula general I se pueden transformar en forma en sí conocida en las bases libres, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, los compuestos de fórmula general I obtenidos según el procedimiento de la presente invención, se pueden transformar, si se desea, en la forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

5. Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula general I se mezcla en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal. Preferentemente, se seleccionan para la reacción disolventes orgánicos donde la sal que se forma sea de difícil solubilidad para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, acetato de etilo, metanol, éter, acetona, metiletilcetona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

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

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

30.

conocida en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5. Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo que forme sales con el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.
- 10.
- 15.

- Los nuevos compuestos activos se administran en forma peroral, rectal o parenteral. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases compuestas o de las sales farmacéuticamente compatibles de las mismas oscilan entre 0,1 mg/kg y 3 mg/kg para seres de sangre caliente. Las formas de unidades de dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen, preferentemente, 0,5-50 mg de una sustancia activa según la presente invención.
- 20.
- 25.

- Las formas de unidades de dosificación para la aplicación peroral contienen como compuesto activo, preferentemente, entre 0,5-50 % de un compuesto de fórmula general I o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo. Para su ob-
- 30.

5. tención se combina la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, además, polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado, bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, formándose tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones azucaradas concentradas que, 10. por ejemplo, pueden contener además goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que esté disuelta en disolventes orgánicos de fácil volaticidad o mezclas de disolventes. A estos recubrimientos se les pueden agregar colorantes, por ejemplo, para caracterizar las distintas dosis de 15. sustancia activa.

Como ulteriores formas de unidades de dosificación oral son adecuadas las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas cerradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina. Las cápsulas duras contienen la sustancia 20. activa, preferentemente como granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maíz y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores, tales como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas 25. estará la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose haber agregado asimismo estabilizadores.

Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los 30. supositorios que se componen de una combinación de una sustan-

5. cia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos sintéticos o naturales, los hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores. Asimismo son adecuadas las cápsulas rectales de gelatina que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica. Como masa básica son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.
10. Las ampollas para la administración parenteral, especialmente intramuscular, contienen, preferentemente, una sal hidrosoluble de la sustancia activa en una concentración de, preferentemente, 0,2-5 %, en caso dado, junto con un agente de estabilización adecuado y sustancias de tampón en solución acuosa.
15. Las instrucciones a continuación explican con más detalle la obtención de tabletas, grageas, supositorios y ampollas:
20. a) 50,05 g de 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se mezclan con 500 g de lactosa y 292 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 60 g de fécula de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio altamente disperso y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas, cada una de 100,0 mg de peso y con 5,0 mg de sustancia activa, que, en caso deseado, se pueden dotar de muescas parciales para mejor adaptar la dosificación.
- 25.
30. b) 2,50 g de N,N-dimetil-1- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil-5-

5. $\left[\left(\text{dimetilamino} \right) \text{-metil} \right] \text{-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida}$ se mezclan bien con 16 g de fécula de maíz y 6 g de dióxido de silicio altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 g de ácido estearínico, 6 g de celulosa etílica y 6 g de estearina en unos 70 cc de alcohol isopropílico y se granula a través de un tamiz III (Ph.Helv. V). El granulado se seca durante unas 14 horas y después se pasa a través de un tamiz III-IIIa. Seguidamente se mezcla con 16 g de fécula de maíz, 16 g de talco y 2 g de estearato de magnesio y se prensa a 1.000 núcleos de grageas. Estas se recubren de un jarabe concentrado de 2 g de laca, 7,5 g de goma arábiga, 0,15 g de colorante, 2 g de dióxido de silicio altamente disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azúcar y se seca. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 162,5 mg y contienen, cada una, 2,5 mg de sustancia activa.
- 10.
15. c) 10,0 g de $1\text{-}\left[\left(\text{o-clorobenzoil} \right) \text{-4-clorofenil} \right] \text{-5-(morfoli-nometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida}$ y 1990 g de masa básica para supositorios finamente rayada (por ejemplo, manteca de cacao) se mezclan íntimamente y después se funde. De la fusión mantenida homogénea mediante agitación se cuelean 1000 supositorios de 2 g. Estos contienen, cada uno, 10 mg de sustancia activa.
- 20.
25. d) Una solución de 5,0 g de dihidrocloruro de $1\text{-}\left[\left(\text{o-clorobenzoil} \right) \text{-4-clorofenil} \right] \text{-3,5-bis-}\left[\left(\text{dimetilamino} \right) \text{-metil} \right] \text{-1H-1,2,4-triazol}$ en un litro de agua se llena en 1000 ampollas y se esterilizan. Cada ampolla contiene 5 mg de sustancia activa como solución al 0,5 %.

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

raturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

5. 7,6 g (0,017 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo se recubre con 340 cc de metanol y 69 cc de solución acuosa concentrada de amoniaco. La mezcla se calienta bajo agitación durante 4 horas a 40°, con lo que el producto de partida se disuelve lentamente. Se deja reposar entonces la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente y seguidamente
10. se evapora en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con solución 1-n enfriada con hielo de bicarbonato sódico, una vez con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se recristaliza en isopropanol y después de secar en vacío se obtiene la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 146-149°.
- 15.

El producto de partida se obtiene como sigue:

20. a) Una solución de 112,2 g (0,299 moles) de ácido 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en 1120 cc de metanol se mezcla con 224 cc de una solución 6-n de hidrógeno clorado en metanol y se hierve durante 21 horas bajo reflujo. Después se separan por destilación, a
25. presión normal, 800 cc de metanol y la solución concentrada se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. El producto cristalizado se separa por succión y se lava con metanol frío y hexano. Después de secar en vacío se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 132-134°.
- 30.

5. b) Una solución de 51,6 g (0,132 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y 29,8 g (0,198 moles) de ioduro sódico en 1000 cc de acetona se hierve durante 45 minutos bajo reflujo. Después se evapora la mezcla de reacción en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava una vez con solución acuosa diluida de bisulfito sódico y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se frota con éter, cristalizando así el producto de reacción. Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 139-142°.

15. c) Una mezcla de 8,8 g (0,018 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y 3,5 cc (0,040 moles) de morfolina en 175 cc de metanol se agita durante 6 horas a 40°. Después se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava tres veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se frota con éter, con lo que el producto de reacción se obtiene en forma cristalina. Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 165-170°.

En forma análoga se obtienen:

30. de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y amoniaco el hidrocloreuro de la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-

- triazol-3-carboxamida del p.f. 250° bajo descomposición.
- de 1-[2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5-[(Dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y dimetilamina la N,N-dimetil-1-[2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 140-142°.
- 5.

Ejemplo 2

- 17,5 g (0,044 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo se recubren con 850 cc de metanol y 175 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco. La solución de reacción se agita durante 7 horas a temperatura ambiente y seguidamente se evapora en vacío hasta sequedad. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 300 cc de acetato de etilo y se agrega solución etérica de hidrógeno clorado hasta alcanzar el pH 2. El producto cristalino se separa por succión y se lava con acetato de etilo y éter. Después de secar en vacío se obtiene el hidrocioruro de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 250-255° bajo descomposición.
- 10.
- 15.
- 20.

El producto de partida se obtiene como sigue:

- Una mezcla de 24,0 g (0,050 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo [véase ejemplo 1 a) y b)] y 20,5 cc de solución etanólica al 33 % de dimetilamina en 480 cc de metanol se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se evapora la solución de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica
- 25.
- 30.

- se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo amorfo se disuelve en 150 cc de éter. Al reposar cristaliza el producto de reacción. Este se separa por succión y se lava con éter. Después de secar se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 118-121°.

Ejemplo 3

- 9,00 g (0,018 moles) de hidrocioruro del ácido 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto se hierven con 90 cc de cloruro tióní-lico durante 90 minutos bajo reflujo. La solución clara se evapora en vacío a 40° y el residuo se disuelve, para eliminar totalmente el cloruro tióní-lico, nuevamente en 100 cc de tolueno absoluto y se vuelve a evaporar.

- El hidrocioruro del cloruro de ácido en bruto obtenido se recubre con 90 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, se enfría la mezcla de reacción durante 2 horas con agua de hielo, el producto en bruto precipitado se separa por filtración y se lava bien con agua fría. Después de recristalizar en isopropanol se obtiene la 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 165-167°.

- El producto de partida se obtiene como sigue:
- a) Una mezcla de 9,3 g (0,0226 moles) de ácido 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (véase publicación alemana DOS 2.159.527, página 32) y 9,5 g (0,11 moles) de morfolina en 100 cc de etanol se mezcla con 0,10 g de ioduro sódico y se hierve durante 2 horas

- bajo reflujo. Después, se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se disuelve en agua y se agrega ácido clorhídrico 2-n hasta que la reacción sea ácida al congo. El hidrocloreto precipitado del producto de reacción se extrae dos veces con 100 cc de cloruro metilénico. Los extractos orgánicos dan, después de lavar con solución saturada de cloruro sódico, secar sobre sulfato sódico y evaporar el hidrocloreto del ácido 1- $\left[\begin{array}{c} \text{2} \\ \text{---} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico como espuma amarilla amorfa que se emplea directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 4

- Análogo al ejemplo 1 se obtiene, partiendo de 7,3 g (unos 0,017 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5- $\left[\begin{array}{c} \text{1} \\ \text{---} \\ \text{1} \end{array} \right]$ -(pirrolidinil)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo, la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5- $\left[\begin{array}{c} \text{1} \\ \text{---} \\ \text{1} \end{array} \right]$ -(pirrolidinil)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida amorfa, cuyo hidrocloreto preparado con solución etérica de hidrógeno clorado en acetato de etilo, después de recrystalizar en isopropanol, funde a 236° (bajo descomposición), y
- partiendo de 7,5 g (unos 0,017 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(piperidinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo, en bruto, la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(piperidinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, cuyo hidrocloreto, preparado en forma análoga, después de recrystalizar en isopropanol funde a 255-260° (bajo descomposición).

Los productos de partida se obtienen como sigue:

- a) Análogo al ejemplo 1 se obtienen, empleando 2,9 g (0,041 moles) de pirrolidina o bien 3,0 g (0,041 moles) de piperidina, en lugar de la morfolina, el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5- $\left[\begin{array}{c} \text{1} \\ \text{---} \\ \text{1} \end{array} \right]$ -(pirrolidinil)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

en bruto, o bien el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(piperidino-
metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo.

Ejemplo 5

5. 7,0 g (0,0165 moles) de 1-(2-benzoil-4-nitrofenil)-
5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de
etilo (véase más abajo) se recubren con 200 cc de etanol y 20
cc de solución acuosa concentrada de amoníaco. La mezcla de
reacción se deja reposar durante 3 días a temperatura ambien-
te y después se evapora en vacío. Al residuo se le agrega
10. agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgá-
nica se lava dos veces con solución 1-n fría de bicarbonato só-
dico y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se
seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad.
El residuo se disuelve en acetato de etilo-isopropanol (5:1)
15. y la solución se cromatografía en una columna de 150 g de gel
de sílice. Como eluyente se emplea acetato de etilo-isopropanol
(5:1). Las fracciones, que contienen el producto deseado, se reu-
nen y evaporan. El residuo se recristaliza en etanol y después
de secar en vacío se obtiene la 1-(2-benzoil-4-nitrofenil)-5-[(di-
20. metilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f.
187-190°.

Los productos de partida se obtienen como sigue:

25. A la solución de 7,55 g (0,020 moles) de 6-fenil-8-
nitro-4H-s-triazolo[1,5-a]/[1,4]/benzodiazepin-2-carboxilato de
etilo (véase publicación alemana DOS 2.304.307) en 50 cc de
ácido fórmico al 85 % se agregan 6 cc (0,072 moles) de solu-
ción acuosa al 36 % de formaldehído y la mezcla se calienta
durante 2 horas a 100°. Se vierte entonces la solución de
reacción en 200 cc de agua de hielo y el producto secundario
30. insoluble, amarillo, se separa por filtración a través de tie-

rra de diatomeas purificadas. El filtrado se mezcla bajo enfriamiento con hielo con carbonato sódico hasta alcanzar el pH 9 y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo contiene el 1-(2-benzoil-4-nitrofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo como aceite tenaz, que se emplea directamente para la amonólisis.

5.

10.

Ejemplo 6

28,5 g (0,06 moles) de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo se recubren con 730 cc de metanol y 290 cc de solución acuosa concentrada de amoniaco. La mezcla se agita bajo agitación durante 4 horas a 40°, con lo que el producto de partida se disuelve lentamente. La mezcla de reacción se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente y después se evapora en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se agitan con hielo y tanta solución 2-n de ácido clorhídrico hasta que el pH sea de 3. El hidrocioruro que se obtiene en forma cristalina se lava con agua y acetato de etilo. Del filtrado se separa la capa acuosa ácida y se reunen con el producto de filtración. Se mezcla entonces con lejía sódica 5-n hasta que se alcance el pH 9 y la base precipitada se disuelve en cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica se lava una vez con agua y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en la mezcla cloruro metilénico/isopropanol, el cloruro metilénico se evapora a presión normal y se

15.

20.

25.

30.

enfria a temperatura ambiente. El producto de reacción cristallino se separa por succión y se lava con isopropanol y éter. Después de secar en vacío funde la 1-2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida obtenida a 165-167°.

5.

Ejemplo 7

8,66 g (0,020 moles) de 1-2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo se recubren con 400 cc de metanol y 80 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco. La solución de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se evapora en vacío hasta sequedad. Al residuo se agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con lejía sódica 1-n, enfriada con hielo, y se extrae entonces dos veces con solución 2-n de ácido clorhídrico. Las soluciones ácido clorhídricas acuosas se mezclan con hielo y tanta lejía sódica 5-n hasta que se alcance el pH 10. La base precipitada se recoge en cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo amorfo se fronta con éter, con lo que se precipita el producto de reacción en forma cristalina. Este se separa por succión y se lava con éter. Después de secar se obtiene la 1-2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 177-180°.

10.

15.

20.

25.

El producto de partida, se prepara como sigue:

a) Una solución de 133,0 g (0,30 moles) de ácido 1-2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (cristalizado con cantidad equimolar de metanol, véase publicación alemana DOS 2.159.527, página 32) en 1400

30.

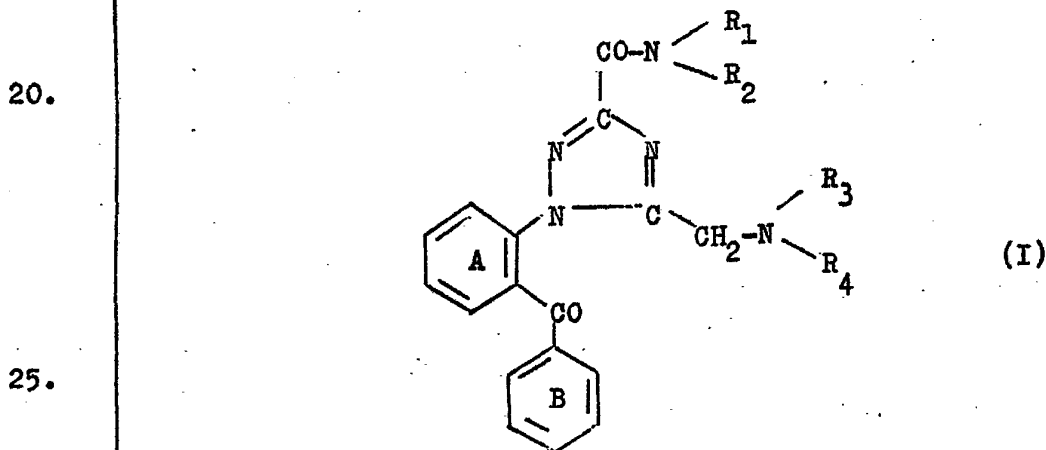
- cc de metanol se mezcla con 270 cc de una solución 6-n de hidrógeno clorado en metanol y se hierve durante 18 horas bajo reflujo. Después, se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava una vez con solución saturada de bicarbonato sódico, dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en un litro de metanol. Después de secar se obtiene el 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 130-132°.
5. b) Una solución de 106,2 g (0,250 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y 56,2 g (0,375 moles) de ioduro sódico en 2200 cc de acetona se hierve durante 40 minutos bajo reflujo. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío. Al residuo se le agrega agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con solución acuosa diluida de bisulfito sódico y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en la cantidad mínima de cloruro metilénico y bajo agitación se agregan lentamente 400 cc de éter, con lo que cristaliza el producto de reacción. Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del pf. 125-128°.
10. c) Una mezcla de 12,90 g (0,025 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(iodometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo [véase ejemplo 13 b)] y 11 cc de solución etanólica al 33 % de dimetilamina en 250 cc de metanol se agita durante 7 ho-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

5. ras a temperatura ambiente. Después, se evapora la solución de
reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae
dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos
veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico,
se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta se-
quedad. El residuo amorfo se disuelve en 130 cc de éter. Al re-
posar cristaliza el producto de reacción. Este se separa por
succión y se lava con éter. Después de secar se obtiene el 1- $\sqrt{2}$ -
10. (o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-
triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 131-134°.

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

REIVINDICACIONES

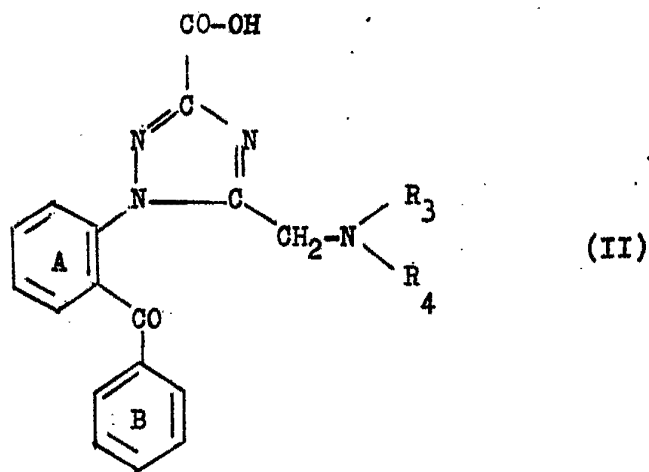
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de
triazol de la fórmula general I:



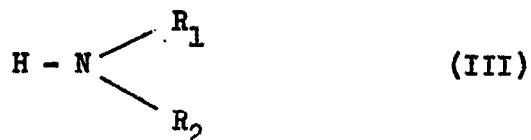
donde R_1 y R_2 , independientes entre sí significan hidrógeno o
restos de hidrocarburo con un máximo de 10 átomos de carbono en
cada caso, que, siempre que se trate de alquilo inferior, también

5. pueden estar enlazados entre si directamente o en la posición β a través de oxígeno, azufre, el resto imino o un resto alquilo inferior-imino, R_3 significa alquilo inferior y R_4 significa hidrógeno o alquilo inferior, donde R_3 y R_4 como alquilo inferior pueden estar enlazados directamente o en la posición β o γ también a través de oxígeno, azufre o el resto imino o un resto alquilo inferior-imino y los anillos A y B independientes entre si pueden estar insustituídos o sustituidos y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un ácido carboxílico de la fórmula general II:

10.



25. donde R_3 y R_4 tienen el significado indicado bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, o un derivado funcional reactivo de un compuesto de éstos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III:



donde R_1 y R_2 , tienen el significado indicado bajo la fórmula I

o con un derivado funcional reactivo de un compuesto de éstos y en caso deseado, un derivado de triazol de fórmula general I, obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R_1 y R_2 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con un máximo de 3 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, R_3 y R_4 significan alquilo inferior con un máximo de 2 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo y los anillos A y B, independientes entre sí, están insustituídos o sustituidos por halógeno hasta el número atómico 35, trifluórometilo o nitro, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
- 10.
- 15.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde R_1 y R_2 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con un máximo de 3 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, R_3 y R_4 significan alquilo inferior con un máximo de 2 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente significan morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, el anillo A en la posición 4 con relación al anillo triazólico está sustituido por halógeno hasta el número atómico 35, especialmente cloro, o por nitro y el anillo B está insustituido o sustituido por halógeno hasta el número atómico 35, especialmente por flúor o cloro en la posición orto, y sus sales de adición con ácidos inorgá-
- 20.
- 25.
- 30.

nicos y orgánicos.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal.
10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general I descritos en los ejemplos y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
25. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la N,N-dimetil-1-[2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
30. 9.- Procedimiento para la obtención de derivados de triazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

GÓMEZ ACEBO Y MOUET
o. p. Firmados
Madrid, CIQA-GEIGY A.S.-

- 6 DIC. 1976