

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

454003

10 ES	11 NUMERO	10 A 1
12	13 FECHA DE PRESENTACION	
	- 6 DIC. 1976	

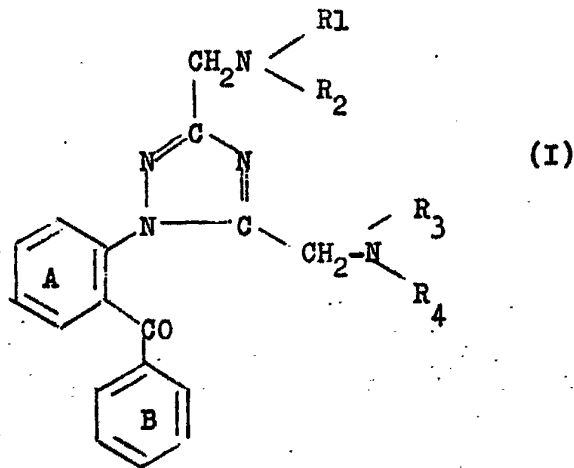
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
8175/74	14 de Junio de 1974	Suiza.-
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	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.-		
75 INVENTOR (ES)		
Dr. Roland Heckendor, René Meier.-		
72 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 β ó γ 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 ó 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.

Objeto de la invención son también las sales de adi-

ción de los derivados de triazol de la fórmula general I con ácidos inorgánicos u orgánicos.

5. Los sustituyentes R_1 y R_2 del grupo carbamóilo, así como también del grupo aminometilo, 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
10. con 7 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, bencilo, fenetilo, λ -, o-, m- o p-metilbencilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, λ -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 o γ también a través de oxígeno, azufre, el resto imino o un
15. resto alquilo inferior-imino, que junto con los átomos de nitrógeno adyacente forman, por ejemplo, el grupo 1-aciridinilo, 1-acetidínilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, 1-piperacínilo o
20. 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,
25. 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 si en la forma arriba definida forman R_3 y R_4 ,
30. junto con el átomo de nitrógeno adyacente, los grupos cíclici-

cos mencionados, por ejemplo, mas arriba ante todo, 1-pirrolidino, piperidino o morfolino.

5. 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.

10. Los anillos A y B pueden estar, cada uno, varias veces sustituidos, pero el anillo A estara, 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. 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 bién 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. 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.

15.

20.

25.

30.

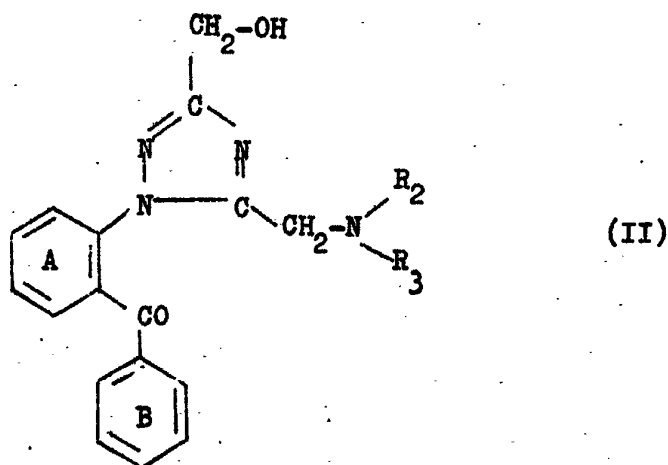
Los derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen, en especial, una eficacia anticonvulsiva, tal y como se puede demostrar, por ejemplo, en el ratón en el ensayo del espasmo pentetrazólico después de administrar dosis orales a partir de unos 0,3 mg/kg, así como en el ensayo del espasmo de estriknina y en el ensayo de electroschock después de la administración de dosis orales de, en cada caso, aproximadamente 1 mg/kg, por ejemplo, de 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolino-metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida o N,N-dimetil-1-[2-(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Además, los derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición de ácido presentan una eficacia moderada, amortiguadora del sistema central. Las calidades de eficacia mencionadas y 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 ácidos inorgánicos y orgánicos como sustancias activas anticonvulsivas y psicosedantes (tranquilizadores) que se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de la epilepsia así como estados de tensión y excitación. Además, los distintos derivados de triazol de fórmula general I son también adecuados como productos intermedios para la obtención de ulteriores compuestos comprendidos bajo esta fórmula general.

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 triazólico por halógeno hasta el número atómico 35, especialmente cloro, o por nitro o trifluormetilo, y el anillo B está insustituido o sustituido en posición arbitraria por halógeno hasta el número atómico 35 o por trifluormetilo, preferentemente, sin embargo, por flúor o cloro en posición orto. Dentro del margen de la fórmula 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 , significan, independientes entre sí, hidrógeno o alquilo inferior con un máximo de 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo o isopropilo, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente, morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, tal como l-pirrolidinilo o piperidino. En este grupo de compuestos tienen R_1 y R_2 los significados indicados bajo la fórmula I, significan, sin embargo, preferentemente metilo o etilo, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente, morfolino o alquilenimino con 5 a 6 miembros de anillo, tal como l-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 éster reactivo de un compuesto de fórmula general II, comprendido bajo la fórmula general I,

5.



10.

15.

donde R_3 y R_4 tienen los significados indicados bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III, $\text{H}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ (III), donde R_1 y R_2 tienen los sig-

20.

nificados indicados bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos, o en caso deseado, un derivado de triazol de fórmula general I, obtenido se transforma en una sal de adición de un ácido inorgánica u orgánica.

25.

Como ésteres reactivos de los compuestos de fórmula general II son adecuados, por ejemplo, sus ésteres de ácido sulfónico, ante todo, sus ésteres de ácido alcano inferior-sulfónico, tal como el éster del ácido metanosulfónico y el éster del ácido arensulfónico, así como los ésteres del ácido o- y p-toluenosulfónico, los ésteres del ácido o- ó p-nitro-bencenosulfónico o los ésteres del ácido o- ó p-clorobencenosulfónico. Entran además en consideración, como ésteres reac-

30.

- tivos de los compuestos de fórmula general II, sus ésteres de hidrácido halogenado, especialmente cloruros y bromuros, así como los ioduros obtenidos de éstos *in situ*. Las reacciones con los compuestos de fórmula general III se efectúan, preferentemente, en presencia de un aceptor de ácido. Como tal se puede emplear un exceso del compuesto de fórmula general III o, por ejemplo, también una base orgánica terciaria, tal como etil-diisopropilamina o colidina, o un compuesto básico inorgánico, tal como, por ejemplo, carbonato potásico.
5. Como medio de reacción se puede emplear, por ejemplo, un disolvente inerte, en caso dado, conteniendo agua, por ejemplo, un disolvente inerte, en caso dado, conteniendo agua, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol, una cetona, tal como acetona o metiletilcetona, además, por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida o sulfóxido dimetílico, o también un exceso de un compuesto de fórmula general III, como tal o como solución acuosa u orgánica.
10. 15.

20. Si como componente de reacción se emplea, en lugar del compuesto de fórmula general III, un derivado de metal alcalino del mismo, por ejemplo, un derivado de sodio, de litio o de potasio, entonces se emplean como disolventes, preferentemente, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno o xileno, líquidos éterosos, tal como 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano o dioxano, amidas de ácido, tal como dimetilformamida o triamida del ácido N,N,N',N'',N'''-hexametilfosfórico, o sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico. La formación de los derivados de metal alcalino de tales compuestos de fórmula general III, donde R₃ es distinto a hidrógeno, se efectúa, preferentemente *in situ*, por ejemplo, por adición de como mi-
25. 30.

nimo la cantidad equimolar de hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, amida de metal alcalino, tal como amida de sodio o de litio, o un compuesto organometálico alcalino, tal como fenil- o butillitio. Las temperaturas de reacción se encuentran, preferentemente, entre 0° y 120°C o bien la temperatura de ebullición del medio de reacción empleado.

5.

Los compuestos de fórmula general II se pueden obtener por solvolisis del correspondiente compuesto acilo y transformar según métodos conocidos en los ésteres reactivos.

10.

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

15.

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

20.

los racematos como también los antipodas aislados, o al presentarse diastereomería, bien las mezclas de racemato o determinados racematos o, asimismo, los antipodas aislados. También estos productos de partida se pueden emplear, en caso

25.

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.

30.

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 com-

- prendidos por la presente invención. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de fórmula general I se pueden transformar en forma en si 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. 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.

- 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.

- Los nuevos compuestos se pueden obtener, según la

- selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos, o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos). Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) se pueden separar a base de las diferencias físico-químicas de los componentes en forma conocida en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- 5.
10. Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por redristalización 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. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-*o*-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.
- 15.
20. 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, preferente-
- 25.
- 30.

mente, 0,5-50 mg de una sustancia activa según la presente invención.

- Las formas de unidades de dosificación para la aplicación peroral contienen como compuesto activo, preferentemente, entre 0,5-50 % de un compuesto de fórmula general I o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo. Para su obtención se combina la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, además, polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado, bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, formándose tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones azucaradas concentradas que, por ejemplo, pueden contener además goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que esté disuelta en 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 sustancia activa.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Como ulteriores formas de unidades de dosificación oral son adecuadas las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas cerradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina. Las cápsulas duras contienen la sustancia activa, preferentemente como granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maíz y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores, tales como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) ó ácido ascórbico. En las cápsulas blandas esta-
- 25.
- 30.

rá la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose haber agregado asimismo estabilizadores.

5. Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de una sustancia 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 alcoholes 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.
- 15.

20. 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.

25. Las instrucciones a continuación explican con más detalle la obtención de tabletas, grageas, supositorios y ampollas:
30. a) 50,0 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.
- 5.
- b) 2,50 g de N,N-dimetil-1- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil]-5- $\sqrt{}$ [(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se mezclan bien con 16 g de fécula de maíz y 6 g de dióxido de silicio altamente disperso. La mezcla se humedece con una 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 arábica, 0,15 g de colorante, 2 g de dióxido de silicio altamente disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azúcar y se seca. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 162,5 mg y contienen, cada una, 2,5 mg de sustancia activa.
- 10.
- 15.
- 20.
- c) 10,0 g de 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-(morfolinometil)-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.
- 25.
- d) Una solución de 5,0 g de dihidrocloruro de 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-3,5-bis- $\sqrt{}$ [(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,
- 30.

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 %.

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

Ejemplo 1

10. A una solución de 2,0 g (0,005 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-metanol en bruto en 66 cc de cloruro metilénico seco y 1,33 cc de trietilamina se gotea a 0°, bajo agitación, una solución de 0,78 cc (0,01 mol) de cloruro de ácido metanosulfónico en 8 cc de cloruro metilénico seco y se agita a continuación, sin ulterior enfriamiento, durante una hora. La mezcla de reacción se mezcla con agua de hielo y 120 cc de cloruro metilénico, la fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava dos veces con solución de bicarbonato potásico enfriado con hielo y dos veces con solución saturada de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente en vacío queda el éster del ácido metanosulfónico en bruto del producto de partida.
- 15.
- 20.

25. El éster del ácido metanosulfónico en bruto, arriba obtenido, se disuelve en una mezcla de 4,6 cc (0,03 moles) de solución etanólica al 30 % de dimetilamina y 60 cc de metanol y se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se evapora la mezcla de reacción en vacío hasta sequedad, al residuo se le agrega agua de hielo y tanta solución saturada de carbonato sódico hasta alcanzar el pH 10 y
- 30.

5. se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava una vez con agua y, a continuación, se extrae tres veces con solución 2-n de ácido clorhídrico. Los extractos acuosos, ácido clorhídricos, se mezclan con carbonato sódico hasta alcanzar el pH 10 y después se extrae dos veces con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo reunidas se lavan dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Al filtrado se agrega tanta solución etérica de hidrógeno clorado hasta alcanzar el pH 3. El producto que se precipita en forma cristalina se separa por succión y se lava a fondo con acetato de etilo y éter. Después de secar en vacío se obtiene el dihidrocloruro de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-3,5-bis-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol del p.f. 90° (bajo descomposición lenta).
- 10.
- 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 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
25. el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 132-134°.
30. 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°.
5. c) 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 1a) y b)] y 20,5 cc de solución etanólica al 33 % de dimetilamina en 480 cc de metanol se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se evapora la solución de reacción en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo amorfo se disuelve en 150 cc de éter. Al reposar cristaliza el producto de reacción. Este se separa por succión y se lava con éter. Después de secar se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo del p.f. 118-121°.
10. d) Una solución de 16,0 g (0,040 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo [véase ejemplo 2] en 320 cc de tetrahidrofurano y 320 cc de metanol se mezcla a temperatura ambiente bajo agitación, en porciones, con 9,1 g (0,24 moles) de borohidruro sódico. La temperatura de la solución de reacción sube
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- así a 40°. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante una hora a 50°, se mezcla entonces con 100 cc de agua de hielo y, en vacío, se evapora la cantidad principal del tetrahydrofurano y del metanol. El residuo acuoso se extrae
5. dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava una vez con lejía sódica 1-n y entonces se extrae tres veces con solución 2-n de ácido clorhídrico. Los extractos acuosos, ácido clorhídricos, se mezclan con carbonato sódico hasta alcanzar el pH 10. La base precipitada se disuelve en acetato de
10. etilo, la solución 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 se frota con éter y hexano, con lo que se precipita en forma cristalina el producto de reacción. Después de separar por succión y secar en vacío se obtiene el 1- $\sqrt{2}$ -(α -hidroxibencil)-4-clorofenil]-5- $\sqrt{}$ [(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-metanol del p.f. 121-123°.
15. e) A la solución de 11,18 g (0,030 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -(α -hidroxibencil)-4-clorofenil]-5- $\sqrt{}$ [(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-metanol en 80 cc de cloruro metilénico y 10 cc de piridina se gotea a 0°, en el plazo de 10 minutos, una solución de 3,0 cc (0,0318 moles) de anhídrido acético en 5 cc de cloruro metilénico y, a continuación, se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después se agregan nuevamente 1,1 cc
20. (0,012 moles) de anhídrido acético y se agita aún durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el residuo se evapora aún dos veces con tolueno hasta sequedad. El residuo amorfo se disuelve en acetato de
25. etilo y la fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar so-
- 30.

- bre sulfato sódico y evaporar en vacío se obtiene el $\overline{1-2}$ - $(\alpha$ -hidroxibencil)-4-clorofenil- $\overline{5-}$ [(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il- $\overline{7}$ -metil- $\overline{7}$ -acetato, que se emplea directamente en la etapa siguiente. Para su caracterización se disuelve una muestra del producto en bruto en acetona y se mezcla con una solución saturada de ácido oxálico en acetona hasta alcanzar el pH 3. El oxalato cristalizado se separa por succión y en recristaliza en acetona caliente. Después de secar funde el oxalato a 185-186° bajo descomposición.
5. .
10. f) El $\overline{1-2}$ - $(\alpha$ -hidroxibencil)-4-clorofenil- $\overline{5-}$ [(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il- $\overline{7}$ -metil- $\overline{7}$ -acetato en bruto, obtenido (unos 0,028 moles) se disuelve en 1500 cc de acetona y la solución se mezcla gota a gota, a temperatura ambiente, bajo agitación, en el plazo de 30 minutos con 7,20 cc (correspondientes a 0,019 moles de trióxido de cromo) de solución de oxidación según Jones, que se prepara por disolución de 66,8 g de trióxido de cromo en 57,5 cc de ácido sulfúrico concentrado completado con agua a 250 cc. El color de la mezcla de reacción cambia de inicialmente amarillo, a través de marrón rojizo, a verde oscuro intenso. Terminado el goteado se agita la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente, y, seguidamente, se evapora en vacío a 30° a la mitad de su volumen. Se agrega hielo y solución saturada de bicarbonato potásico hasta alcanzar el pH 8 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se extraen tres veces con solución 2-n de ácido clorhídrico. Los extractos acuosos, ácido clorhídricos, se mezclan con hielo y tanto bicarbonato potásico hasta alcanzar el pH 8. La base precipitada se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca so-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

bre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-1-(dimetilamino)-metilacetato en bruto como aceite ligeramente amarillo.

5. Una muestra del producto en bruto se disuelve en éter y se mezcla con solución etérea de hidrógeno clorado hasta alcanzar el pH 3. El hidrocloruro precipitado en forma cristalina se separa por succión y presenta después de secar un p.f. de 166-170°.

10. g) Una solución de 8,26 g (0,020 moles) de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-1-(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-metilacetato en bruto (véase ejemplo 20) en 250 cc de metanol y 115 cc de agua se mezcla a temperatura ambiente, bajo agitación, con 60 cc de lejía sódica 1-n (0,060 moles). La temperatura de la solución de reacción sube a 33°. La mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente y, a continuación,

15. se evapora en vacío. Al residuo se agrega agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se extraen tres veces con solución 2-n de ácido clorhídrico. Los extractos acuosos, ácidos clorhídricos, se mezclan con hielo y con tanto carbonato sódico hasta alcanzar el pH 10. La base precipitada se recoge en 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. Se obtiene el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-1-(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-metanol en bruto como espuma rígida.

20. Una muestra del producto en bruto se disuelve en éter y se mezcla con solución etérea de hidrógeno clorado hasta alcanzar el pH 3. El hidrocloruro que se obtiene en forma cristalina se separa por succión y funde, después de secar,

30.

a 198-200° bajo descomposición.

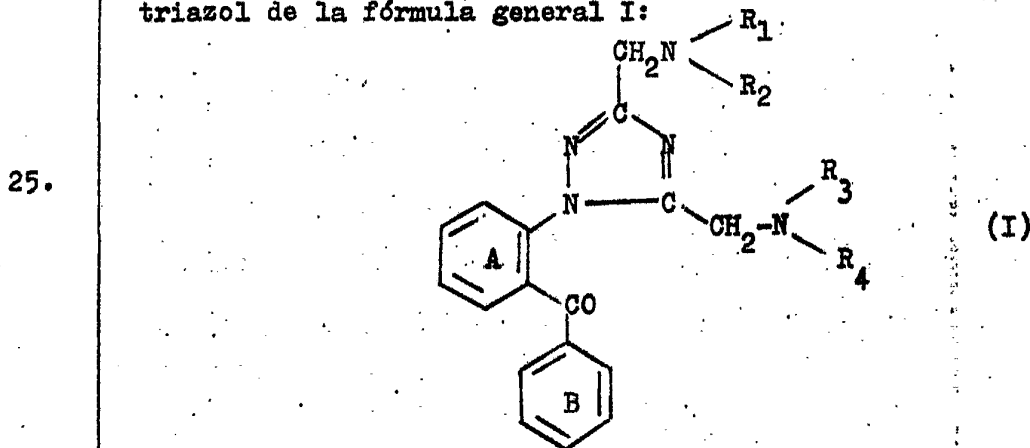
- En forma análoga se obtienen el dihidrocloruro de 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-3,5-bis- $\sqrt{\sqrt{\text{(dimetilamino)metil}}}$ -1H-1,2,4-triazol, del p.f. 100-105° bajo descomposición;
5. el 1- $\sqrt{2}$ -(o-fluorbenzoil)-4-clorofenil-3,5-bis- $\sqrt{\sqrt{\text{(dimetilamino)metil}}}$ -1H-1,2,4-triazol y su dihidrocloruro;
- el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-3-(piperidinometil)-5- $\sqrt{\sqrt{\text{(dimetilamino)metil}}}$ -1H-1,2,4-triazol y su dihidrocloruro;
- el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-3- $\sqrt{\sqrt{\text{(1-pirrolidinil)metil}}}$ -5- $\sqrt{\sqrt{\text{(dimetilamino)metil}}}$ -1H-1,2,4-triazol y su dihidrocloruro;
10. el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-3-(morfolinometil)-5- $\sqrt{\sqrt{\text{(dimetilamino)metil}}}$ -1H-1,2,4-triazol y su dihidrocloruro;
- el 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-3- $\sqrt{\sqrt{\text{(4-metil-1-piperacil)metil}}}$ -5- $\sqrt{\sqrt{\text{(dimetilamino)metil}}}$ -1H-1,2,4-triazol y su trihidrocloruro.

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 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

20.

REIVINDICACIONES

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

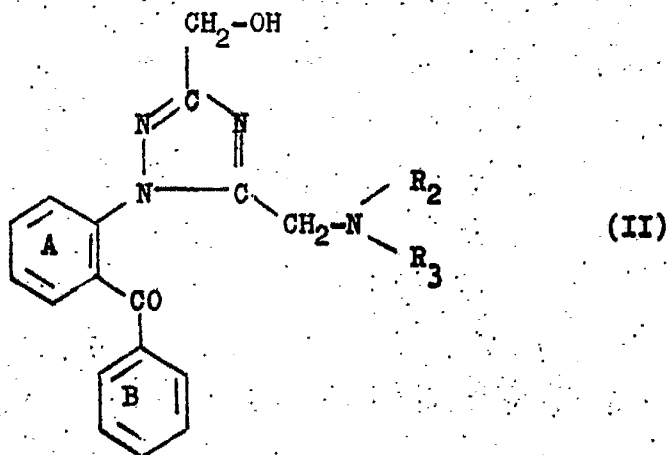


30.

5. donde R_1 y R_2 , independientes entre si significa 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 β ó γ 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 ó 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 éster reactivo de un compuesto de fórmula general II comprendido bajo la fórmula general I,

10.

15.



20.

25.

donde R_3 y R_4 tienen los significados indicados bajo la fórmula I y los anillos A y B pueden estar sustituidos como allí indicado, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III:

30.



5. donde R_1 y R_2 tienen los significados indicados bajo la fórmula general II, o con un derivado de metal alcalino de un compuesto de éstos, y, en caso dado, un derivado de triazol de fórmula general I, obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

10. 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.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, donde

20. 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

25. 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

30. hasta el número atómico 35, especialmente por flúor o cloro

en la posición orto, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos 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 prepara el 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-3,5-bis-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

15. 6.- Procedimiento para la obtención de derivados de triazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Madrid,

- 6 DIC 1976 -
CIBA-GEIGY A.G.-

L. GÓMEZ AGUDO Y WUNDER
Firmados L. Góme Agudo