

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|      |                         |          |
|------|-------------------------|----------|
| ⑩ ES | ⑪ NUMERO                | ⑩ A2     |
|      | ⑫                       |          |
|      | ⑬ FECHA DE PRESENTACION |          |
|      |                         | 10-12-76 |

### CERTIFICADO DE ADICION

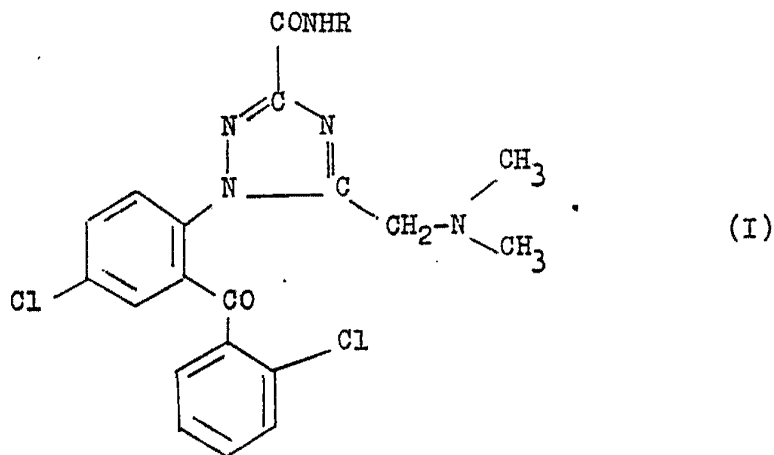
|  |                               |                                 |
|--|-------------------------------|---------------------------------|
| ⑭ PRIORIDADES:   |                               |                                 |
| ⑮ NUMERO   | ⑯ FECHA                       | ⑰ PAIS                          |
| 16147/75   | 12 Diciembre de 1975          | Suiza.-                         |
| ⑱ FECHA DE PUBLICIDAD  | ⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL | ⑳ PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA |
|  | C07D   A61K                   |                                 |
| ㉔ TITULO DE LA INVENCIÓN   |                               |                                 |
| Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal mím.<br>454006 presentada el 6 Diciembre de 1976 por: PROCEDIMIENTO PARA<br>LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TRIAZOL.- |                               |                                 |
| ㉕ SOLICITANTE (S)  |                               |                                 |
| Siba-Geigy A.G.-   |                               |                                 |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE  |                               |                                 |
| Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.-  |                               |                                 |
| ㉖ INVENTOR (ES)  |                               |                                 |
| Dr. Roland Heckendorn, René Meier.-  |                               |                                 |
| ㉗ TITULAR (ES)   |                               |                                 |
|  |                               |                                 |
| ㉘ REPRESENTANTE  |                               |                                 |
| Don Jaime Gómez-Acebo y Modet.-  |                               |                                 |

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

5.

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

10.



15.

donde R significa alquilo sin ramificar con 2 ó 3 átomos de carbono.

20.

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

En los derivados de triazol de fórmula general I R es estilo o propilo.

25.

Los derivados de triazol de fórmula 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 elec-

30.

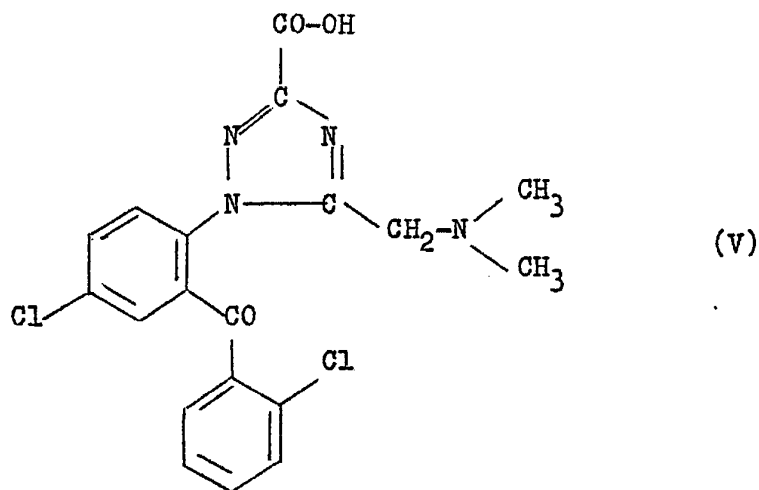
5. troschock después de la administración de dosis orales de, en cada caso, aproximadamente 1 mg/kg, de 1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5- $\overline{7}$ -(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida o N-etil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5- $\overline{7}$ -(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Además, los derivados de triazol de fórmula general I y sus sales de adición de ácido presentan una eficacia moderada, amortiguadora del sistema central. Estas, así como también las propiedades atácticas son sin embargo reducidas en proporción a la fuerte eficacia anticonvulsiva y ansiolítica. Las calidades de eficacia mencionadas y aquellas que se determinan por ensayos standard seleccionados  $\overline{7}$ véase W. Theobald y H.A. Kunz, *Arzneimittelforsch.* 13, 122 (1963) así como W. Theobald et al., *Arzneimittelforsch.* 17, 561 (1967) $\overline{7}$  caracterizan los derivados de triazol de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y orgánicos como sustancias activas anticonvulsivas y psicosedantes (tranquilizadores) que se pueden emplear como máximo con reducido efecto sedante por ejemplo, para el tratamiento de la epilepsia así como estados de tensión y excitación.
- 10.
- 15.
- 20.

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

25.

Los nuevos derivados de triazol de fórmula I y sus sales de adición de ácido se obtienen, según la presente invención, si el ácido carboxílico de fórmula V

5.



10.

o un derivado funcional reactivo del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VI:



15.

donde R tiene el significado indicado bajo la fórmula I, o con un derivado funcional reactivo de un compuesto de estos, y, en caso de ser un derivado de triazol de fórmula I obtenido según el procedimiento indicado se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20.

Para la realización del procedimiento se hace reaccionar, por ejemplo, un ácido carboxílico de fórmula V con un compuesto de fórmula general VI 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 V se puede hacer reaccionar con un etil- o propil-isocianato o -isotiocianato, como derivado funcional reactivo de un compuesto de fórmula VI, y calentar directamente el producto de reacción hasta que termine el desarrollo de dióxido de carbono o de oxisulfuro de carbono.

30.

Como derivados funcionales reactivos de ácidos car-

- boxílicos de fórmula V 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 ulterior reacción con los compuestos de fórmula VI del ácido carboxílico libre 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 VI, 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 reacción, o de un exceso correspondiente del compuesto de fórmula VI 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 V, especialmente, los anhídridos mixtos de los ácidos carboxílicos de fórmula V, 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 clorofórmico, preferentemente cloroformiato de alquilo inferior, con los compuestos de fórmula VI.

- Como ulteriores derivados funcionales reactivos de los ácidos carboxílicos de fórmula V entran en consideración,

5. por ejemplo, los ésteres reactivos, tales como los ésteres de p-nitrofenilo y cianmetilo, que se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula VI en disolventes orgánicos inertes, en caso dado bajo calentamiento. Bajo las mismas condiciones se hacen reaccionar las 1-imidazolidas de los ácidos carboxílicos de fórmula V con los compuestos de fórmula VI.

10. El ácido carboxílico de fórmula V y su éster de etilo se pueden obtener por ejemplo, del ácido 6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carboxílico, descrito en la publicación alemana DOS 2.159.527, o bien de su éster de etilo descrito en las publicaciones alemanas DOS 2.234.652 y 2.304.307 mediante tratamiento con formaldehído y ácido fórmico análogo al procedimiento b) ó del ácido 1-(2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil)-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-2-carboxílico o bien de su éster de etilo, que asimismo se describen en las publicaciones antes mencionadas, por reacción con dimetilamina, por ejemplo, en presencia de poco ioduro sódico, análogo al procedimiento a). Otros ésteres de alquilo inferior, tal como el éster de metilo y ulteriores derivados funcionales reactivos se pueden obtener, por ejemplo, del ácido carboxílico libre según procedimiento en si conocido.

15. Como derivados funcionales reactivos de los compuestos de fórmula VI ya se mencionaron los etil- y propil-isocianatos e -isotiocianatos. Las reacciones de los mismos con el ácido carboxílico de fórmula V 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 ulteriores derivados funcionales reactivos de los compuestos de fórmula VI 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 del ácido carboxílico de fórmula V 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 alcoholes inferiores, se pueden liberar las carboxamidas deseadas.

La presente invención se refiere también a aquellas modificaciones del procedimiento mencionado y a sus etapas previas, donde el 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, también 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. 15.

- 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
20. 25. 30.

benzónico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico.

5. 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.

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

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

20.

25.

30.

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.

5.

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,

10.

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 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 sustancia activa.

15.

20.

25.

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 las sustancias activas, preferentemente como granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maíz y/o

30.

5. lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores, tales como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas estará la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos, pudiéndose haber agregado asimismo estabilizadores.
10. 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 alcanoles superiores. Asimismo son adecuadas las cápsulas rectales de gelatina que se componen
15. 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.
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 N-propil-1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\sqrt{7}$ -5-(dimetilaminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se mezclan con 500 g de lactosa y 292 g de fécula de patata, la mezcla se

5. 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 105,0 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.
10. b) 2,50 g de N-etil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -5- $\overline{[}$ (Dimetilamino)-metil $\overline{7}$ -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.
15. c) 10,0 g de N-propil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -5- $\overline{[}$ (dimetilamino)-metil $\overline{7}$ -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
- 20.
- 25.
- 30.

sustancia activa.

5. d) Una solución de 2,0 g de hidrocloruro de N-etil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -5- $\overline{[($ dimetilamino)-metil $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en un litro de agua se llena en 1000 ampollas y se esterilizan. Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa como solución al 0,2 %.

10. 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

15. Una mezcla de 4,37 g (0,01 mol) de N-etil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en bruto y 0,15 g de ioduro sódico en 80 cc de metanol se mezcla con 4,0 cc de solución etanólica al 33 % de dimetilamina y bajo agitación se hierve durante 4 horas bajo reflujo. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío. Al residuo se le agrega agua y solución saturada de carbonato sódico hasta alcan-
20. zar el pH de 10, y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y después se evapora en vacío. El residuo se recrystaliza en isopropanol y después de secar en vacío se obtiene la N-etil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -5- $\overline{[($ dimetilamino)-metil $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 131 - 133°.
- 25.

30. En forma análoga se obtiene de 4,51 g de N-propil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en bruto la N-propil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -5- $\overline{[($ dimetilamino)-metil $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazol-3-carboa-

mida del p.f. 110 - 113° (en éter).

El producto de partida se prepara como sigue:

5. 8,95 g (0,02 moles) de ácido 1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (contiene una molécula de cristal-metanol; véase publicación alemana DOS 2.159.527, pág. 32) se recubren con 40 cc de cloruro oxalílico y se hierve durante una hora bajo reflujo. La solución amarilla, clara, se evapora a 40° en vacío y el residuo se mezcla, para la eliminación total del cloruro oxalílico, con 100 cc de tolueno y nuevamente se evapora a 40° en vacío.
- 10.

15. El cloruro 1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto obtenido se disuelve en 80 cc de dioxano y a temperatura ambiente se mezcla gota a gota en el transcurso de 30 minutos con una solución de 1,98 g (0,044 moles) de etilamina en 30 cc de dioxano. Se precipita así lentamente el hidrocloreto de la etilamina. La mezcla de reacción se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se mezcla con agua de hielo y éter, la fase orgánica se separa y se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 1-n frío, con lejía sódica 0,1-n fría y con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar y evaporar en vacío se obtiene la N-etil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en bruto.
- 20.

25. En forma análoga se obtiene de 8,95 g de ácido 1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (contiene una molécula de cristal-metanol) vía el cloruro del ácido empleando 2,60 g de n-propilamina la N-propil-1- $\overline{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en bruto.

Ejemplo 2

5. A la solución de 11,5 g (0,03 moles) de N-etil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carboxamida en 39 cc de ácido fórmico industrial al 85 % se agregan 23 cc de solución acuosa al 36 % de formaldehído y la mezcla se calienta bajo agitación durante 4 horas a 100°. Seguidamente se vierte la solución de reacción sobre agua de hielo y las partes neutras indeseadas se extraen con éter. A la fase acuosa ácida se agrega solución concentrada de hidróxido sódico hasta un pH de 11. El producto en bruto precipitado se recoge en éter. Los extractos orgánicos se lavan 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 isopropanol y después de secar en vacío se obtiene la
- 10.
15. N-etil-1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 131 - 133°.

- En forma análoga se obtiene de 11,9 g de N-propil-6-(o-clorofenil)-8-cloro-4H-s-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carboxamida la N-propil-1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1-h-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 110 - 113° (en éter).
- 20.

Ejemplo 3

25. 35,0 g (0,0835 moles) de ácido 1-[2-(o-clorobenzoil)-4-clorofenil]-5-[(dimetilamino)-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico se hierven en 175 cc de cloruro tionílico durante 90 minutos bajo reflujo. La solución clara se evapora a 40° en vacío y el residuo, para la eliminación total del cloruro tionílico, se disuelve de nuevo en 100 cc de tolueno absoluto y se vuelve a evaporar. El hidrocloreto del cloruro de ácido en bruto obtenido se disuelve en 350 cc de dioxano y a temperatura ambiente
- 30.

- se mezcla bajo agitación con 56,7 cc (0,417 moles) de solución etanólica al 33 % de etilamina y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Después se evapora la mezcla de reacción en vacío hasta sequedad. Al residuo se le agrega agua de hielo y lejía sódica 2-n hasta alcanzar un pH de 11. El producto en bruto precipitado se recoge en cloruro metilénico. Los extractos orgánicos separados se lavan 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 sólido se recrystaliza en 500 cc de isopropanol. Después de secar en vacío funde la N-etil-1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5- $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida obtenida a 131-133°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

- Una suspensión de 45,0 g (0,11 moles) de ácido 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5-(clorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (véase la publicación alemana DOS 2.159.527, pág. 32) y 0,5 g (0,0033 moles) de ioduro sódico en 250 cc de metanol se mezcla con 310 cc (0,226 moles) de una solución etanólica al 33 % de dimetilamina y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción clara se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 200 cc de agua y lentamente se agrega solución de ácido clorhídrico 2-n hasta alcanzar el pH de 5. Después de reposar durante 16 horas a 0 - 5 ° se separa por filtración el aminoácido precipitado y se lava bien con agua y después con éter. Después de secar se obtiene el ácido 1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5- $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)-etil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico del p.f. 222-225° bajo descomposición.

- En forma análoga se obtiene la N-propil-1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5- $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida del p.f. 110 - 113° (en éter).

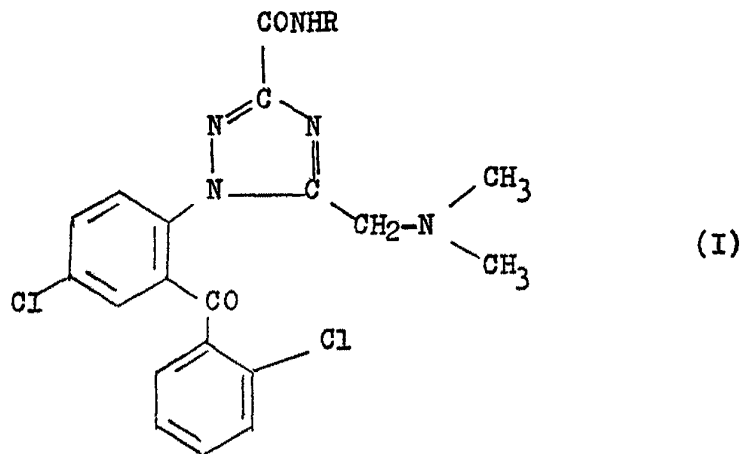
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5.

REIVINDICACIONES

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 454006 presentada el 6 Diciembre 1.976 por procedimiento para la obtención de derivados de triazol, caracterizado porque para la preparación de derivados de triazol de fórmula I:

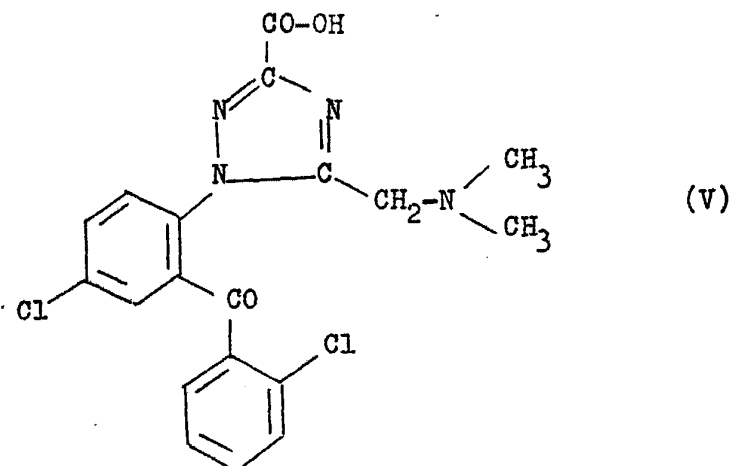
10.



20.

donde R significa alquilo sin ramificar con 2 ó 3 átomos de carbono y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos el ácido carboxílico de fórmula V:

25.



30.

o un derivado funcional reactivo del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VI:



5. donde R tiene 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 I obtenido según el procedimiento indicado se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.
10. 2.- Mejoras 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.
15. 3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la N-etil-1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5- $\sqrt{[(\text{dimetilamino})\text{-metil}]}$ -1H-1,2,4-triazol-3-carboxilamida, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
20. 4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la N-propil-1- $\sqrt{2}$ -(o-clorobenzoil)-4-clorofenil-5- $\sqrt{[(\text{dimetilamino})\text{-metil}]}$ -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
25. 5.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 454006 presentada el 6 Diciembre 1976 por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TRIAZOL, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

30.

Madrid, 16 MAR. 1977

CIBA-GEIGY A.G.-