



ESPAÑA

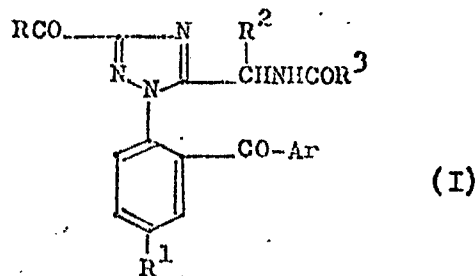
23 FEB. 1978
CONCEDIDA

10 ES	11 NUMERO 459.484	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 3-6-1977	

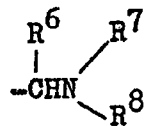
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO 65869/76	52 FECHA 4-6-76	53 PAIS Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TRIAZOLILFENIL-CETONA"		
71 SOLICITANTE (S) SHIONOGI & CO., LTD. (SB.r1 249/BB 27617)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES) Kentaro HIRAI e Hirohiko SUGIMOTO		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-66.168)		

1 La presente invención se refiere a derivados de triazolilfenil-cetona de la fórmula:



10 (donde R representa alcoxi inferior o el grupo R^4-N-R^5 ; cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno, alcoholo inferior, o bien R^4-N-R^5 representa un anillo heterocíclico seleccionado de entre pirrolidino, piperidino y morfolino; R^1 representa halógeno o nitro; R^2 representa hidrógeno o alcoholo inferior; R^3 representa alcoholo inferior, fenilo, o el grupo



15 grupo $-CHN$; R^6 representa hidrógeno, alcoholo inferior, o bencilo; cada uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno, alcoholo inferior, o bien R^7-N-R^8 representa un anillo heterocíclico seleccionado de entre pirrolidino, piperidino y morfolino; y Ar representa fenilo, o-halogenofenilo, ó 2-piridilo) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que son útiles como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, relajantes musculares, o sus inter-

20

25 medios sintéticos.

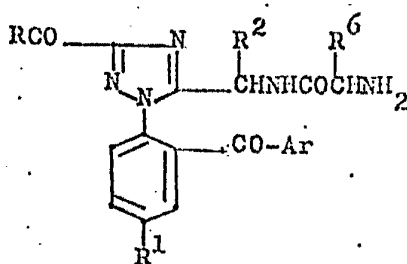
La definición del sustituyente utilizado en la invención puede completarse como sigue: El alcoxi inferior comprende metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi y butoxi; el

30

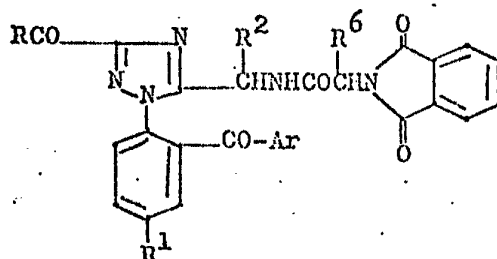
1 alcoholo inferior comprende metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo y pentilo; el halógeno comprende cloro, bromo, flúor y yodo.

5 Las sales de adición de ácido significan sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y comprenden ilustrativamente sales de ácidos inorgánicos (p.ej. ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tiociánico) y sales de ácidos orgánicos (p.ej. ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico).

10 Los derivados de triazolil-cetona (I) comprenden principalmente un compuesto de la fórmula:

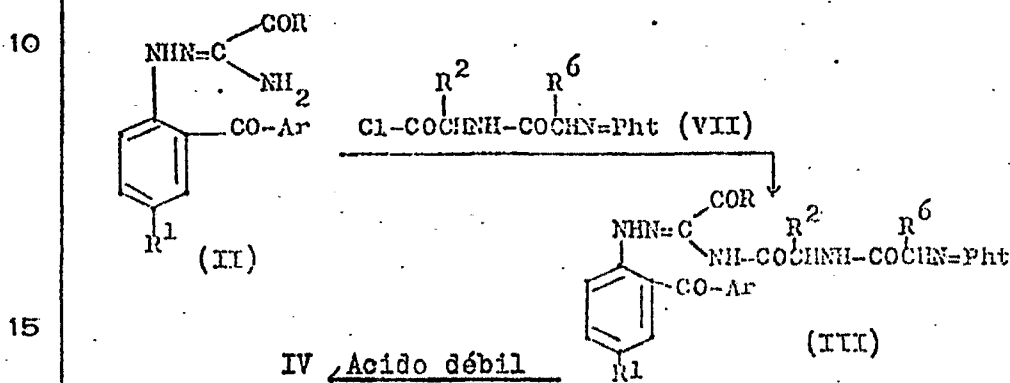


20 (donde cada uno de R, R¹, R², R⁶ y Ar es como se define arriba), que puede prepararse sometiendo un compuesto de la fórmula:



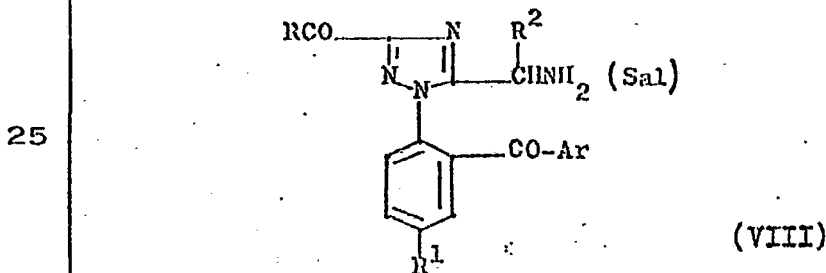
30

1 (donde cada uno de R, R¹, R², R⁶ y Ar es como se define
 arriba) a hidrazinólisis en un disolvente inerte. La hidra-
 zinólisis se efectúa tratando con hidrato de hidrazina en
 un disolvente inerte (p.ej. dimetilformamida, triamida hexa-
 5 metilfosfórica, piridina, benceno, metanol, etanol y sus
 mezclas) a la temperatura ambiente o bajo calentamiento. El
 compuesto de partida (IV) se obtiene a partir del compuesto
 (II) como sigue:



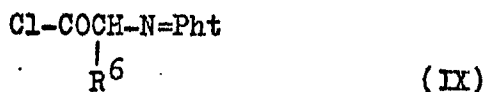
(donde Pht representa ftalilo; y cada uno de R, R¹, R², R⁶
 y Ar es como se define arriba).

20 El compuesto de partida (IV) se prepara también
 haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



30 (donde cada uno de R, R¹, R² y Ar es como se define arriba)

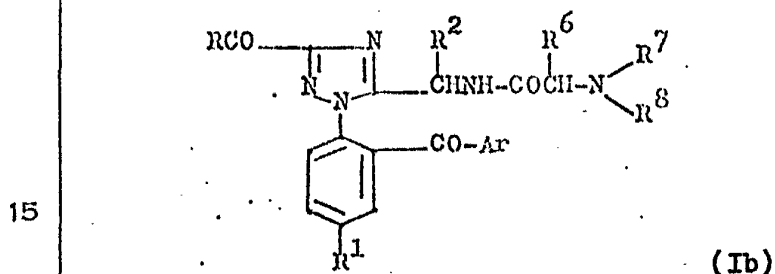
1 con un compuesto de la fórmula:



5

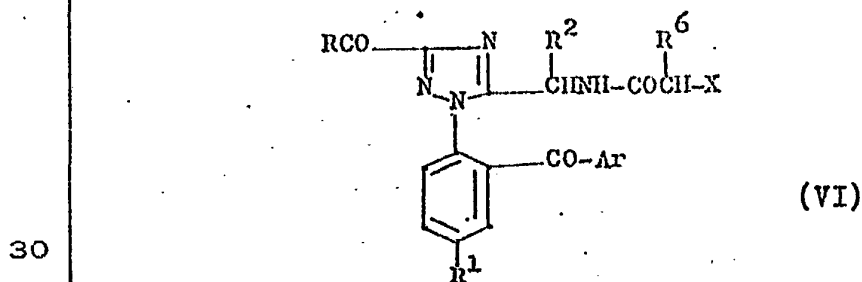
(donde R^6 y Pht son cada uno de ellos como se define arriba) en presencia de una base tal como carbonato alcalino o trietilamina.

10 Otro compuesto subgenérico de esta invención se representa por la fórmula:

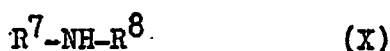


20 (donde R representa alcoxi inferior, dialcoholamino inferior, pirrolidino, piperidino, o morfolino; R^1 representa halógeno; R^2 representa hidrógeno o alcoholo inferior; R^6 representa hidrógeno, alcoholo inferior o bencilo; R^7 - N - R^8 representa amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, pirrolidino, piperidino o morfolino; y Ar representa fenilo, 6-halofenilo ó 2-piridilo), y el compuesto (Ib) se puede

25 preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



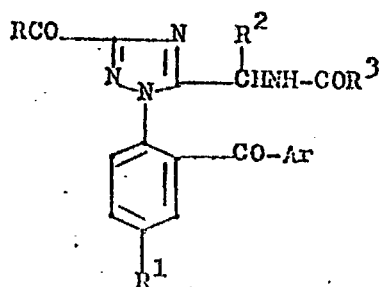
1 (donde cada uno de X representa halógeno; R, R¹, R², R⁶ y Ar es como se define arriba) con un compuesto de la fórmula:



5 (donde R⁷ y R⁸ son cada uno de ellos como se define arriba) en un disolvente inerte (p.ej. cloroformo, metanol, dimetilformamida, benceno, dioxano, piridina y sus mezclas). Esta reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o
10 bajo calentamiento. El compuesto de partida (VI) puede derivarse fácilmente del compuesto (VIII) por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de cloroacetilo.

Un compuesto subgenérico adicional de la presente invención se representa por la fórmula siguiente:

15



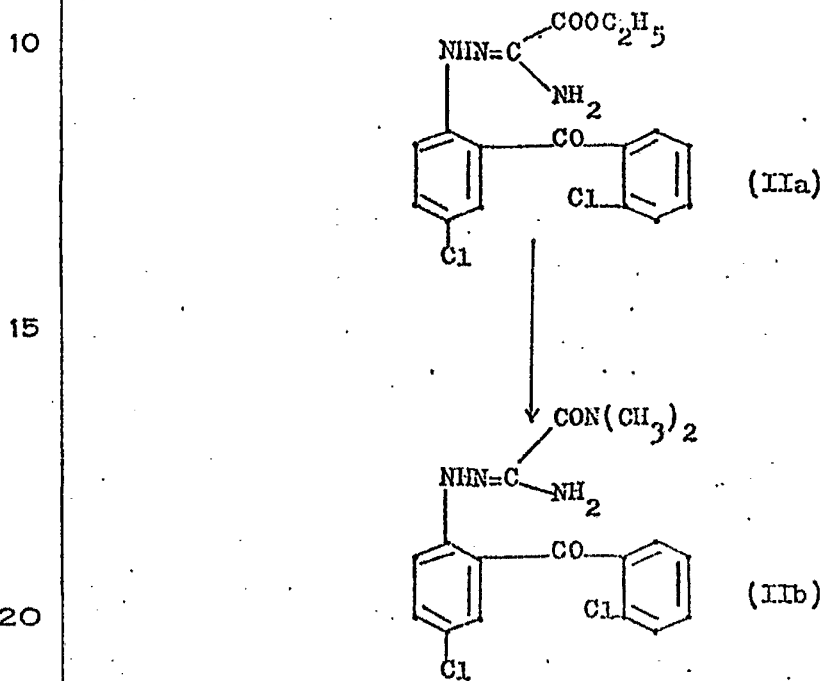
20

(Ic)

(donde R³ representa alcoholo inferior o fenilo; R, R¹, R² y Ar son cada uno de ellos como se define arriba), y el compuesto (Ic) se puede preparar tratando el compuesto (VIII)
25 con un agente de acilación correspondiente (p.ej. anhídrido de ácido, haluro de ácido) en presencia o ausencia de un disolvente inerte (p.ej. agua, metanol, etanol, dimetilformamida, cloroformo, éter, dioxano, cloruro de metileno o sus mezclas) a la temperatura ambiente o bajo calentamiento o
30

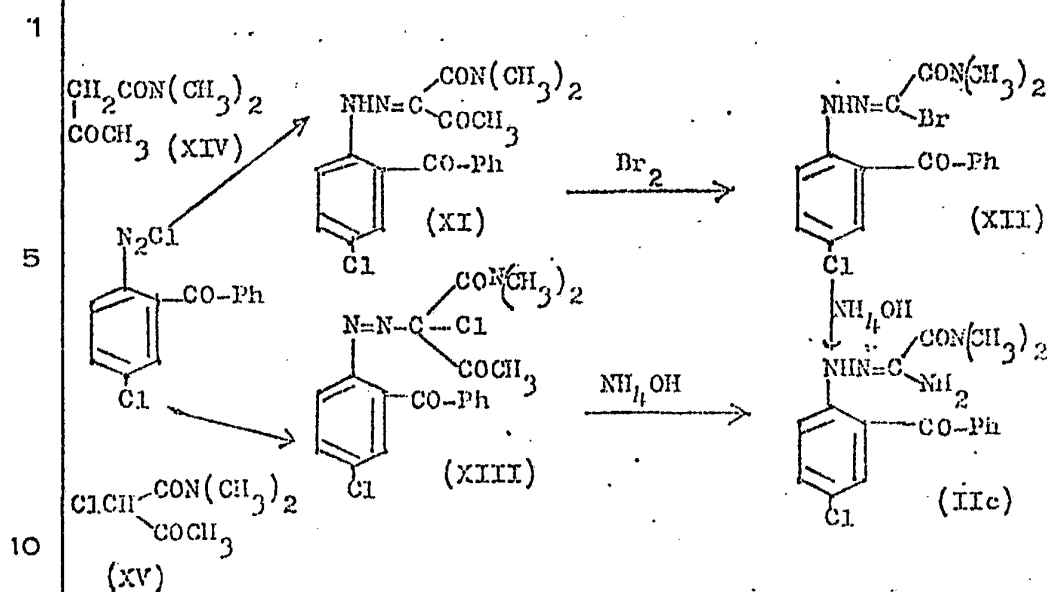
1 enfriamiento.

El compuesto original (II) puede prepararse por amonolisis, aminolisis o por intercambio de éster a partir de, por ejemplo, 1-[2-(2-clorobenzoil)-4-clorofenil]-2-
 5 (1-amino-1-etoxicarbonilmetileno)hidrazina (IIa) [Patente Japonesa Kokai 101396/1974]. Por ejemplo, IIa se hace reaccionar con dimetilamina para dar 1-[2-(2-clorobenzoil)-4-clorofenil]-2-(1-amino-1-dimetilcarbamoylmetileno)hidrazina (IIb):



25 Todavía, otro compuesto original (II), en particular 1-(2-benzoyl-4-clorofenil)-2-(1-amino-1-dimetilcarbamoylmetileno)hidrazina (IIc) se prepara como sigue:

30



Así, el compuesto (IIc) se prepara por reacción de una sal de diazonio de 2-amino-5-clorobenzofenona con el compuesto (XIV), bromación del compuesto resultante (XI) y tratamiento con amoníaco acuoso; o reacción de una sal de diazonio de 2-amino-5-clorobenzofenona con el compuesto (XV) y tratamiento del producto resultante (XIII) con amoníaco acuoso.

El compuesto objetivo (Ia) comprende ilustrativamente

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

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

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

5-cloro-2-[3-dimetilcarbamoil-5-(1-glicilaminoetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzofenona;

2',5-dicloro-2-(3-dimetilcarbamoil-5-L-leucilaminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzofenona; y

2',5-dicloro-2-(3-dimetilcarbamoil-5-L-fenilalanilaminome-

- 1 til-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzofenona;
el compuesto (Ib) comprende ilustrativamente
2',5-dicloro-2-(3-pirrolidinocarbonil-5-glicilaminometil-
1H-1,2,4-triazol-1-il)benzofenona;
- 5 2',5-dicloro-2-(3-morfolinocarbonil-5-glicilaminometil-1H-
1,2,4-triazol-1-il)benzofenona;
4-bromo-2-(2-picolil)-1-(3-pirrolidinocarbonil-5-glicilami-
nometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzofenona;
2',5-dicloro-2-(3-etoxicarbonil-5-glicilaminometil-1H-1,2,
10 4-triazol-1-il)benzofenona;
2',5-dicloro-2-[3-dimetilcarbamoil-5-(2-dimetilaminoacetil)
aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzofenona;
2',5-dicloro-2-[3-dimetilcarbamoil-5-(2-pirrolidinoacetil)
aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzofenona;
- 15 2',5-dicloro-2-[3-dimetilcarbamoil-5-(2-metilaminoacetil)-
aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzofenona; y
el compuesto (Ic) comprende
2',5-dicloro-2-(3-dimetilcarbamoil-5-acetamidometil-1H-1,2,
4-triazol-1-il)benzofenona;
- 20 2',5-dicloro-2-(3-dimetilcarbamoil-5-benzamidometil-1H-1,2,
4-triazol-1-il)benzofenona;
2',5-dicloro-2-(3-dimetilcarbamoil-5-isopropionamidometil-
1H-1,2,4-triazol-1-il)benzofenona.

25 Los derivados así obtenidos de triazolilfenil-ceto
na (I) o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables son útiles como ansiolíticos, sedantes, anticon-
vulsivos, hipnóticos, relajantes musculares o como sus in-
termedios de síntesis. Por ejemplo, el clorhidrato de 2',5-
dicloro-2-(3-dimetilcarbamoil-5-glicilaminometil-1H-1,2,4-tri-
30 azol-1-il)benzofenona presenta una dosis eficaz al 50% de

1 0,52 mg/kg (ratón, vía oral) en actividad anticonvulsiva
debida al pentilentetrazol; y una dosis letal al 50% mayor
de 1500 mg/kg (ratón, vía oral) en el ensayo de toxicidad
aguda. Otros compuestos (I) exhiben actividades farmacoló-
5 gicas similares.

Los derivados de triazolilfenil-cetona y sus sa-
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se
aplican por vía enteral o parenteral aislados o en combina-
ción con vehículos farmacéuticamente adecuados tales como
10 almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de patata, gela-
tina u otros vehículos sólidos y vehículos líquidos tales
como gelatina, agua, etanol o glicerina. La elección de los
vehículos viene determinada por la vía preferida de adminis-
tración, la solubilidad de la sustancia y la práctica far-
15 macéutica clásica. Ejemplos de preparaciones farmacéuticas
son tabletas, cápsulas, píldoras, suspensiones, jarabes,
polvos y soluciones. Estas composiciones pueden prepararse
de un modo convencional, y el compuesto activo (I) se admi-
nistra oralmente a los adultos humanos en cantidades del
20 orden de 0,2 mg a aproximadamente 80 mg por día.

Las realizaciones actualmente preferidas y prác-
ticas de la presente invención se muestran ilustrativamente
en los ejemplos que siguen.

25 Ejemplo 1

(1) En una suspensión de 1-[2-(2-clorobenzoil)-
4-clorofenil]-2-(1-amino-1-etoxicarbonilmetileno)hidrazina
(24,9 g) en metanol (300 ml), se introduce un exceso de di-
30 metilamina gaseosa a la temperatura ambiente, y la mezcla

1 de reacción se deja en reposo durante una noche. Después de
dejar que se evapore el disolvente a presión reducida, el
residuo se recrystaliza en etanol para dar 1-[2-(2-cloro-
benzoil)-4-clorofenil]-2-(1-amino-1-dimetilcarbamoilmetil-
5 len)hidrazina (21,3 g) en forma de cristales de color ana-
ranjado rojizo que funden a 150-151°C. El rendimiento es
85,5%.

(2) Una suspensión del producto arriba indicado
(5,7 g), cloruro de ftalilglicil-glicilo (4,62 g), dimetil-
10 formamida (10 ml), tetrahidrofurano (100 ml) y carbonato de
potasio (1,24 g) se agita a la temperatura ambiente duran-
te 4 horas y se deja en reposo durante una noche. La mezcla
de reacción se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso
y se evapora a presión reducida para eliminar el disolvente.
15 El residuo se agita con acetato de etilo. La capa de aceta-
to de etilo se lava con agua, se seca y se evapora a pre-
sión reducida para dar un material gelatinoso, que se mez-
cla con ácido acético sin purificación y se calienta a re-
flujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora a
20 presión reducida para eliminar el ácido acético, y el resi-
duo se agita con cloroformo. La capa de cloroformo se lava
con bicarbonato de sodio acuoso y agua por este orden, se
seca y se evapora para separar el cloroformo. El residuo
se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice,
25 la cual se eluye con acetato de etilo. El producto eluido
se evapora para dar 2',5-dicloro-2-[3-dimetilcarbamoil-5-
(2-ftalimido-acetil)aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il]ben-
zofenona (5,55 g), que se recrystaliza en etanol para dar
agujas incoloras que funden a aproximadamente 153°C.

30 (3) A una suspensión del producto anterior (4,42

1 g) en etanol (50 ml), se añade hidrato de hidrazina (0,983
ml), y la mezcla resultante se mantiene a reflujo durante
1 hora bajo calentamiento. Después de enfriar, se separa
5 por filtración la ftalil-hidrazida precipitada, y el filtra
do se evapora a presión reducida para eliminar el disolven
te. El residuo se extrae con cloroformo. La capa clorofór
mica se lava con bicarbonato de sodio acuoso y con agua por
este orden, se seca, y se evapora para eliminar el disolven
te. El residuo se somete a cromatografía en una columna de
10 gel de sílice, la cual se eluye con metanol. El producto
eluido se evapora para dar un producto bruto, que se trata
con ácido clorhídrico etanólico. El clorhidrato se recrís
taliza en etanol al 95% para dar clorhidrato de 2',5-dicloro-
15 2-(3-dimetilcarbamoil-5-glicilaminometil-1H-1,2,4-tria
zol-1-il)benzofenona dihidratado en forma de agujas incolo
ras que comienzan a fundir a aproximadamente 107°C pero que
no presentan un punto de fusión final evidente. El oxalato
presenta un p.f. de 180-182°C (descomp.).

20 Ejemplos 2-7

Utilizando el material de partida (II), se efectúan las reacciones como en el Ejemplo I, con lo que se obtiene el producto (Ia).

25

30

1
5
10
15
20
25
30

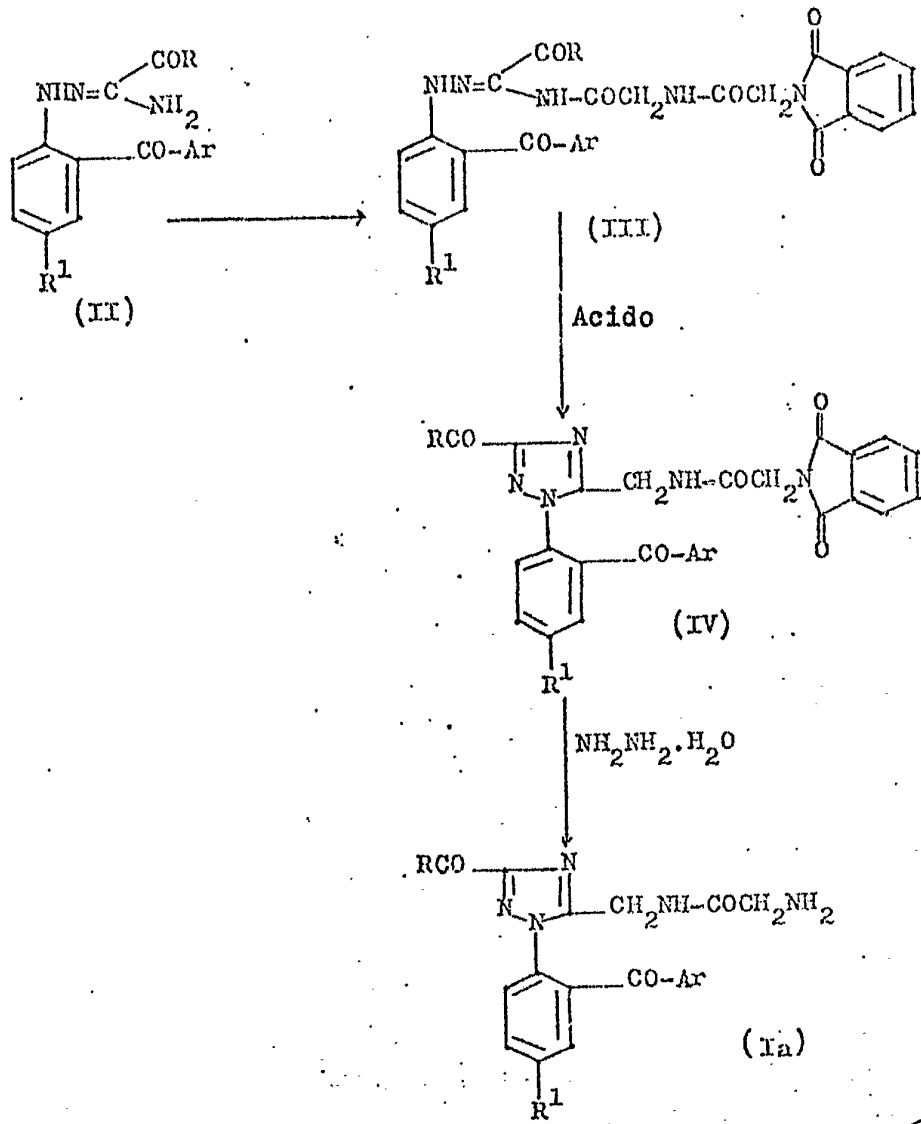







TABLA 1.

Ej. No	II				IV	Ia
	R	R ¹	Ar	p.f.(°C)	p.f.(°C)	p.f.(°C)
2		Cl	Ph	167-169	214-216	HCl, 247-250 (d)
3		Cl	o-F-Ph	151-153	224-226	HCl, 220-222 (d)
4		Cl	o-Cl-Ph	172-174	160-165	130-132
5		Cl	o-Cl-Ph	186-187	204-205 (d)	HCl, 150 (d) Oxalato, 153- 156(d)
6		Br	2-Py	212-213	252-254	166-168
7	Et-O-	Cl	o-Cl-Ph	120-124	194-195	HCl, 160(d) Oxalato, 202- 203(d)

Nota: las abreviaturas de la tabla tienen cada una el significado siguiente:

Me (grupo metilo), Et (grupo etilo), Ph (grupo fenilo), Py (grupo piridilo), d (se descompone).

Ejemplo 8

(1) Una solución de carbobenzoxi-L-alanina (4,48 g) en tetrahydrofurano (15 ml) se mezcla con pentacloruro de fósforo (4,58 g) para dar una solución de cloruro de carbobenzoxi-L-alanilo en tetrahydrofurano, la cual se añade a una solución de 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-2-(1-amino-1-dimetilcarbamoilmetilen)hidrazina (3,45 g) en tetrahydrofurano (70 ml) y dimetilformamida (20 ml). La mezcla resultan

1 te se agita a la temperatura ambiente durante una hora, se
mezcla con carbonato de potasio (1,38 g), se agita durante
4 horas, y se deja en reposo durante una noche. La mezcla
de reacción se mezcla con agua y se evapora a presión redu-
5 cida para eliminar los disolventes, y el residuo se extrae
con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se evapora
para eliminar el acetato de etilo, con lo que se obtiene
1-(2-benzoil-4-clorofenil)-2- \int 1-(carbобензохи-L-alanilami-
no)-1-dimetilcarbамoilmetilen \int hidrazina en forma de un re-
10 siduo. El residuo se mezcla con ácido acético (30 ml) sin
purificación, y la solución resultante se calienta a refluj-
jo durante 2 horas con calentamiento. La mezcla de reacción
se evapora a presión reducida para eliminar el ácido acético.
El residuo se extrae con cloroformo y la capa de cloro-
15 formo se lava con bicarbonato de sodio acuoso y con agua
por este orden, se seca y se evapora para separar el cloro-
formo. El residuo se somete a cromatografía en una columna
de gel de sílice, la cual se eluye con acetato de etilo.
El eluato se evapora para dar 5-cloro-2- \int 3-dimetilcarba-
20 moil-5-(1-carbобензохиаминоetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il \int ben-
zofenona (1,4 g) como un material gelatinoso.

(2) Una mezcla del producto anterior (1,35 g) y
bromuro de hidrógeno al 30%-ácido acético (4,5 ml) se agita
a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de
25 reacción se lava dos veces con éter. El bromhidrato de
5-cloro-2- \int 3-dimetilcarbамoil-5-(1-aminoetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il \int -benzofenona bruto obtenido se mezcla con benceno
(30 ml) y cloruro de ftalilglicilo (0,853 g), y la mezcla
resultante se agita a la temperatura ambiente durante 5 mi-
30 nutos, se mezcla con dimetilformamida (10 ml) y se agita a

1 la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reac-
ción se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso y se agi-
ta con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se eva-
pora para eliminar el acetato de etilo. El residuo se some-
5 te a cromatografía en una columna de gel de sílice, que se
eluye con acetato de etilo. El producto eluido se evapora
para dar 5-cloro-2-[3-dimetilcarbamoil-5-(1-ftalilglicil-
aminoetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-benzofenona (0,455 g),
que se recristaliza en éter para dar agujas incoloras que
10 comienzan a fundir a aproximadamente 120°C pero que no pre-
sentan un punto de fusión final evidente.

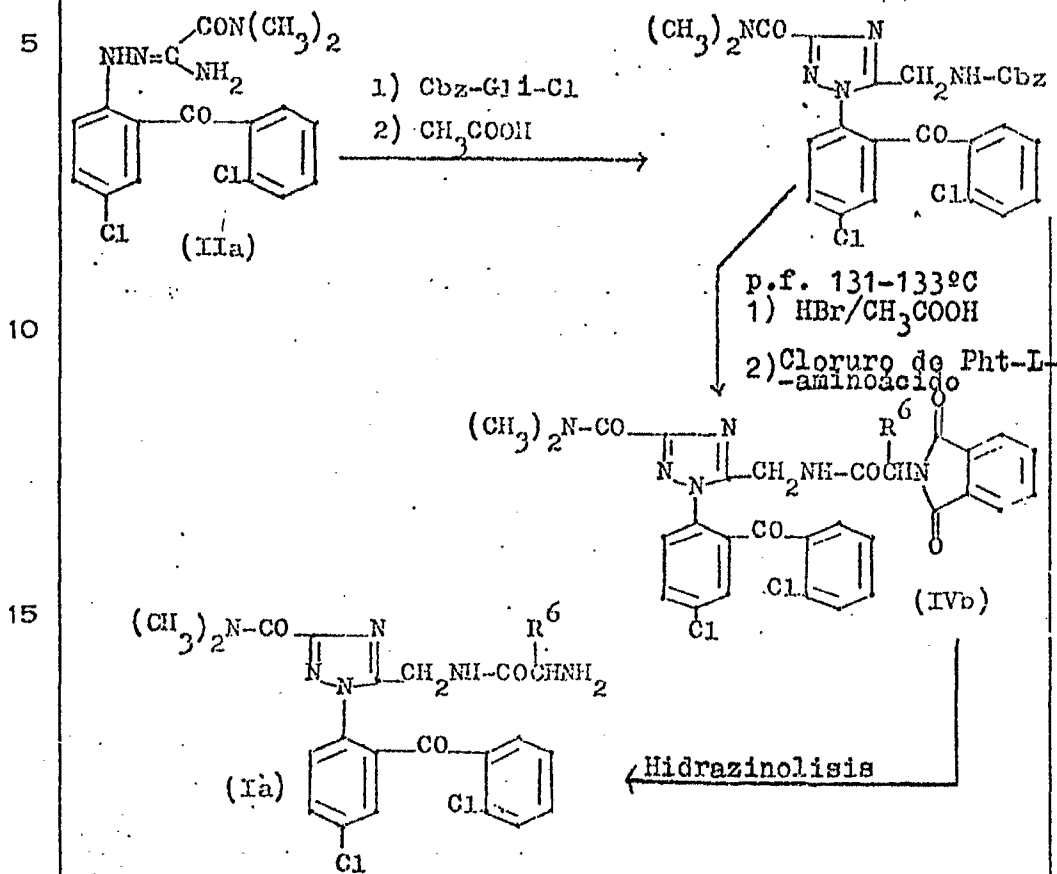
(3) Una mezcla del producto anterior (0,351 g),
etanol (5 ml) e hidrato de hidrazina (0,078 ml) se calien-
ta a reflujo durante 1 hora con calentamiento. Después de
15 enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar los
materiales insolubles. El filtrado se evapora a presión re-
ducida para eliminar el disolvente, y el residuo se extrae
con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con bicarbona-
to de sodio acuoso y con agua por este orden, se seca y se
20 evapora para eliminar el cloroformo. El residuo se disuel-
ve en etanol, se mezcla con ácido clorhídrico etanólico y
se trata luego con éter para dar 5-cloro-2-[3-dimetilcar-
bamoil-5-(1-glicilaminoetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-benzo-
fenona (0,24 g) como cristales que comienzan a fundir a
25 155°C pero que no presentan un punto final de fusión eviden-
te. $[\alpha]_D^{24,5} = -54,7^\circ \pm 0,9^\circ$ (EtOH).

Ejemplos 9-10

30

Utilizando el material de partida siguiente (IIa),

1 se lleva a cabo la reacción como en el Ejemplo 8, con lo que se obtiene el producto correspondiente (Ia):



25 TABLA 2.

Ejemp. Nº	IVb		Ia	
	R ⁶	p.f.(°C)	p.f.(°C)	$[\alpha]_D^{22}$ (EtOH)
9	i-Bu	161-164	120 aproximadamente	+1,0 ± 0,4°
10	Bz	162-166	135 aproximadamente	+7,1 ± 0,5°

30

1 Nota: Las abreviaturas de la tabla tienen el significado siguiente:

Bu (grupo butilo), Bz (grupo bencilo), i- (iso-),
Cbz (grupo carbobenzoxi).

5

Ejemplo 11

(1) Una mezcla de 2',5-dicloro-2-(3-dimetilcarbamoyl-5-carbobenzoxiaminometil-1,2,4-triazol-1-il)-benzofenona (3,6 g) y bromuro de hidrógeno al 30%-ácido acético (9 ml) se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla con éter, y el precipitado se aísla por decantación y se lava tres veces con éter, con lo que se obtiene bromhidrato de 2',5-dicloro-2-(3-dimetilcarbamoyl-5-aminometil-1,2,4-triazol-1-il)-benzofenona. Se añade este bromhidrato (1,2 g) a una solución de cloruro de cloroacetilo (1,2 g) en benceno (40 ml) para dar una solución, que se mezcla con dimetilformamida (20 ml). La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se mezcla con acetato de etilo y se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca y se evapora a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trata con etanol-n-hexano para dar 2',5-dicloro-2-[3-dimetilcarbamoyl-5-(2-cloroacetilamino)metil-1,2,4-triazol-1-il]-benzofenona (12,9 g), que se recrystaliza en acetato de etilo para dar agujas incoloras que funden a 80-82°C.

20

25

30

(2) A una solución del producto arriba indicado (0,5 g) en cloroformo (6 ml) y metanol (3 ml), se añade solución acuosa al 50% de dimetilamina (0,2 g), y la mezcla resultante se deja en reposo 3 días. La mezcla de reacción

1 se evapora a presión reducida para eliminar los disolventes,
 y el residuo se extrae con cloruro de metileno. La capa or-
 gánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar
 el cloruro de metileno. El residuo se somete a cromatogra-
 5 fía en una columna de gel de sílice, la cual se eluye con
 acetato de etilo-metanol (4:1). El producto eluido se evapo-
 ra para dar un aceite viscoso, que se trata con acetato de
 etilo/n-hexano para dar 2',5-dicloro-2-[3-dimetilcarbamoil-
 5-(2-dimetilaminoacetilamino)metil-1,2,4-triazol-1-il]-ben-
 10 zofenona (0,2 g) como agujas incoloras que funden a 122-
 124°C.

Ejemplos 12-14

15 Utilizando el material de partida siguiente (V),
 se efectúa la reacción como en el Ejemplo 11 (1), con lo
 que se obtiene el correspondiente producto (Ic).

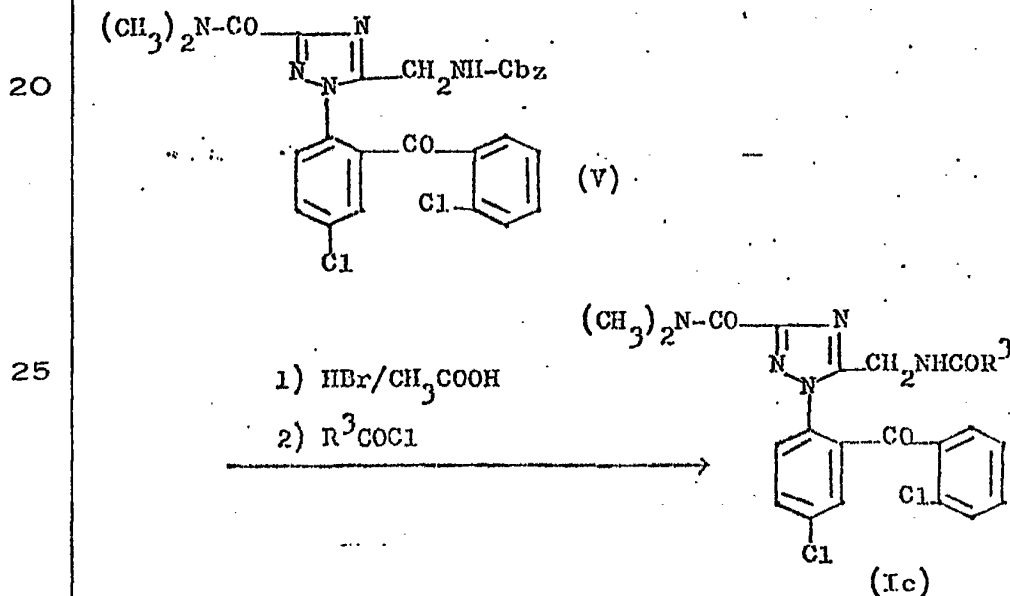


TABLA 3

Ejemplo Nº	Ic	
	R ⁶	p.f. (°C)
12	Ph	180-183
13	i-Pr	180-182
14	Me	118-120

Nota: La abreviatura empleada en la tabla tiene el significado siguiente:

Pr: propilo

Ejemplos 15-16

Utilizando el material de partida siguiente (VI), se efectúa la reacción como en el Ejemplo 11 (2), con lo que se obtiene el correspondiente producto (Ib).

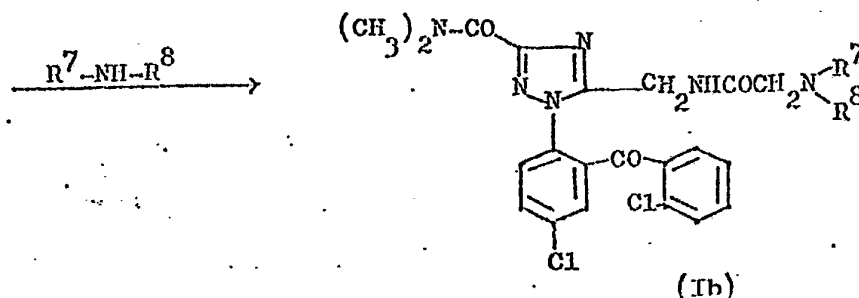
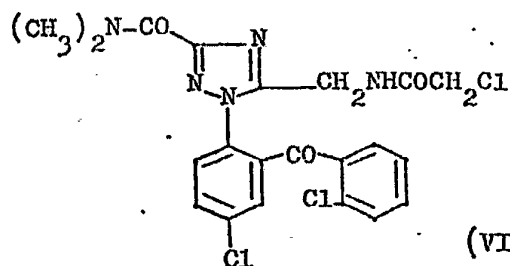
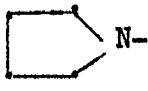


TABLA 4.

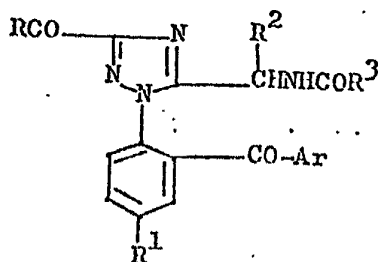
Ejemplo Nº	Ib	
	R ⁷ -N-R ⁸	p.f. (°C)
15		119-122
16	$\text{CH}_3-\overset{\text{I}}{\text{N}}-\text{H}$	124-125

1
5
10
15
20
25
30

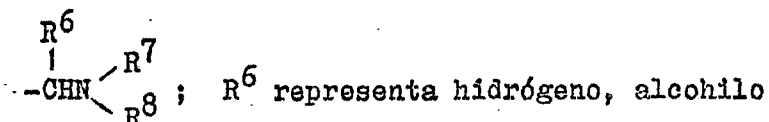
REIVINDICACIONES

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

1ª.-Procedimiento para preparar derivados de triazolilfenil-cetona de la fórmula:

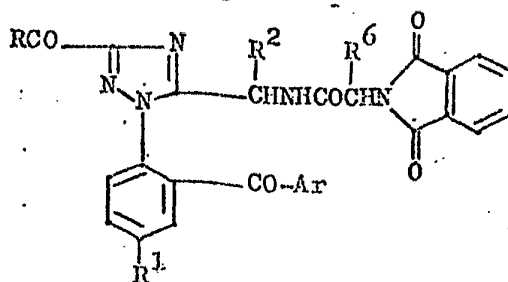


(donde R representa alcoxi inferior o el grupo R^4-N-R^5 ; cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno, alcoholo inferior o bien R^4-N-R^5 representa un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrolidino, piperidino y morfolino; R^1 representa halógeno o nitro; R^2 representa hidrógeno o alcoholo inferior; R^3 representa alcoholo inferior, fenilo o el grupo

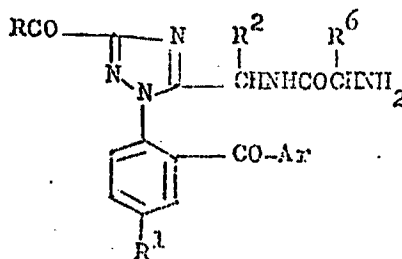


inferior o bencilo; cada uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno, alcoholo inferior o bien R^7-N-R^8 representa un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrolidino, piperidino y morfolino; y Ar representa fenilo, o-halogenofenilo ó 2-piridilo), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que comprende (1) someter un compuesto de la

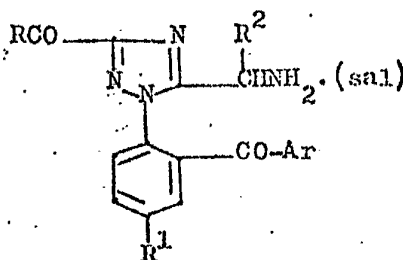
fórmula:



(donde R, R¹, R², R⁶ y Ar son cada uno como se define arriba) a hidrazinólisis en un disolvente inerte para dar un compuesto de la fórmula:



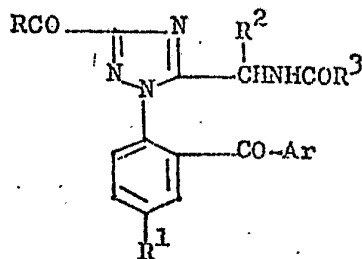
(donde R, R¹, R², R⁶ y Ar son cada uno como se define arriba); (2) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



(donde R, R¹, R² y Ar son cada uno como se define arriba) con un agente de acilación en presencia o ausencia de un disolvente inerte para dar un compuesto de la fórmula:

30

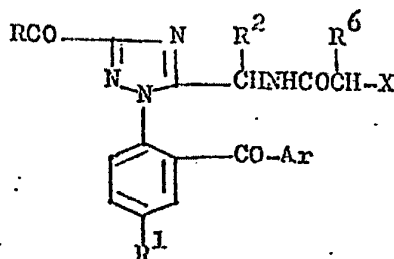
1



5

(donde R , R^1 , R^2 , R^3 y Ar son cada uno como se define arriba); o bien (3) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

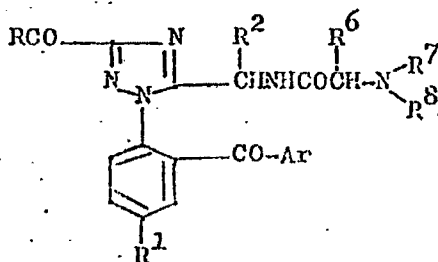
10



15

(donde X representa halógeno; y R , R^1 , R^2 , R^6 y Ar son cada uno de ellos como se define arriba), con un compuesto de la fórmula: R^7-NH-R^8 (donde R^7 y R^8 son cada uno de ellos como se define arriba) en un disolvente inerte para dar un compuesto de la fórmula:

20



25

[Handwritten signature]

30

(donde R , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y Ar son cada uno de ellos co-

1 mo se define arriba).

2ª.-"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
TRIAZOLILFENIL-CETONA"

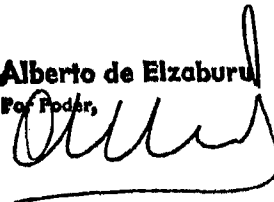
5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1. AGO. 1977
P.A.

10

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



15

20

25

30
LBG

