

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES

11

21

NUMERO

462244

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

9 SEP. 1977

-1 ABR. 1978

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D//A61K	Nº 451.896

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

71 SOLICITANTE (S)	(SB. vs 1691/ BB 26332 Div. II)
SHIONOGI & CO., LTD.	

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

72 INVENTOR (ES)
Kentarō HIRAI, Toshio FUJISHITA, Teruyuki ISHIBA y Hirohiko SUGIMOTO.

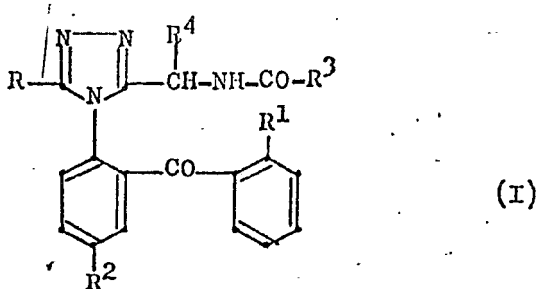
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 66.889)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

POOR
QUALITY

lfg

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



10 (donde R representa hidrógeno, alcoholo C₁-C₆, haloalcoholo
 C₁-C₆, el grupo -(CH₂)_n-X-R⁵ o el grupo -(CH₂)_n-N^{R⁶}_{R⁷}; R⁵ re
 15 presenta hidrógeno, alcoholo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquini
 lo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀ o acilo C₂-C₈; X representa azufre u
 oxígeno; n representa 0, 1, 2 ó 3; R⁶ y R⁷ representan, cada
 uno, hidrógeno o alcoholo C₁-C₆; o el grupo R⁶-N-R⁷ represen
 20 ta pirrolidino, piperidino, morfolino o γ-metilpiperazino;
 R¹ representa hidrógeno o halógeno; R² representa halógeno,
 nitro o trifluorometilo; R³ representa alcoholo C₁-C₆, haloal
 cohilo C₁-C₆, azidoalcoholo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, acilo C₂-C₈
 25 o el grupo R⁸-CH-N^{R⁹}_{R¹⁰}; R⁴ y R⁸ representan, cada uno, hi
 drógeno, alcoholo C₁-C₆ o aralcoholo C₇-C₁₀; R⁹ representa
 hidrógeno o alcoholo C₁-C₆; R¹⁰ representa hidrógeno, alcoh
 30 ilo C₁-C₆, aralcoholo C₇-C₁₀ o α-aminoacilo C₂-C₁₁; o el gru
 po R⁹-N-R¹⁰ representa ftalimido, pirrolidino, piperidino,
 morfolino o γ-metilpiperazino)

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

5 Se da explicación ilustrativa a la anterior definición como sigue: alcoholilo (p.ej. metilo, etilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo), alquenilo (p.ej. vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo), alquinilo (p.ej. etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo), arilo (p.ej. fenilo, toliilo, xiliilo, piridilo), aralcoholilo (p.ej. bencilo, fenetilo, fenilpropilo), acilo (p.ej. formilo, acetilo, propionilo, benzoílo, carbobenzoxi), α -aminoacilo (p. ej. glicilo, alanilo, leucilo, fenilalanilo), y halógeno (p. ej. cloro, bromo, fluor, yodo).

15 Los derivados de triazolilbenzofenona (I) implican ilustrativamente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

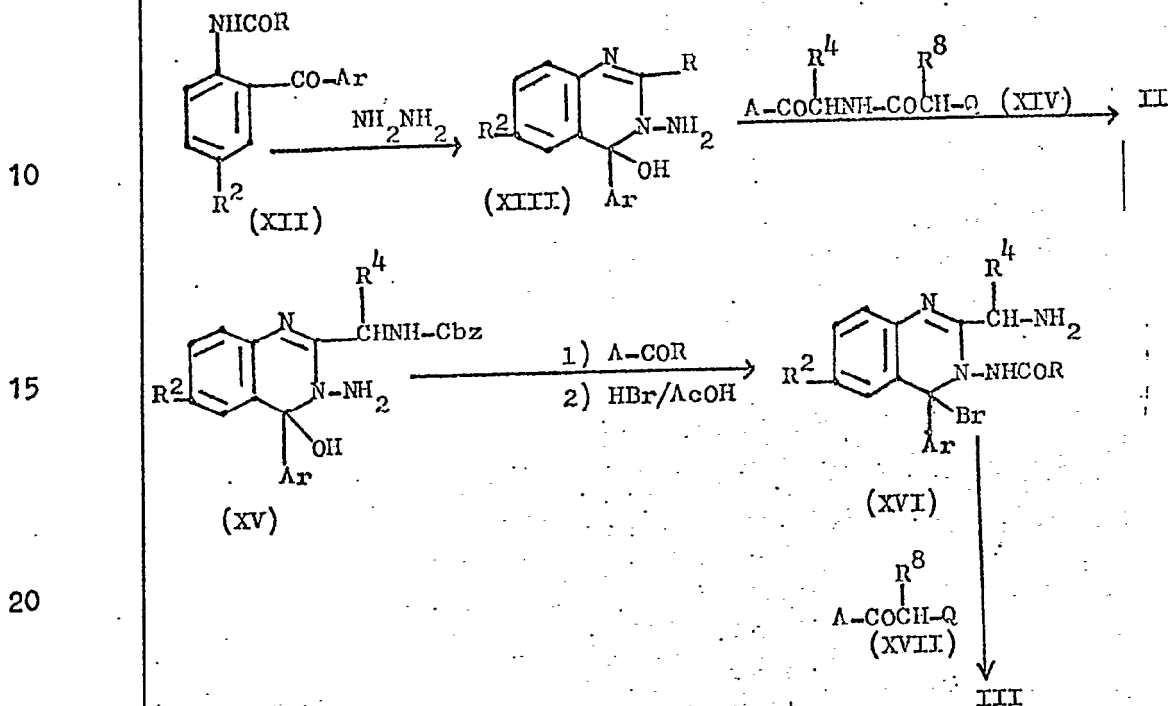
1 (donde A representa un grupo reactivo (p.ej. halógeno, un
resto de éster); Ar representa fenilo o 2-halogenofenilo;
hal representa halógeno; HMT representa hexametilentetrami-
na; R¹¹ representa hidrógeno, alcoholo C₁-C₆ o aralcoholo
5 C₇-C₁₀; met representa metal alcalino; Q representa ftalimido;
y R, R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son, cada uno, como se ha
definido antes).

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

10 Vía A

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

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



25 (donde Cbz representa el grupo carbobenzoxi; y A, Ar, Q, R, R², R⁴ y R⁸ son, cada uno, según se ha definido antes).

Vía B

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

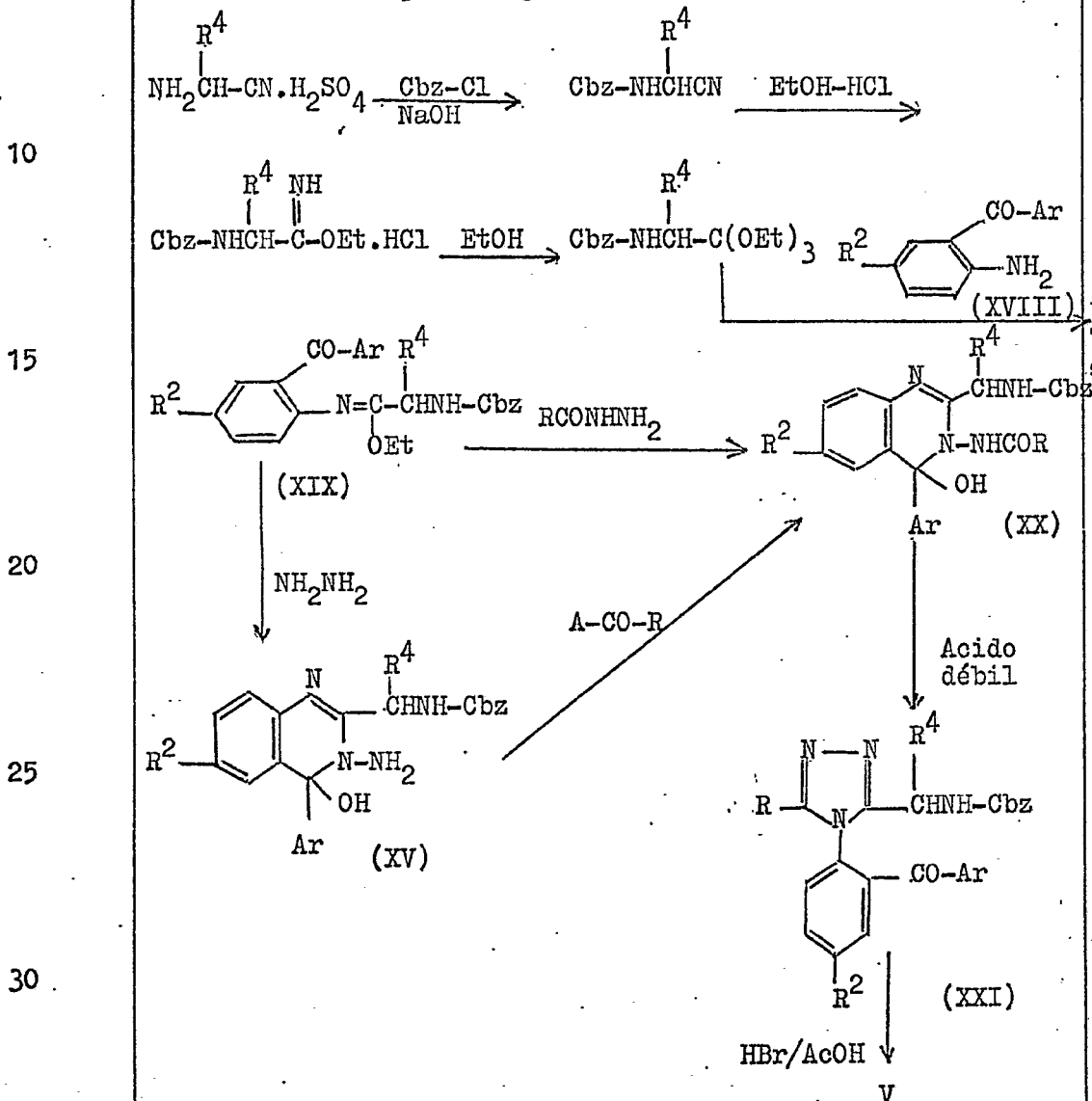
1 incluyendo haluro de ácido, anhídrido de ácido, azida de áci
do y éster activo. Esta reacción se efectúa de manera usual
para la formación de enlace amido, tal como en un disolvente
5 inerte (p.ej. dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica,
piridina) a temperatura ambiente o con enfriamiento o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

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

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

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

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



1 (donde Ac representa acetilo; Et representa etilo; y A, Ar,
Cbz, R, R² y R⁴ son, cada uno, como se ha definido antes).

Vía C

5 Se hace reaccionar el triazol (V) con el agente de
acilación (X)(R³CO = acilo), de manera usual, dando el produc-
to (Ie). Son ejemplos del agente de acilación el cloruro de
acetilo, anhídrido acético, cloruro de propionilo, bromuro
de butirilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de benzoílo y
10 cloruro de piruvoílo. Si la R del producto (Ie) es haloalco-
hilo, Ie se puede seguir convirtiendo al producto (If), por
tratamiento con la amina (XI). Esta reacción se efectúa como
en la etapa (VIII → Id) de la vía B).

15 El compuesto (V) de partida (R = haloalcoholo, R⁶
N(CH₂)_n- o R⁵-X-(CH₂)_n-) usado en la Vía B y Vía C se puede
preparar como se muestra en el esquema siguiente:

20

25

30

1

5

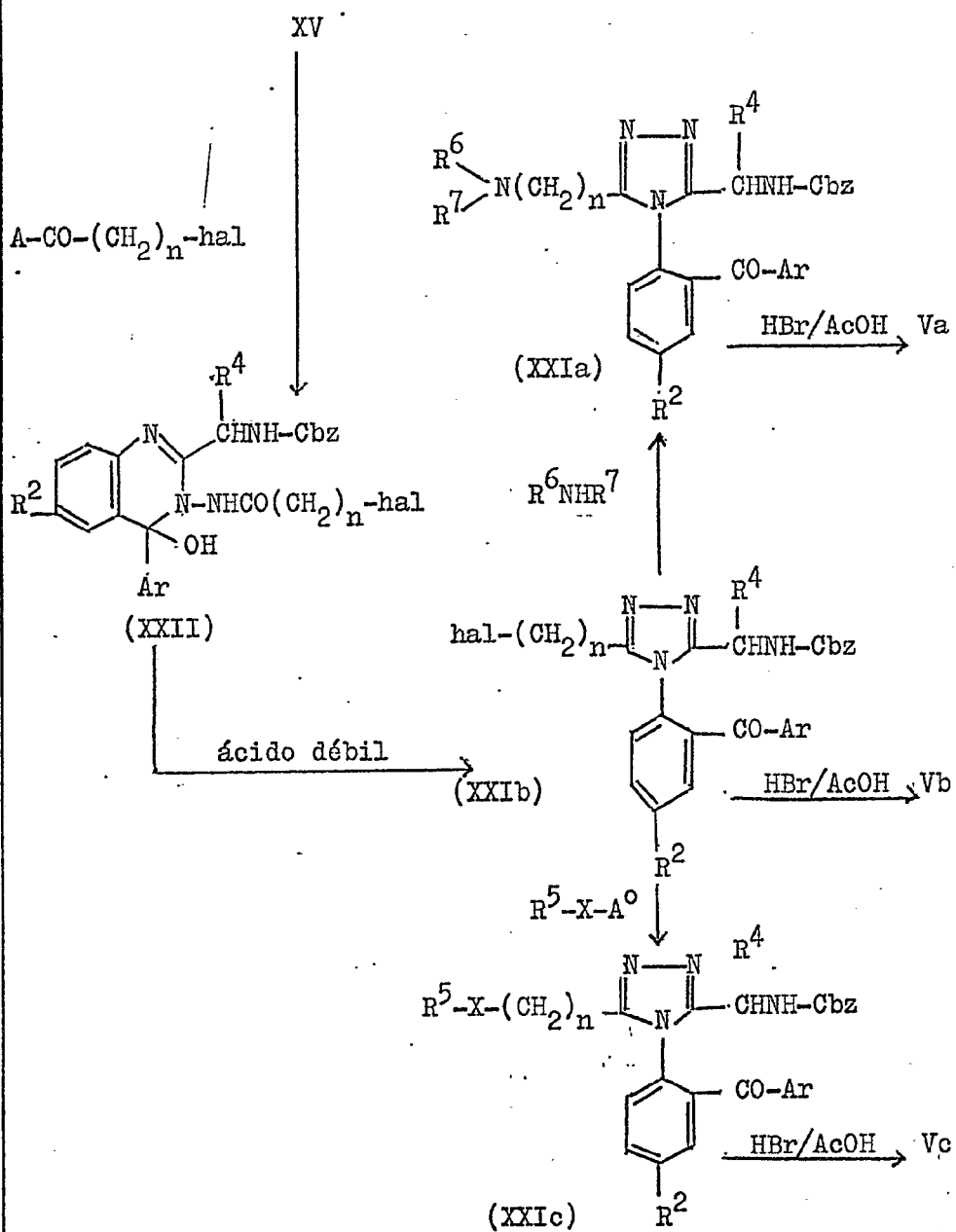
10

15

20

25

30



1 (donde A^o representa hidrógeno, metal alcalino o metal activo (p.ej. plata, talio); A, Ac, Ar, Cbz, R², R⁴, R⁵, X y n son, cada uno, cómo se ha definido antes).

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

15 Los derivados (I) de triazolilbenzofenona así obtenidos, o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles como ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos, relajadores musculares, antidepresivos, o sus intermedios sintéticos. Por ejemplo, la 2',5-dicloro-
20 -2-(3-glicilaminometil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona mostró una DE₅₀ de 0,23 mg/kg (ratón, vía oral) en actividad anticonvulsiva contra el pentilentetrazol, y una DE₅₀ de 0,25 mg/kg (ratón, vía oral) en potenciación de narcosis contra tiopental sodio; y la 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona
25 mostró una DE₅₀ de 0,75 mg/kg (ratón, vía oral) en dicha actividad anticonvulsiva. Los otros derivados de triazolilbenzofenona (I) mostraron actividades farmacológicas similares.

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

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

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

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

Ejemplo 1

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

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

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

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

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

Ejemplo 2

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

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

1 metil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona, la reac-
ción se efectúa como en el Ejemplo 1 (2), con lo que se ob-
tiene 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-metil-1,2,4-tria-
zol-4-il)-benzofenona, como cristales que funden a 163 a 165°C.

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

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

10

Ejemplo 3

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

25

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

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

Ejemplo 4

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

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

Ejemplo 5

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

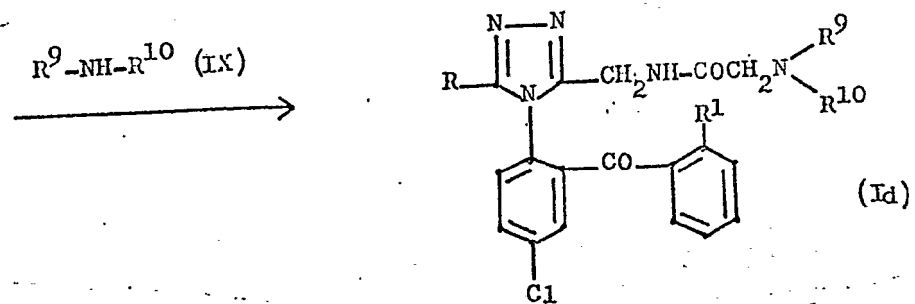
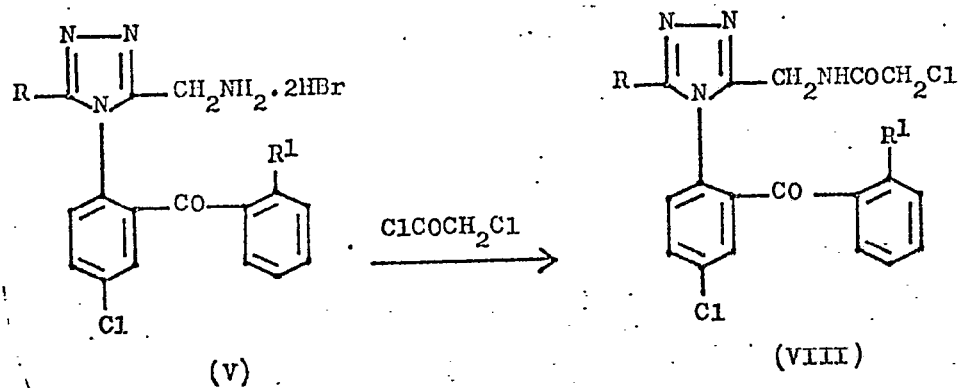
1 RMN (CDCl_3); δ , 2,10 (s., CH_3), 2,23 (s., $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
2,86 (s., $\text{COCH}_2\text{N}=\text{}$), 4,36 (ABX, CH_2NHCO).

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

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

Ejemplos 6 a 10

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



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

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

Ejemplo 11

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

IR (CHCl₃), 3400, 3280, 1720, 1680 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃), δ , 3,8 (ancho, d., CH₂NHCOO), 4,2 (ancho, d., CH₂-NH), 5,1 (f.s., (COOCH₂C₆H₅)).

1 (2) A una solución de 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(N-carbobenzoxi
 5 glicil)aminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il- $\sqrt{7}$ -benzofenona (2,1 g)
 en anisol (4 ml) se añade 30% bromuro de hidrógeno-ácido acé-
 tico. La mezcla resultante se agita durante 1 hora y se mez-
 10 cla con éter. El precipitado se filtra, se lava con éter y se
 disuelve en cloruro de metileno (20 ml). La capa de cloruro
 de metileno se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado,
 agua, y solución salina acuosa saturada, por orden, se seca
 sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, pa-
 ra eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una
 columna de gel de sílice, que se eluye con metanol, dando 5-
 -cloro-2-(3-glicilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofe-
 nona, como aceite incoloro (0,39 g).

IR (CHCl₃), 3330, 1670, 1595 cm⁻¹.

15 RMN (CDCl₃), δ , 1,70 (ancha m., NH₂), 3,27 (ancha
 m., COCH₂NH₂), 4,47 (ABX, CH₂NH), 8,07 (f.s., (-N=CH-N=).

Oxalato, p.f. 140°C (burbujeo).

20 Anál. Calc. para C₁₈H₁₆N₅O₂Cl. $\frac{3}{2}$ (COOH)₂. $\frac{3}{2}$ H₂O: C, 47,42; H, 4,17; N, 13,16; Cl, 6,67. Hallado: C, 47,54; H, 4,12; N, 13,40; Cl, 6,69.

Ejemplo 12

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

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

5 IR (CHCl₃), 1780, 1720, 1690 cm⁻¹.

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

Ejemplo 13

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

IR (Nujol), 2100 cm⁻¹ (N₃).

25 RMN (CDCl₃), δ 2,23 (s., CH₃), 3,9 (s., CH₂H₃),
4,20 (ABX, CH₂NH), 8,37 (m., NH).

(2) A una suspensión del producto anterior (0,382
g) en etanol al 95% (10 ml) se añade gota a gota, a 0 a 40C,
una solución de cloruro estannoso dihidratado (0,29 g) en
30 cloruro sódico 2N (4,1 ml). La mezcla de reacción se agita

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

Ejemplo 14

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

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

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

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

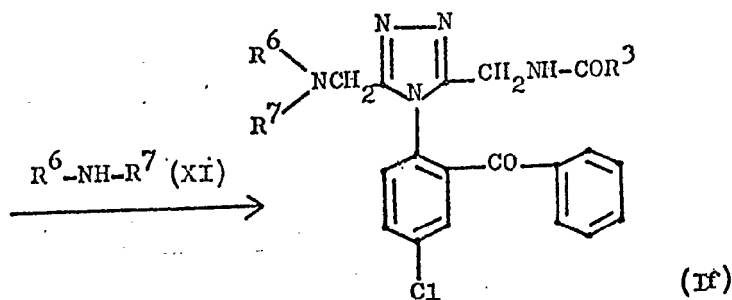
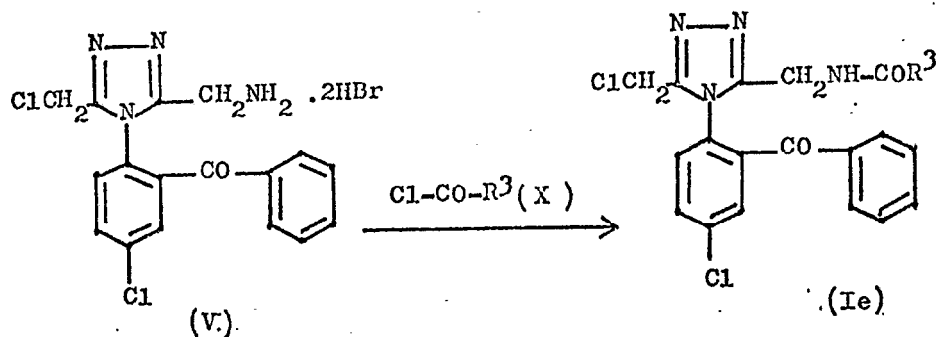
1 y recristaliza en acetato de etilo, dando 5-cloro-2-(3-acetamidometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (0,35 g).

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

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

Ejemplo 15 a 16

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



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

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

10

Ejemplo 17

15

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

20

25

Anál. Calc. para C₂₀H₁₆N₄Cl₂O₃: C, 55,70; H, 3,74; N, 12,99; Cl, 16,44. Hallado: C, 55,63; H, 3,79; N, 12,95; Cl, 16,30.

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

30

Ejemplo 18

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

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

Anál. Calc. para $C_{17}H_{15}N_4Cl_2Br \cdot 0.2HBr \cdot 2H_2O$: C, 32,00;
H, 3,32; N, 8,78; Cl, 11,11; Br, 37,26. Hallado: C, 32,28;
20 H, 3,11; N, 8,99; Cl, 11,40; Br, 37,54.

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

1 de etilo, dando cristales que funden a 165 a 168°C.
Anál. Calc. para $C_{27}H_{21}N_5O_5Cl_2$: C, 57,26; H, 3,74;
N, 12,36; Cl, 12,52. Hallado: C, 57,33; H, 4,01; N, 11,73;
Cl, 12,15.

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

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

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

Ejemplo 19

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

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

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

Ejemplo 20

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

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

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

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

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

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

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

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

1 te durante 1,5 horas, se deja reposar durante la noche y se
 trata a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se eva-
 5 pora bajo presión reducida para eliminar el disolvente, y el
 residuo se agita con cloroformo. La capa de cloroformo se la-
 va con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida, pa-
 ra eliminar el cloroformo, con lo que se obtiene 2',5-dicloro-
 -2- $\sqrt{3}$ -(2- γ -metilpiperazinoacetamidometil)-5- γ metilpiperazi-
 10 nometil-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona (1,5 g), como un
 aceite.

10 RMN (CDCl_3), δ , 3,0 (s., COCH_2N), 3,5 (s., $\text{N}=\text{CH}_2\text{N}=\text{N}$),
 4,33 (ABX, CH_2NH), 7,80 (m., NH).

Ejemplo 21

Usando dietilamina en vez de 1-metilpiperazina, la
 15 reacción se efectúa como en el Ejemplo 20 (3), y se obtiene
 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-dietilaminoacetamidometil)-5-dietilami-
 nometil-4H-1,2,4-triazol-4-il-7-benzofenona, como un aceite.
 El rendimiento es 88%.

20 RMN (CDCl_3), δ , 0,72 (t., $J=14$, $\text{N}=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),
 1,0 (t., $J=14$, $\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2,97 (s., $\text{COCH}_2\text{NET}_2$), 3,5 (s.,
 $\text{N}=\text{CH}_2\text{NET}_2$), 4,14 (ABX, CH_2NH), 8,0 (m., NH).

Ejemplo 22

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

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

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

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

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

20

25

30

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

5 RMN (CDCl_3), δ , 0,73 (t., J=15, CH_2CH_3), 3,53 (s., CH_2NET_2), 4,37 (ABX, NHCH_2), 8,13 (br., NH_2).

Ejemplo 23

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

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

15 (2) 2',5-dicloro-2-[3-(2-ftalimidoacetamidometil)-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona, p.f. 226-227°C (recristalizada en etanol);

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

Ejemplo 24

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

30

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

UV λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{máx}}$ (log ϵ) 219, 290 m μ (4,902, 3,702).

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

30 Anál. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{Cl}_2\text{SO}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 56,55;

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

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

5 Ejemplo 25

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

10 (1) 2',5-dicloro-2- $\sqrt{3}$ -(2-ftalimidoacetamidometil)-5-propiltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-benzofenona, p.f. 172-184°C (recristalizada en etanol); Anál. Calc. para C₃₀H₂₅N₅SCl₂O₄·1/2H₂O: C, 57,05; H, 4,15; N, 11,09; Cl, 11,23; S, 5,08. Hallado: C, 57,21; H, 4,39; N, 10,72; Cl, 11,54; S, 5,17.

15 (2) oxalato de 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-propiltiometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona dihidratado, p.f. 109-113°C (recristalizado en acetonitrilo diluído); Anál. Calc. para C₂₂H₂₃N₅SCl₂O₂·(COOH)₂·2H₂O: C, 46,61; H, 4,73; N, 11,32; Cl, 11,46; S, 5,18. Hallado: C, 46,85; H, 4,39; N, 10,96; Cl, 11,33; S, 5,74.

20 Ejemplo 26

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

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

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

30 (3) 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminometil-5-pirrolidi

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

5 Ejemplo 27

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

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

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

20 (3) 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-pirrolidinome-
til-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona; p.f. 182-183°C (re-
cristalizada en isopropanol); Anál. Calc. para $C_{23}H_{25}O_2H_6Cl$:
C, 60,99; H, 5,56; N, 18,56; Cl, 7,83. Hallado. C, 61,08, H,
5,61; N, 18,56; Cl, 8,13; rendimiento, 72,3%.

Ejemplo 28

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo 29

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

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

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

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

Ejemplo 30

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

25

30

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

Ejemplo 31

15 (1) Una solución de 2',5-dicloro-2-(3-glicilaminome-
til-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona (1,08 g) y
ftalil-L-fenilalanina (800 mg) en dimetilformamida (13 ml)
se mezcla con una solución de dicitclohexilcarbodiimida (450
mg) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente. La mez-
20 cla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 ho-
ras, y se deja reposar durante la noche. La mezcla de reac-
ción se trata como en el Ejemplo 30 (1), con lo que se obtie-
ne 2',5-dicloro-2- $\{3-\sqrt{N^{\alpha}}-(L-2\text{-bencil-2-ftalimidoacetil})\text{-gli-}$
cilaminometil $\sqrt{7}$ -5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il $\}$ -benzofenona (1,
25 12 g), como cristales que funden a 138 a 140°C (recristaliza-
da en cloruro de metileno/n-hexano).

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

1 picos que funden a 65 a 70°C.

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

Ejemplo 32

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

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

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

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

30

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

(3) Una suspensión del producto anterior (522 mg)
e hidrato de hidrazina al 100% (45 mg) en etanol (20 ml) se
10 trata a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se eva-
pora bajo presión reducida, y el residuo se reparte entre clo-
ruro de metileno y carbonato sódico acuoso saturado. La capa
de cloruro de metileno se separa, se seca sobre sulfato só-
dico anhidro y se evapora para eliminar el disolvente. El re-
15 siduo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que
se eluye con acetato de etilo-metanol (v/v = 4/1), dando 5-
-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-acetoximetil-4H-1,2,4-triazol-
-4-il)-benzofenona · $\frac{1}{2}$ H₂O (120 mg). El producto se recrystaliza
20 en acetato de etilo, dando cristales que funden a 123°C
(contraídos).

IR (Nujol), 3220, 1745, 1655 (ancho), 1590 cm⁻¹

Anál. Calc. para C₂₁H₂₀N₅Cl · $\frac{1}{2}$ H₂O: C, 55,94; H, 4,69;
N, 15,53. Hallado: C, 55,76; H, 4,52; N, 15,71.

Ejemplo 33

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

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

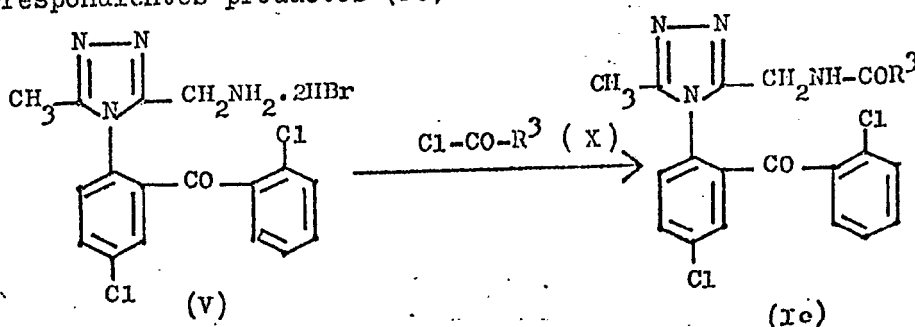
IR (Nujol), 3190, 1780, 1715, 1680 (ancha), 1490 cm^{-1} .

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

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

Ejemplo 34-37

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



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

15

Ejemplo 38

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

20

(1) 5-cloro-2-(3-carbobenzoxiaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, p.f. 123-125°C; IR (CHCl₃), 3210, 1708, 1655 cm⁻¹.

25

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

30

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

Anál. Calc. para C₂₁H₂₃N₆O₂Cl: C, 59,08; H, 5,48;

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

Ejemplo 39

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

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

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

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

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

Ejemplo 40

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

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

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

5 (3) 5-cloro-2-(3-glicilaminometil-5-morfolinometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, aceite; IR (CHCl_3), 3200, 1660 (ancho), 1590 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ , 2,0-2,9 (4H, m.), 3,1-3,9 (4H, m.), 3,4 (2H, f.), 4,37 (2H, ABX), 8,07 (1H, m. ancha).

10

Ejemplo 41

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

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

(2) 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -(1-2-bencil-2-ftalimidoacetamidometil)-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, aceite; IR (CHCl_3), 3300, 3200, 1780, 1715, 1670 cm^{-1} .

20

(3) 5-cloro-2-(3-L-fenilalanilaminometil-5-dimetilaminometil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzofenona, aceite; $[\alpha]_D^{25}$ -4,0° (EtOH); IR (CHCl_3), 3340, 1665 (ancho), 1595 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3), δ , 1,75 (6H, f.), 2,42 (2H, m. ancha), 2,5-3,8 (3H, m.), 4,43 (2H, ABX aplastada), 8,25 (1H, m. ancha).

25

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

Ejemplo 42

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

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

15 (2) El producto anterior se hidrazinoliza como en
el Ejemplo 30 (2), con lo que se obtiene 2',5-dicloro-2- \int 3-
-(N $^{\alpha}$ -glicil-glicilaminometil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il \int -
-benzofenona, como cristales que funden a 60 a 65 $^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 43

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

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

1

REIVINDICACIONES

5

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:

10

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

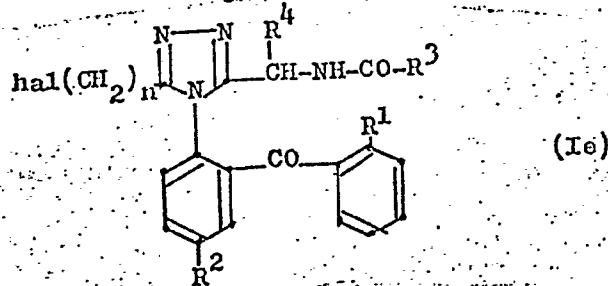
15



20

(donde R¹ representa hidrógeno o halógeno; R² representa halógeno, nitro o trifluorometilo; R³ representa alcoholo C₁-C₆, haloalcoholo C₁-C₆, azidoalcoholo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o acilo C₂-C₈; R⁴ representa hidrógeno, alcoholo C₁-C₆ o aralcoholo C₇-C₁₀; R⁶ y R⁷ representan, cada uno, hidrógeno o alcoholo C₁-C₆; o el grupo R⁶-N-R⁷ representa pirrolidino, morfolino o n-metilpiperazino; n representa 0, 1, 2 ó 3), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25



30

06097

VAL

1 (donde hal representa halógeno; R¹, R², R³, R⁴ y n son, cada uno, como se han definido antes), con un compuesto de fórmula:



5 (donde R⁶ y R⁷ son, cada uno, como se han definido antes), en un disolvente inerte.

2ª.- Procedimiento para preparar derivados de triazolilbenzofenona.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

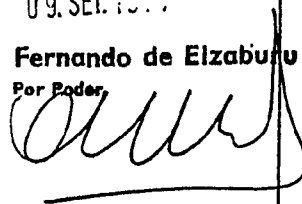
Esta Memoria consta de CUARENTA Y SIETE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

09. SEI. 1977

P.A. **Fernando de Elzaburu**
Por Poder

15



20

25

