

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

6 NOV. 1978

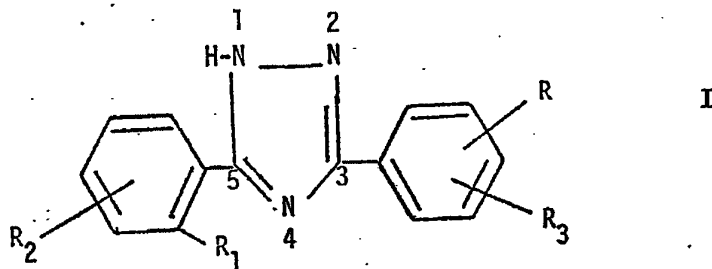
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11	NUMERO	469.482	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	5.5.78	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
19012/77	6.5.77	G. Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 249/08; A61K	31/41
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1H-1,2,4-TRIAZOLES DISUSTITUIDOS EN LAS POSICIONES 3 y 5"		
71 SOLICITANTE (S)		
GRUPPO LEPETIT S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Roberto Lepetit 8, Milan, Italia		
72 INVENTOR (ES)		
Amedeo Omodei-Salé, Pietro Consonni, Giulio Galliani y Leonard Lerner		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 68.790)

1 La presente invención se refiere a nuevos 1H-
1-2,4-triazoles disustituídos en las posiciones 3 y 5, de
fórmula



10 en donde R se selecciona entre hidrógeno, alcoholo (C₁₋₄),
alcoxi (C₁₋₄), aliloxi, propargiloxi, trifluorometilo, fenilo,
flúor, cloro y dimetilamino; R₁ representa un grupo alcoholo
15 (C₁₋₄); R₂ se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, alco-
hilo (C₁₋₄), metoxi y etoxi; R₃ se selecciona entre hidróge-
no, flúor, cloro, alcoholo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄); R y R₃ to-
mados conjuntamente representan un grupo metilendioxi; con
la condición de que, cuando simultáneamente R, R₂ y R₃ repre-
sentan hidrógeno, R₁ no puede ser metilo; con la condición
20 adicional de que, cuando simultáneamente R₂ y uno de R y R₃
representan hidrógeno, R₁ y el otro de R y R₃ no pueden re-
presentar simultáneamente metilo; y sales con ácidos farma-
céuticamente aceptables.

25 Los compuestos poseen utilidad anti-reproducto-
ra y depresora del sistema nervioso central (SNC).

La expresión "alcoholo C₁₋₄" tal y como se usa
en esta Memoria, identifica radicales alcoholo lineales o ra-
mificados seleccionados entre metilo, etilo, propilo, isopro-
pilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. La expresión "alcoxi
30 (C₁₋₄)" tal y como se usa en esta Memoria, identifica radicales

1 -alcoxi lineales o ramificados seleccionados entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutiloxi y terc-butoxi.

5 Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula I en donde R se selecciona entre alcoholo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), aliloxi, flúor, cloro y dimetilamino, R_1 representa alcoholo (C_{1-4}), R_2 se selecciona entre hidrógeno, metoxi y etoxi, R_3 puede ser hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}), flúor o cloro, R y R_3 tomados conjuntamente representan un grupo metilendioxi, con la condición
10 de que, cuando R_2 y R_3 representan simultáneamente hidrógeno, R y R_1 no pueden ser simultáneamente metilo; y sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de compuestos comprende
15 aquellos compuestos de fórmula I en que R se selecciona entre alcoxi (C_{1-4}), aliloxi, flúor y cloro, R_1 representa alcoholo (C_{1-4}), R_2 se selecciona entre hidrógeno, metoxi y etoxi, y R_3 puede ser hidrógeno o alcoxi (C_{1-4}); y sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

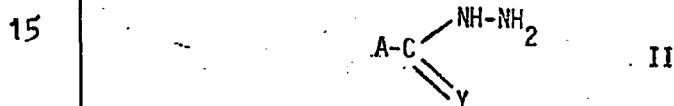
20 Un grupo sumamente preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula I en que R se selecciona entre metoxi, etoxi, aliloxi, flúor y cloro, R_1 es un grupo alcoholo (C_{1-4}), R_2 representa hidrógeno o metoxi y R_3 es hidrógeno; y sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.
25

Resultará evidente para los expertos en la técnica que, debido a la gran movilidad del átomo de hidrógeno de 1,2,4-triazoles (véase K.T. Potts, Chem. Rev., 61, 99, 1961 y, de nuevo, K.T. Potts, J. Chem. Soc. 3451, 1954), los
30 compuestos de la invención pueden existir también como las

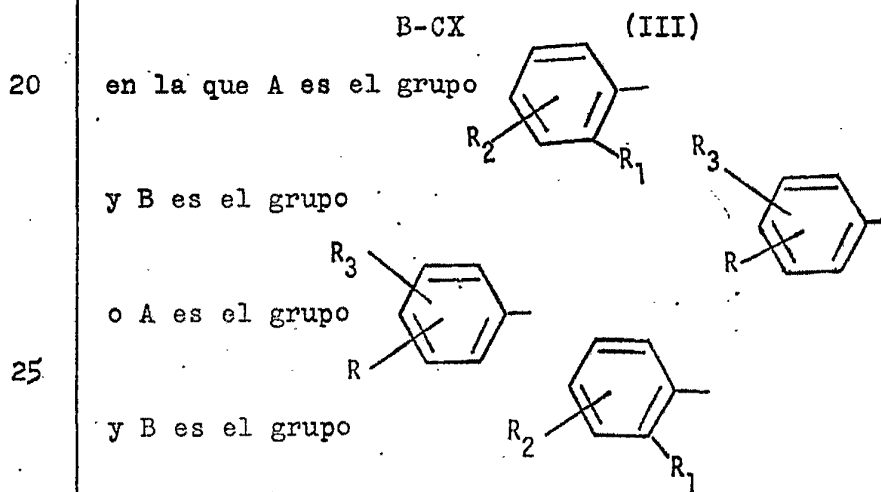
1 formas tautómeras correspondientes, en que el átomo de hidró-
 geno está situado en uno de los otros dos átomos de nitróge-
 no del núcleo de triazol. Por consiguiente, dichas formas
 tautómeras han de ser consideradas como parte de la inven-
 5 ción.

Es sabido que las formas tautómeras se inter-
 cambian rápidamente unas con otras y están, por consiguien-
 te, en un estado de equilibrio dinámico. En cualquier caso,
 a través de la Memoria descriptiva, los derivados de 1H-
 10 -1,2,4-triazol disustituidos en las posiciones 3 y 5 de la
 presente invención, serán numerados como en la fórmula I.

El método de preparación de los 1H-1,2,4-triazol
 les disustituidos en las posiciones 3 y 5 de la invención,
 comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



o una de sus sales de adición de ácido, por ejemplo el clor-
 hidrato, con un compuesto de fórmula



En las fórmulas anteriores los radicales R, R₁,
 R₂ y R₃ tienen los mismos significados anteriores, CX es un
 30 grupo funcional seleccionado entre carboxi, ditiocarboxi,

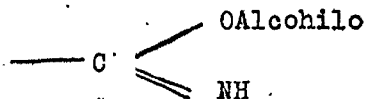
1 haluro de carbonilo, anhídrido carboxílico, ortocéster, imidato, tioimidato, halogenuro de imidoilo, amidino y ciano; Y es un grupo NH y, cuando el grupo CX contiene un átomo de nitrógeno, representa oxígeno o azufre.

5 Cuando el grupo CX representa imidato, tioimidato, halogenuro de imidoilo o amidino, también el compuesto de fórmula III puede ser empleado como la sal de ácido correspondiente.

10 El procedimiento que conduce a los 1,2,4-triazoles de la invención es una reacción de condensación durante la cual, dependiendo de la naturaleza de los grupos reaccionantes Y y CX, se forman como sub-productos agua, sulfuro de hidrógeno, haluro de hidrógeno, amoníaco, alcoholes, mercaptanos, ácidos carboxílicos o mezclas de los mismos.

15 Estos sub-productos pueden ser eliminados durante el curso de la reacción o son retirados al término de la condensación por medio de procedimientos habituales.

En la práctica real, la reacción de condensación se lleva a cabo calentando con agitación el par de reactivos de fórmulas II y III, por lo general en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80° y aproximadamente 200°C, durante un tiempo que varía entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 horas. Puede emplearse ventajosamente un ligero exceso molar sobre el compuesto de fórmula II, del compuesto que contiene la función CX. Preferiblemente, la función CX es un grupo imidato de fórmula;



30

12058

1 - en la que Alcohilo puede ser metilo, etilo o propilo, de modo que el alcohol de bajo punto de ebullición que se forma durante la condensación, por ejemplo metanol, etanol o propanol, se evapora automáticamente del medio de reacción.

5 Con objeto de activar la eliminación del alcohol, puede aplicarse convenientemente un vacío moderado. Se ha observado también que la presencia de un catalizador ácido puede favorecer la reacción de condensación y, por consiguiente, una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o de ácido

10 bromhídrico, o de ácido p-toluensulfónico, puede ser añadida convenientemente a la mezcla de reacción. Esta adición no es necesaria cuando los reactivos se emplean en forma de las sales de ácido correspondientes. Finalmente, si durante el calentamiento la masa de reacción tiende a solidificar,

15 puede ser ventajoso añadir a la masa una pequeña cantidad de un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, n-butanol, n-pentanol y análogos. Este disolvente se evapora en vacío al término de la reacción.

Los productos finales se recuperan después según procedimientos conocidos. Como ejemplo, la mezcla de

20 reacción se recoge en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente éter dietílico, y la solución orgánica se extrae varias veces con solución diluida de hidróxido de sodio. Los extractos alcalinos se combinan y, si es necesario, se

25 tratan con carbón activo con objeto de separar impurezas. Después de filtrar sobre Celite, el filtrado se lleva a un PH comprendido entre aproximadamente 6 y 7 añadiendo ácido clorhídrico diluido. Se separa un producto que puede ser sólido u oleoso. Según su naturaleza, puede ser recuperado

30 mediante filtración o puede ser extraído con un disolvente

1 -orgánico adecuado, por ejemplo éter dietílico o cloruro de metileno. Dicho disolvente se evapora después quedando un residuo sólido cristalino.

5 A veces puede ser necesaria una purificación adicional por cromatografía en columna. Finalmente, los derivados de 1H-1,2,4-triazol disustituidos en las posiciones 3 y 5 se recristalizan en disolventes orgánicos adecuados, tales como, por ejemplo, hexano, cloruro de metileno, cloroformo, éter di-isopropílico, benceno, ciclohexano o sus mezclas.

10 Los 1H-1,2,4-triazoles disustituidos en las posiciones 3 y 5 de la presente invención, poseen utilidad anti-reproductora y depresora del sistema nervioso central (SNC).

15 La actividad depresora del SNC fue investigada por medio del método de Irwin. Más exactamente, se investigó la capacidad de los compuestos de la invención para dañar en los animales de laboratorio la coordinación motora, el reflejo de erección, la actividad espontánea y el tono muscular, es decir, los parámetros que están relacionados directamente con efectos sedantes, hiptónicos y miorrelajantes. Experimentos representativos han mostrado que cantidades comprendidas entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 mg/kg administradas i.p. son eficaces para dañar significativamente los parámetros anteriores cuando se ensaya en ratones. Sin embargo, el aspecto biológico más importante de los compuestos de la invención reside en que éstos poseen una utilidad anti-reproductora notable. Más especialmente, muestran una actividad antifertilizante después de implantación post-coital muy interesante, cuando se administran por vías farma

1 cológicas diferentes, a animales de laboratorio; por ejemplo, ratas, hamsters, perros, monos y babuinos.

Además, la actividad antifertilizante de estos nuevos compuestos no está asociada con otros efectos biológicos que son habituales con sustancias hormonales.

La regulación de la fertilidad puede conseguirse habitualmente por cierto número de caminos mediante la administración de sustancias hormonales. Estos pueden llevar consigo la inhibición de la ovulación, el transporte de los óvulos, la fertilización, la implantación del cigoto, la resorción del feto o el aborto. Sólo con la inhibición de la ovulación se ha desarrollado con éxito un método que es útil desde el punto de vista clínico.

Los compuestos de esta invención permiten una aproximación totalmente nueva a este problema, ya que un compuesto no hormonal puede ser administrado por vía parenteral, oral o intravaginal una o más veces, según sea necesario, después de un "período equivocado" o inducir la terminación de una preñez más avanzada.

Se llevaron a cabo experimentos representativos para evaluar la actividad antifertilizante; con hamsters "Syrian golden" hembras que pesaban de 100 a 130 g. Los animales fueron apareados y la presencia de esperma en la vagina fue considerada como evidencia del apareamiento. El día en que la esperma fue detectada se consideró como día uno de la preñez, dado que en los laboratorios de los inventores presentes y en los de otros investigadores, del 90 al 100% de los animales que se aparearon, lo que se pone de manifiesto por la presencia de esperma vaginal, estaban preñados.

La preñez fue confirmada más tarde en el momento

1 de la autopsia por la presencia de fetos o lugares de im-
plantación en el útero.

Incluso si un animal aborta las escaras de la
implantación del feto permanecen todavía, como evidencia
5 de que el animal ha estado preñado.

Los compuestos de la invención, que poseen una
elevada solubilidad en los vehículos farmacéuticos empleados
habitualmente, fueron disueltos en aceite de sésamo y admi-
nistrados por vía subcutánea en dosis de 10 mg/kg y día du-
10 rante 5 días, empezando el día 4 de preñez (días 4-8). Se
practicó la autopsia a los animales el día 14 de preñez y
los úteros fueron examinados para comprobar la preñez (luga-
res de implantación, resorciones fetales o fetos vivos),
hemorragia y evidencia de anomalías del útero, placenta o
15 fetos. Se consideró que un compuesto era activo si había
una reducción de fetos vivos por lo menos en el 60% de los
animales tratados y la presencia de lugares de implantación
prueba que el animal había estado preñado. En experimentos
representativos los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 6-8 y
20 10-17, prueban que son activos según los criterios mencio-
nados.

Los compuestos fueron estudiados después para
determinar las relaciones dosis-actividad y se determinaron
también los correspondientes valores DE_{50} , es decir el 100%
25 de actividad (ausencia de fetos vivos) en el 50% de los ani-
males. La Tabla siguiente indica los valores DE_{50} de algu-
nos compuestos representativos de la invención:

30

12058

1

TABLACompuesto del Ejemplo DE₅₀ mg/kg, s.c., hamsters

1 0,08

4 0,5

5

10 0,07

11 0,25

13 0,04

14 0,1

10

15

20

25

Los mismos criterios y condiciones experimentales anteriores fueron aplicados también al investigar la actividad anti-reproductora de los compuestos de la invención en otras especies animales tales como, por ejemplo, ratas, perros, monos y babuinos. En experimentos representativos, ratas Sprague-Dawley, hembras, de 200 a 330 g de peso, fueron tratadas por vía subcutánea con una dosis de 20 mg/kg del compuesto a ensayar, disuelto en aceite de sésamo, durante cinco días consecutivos empezando desde el día 6 de preñez. Las ratas fueron matadas y se practicó la autopsia el día 16, examinándose los úteros como se ha visto anteriormente para los hamsters. Asimismo en este experimento los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 6-8, y 10-17 ocasionaron una reducción de fetos vivos al menos en el 60% de las ratas tratadas. Los valores DE₅₀ de los compuestos de los Ejemplos 1 y 13 fueron determinados y se indican en la siguiente Tabla:

TABLA IICompuesto del Ejemplo DE₅₀ mg/kg, s.c., ratas

1 1

13 0,7

30

1 También se obtuvieron resultados favorables administrando los compuestos de la invención por vía oral. Los experimentos para evaluar esta propiedad fueron llevados a cabo en hamsters siguiendo el mismo procedimiento anterior, con la excepción obvia de que los compuestos fueron administrados por vía oral en lugar de por vía subcutánea.

5 La reducción de aproximadamente el 60% de fetos vivos fue observada a una dosis oral de 10 mg/kg con compuestos de los Ejemplos 1, 4, 6-8 y 10-17. Los valores DE_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1 y 13 fueron determinados también y se indican en la tabla siguiente:

TABLA III

Compuesto del Ejemplo	DE_{50} mg/kg, p.o., hamsters
1	5
15 13	5

20 Finalmente, los compuestos de la invención exhiben una toxicidad muy baja. En efecto, sus valores de la DL_{50} , determinados según Lichtfield y Wilcoxon, Journ. Pharm. Expt. Ther., 96, 99, 1949, nunca son inferiores a 600 mg/kg al ser administrados a ratones por vía intraperitoneal.

25 Los hechos de que los compuestos de la invención posean una actividad anti-reproductora sobresaliente, incluso cuando se administran por vía oral y sean muy solubles en los excipientes farmacéuticos comunes, representan sin duda propiedades importantes adicionales. Como ejemplo, la alta solubilidad hace que los compuestos sean fácilmente absorbibles e incorporables en formas farmacéuticas inyectables adecuadas y más tolerables, que poseen menos inconvenientes que las formas correspondientes en las que el ingrediente activo está suspendido en el excipiente. Por otra parte, también la

1 actividad por vía oral permite que los compuestos sean in-
corporados en preparaciones farmacéuticas más aceptables.
Hay que hacer notar también que, aparte de los anticoncep-
tivos orales que, no obstante, son sustancias de naturale-
5 za esteroidal y exhiben su actividad bloqueando la ovula-
ción, no se conocen otros compuestos o preparaciones anti-
reproductoras que sean activos por vía oral.

Se deduce, por consiguiente, que los compuestos
de la invención pueden ser administrados por diversas vías:
10 oral, subcutánea, intramuscular o intravaginal.

Para administrar por vía oral, las sustancias se
presentan en formas tales como tabletas, polvos dispersa-
bles, cápsulas, gránulos, jarabes, elixires y soluciones.

Las composiciones para uso oral pueden contener
15 uno o más coadyuvantes convencionales tales como, por ejem-
plo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes
colorantes, agentes de recubrimiento y conservación, con
objeto de proporcionar una preparación elegante y apeteci-
ble.

20 Las tabletas pueden contener el ingrediente acti-
vo mezclado con excipientes convencionales aceptables desde
el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, diluyentes
inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio,
lactosa y talco, agentes de granulación y desintegración,
25 tales como por ejemplo, almidón, ácido algínico y carboxi-
metilcelulosa sódica, agentes de aglutinación, por ejemplo
almidón, gelatina, goma arábiga y polivinilpirrolidona, y
agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, áci-
do esteárico y talco.

30 Los jarabes, elixires y soluciones son formulados

1 como se conoce en la técnica. Juntamente con el compuesto
activo pueden contener agentes de suspensión, tales como
por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, tragacanto
5 y alginato de sodio, agentes humectantes, por ejemplo leci-
tina, estearatos de polioxietileno y mono-oleato de sorbi-
tán polioxietilénico, y los agentes comunes de conservación,
edulcorantes y tamponantes.

Las cápsulas o las tabletas pueden contener el
ingrediente activo solo o mezclado con un diluyente inerte
10 sólido, tal como por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato
de calcio y caolín.

Además de la vía oral, pueden emplearse adecua-
damente otras vías para administrar los compuestos de la
invención, tales como por ejemplo, la administración sub-
15 cutánea o intramuscular.

Así, el ingrediente activo se incorpora en for-
mas de dosificación inyectable. Tales composiciones se
formulan según la técnica y pueden contener agentes disper-
santes o humectantes apropiados y agentes de suspensión o
20 tamponantes idénticos o similares a los anteriormente cita-
dos.

También pueden ser empleados adecuadamente como
vehículos aceite de sésamo, alcohol bencílico, benzoato de
bencilo, aceite de cacahuete y sus mezclas.

25 Una inserción vaginal puede contener también el
ingrediente activo en mezcla con los excipientes comunes,
por ejemplo, gelatina, ácido adípico, bicarbonato de sodio,
lactosa y análogos.

Los compuestos de la invención pueden ser admi-
30 nistrados también en forma de sus sales de adición de ácido.

1 - farmacéuticamente aceptables, no tóxicas. Tales sales poseen el mismo grado de actividad que las bases libres, a partir de las que se preparan con facilidad haciendo reaccionar la base con un ácido apropiado y por consiguiente, se incluyen dentro del alcance de la invención. Son representativas de tales sales las sales de ácidos minerales tales como por ejemplo, los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos y semejantes, y las sales de ácidos orgánicos tales como los succinatos, benzoatos, acetatos, p-toluensulfonatos, benceno-sulfonatos, maleatos, tartratos, metanosulfonatos, ciclohexilsulfonatos y semejantes.

La dosis de ingrediente activo empleada para inhibir la reproducción puede variar dentro de amplios límites, dependiendo de la naturaleza del compuesto.

15 Por lo general se obtienen buenos resultados cuando los compuestos de la fórmula I anterior se administran a una dosis diaria comprendida entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 50 mg/kg de peso del animal.

20 Las formas de dosificación útiles para este fin contienen, por lo general, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 600 mg del ingrediente activo en mezcla con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, sólido o líquido.

25 Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento de la invención y describen con detalle algunos compuestos de la fórmula general I sin limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: 3-(m-Metoxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol

30 Una mezcla de 3,0 g (0,02 moles) de la hidrazida del ácido o-toluico y 4,83 g (0,027 moles) del éster etílico

1 del ácido m-metoxibenzimidico, se calentó en un baño de aceite, con agitación, durante aproximadamente 20 horas, manteniendo la temperatura del baño en aproximadamente 125°C. Después de enfriar, la masa de reacción se recogió con 100 ml
5 de éter dietílico y la solución etérea obtenida se extrajo primeramente con 50 ml de solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio y después dos veces con 30 ml de agua. Los extractos acuosos y alcalinos se reunieron, se trataron con carbón activo para eliminar las impurezas y se filtraron sobre
10 Celite. El filtrado se llevó a pH 7 añadiendo, con agitación, solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico, con lo que se separó una sustancia oleosa que se extrajo con éter dietílico. Después de secar sobre sulfato de sodio, se evaporó el éter en vacío y el residuo obtenido se recrystalizó en éter diisopropílico/hexano. Rendimiento 3,15 g.
15 Punto de fusión 100-2°C.

Ejemplos 2-6

20 Siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 1, se prepararon los compuestos siguientes.

Ejemplo 2: 3-(p-Dimetilaminofenil)-5-(o-tolil)-1H-4,2,4-triazol,

25 A partir de 2,55 g (0,017 moles) de la hidrazida del ácido o-toluico y 4,26 g (0,021 moles) de éster etílico del ácido p-dimetilaminobenzimidico. Rendimiento 3,04 g. Punto de fusión 173-75°C (en éter diisopropílico).

Ejemplo 3: 3-(o-clorofenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol,

30 a partir de 3,75 g (0,025 moles) de la hidrazida del ácido o-toluico y 5,5 g (0,03 moles) de éster etílico del ácido o-clorobenzimidico. Rendimiento 4,26 g. Punto de

- 1 fusión 109-11°C (en hexano/cloruro de metileno).
- Ejemplo 4: 3-(o-Metoxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol,
- 5 a partir de 6,75 g (0,045 moles) de la hidrazida del ácido o-toluico y 9,85 g (0,05 moles) de éster etílico del ácido o-metoxibenzimidico. Rendimiento 4,81 g. Punto de fusión 160-61°C (en hexano/éster diisopropílico).
- Ejemplo 5: 3-(p-Tolil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol,
- 10 a partir de 2,55 g (0,017 moles) de la hidrazida del ácido o-toluico y 3,63 g (0,0221 moles) de éster etílico de ácido p-toluimidico. Rendimiento 2,2 g. Punto de fusión 124-25°C (en éster diisopropílico).
- Ejemplo 6: 3-(m-Clorofenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol,
- 15 a partir de 2,55 g (0,017 moles) de la hidrazida del ácido o-toluico y 4,1 g (0,0221 moles) de éster etílico del ácido m-clorobenzimidico. Rendimiento 2,34 g. Punto de fusión 147-48°C (en ciclohexano/benceno).
- Ejemplo 7: 3-(m-Trifluorometilfenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-
-triazol,
- 20 Una mezcla de 2,55 g (0,017 moles) de la hidrazida del ácido o-toluico y 4,8 g (0,0221 moles) de éster etílico del ácido m-trifluorometilbenzimidico, se calentó en un baño de aceite durante 6 horas con agitación, manteniendo la temperatura del baño en aproximadamente 125°C. Se formó una masa sólida a la que se añadieron 15 ml de n-butanol, y la mezcla resultante se calentó durante aproximadamente 19 horas manteniendo la temperatura del baño de
- 25 aceite en aproximadamente 125°C.
- 30 Durante este período, la masa sólida se disolvió completamente en el butanol que, al término de la reacción, se evaporó en vacío, llevando la temperatura del baño de

1 aceite a aproximadamente 150°C. Después de enfriar, la ma-
sa de reacción se recogió con éter dietílico, la solución
etérea se extrajo con 120 ml de solución acuosa de hidróxido
5 agua y los extractos alcalinos se reunieron. Después de
tratamiento con carbón activo para retirar las impurezas
y filtración subsiguiente sobre Celite, el filtrado se lle-
vó a pH 7 añadiendo, con agitación, solución acuosa de áci-
do clorhídrico al 10%. Se formó un precipitado que se re-
10 cogió y recristalizó en ciclohexano/benceno. Rendimiento
2,55 g. Punto de fusión 158-59°C.

Ejemplos 8-18

Estos compuestos fueron preparados sustancialmen-
te como se describe en el Ejemplo 8.

15 Ejemplo 8: 3-(p-Fluorofenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol,
a partir de 2,03 g (0,0135 moles) de la hidrazida del ácido
o-toluico y 2,95 g (0,0175 moles) de éster etílico del ácido
p-fluorobenzimidico. Rendimiento 1,18 g. Punto de fusión
119-21°C (en hexano/éter diisopropílico).

20 Ejemplo 9: 3-(p-Clorofenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol,
a partir de 2,03 g (0,0135 moles) de la hidrazida del ácido
o-toluico y 3,25 g (0,0175 moles) de éster etílico del áci-
do p-clorobenzimidico. Rendimiento 1,13 g. Punto de fusión
150-151°C (en éter diisopropílico). El compuesto contiene
25 media molécula de agua de cristalización.

Ejemplo 10: 3-(m-Etoxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol,
a partir de 1,5 g (0,01 moles) de la hidrazida del ácido
o-toluico y 2,12 g (0,011 moles) de éster etílico del ácido
m-etoxibenzimidico. Rendimiento 1,41 g. Punto de fusión
30 84-86°C (en éter diisopropílico).

1 Ejemplo 11: 3-(m-Aliloxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol
a partir de 1,5 g (0,01 moles) de la hidrazida del ácido
o-toluico y 2,26 g (0,011 moles) de éster etílico del ácido
m-aliloxi-benzimidico. Rendimiento 1,89 g. Punto de fusión
5 72-75°C (en éter diisopropílico).

Ejemplo 12: 3-(1,1'-Bifenil-4-il)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-
-triazol
a partir de 0,99 g (0,0066 moles) de la hidrazida del ácido
o-toluico y 1,68 g (0,0075 moles) de éster etílico del áci-
do p-fenil-benzimidico. Rendimiento 1,47 g. Punto de fusión
10 165-67°C (en ciclohexano/benceno).

Ejemplo 13: 5-(o-Etilfenil)-3-(m-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol
a partir de 4,87 g (0,03 moles) de la hidrazida del ácido
o-etilbenzoico y 5,35 g (0,03 moles) de éster etílico del
ácido m-metoxi-benzimidico. Rendimiento 5,36 g. Punto de
fusión 72-75°C (en éter diisopropílico/hexano). El clorhi-
drato funde a 175-177°C (en etanol/éter etílico).

Ejemplo 14: 3-(m-Aliloxifenil)-5-(o-etilfenil)-1H-1,2,4-
-triazol
a partir de 1,64 g (0,01 moles) de la hidrazida del ácido
o-etilbenzoico y 2,26 g (0,011 moles) de éster etílico del
ácido m-aliloxi-benzimidico. Rendimiento 2,73 g. Punto de
fusión (como clorhidrato) 130-32°C (en etanol).

Ejemplo 15: 3-(p-clorofenil)-5-(o-etilfenil)-1H-1,2,4-
-triazol
a partir de 1,64 g (0,01 moles) de la hidrazida del ácido
o-etilbenzoico y 2,01 g (0,011 moles) de éster etílico del
ácido p-clorobenzimidico. Rendimiento 1,32 g. Punto de fu-
sión 118-120°C (en éter diisopropílico/hexano).

30 Ejemplo 16: 5-(o-Isopropilfenil)-3-fenil-1H-1,2,4-triazol

1 a partir de 1,25 g (0,007 moles) de la hidrazida del ácido
2-isopropilbenzoico y 1,15 g (0,0077 moles) de éster etílico
del ácido benzimidico. Rendimiento 1,38 g. Punto de fusión
165-67°C. (en éter diisopropílico/éter de petróleo).

5 Ejemplo 17: 5-(o-Isopropilfenil)-3-(m-metoxifenil)-1H-1,2,4-
-triazol

a partir de 1,78 g (0,01 moles) de la hidrazida del ácido
2-isopropilbenzoico y 1,97 g (0,011 moles) de éster etílico
del ácido m-metoxi-benzimidico. Rendimiento 2,27 g. Punto
10 de fusión 125-26°C (en éter diisopropílico/éter de petróleo).

Ejemplo 18: 5-(o-Etilfenil)-3-fenil-1H-1,2,4-triazol

a partir de 1,64 g (0,01 moles) de la hidrazida del ácido
o-etilbenzoico y 1,49 g (0,01 moles) de éster etílico del
ácido benzimidico. Rendimiento 1,77 g. Punto de fusión
15 124-26°C (en éter diisopropílico/hexano).

Los derivados de éster etílico del ácido benzimidico,
de partida, fueron preparados según métodos de la
bibliografía (Pinner, "Die Imidoäther und Ihre Derivative";
R. Oppenheim, Berlin, 1892; L. Weintraub y otros. J.Org.
20 Chem., Vol. 33, No. 4, página 1679, 1968).

Las hidrazidas de los ácidos o-toluico, o-etilbenzoico
y o-isopropilbenzoico de partida fueron preparadas según
Stolle y Stevens, J.Pr [27, 69, 368 (véase también
Beilstein, Vol. 9, página 467, J. Springer Verlag, Berlin,
25 1926).

Compuestos típicos que pueden ser preparados según
los procedimientos descritos en los Ejemplos anteriores,
son los siguientes:

30

1

-1H-1,2,4-triazol

5

5-(o-Etilfenil)-3-(m-fluorofenil)-

5-(o-Etilfenil)-3-(2,3-dimetilfenil)-

5-(o-Etilfenil)-3-(2,3-dimetoxifenil)-

5-(o-Etilfenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-

5-(o-Etilfenil)-3-(3,4-metilendioxifenil)-

3-fenil-5-(o-propilfenil)-

10. 3-(m-Metoxifenil)-5-(o-propilfenil)-

5-(o-Butilfenil)-3-fenil-

5-(o-Butilfenil)-3-(m-metoxifenil)-

5-(2,4-Dimetilfenil)-3-fenil-

5-(2,4-Dimetilfenil)-3-(m-metoxifenil)-

15 5-(2,5-Dimetilfenil)-3-fenil-

5-(2,5-Dimetilfenil)-3-(m-metoxifenil)-

5-(2,6-Dimetilfenil)-3-fenil-

5-(2,6-Dimetilfenil)-3-(m-metoxifenil)-

5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-fenil-

20 5-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(m-metoxifenil)-

5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-fenil-

5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-(m-metoxifenil)-

5-(4-Metoxi-2-metilfenil)-3-fenil-

5-(4-Metoxi-2-metilfenil)-3-(m-metoxifenil)-

25

Ejemplo 19

Se prepara un vial para uso inyectable a partir

de:

3-(m-Metoxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol 30 mg

Benzoato de bencilo 250 mg

30

Aceite de sésamo, cantidad suficiente para 2 ml.

1

Ejemplo 20

Se prepara un vial para uso inyectable a partir

de:

	3-(m-Etoxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol	30 mg
5	Alcohol bencílico	100 mg
	Aceite de cacahuete, cantidad suficiente para	2 ml

Ejemplo 21

Se prepara un vial para uso inyectable a partir

de

10	5-(o-Etilfenil)-3-(m-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol	20 mg
	Alcohol bencílico	80 mg
	Aceite de ricino, cantidad suficiente para	2 ml.

Ejemplo 22

Se prepara una tableta revestida de azúcar a par

15 tir de

	3-(m-Metoxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol	100 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	5 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Gelatina	10 mg
20	Almidón	10 mg
	Sacarosa	25 mg
	goma arábica, lactosa, dióxido de titanio, laca de aluminio, según procedimientos convencionales.	

Ejemplo 23

25

Se prepara una cápsula a partir de

	5-(o-Etilfenil)-3-(m-metoxifenil)-1H-1,2,4-	
	-triazol	60 mg
	Talco	5 mg
	Lactosa	5 mg
30	Carboximetilcelulosa sódica	5 mg

1 Almidón, cantidad suficiente para 150 mg.

Ejemplo 24

Se prepara una tableta a partir de

	3-(m-Metoxifenil)-5-(o-tolil)-1H-1,2,4-triazol	100 mg
5	Levilita	100 mg
	Almidón	80 mg
	Estearato de magnesio	10 mg.

10

15

20

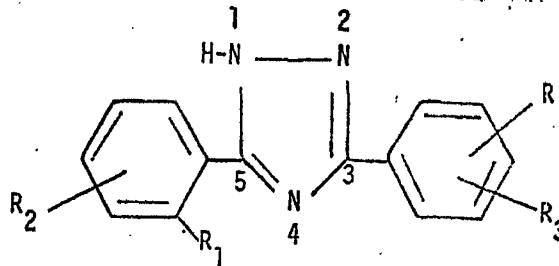
25

30

REIVINDICACIONES

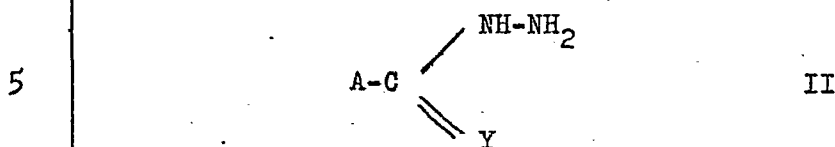
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar 1H-1,2,4-triazoles disustituídos en las posiciones 3 y 5, de fórmula



en donde R se selecciona entre hidrógeno, alcohilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), aliloxi, propargiloxi, trifluorometilo, fenilo, flúor, cloro y dimetilamino; R_1 representa un grupo alcohilo (C_{1-4}); R_2 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, alcohilo (C_{1-4}), metoxi y etoxi; R_3 se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, alcohilo (C_{1-4}) y alcoxi (C_{1-4}); R y R_3 tomados conjuntamente representan un grupo metilendioxi; con la condición de que, cuando simultáneamente R, R_2 y R_3 representan hidrógeno, R_1 no puede ser metilo; con la condición adicional de que, cuando simultáneamente R_2 y uno de R y R_3 representan hidrógeno, R_1 y el otro de R y R_3 no

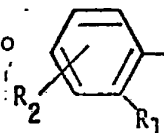
1 pueden representar simultáneamente metilo; y sales con ácidos
farmacéuticamente aceptables, que comprende condensar una
proporción molar de un compuesto de fórmula



o una de sus sales de ácido, con un ligero exceso molar de
un compuesto de fórmula



10 o una de sus sales de ácido, en donde CX es un grupo funcio-
nsl seleccionado entre carboxi, ditiocarboxi, haluro de car-
bonilo, anhídrido carboxílico, ortoéster, imidato, tioimida-
to, halogenuro de imidoilo, amidino y ciano, Y es un grupo
NH y, cuando el grupo CX contiene un átomo de nitrógeno, re-
15 presenta oxígeno o azufre, y o bien A es el grupo



y B es el grupo

A benzene ring with two substituents, R and R₃, at the 1 and 2 positions respectively.

20

o bien A es el grupo

A benzene ring with two substituents, R and R₃, at the 1 and 2 positions respectively.

y B es el grupo

A benzene ring with two substituents, R₁ and R₂, at the 1 and 2 positions respectively.

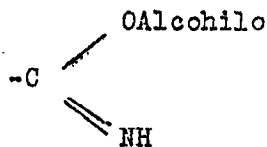
25

en donde R, R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente, a una
temperatura comprendida entre aproximadamente 80 y aproxima-
damente 200°C, durante un período de tiempo que varía entre
aproximadamente 15 y aproximadamente 30 horas, facultativa-
mente en presencia de un catalizador ácido y un disolvente

30

1 orgánico, y recuperar el 1H-1,2,4-triazol disustituido en las
posiciones 3 y 5, según se ha definido en la fórmula I.

2ª.- Un procedimiento según se define en la rei-
vindicación 1ª, en donde el grupo CX es el grupo



en donde Alcoholo puede ser metilo, etilo o propilo.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en donde el disolvente orgánico se selecciona entre n-butanol
10 y n-pentanol.

4ª.- Un procedimiento para preparar 1H-1,2,4-
-triazoles disustituidos en las posiciones 3 y 5.

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

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

Madrid, 23 MAY 1978

P.A.

20 **Fernando de Elizaburu**
Por Poder

25

30