

24 MAY 1961



P. - 20.742  
15/25/31/3847  
"WS 127/132".

264795

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 10 de Febrero de 1961, con el núm. 264.795

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ARTHUR ERNEST WILDER SMITH, de nacionalidad  
británica, residente en 18, Chemin des Lilas Blancs, Gi-  
nebra, Suiza, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS QUI-  
MICOS DE ACTIVIDAD TERAPEUTICA".

-----  
Este invento se refiere a compuestos químicos  
de actividad terapéutica.

Es sabido que una serie de compuestos que se  
administran con fines terapéuticos dan lugar, mediante  
5 su administración, a efectos secundarios en un grado va-  
riable, que pueden ser molestos y que pueden contraindi-  
car su empleo prolongado. Por ejemplo, la aspirina pue-  
de dar lugar a una irritación gástrica molesta. Se ob-  
serva que se encuentran frecuentemente efectos secunda-  
rios con compuestos terapéuticos que poseen un grupo

10

264785



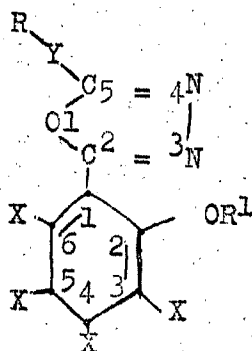
carboxilo.

Hemos descubierto ahora que, en general, es posible reducir los efectos secundarios relacionados frecuentemente con la presencia de un grupo carboxilo en una sustancia terapéutica mediante la conversión de dicho grupo en un grupo oxidiazolilo o tiodiazolilo. Los compuestos así producidos poseen, en general, prácticamente la misma actividad terapéutica que los compuestos fundamentales, aunque pueden presentarse ligeras diferencias. Así, por ejemplo, en sustancias antibacterianas pueden aparecer diferencias en el espectro antibacteriano y en la rapidez de la aparición de resistencia frente a diversas bacterias.

Por comodidad se emplea el término "sustancia terapéutica" para indicar cualquier sustancia química que pueda administrarse con fines médicos, independientemente de que dicha sustancia tenga efecto curativo. El término incluye, por tanto, aparte de las sustancias curativas, agentes de contraste, anestésicos, etc.

Este invento se refiere, en particular, a salicilatos sustituidos en el núcleo, que tengan grupos carboxílicos libres, como, por ejemplo, la aspirina (ácido acetil-salicílico) y el ácido p-aminosalicílico (PAS) que, como es sabido, se utiliza considerablemente en el tratamiento de la tuberculosis.

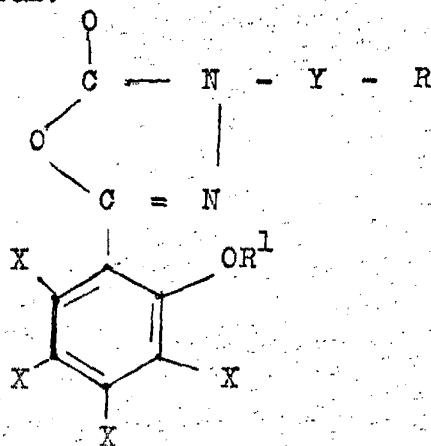
De acuerdo con el presente invento, se obtienen compuestos de la fórmula general





(en la que R y R<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos acilo, alcoholo, aralcoholo o arilo, Y es un átomo de oxígeno o de azufre y los símbolos X, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o halógeno o grupos amino sustituido o sin sustituir, hidróxilo, acilo, alcoholo, aralcoholo o arilo, o grupos nitro, pero no representan todos hidrógeno cuando R y R<sup>1</sup> son hidrógeno e Y es oxígeno).

Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula I anterior pueden existir en formas tautómeras de la fórmula general.



y dichas formas tautómeras se hallan comprendidas dentro de los límites del presente invento.

Las sales de los compuestos, de acuerdo con el invento, con bases compatibles fisiológicamente, en las que uno o ambos sustituyentes R y R<sup>1</sup> son hidrógeno y las sales por adición de ácido, fisiológicamente aceptables, de estos compuestos en las que uno o más de los sustituyentes X son un grupo básico, constituyen también nuevos aspectos del invento. Dichas sales son sfrecuentemente más solubles en agua que la sustancia fundamental, como

264795



ocurre con el clorhidrato de 2-(2'-hidroxi-4'-amino-fenil)-1,3,4-oxidiazolona. Las sales preferidas con bases son las de metales alcalinos, por ejemplo las sales de sodio y amonio y las sales preferidas por adición de ácido son los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, acetatos, citratos, tartratos, etc.

Cuando uno o ambos grupos R y R<sup>1</sup> son grupos acilo, se prefieren los grupos acilo alifático inferior o benzilo.

10 Son compuestos particularmente útiles, incluidos en la fórmula I anterior, que representan nuevos compuestos, aquellos en los que el grupo fenilo tiene un grupo amino o amino sustituido, un átomo de cloro o un grupo metilo como sustituyente en el núcleo o un nuevo sustituyente OR<sup>1</sup> y en el que uno o ambos grupos R y R<sup>1</sup> son hidrógeno, grupos acilo inferiores, por ejemplo, grupos acetilo, o grupos alcoholo inferiores, por ejemplo metilo, etilo o n- o iso-propilo. Se prefieren especialmente los compuestos derivados del ácido  $\gamma$ -resorcílico, 15 es decir, en los que X es un grupo hidroxilo en la posición 6. Ejemplos de dichos compuestos son los preparados de acuerdo con los ejemplos indicados más adelante.

20 Los compuestos siguientes son particularmente útiles como agentes antiflogísticos, antipiréticos y analgésicos:

2-(2'; 6'-dihidroxifenil)-1,3,4, - oxidiazolona

2-(2', 5'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxidiazolona

2-(2', 6'-dihidroxi-3', 5'-dodcloro-4'-metil-fenil)-  
1,3,4, -oxidiazolona

30 2-(2', 6'-dihidroxi-4'-bencil-fenil)-1,3,4-oxidiazolona.

264795

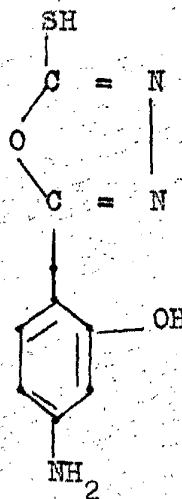
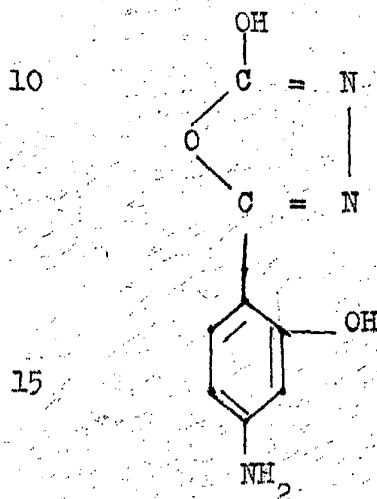


2-(2'-hidroxi-3'-metilfenil)-1,3,4-oxidiazolona.

2-(2'-hidroxi-5'-clorofenil)-1,3,4-oxidiazolona.

De éstos, la 2-(2',6'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxidiazolona y la 2-(2'-6'-dihidroxi-3'-5'-dicloro-4-metil-fenil)-1,3,4-oxidiazolona poseen una actividad antituberculosa particularmente elevada.

Los compuestos de la fórmula citada a continuación:

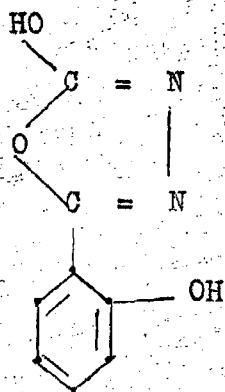


de acuerdo con el invento, o sus tautómeros, que son oxi- y tio-diazolil- derivados del ácido p-aminosalicílico (PAS), presentan una actividad frente a H 37 Rv (tuberculosis humana) in vitro por lo menos comparable a la de este compuesto, que como es sabido también es activo frente a la tuberculosis, sin que se presente el peligro de una irritación gastro-intestinal. El PAS tiene una gran utilidad inhibiendo la aparición de resistencia frente a la hidrazida del ácido isonicotínico y estreptomicona en el tratamiento de la tuberculosis, pero la irritación estomacal provocada por las dosis necesariamente grandes que se precisan es una gran des-  
30 ventaja para su empleo. Administrando este compuesto en



forma de sus oxi- y tio-diazolil-derivados de la fórmula anterior, esta desventaja puede ser prácticamente superada. Los derivados N-acilados, por ejemplo de N-benzoilo y de N-acilo alifático inferior, por ejemplo los derivados acetilados, de los p-amino-compuestos anteriores presentan interés especial y el derivado N-acetilado de la oxidiazolona del ácido p-aminosalicílico presenta una toxicidad especialmente baja.

El compuesto representado por la fórmula:



es otro ejemplo de un compuesto con un grupo ácido carboxílico modificado y hemos descubierto que este compuesto posee propiedades analgésicas comparables a la aspirina e, incluso, es algo menos tóxico como se deduce de los ensayos de toxicidad en ratones. Posee, asimismo, propiedades antiinflamatorias y antipiréticas pronunciadas. Presenta en agua un pH más próximo al neutro que la aspirina, lo cual reduce el riesgo de irritación gastrointestinal por su administración.

Los mono- y di-esteres, por ejemplo el mono- y di-acetato y mono- y di-éteres, por ejemplo el eter dietílico y el mono-metilico del compuesto anterior presenta propiedades analgésicas y antipiréticas convenientes,



presentando un pH más neutro que la aspirina.

Las diazolonas, de acuerdo con el invento, pueden prepararse por cualquier método conveniente y se conocen diversos métodos para la producción de diazolonas. Un método apropiado de preparación es, por ejemplo, preparar primeramente la hidrazida del ácido carboxílico fundamental y, a continuación, tratar la hidrazida con un agente que sirva para convertir una hidrazida en una oxi- ó tiodiazolona, por ejemplo, un dihalogenuro de carbonilo o tiocarbonilo, como el fosgeno o tiofosgeno o un esterhalofórmico de un halogenuro de dialcohol-carbamilo. Si se precisa la oxi-diazolona, se prefiere fosgeno; si se necesita la tiodiazolona, se prefiere tiofosgeno; pueden utilizarse en lugar de fosgeno esteres halofórmicos y halogenuros de dialcohol-carbamilo (Stempel y col. J. Org. Chem. 20, 1955, pág. 412-418 y Yale y col. J.A.C.S. 76, 2203 (1954)). Cuando el grupo hidroxilo del núcleo oxidiazolílico o tiodiazolílico haya de ser eterificado o esterificado, esto puede conseguirse por reacción por un agente de eterificación como, por ejemplo, un diazoalcano o un halogenuro o sulfato de alcohol o un agente acilante, por ejemplo un ácido carboxílico, de preferencia, un ácido alcanoico inferior, halogenuro, anhídrido o azida.

La formación del anillo de diazolona puede tener lugar en una o dos fases, dependiendo, en parte, de las condiciones de reacción. En el caso del fosgeno y tiofosgeno, la reacción con la hidrazida a temperatura ambiente conduce directamente a la diazolona. Los esteres halofórmicos y halogenuros de dialcohol-carbamilo reaccionan, generalmente, primero por el grupo  $\text{NH}_2$  de la hi-

264795



drazida y, a continuación, eliminan alcohol o una dialcoholamina en una segunda fase, por ejemplo, a una temperatura superior.

La reacción entre el halogenuro y la hidrazida del ácido fundamental puede hacerse a cualquier temperatura conveniente, por ejemplo entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , siendo frecuentemente adecuada a la temperatura ambiente, si bien, puede ser conveniente operar a temperaturas superiores a la temperatura ordinaria. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte que puede ser, por ejemplo, un disolvente anhidro no polar, por ejemplo un eter como el dioxano o un disolvente polar como el ácido acético glacial o acuoso, o incluso medios acuosos como el ácido clorhídrico diluido. En general, la elección del disolvente dependerá, en gran parte, de las características de solubilidad de la hidrazida. Se prefieren los disolventes anhidros, ya que los dihalogenuros de carbonilo tienden a descomponerse en medios acuosos. El fosgeno reacciona, en general, liberando HCl, sin que se halle presente ningún agente que combine el ácido, pero los halogenuros menos reactivos se hacen reaccionar, de preferencia, con la hidrazida en presencia de un agente que combine el ácido, como una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina o trimetilamina, o una base inorgánica como, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, etc. El fosgeno se utilizará, generalmente, en forma de gas, aunque puede utilizarse en forma líquida bajo presión. El gas puede hacerse pasar a través de una solución de la hidrazida que haya de reaccionar en solución en dicho disolvente orgánico inerte a tempera-

26 4 7 9 5



tura ambiente o a una temperatura elevada, si fuese necesario. En el caso del tiofosgeno que, en general, se utilizará en forma líquida, el líquido puede añadirse directamente a la solución de dicha hidrazida a temperatura ambiente o a una temperatura algo más elevada. Sin embargo, es particularmente conveniente añadir una solución de la hidrazida en un disolvente inerte a una solución del dihalógenuro en el mismo disolvente o en un disolvente miscible con él. El dioxano es un disolvente especialmente apropiado.

La hidrazida puede prepararse convenientemente mediante la reacción de la hidrazina con un ester del ácido fundamental a cualquier temperatura conveniente, por ejemplo, entre  $-20$  y  $100^{\circ}$  C, pero, de preferencia, a temperatura elevada, empleándose la hidrazina preferentemente como hidrato de hidrazina, convenientemente del 98-100%. La hidrazina se utiliza preferentemente en exceso, separándose el exceso después de que haya tenido lugar la reacción.

Los compuestos de acuerdo con el invento que lleven un grupo amino en el núcleo fenílico pueden prepararse convenientemente, por reducción de los correspondientes nitroderivados. Así, por ejemplo, el ácido p-nitrosalicílico o un derivado del mismo puede esterificarse, convertirse en la correspondiente hidrazida, según se describió anteriormente, y hacerse reaccionar con fosgeno o tiofosgeno, produciendo la nitro-diazolona que puede reducirse, a continuación, por ejemplo, con un sistema reductor metal-ácido, como, por ejemplo, estaño/ácido clorhídrico o por reducción catalítica. Sin embargo, no se recomienda la re

264795



ducción catalítica cuando se trata de sustancias que contengan azufre, ya que el catalizador, por ejemplo el catalizador de Adams, puede envenenarse por trazas de azufre.

5 Cuando la hidrazida contenga uno o más grupos amino en el núcleo, éstos tienen tendencia a reaccionar con el dihalogenuro de carbonilo o tiocarbonilo, formando compuestos complejos o isocianatos. En General, se forman, en efecto, isocianatos cuando el dihalogenuro se halla presente en exceso, por ejemplo, cuando se añade una  
10 solución diluida de la hidrazida al dihalogenuro en exceso. Dichos isocianatos pueden convertirse fácilmente en los compuestos deseados, por ejemplo, por hidrólisis, por ejemplo, con un ácido mineral, como el ácido clorhídrico o sulfúrico, en presencia de ácido diluido.

15 Sin embargo, los productos complejos de reacción de una hidrazida con un dihalogenuro de carbonilo o tiocarbonilo, incluyendo los isocianatos, se encuentra, en general, que tienen una actividad análoga in vivo e in vitro a las amino-diazolonas simples y dichos productos de reacción  
20 constituyen un aspecto más del invento.

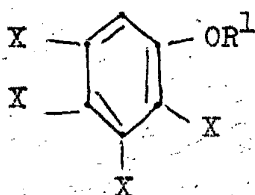
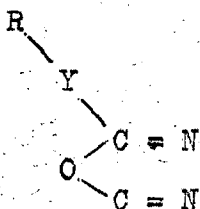
Los compuestos de la fórmula I, en los que uno o más de los grupos X representan un grupo amino libre, pueden prepararse también convenientemente condensando una acilamido o-hidroxi-benzhidrazida con el dihalogenuro de carbonilo o tiocarbonilo o reactivo análogo e hidrolizando  
25 posteriormente la amida resultante, por ejemplo, con ácido acuoso, de preferencia, un ácido mineral, como el ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. La reacción con la hidrazida se efectúa, preferentemente, a temperatura ambiente o inferior.  
30

264795



Es particularmente conveniente preparar la hidrazida de partida haciendo reaccionar un ester de un ácido acilamido o-hidroxi-benzoico, por ejemplo, un ester alcohílico, como el ester métilico, con hidrato de hidrazina, de preferencia al 98-100 %, a temperatura ambiente o inferior. En general, es apropiado un período de 30-60 minutos a temperatura ambiente. De este modo, se evita, esencialmente, la hidrólisis del grupo amido. Se utiliza, preferentemente, un exceso de hidrato de hidrazina y el hidrato sin reaccionar puede eliminarse posteriormente, por ejemplo, por evaporación a baja temperatura o, de preferencia, por liofilización.

De acuerdo con un nuevo aspecto del presente invento, se consiguen composiciones que comprenden uno o más compuestos de la fórmula general



en la que R y R<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos acilo, alcohilo, aralcohilo o arilo, Y es un átomo de oxígeno o azufre y los símbolos X, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o halógeno o grupos amino sustituidos o sin sustituir, hidroxilo, acilo, alcohilo, aralcohilo, arilo o nitró, junto con un soporte o excipiente farmacéutico. Las

254795



sales con bases de los compuestos anteriores en los que uno o ambos sustituyentes R y R<sup>1</sup> son hidrógeno y las sales por adición de ácido de aquellos compuestos en los que uno o más de los grupos X sean básicos pueden formularse también junto con un soporte o excipiente farmacéutico.

Las composiciones de acuerdo con el invento pueden estar, por ejemplo, en formas adecuadas para la administración oral, rectal o parenteral.

10 Cuando se preparan las composiciones para la administración rectal, el soporte farmacéutico incluirá en general, una base de supositorio, como, por ejemplo, manteca de cacao o un glicérico de punto de fusión apropiado.

15 Cuando las composiciones se preparen para la administración parenteral, por ejemplo, en forma de preparaciones inyectables o de infusiones, el soporte farmacéutico será, preferentemente, estéril, agua exenta de pirógenos o un aceite o emulsión aceitosa, aceptables parenteralmente, y puede incluir agentes dispersantes, 20 agentes de suspensión, sales fisiológicas, etc.,

25 Cuando las diazolonas hayan de ser administradas por la vía oral, pueden asociarse, con este objeto, a un soporte aceptable oralmente, apropiado, que puede ser líquido, sólido o siruposo. Así, por ejemplo, los 30 compuestos pueden prepararse en un medio acuoso en forma de suspensión, emulsión o formulación similar, conteniendo dicha formulación, si se desea, coadyuvantes como los agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes que comuniquen sabor, agentes edulcorantes y similares. También pueden prepararse ventajosamente formulaciones sólidas

284795



das, por ejemplo polvos, tabletas, cápsulas, sellos y formulaciones análogas, en las que los compuestos se hayan asociado a un soporte sólido. En particular, se pueden conseguir tabletas que contengan los compuestos activos, en las que los compuestos se hallan asociados a un material auxiliar apropiado para formar tabletas, pudiendo incluir dicha base constituyentes como azúcares, por ejemplo lactosa, agentes de desintegración de la tableta, por ejemplo pectina, lubricantes, por ejemplo estearato magnésico y aglutinantes, como el almidón y análogos. Pueden prepararse, asimismo, cápsulas, píldoras, grajeas, polvos y gránulos.

Es preferible que las composiciones de acuerdo con el invento se encuentren en formas unitarias de dosificación, esto es, en forma de unidades que contengan una cantidad predeterminada del compuesto o compuestos de acuerdo con el invento. La dosis diaria de las oxidiazolonas y tiodiazolonas, de acuerdo con el invento, será, generalmente, análoga a la del compuesto fundamental, si bien la reducida irritación hace posibles dosis superiores. En algunos casos, por ejemplo en el caso de las oxi- y tiodiazolonas del PAS y sus derivados N-acetilados, la estabilidad del compuesto del invento es mayor que la del compuesto fundamental y puede administrarse una dosis inferior.

Así, la oxi-diazolona preparada de la hidrazida del PAS y sus derivados N-acetilados, la estabilidad del compuesto del invento es mayor que la del compuesto fundamental y puede administrarse una dosis inferior. Así, la oxi-diazolona preparada de la hidrazida del PAS se ha administrado junto con INH a razón de 500 a 10.000 mg. diarios per os,

264795



mientras que el propio PAS se administra, normalmente, a razón de 15 a 20 g. por día per os.

Este compuesto, es decir, la 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxidiazolona, se administra, de preferen-  
5 cia, en unidades de dosificación que contenga 50 a 250 mg. de sustancia activa. Su derivado N-acetilado y su tio-análogo, la 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-tio-diazolona se formulan, de preferencia, en el mismo intervalo.

La 2-(2'-hidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona pue-  
10 de administrarse en concentraciones análogas a las utilizadas con la aspirina, aunque la dosis máxima es superior debido a su menor irritación. La dosis diaria se halla de preferencia, entre 250 y 7.500 mg. y las unidades de dosificación contienen preferentemente entre 50 y 1500  
15 mg. de esta sustancia. En general, las diazolonas del invento que poseen marcada actividad antiflogística, anti-pirética y analgésica, especialmente las que no poseen grupos amino, pueden administrarse en las mismas dosis dia-  
rias y en las mismas dosificaciones unitarias preferidas  
20 para la 2-(2'-hidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona. La 2-(2', 6'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona es, sin embargo, especialmente activa y pueden estar indicadas do-  
sis diarias tan reducidas como 250 mg. en dosificaciones unitarias tan pequeñas como 25 mg.

25 Con objeto de que el invento pueda comprenderse mejor, se indican los ejemplos siguientes solamente a modo de ilustración:

Ejemplo 1

Preparación de 2-(2'-hidroxi-4'-amino)fenil-1,3,4-oxi-dia-  
30 zolona.

264795



El material de partida para la preparación del compuesto anterior fué el ácido p-nitro-salicílico, que se preparó de acuerdo con el método de McGhie, J.S.C.I., 78, 329 (1949).

5 El compuesto se convirtió primeramente en su ester metílico del siguiente modo:

10 10 g de ácido p-nitro-salicílico (p.f. 228-230°) en 200 ml de metanol absoluto, saturado con cloruro de hidrógeno seco, se calentaron durante una hora en un baño maría a reflujo y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El ester metílico resultante, cristalizado desde metanol absoluto, se obtuvo con un rendimiento de 19 g; p.f. 101-102° C.

15 El compuesto se convirtió, a continuación, en la hidrazida del mismo, mediante el método siguiente:

20 100 g. del ester metílico se calentaron durante 5 minutos en un baño de vapor, con agitación, con 200 ml. de hidrato de hidrazina al 100%, eliminándose el exceso de hidrazina lo más rápidamente posible, a presión reducida, sin calefacción posterior excesiva. El residuo se disolvió en amoníaco acuoso, se filtró y el filtrado se aciduló con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 6. El precipitado se filtró y se recristalizó de dioxano y etanol, si era necesario. Se obtuvo un rendimiento de 97 g. del producto, siendo su p.f. 224-226° C (descom. 227°).

25 Calculado para  $C_7H_7O_4N_3$ : C = 42,7%; H = 3,55%; N = 21,35%  
C = 42,79% ; H = 3,78%; N = 21,42%

Esta hidrazida se convirtió a continuación en oxidiazolona mediante el método siguiente:

30 10 g de la hidrazida se disolvieron en 200 cc de

264795



dioxano puro y se hizo pasar fosgeno mediante una corriente rápida a través de la solución filtrada caliente. El precipitado formado primeramente se disolvió casi completamente al cabo de 1-2 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en amoníaco, se filtró y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se filtró y secó a 100° C.

Rendimiento 9,5 g, p.f. 245-247° C (descomp.).

Calculado para  $C_8H_5O_5N_3$ : C = 43,00%; H = 2,24%; N = 18,64%  
10 Encontrado: C = 43,19%; H = 2,21%; N = 18,9%

La oxidiazolona anterior se redujo al p-amino derivado en la forma siguiente:

9,0 g del p-nitroderivado anterior se pusieron en suspensión en 80 ml de agua destilada y 60 ml de ácido clorhídrico concentrado que contenían 40 g de polvo de estaño, se agitaron durante la noche. Se añadieron otros 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado junto con 20 g. de polvo de estaño, calentándose a continuación la mezcla a 100° C durante 10 minutos, se filtró en caliente y se lavó con HCl concentrado. La mezcla de reacción se dejó entonces a 0° C durante 24 horas, precipitando placas blancas, p.f. 273° (descomp.), rendimiento = 3,2 g.

Calculado para  $C_8H_8O_3N_3Cl$ : C = 41,9%; H = 3,5%; N = 20,1%  
Encontrado: C = 42,08%; H = 3,43%; N = 20,32%

25 La reducción anterior puede efectuarse también empleando catalizador de Adams.

#### Ejemplo 2

#### 2-(2'-hidroxi, 4'-nitrofenil)-1,3,4-tio-diazolona

30 La hidrazida del ácido p-nitrosalicílico, preparada según se indicó anteriormente, puede convertirse



264795



235° C (descomposición), mientras que el clorhidrato no tenía un punto de fusión definido, sino que reblandecía a 250° C.

El empleo de catalizador de Adams para la reducción del nitroderivado no es recomendable debido al riesgo de envenenamiento del catalizador por azufre,

### Ejemplo 3

Se hizo pasar fosgeno gaseoso por 200 ml de dioxano absoluto hasta que se habían absorbido unos 10 g, entonces se le añadió lentamente, con agitación enérgica, a temperatura ambiente, una solución de 1,0 g. de FAS-hidrazida en 100 ml de dioxano. Se formó un precipitado ligero. Después de dejar estar durante 15 minutos, el dioxano se destiló a presión reducida y el residuo se calentó con 60 ml. de HCl IN durante 10 minutos en baño de agua. La mezcla sirvió, a continuación, durante un minuto y se filtró y al filtrado se le añadieron 100 ml. de HCl concentrado. Al cabo de unos minutos aparecieron cristales finos del clorhidrato de la 2-(2-hidroxi-4-aminofenil)-1,3,4-oxidiazolona; rendimiento 1 g, p.f. por encima de 270° C.

### Ejemplo 4

Se hizo pasar fosgeno gaseoso por 300 ml. de dioxano seco hasta que se habían disuelto 27 g. Agitando enérgicamente la solución dioxano-fosgeno, se añadió, gota a gota, lentamente, a temperatura ambiente, una solución de 10 g. de FAS-hidrazida en 250 ml. de dioxano seco. Después de dejarlo estar 20 minutos, el dioxano se separó por destilación a presión reducida y el residuo se trató con 250 ml. de HCl IN en baño maría durante

264795



30 minutos, a continuación se hirvió 1 minuto y se filtró. El filtrado se agregó a continuación a 250 ml de HCl concentrado, con lo que cristalizó el clorhidrato de 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxidiazolona en forma característica.

Rendimiento: 4,3 g; p.f. por encima de 270° C.

Calculado: C, 41,9%; H, 3,5%; N, 18,3%

Encontrado: C, 42,1%; H, 3,4%; N, 18,2%

#### Ejemplo 5

#### 10 (a) Preparación de la hidrazida del ácido salicílico

250 g de salicilato de metilo y 200 ml de hidrato de hidrazina (98-100%) se calentaron durante una hora a 100° C en un baño de vapor, agitando accidentalmente.

15 Se formó rápidamente una fase. La mezcla se dejó estar durante la noche a temperatura ambiente y cristalizó dando una masa sólida. El exceso de hidrato de hidrazina se destiló, a continuación, a 10 mm Hg y se recuperó para volver a emplearse.

20 El residuo se puso en suspensión en agua caliente (aproximadamente, 1 litro) y se añadió HCl concentrado hasta que tuvo lugar la disolución, se filtró, el pH se ajustó exactamente a 6 con NH<sub>3</sub> y la mezcla se enfrió a 0° durante la noche y se filtró. Cristales blancos, desecados a 100° C, p.f. 140-143°. Rendimiento de producto deseado = 260 g.

#### 25 (b) Preparación de 2-(2'-hidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona.

30 45 g de hidrazida del ácido salicílico (p.f. 139-142° C) se disolvieron en 300 ml. de dioxano (absoluto) en caliente y se filtró. Se hizo pasar fosgeno, a continuación, a su través, a 70-90° C; se formó inmediatamente

264795



un precipitado, que tenía tendencia a obturar el tubo de entrada de fosgeno pero que se disolvió gradualmente por calefacción y haciendo pasar más fosgeno. Cuando la solución estaba casi transparente, se dejó estar durante la noche a temperatura ambiente, el dioxano se separó por destilación a 10 mm. Hg, el residuo se disolvió en agua caliente, a la que se había añadido  $\text{NH}_3$  (0,88) en la cantidad justamente necesaria para efectuar la disolución y, a continuación, se filtró en caliente. El pH se ajustó con HCl conc. a 1 y el precipitado se filtró y se secó a 100° C.

Rendimiento 40 g del producto buscado; p.f. 194-196° C.

Una nueva recristalización de metanol da lugar a una sustancia p.f. 199-200° C en forma de polvo blanco fino.

15 (c) Preparación del diacetato del 2-(2'-hidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona

5,0 g de 2-(2'-hidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona p.f. 194-196° C y 30 ml de anhídrido acético se calentaron a reflujo durante 8 horas, a continuación se eliminó el exceso de anhídrido acético por destilación en vacío y el residuo se cristalizó de etanol. Rendimiento del producto deseado = 5,0 g p.f. 119-122° C.

Ejemplo 6

(a) Preparación de  $\gamma$ -resorcilato de metilo

25 20 g de ácido  $\gamma$ -resorcílico p.f. 140-142 C se disolvieron en 200 ml de metanol absoluto, saturado con cloruro de hidrógeno seco, se refluieron durante 1 hora y el disolvente se eliminó, a continuación, a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en 200 ml. de metanol absoluto y se saturó nuevamente con HCl seco y se calentó a reflu-

30

264795



jo durante una hora. El proceso total se repitió otra vez. El residuo se trató con bicarbonato sódico acuoso en exceso, se extrajo tres veces con eter, se separó en eter por destilación y el residuo se cristalizó de metanol y agua. Rendimiento 15 g. del producto deseado, p. f. 51-55° C.

(b) Preparación de la hidrazida del ácido  $\gamma$ -resorcílico

Se calentaron durante 10 minutos en baño de vapor 15 g. de  $\gamma$ -resorcilato de metilo y 40 ml. de hidrato de hidrazina al 98-100% y el exceso de hidrato de hidrazina se eliminó, a continuación, a presión reducida. El residuo se disolvió en un poco de etanol caliente, se añadieron 100 ml. de agua y el pH se ajustó a 7 con HCl conc. La hidrazida cristalizó lentamente a 0° C, p.f. 214-217° (descomposición). Rendimiento 11 g. del producto deseado.

(c) Preparación de 2-(2'-6'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona

9,8 g de hidrazida del ácido  $\gamma$ -resorcílico se disolvieron en 509 ml. de dioxano absoluto y se filtraron en caliente. Se hizo pasar fosgeno durante 10 minutos a 100° C. No se formó ningún precipitado. El dioxano se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en 100 ml. de amoniaco acuoso diluido, se trató con carbón y se filtró directamente sobre HCl al 10% en exceso. El producto era soluble y cristalizó lentamente a 0° C y se lavó con agua fría. Rendimiento del producto deseado: 7,7 g; p.f. 240-242° (descomposición).

N Encontrado = 14,4%    N Calculado = 14,6 %

Ejemplo 7

(a) Preparación de 2,5-dihidroxibenzoato de metilo

26 4 7 9 5



9,3 g de ácido 2,5-dihidroxibenzoico y 100 ml. de metanol absoluto, saturado con cloruro de hidrógeno seco, se calentaron durante 2 horas a reflujo. El metanol en exceso se separó por destilación, las últimas trazas a presión reducida, y los cristales blancos residuales se cristalizaron de metanol acuoso. Rendimiento del producto deseado: 7,3 g; p.f. 84-85° C.

(b) Preparación de la hidrazida del ácido 2,5-dihidroxibenzoico.

6,0 g. de 2,5-dihidroxibenzoato de metilo p.f. 84-85° C y 25 ml. de hidrato de hidrazina al 98-100% se calentaron a 60-70° C y, a continuación, se evaporaron a sequedad en vacío. El residuo se disolvió en trazas de etanol y 150 ml. de agua y el pH se ajustó a 5. Después de un reposo a 0° C, se separaron lentamente cristales y se filtraron al cabo de 2 horas. Rendimiento del producto deseado: 6,0 g; p.f. = 207° (funde) 211° (descomposición).

(c) Preparación de 2-(2'-5'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona

4,0 g de hidrazida del ácido 2,5-dihidroxibenzoico se disolvieron en 100 ml. de dioxano absoluto caliente y se hizo pasar fosgeno. Se formó un precipitado que se disolvió pasando más fosgeno. Se separó el dioxano por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en trazas de etanol y amoníaco acuoso y se filtró a continuación directamente en 200 ml. de HCl concentrado y 200 ml. de agua. Aparecieron lentamente cristales a 0° C y se lavaron con un poco de agua helada. Rendimiento: 2,1 g del producto buscado; p.f. 220-224° C (descomposición).

264795



N Encontrado = 14,4%

N Calculado = 14,6 %

Ejemplo 8

(a) Preparación de la hidrazida del ácido 2,6-dihidroxi-3,5-dicloro-4-metilbenzoico

5                    13,1 g de 2,6-dihidroxi-3,5-dicloro-4-metil benzoato de metilo, p.f. 164-166° C y 75 ml. de hidrato de hidrazina al 98-100% , se calentaron durante 30 minutos en un baño de vapor y el exceso de hidrato de hidrazina se se separó por destilación a presión reducida. El residuo se trató con 500 ml. de amoníaco acuoso caliente (muy insoluble) y el pH se ajustó a 6 y se filtró. Rendimiento 10 11,6 g del producto deseado p.f. 240-241° C (descomposición)

(b) Preparación de 2-(2'-6'-dihidroxi-3',5'-dicloro-4'-metil-fenil)-1,3,4-oxidiazolona

15                    2,0 g de hidrazida de (a) anterior se añadieron a una mezcla de 100 ml. de agua y 100 ml. de ácido acético glacial. La hidrazida no era soluble ni siquiera en caliente. Se añadió dioxano hasta que la hidrazida fué 20 justamente soluble en frío (10-20 ml. de dioxano) y se hizo pasar fosgeno, a continuación, en frío. Al cabo de 20 minutos se formaron cristales de color rojo parduzco brillante que se filtraron y lavaron con un poco de agua enfriada con hielo. Rendimiento del producto deseado: 25 1,8 g; p.f. reblandece a 228° C, descompone a 246° C.

N Encontrado 10,1            N Calculado 10,3

Ejemplo 9

(a) Preparación de la hidrazida del ácido 2,6-dihidroxi-4-bencilbenzoico

30                    5,3 g de 2,6-dihidroxi-4-bencil-benzoato de me-

264795



tilo, p. a. 83-85° C y 50 ml. de hidrato de hidrazina al 98-100% se calentaron durante 30 minutos en un baño de vapor y se evaporaron en vacío a sequedad. El residuo se disolvió en un poco de metanol caliente, se añadieron 100 ml. de agua y, a continuación, se ajustó el pH a 7 con HCl conc. y se filtró. Rendimiento del producto deseado: 5,4 g; p.f. 191-195° C.

(b) Preparación de 2-(2',6'-dihidroxi-4'-bencil-fenil)-1,3,4-oxi-diazolona

4,3 g de hidrazida del ácido 2,6-dihidroxi-4-bencil-benzoico p.f. 191-5° C y 100 ml. de dioxano caliente se filtraron y se hizo pasar fosgeno a su través a temperatura ambiente durante 15 minutos. No tuvo lugar precipitación. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en amoníaco acuoso diluido (caliente) y se filtró sobre exceso de HCl al 10%. El producto se filtró y se lavó bien con agua destilada. Rendimiento del producto deseado = 4,0 g p.f. reblandece a 212° C, descompone a 228-30° C.

N Encontrado = 9,9 %      N Calculado = 10,1%

Ejemplo 10

(a) Preparación de hidrazida del ácido 2-hidroxi-3-metil-benzoico

2,6 g de ácido 2-hidroxi-3-metil-benzoico, 100 ml. de metanol (absoluto) y 5 ml. de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado se calentaron a reflujo durante 3 horas y el metanol en exceso se separó por destilación a presión reducida. El residuo se trató con bicarbonato sódico en exceso y 200 ml. de agua a pH 7, se extrajo cuatro veces con eter y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El eter se separó por destilación dando un

264795



aceite, que se trató con 50 ml. de hidrato de hidrazina al 98-100% en un baño de vapor, durante 15 minutos. El exceso de hidrato de hidrazina se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en  $\text{NH}_3$  acuoso caliente (100 ml.). El pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico concentrado y los cristales se filtraron, p.f. 182-6° C. Rendimiento del producto deseado 1,3 g.

(b) Preparación de 2-(2'-hidroxi-3'-metil-fenil)-1,3,4-oxi-diazolona

10 1,3 g de hidrazida del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico se disolvieron en 100 ml. de dioxano absoluto y se hizo pasar fosgeno en exceso, en frío. No tuvo lugar precipitación. El dioxano se separó por destilación a presión reducida y el residuo sólido se disolvió en amoniacaco acuoso diluido y se filtró en HCl al 10% en exceso. 15 Los cristales se separaron por filtración y se lavaron con agua. Rendimiento del producto deseado = 1,3 g p.f. 175-176° C.

N Encontrado = 14,82% N Calculado = 14,63%

20 Ejemplo II

(a) Preparación de la hidrazida del ácido 2-hidroxi-5-clorobenzoico

7,5 g de 2-hidroxi-5-clorobenzoato de metilo p.f. 35-40° C y 20 ml. de hidrato de hidrazina a 98-100% 25 se calentaron durante 30 minutos a 100° C. en un baño de vapor y, a continuación, se evaporaron a sequedad en vacío. El residuo se disolvió en trazas de etanol y 100 ml. de agua (caliente). El pH se ajustó a 7 con HCl. Al cabo de 2 horas a 0° C, los cristales se separaron por 30 filtración; el rendimiento del producto deseado = 6,6 g,

264795



p.f. 208-210°.

(b) Preparación de 2-(2'-hidroxi-5-clorofenil)-1,3,4-oxi-diazolona

5,0 g de hidrazida del ácido 2-hidroxi-5-clorobenzoico, p.f. 208-210° C. en 100 ml. de dioxano absoluto se filtraron y se hizo pasar en frío exceso de fosgeno. Se formó un precipitado que se disolvió haciendo pasar más fosgeno. El dioxano se separó por destilación a presión reducida y el residuo se cristalizó de etanol dando un polvo blanco. Rendimiento: 4,0 g del producto deseado; p.f. 236-239° C.

Ejemplo 12

(a) Preparación de p-amino-salicilato de metilo

100 g de PAS-monohidrato, un litro de metanol (absoluto) y 110 ml. de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado se calentaron a reflujo durante 12 horas. El metanol en exceso se separó por destilación en un baño de aceite a 110-120° C y el residuo se vertió sobre un exceso de NaHCO<sub>3</sub> en suspensión en un litro de agua. El pH fué de 7 al final de la reacción. El éster metílico se separó por filtración y se cristalizó de metanol.

Rendimiento de producto deseado: 84 g; p.f. 116-119° C.

(b) Preparación de p-acetamido-salicilato de metilo

83,5 g. de p-aminosalicilato de metilo se disolvieron en 150 ml de piridina con agitación y se añadieron lentamente durante una hora 50 g de cloruro de acetilo. La piridina se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente y se vertió en un litro de agua, se filtró al cabo de una hora y se cristalizó de metanol. Rendimiento del producto deseado 88,0

26 4 7 9 5



g. p.f. 144-146 C.

(c) Preparación del clorhidrato de la hidrazida del ácido p-acetamidosalicílico

30 g de p-acetamidosalicilato de metilo p.f. 141-144° C y 70 ml. de hidrato de hidrazina al 98-100 % se dejaron reaccionar juntos a temperatura ambiente hasta que el salicilato se disolvió por completo. (40-60 minutos). El hidrato de hidrazina se separó entonces por liofilización, aproximadamente a 0° C en alto vacío, utilizando un condensador con hielo seco para recuperar el hidrato de hidrazina. Se añadió a continuación un litro de agua al residuo a 80-90° C y se agregó, gota a gota, HCl concentrado hasta que tuvo lugar exactamente la solución (35 ml. de HCl concentrado). La solución se filtró, se añadieron 200 ml. de HCl concentrado al filtrado enfriado y la mezcla se enfrió a 15° C. Al cabo de una hora, los cristales se separaron por filtración y se secaron a 100° C; p.f. 249-251° C (descomposición; rendimiento del producto deseado = 34 g. Nitrógeno encontrado = 17,1%; Nitrógeno calculado = 17,0%).

(d) Preparación de 2-(2'-hidroxi-4'-acetamidofenil)-1,3,4-oxi-diazolona

1,0 g de clorhidrato de la hidrazida del ácido p-acetamidosalicílico, p.f. 249-251° C (descomposición), se disolvieron en 20 ml. de ácido acético glacial y 20 ml. de agua caliente y se añadieron 60 ml. de agua, dando una solución transparente. Se hizo pasar fosgeno a su través durante 10 minutos y el precipitado se filtró después de un reposo de 30 minutos. Rendimiento del producto deseado: 500 mg p.f. 250°, reblandecimiento 255° (descomposición).

264795



El producto anterior era prácticamente insoluble en ácido acético diluido caliente y el filtrado no produjo ningún precipitado con una solución acuosa caliente de benzaldehído. En las mismas condiciones, el clorhidrato de la hidrazida produjo un precipitado pesado, con benzaldehído acuoso caliente. N calculado 17,9%; N encontrado 18,3%

Ejemplo 12

13,2 g de hidrazida del PAS se disolvieron en 100 ml de HCl N con calefacción y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se hizo pasar una corriente rápida de fosgeno a su través durante media hora y la solución resultante se evaporó a sequedad en una cápsula abierta en baño maría. Se añadieron 50 ml. de agua y se llevó a 95° C., se filtró y el filtrado se ajustó a pH 2,0 con amoníaco. El precipitado se filtró y se secó a 100° C. Peso 7,0 g; p.f. 240° C (descomposición).

Análisis: N-19,8%; C 48,9; H 2,3

Ejemplo 13

100 mg de hidrazida del PAS se disolvieron en dioxano caliente (200 ml) y se hizo pasar a su través exceso de fosgeno. Apareció inmediatamente un precipitado que se disolvió gradualmente calentándolo y haciendo pasar fosgeno en exceso, dando una solución perfectamente transparente. El dioxano se separó por destilación a presión reducida y el residuo sólido amarillento se trató en baño maría a 100° C con 100 ml. de HCl N acuoso. Hubo una ligera efervescencia. La mezcla se filtró a continuación y al filtrado se le añadieron 100 ml. de ácido clorhídrico conc. Apareció un polvo de color

264795



crema que se separó por filtración. Rendimiento: 550 mg.  
p.f. 250° color pardo, 253° reblandecimiento, 254° descom-  
posición. Punto de fusión mixto con clorhidrato de 2-(2'-  
hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxi-diazolona, obtenido de  
5 ácido p-nitrosalicílico, 250° color pardo, 253° reblande-  
cimiento, 254° descomposición. Punto de fusión del clorhi-  
drato de 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxi-diazolona,  
obtenida a partir de ácido p-nitrosalicílico: laminillas  
blancas brillantes, 250° color pardo, 290° reblandecimien-  
10 to, no hay descomposición rápida ni siquiera a 300° C.  
Este método produce una sustancia algo impura, pero que  
presenta una actividad casi tan elevada frente al H Rv  
37  
como el producto puro.

De acuerdo con el presente invento, indicamos,  
15 asimismo, los ejemplos siguientes solamente a modo de i-  
lustración de las composiciones de acuerdo con el inven-  
to.

Composición 1 Tabletás

(a) 400 g de 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxi-dia-  
20 zolona se mezclaron con 80 g de almidón y se comprimieron  
en una máquina para obtener tabletas de compresión ele-  
vada, dando tabletas de un peso aproximado de 300 mg. Es-  
tas tabletas se granularon, a continuación, a través de  
un tamiz de 20 mallas, mediante la adición de un 2% en  
25 peso de talco o estearato magnésico y se volvieron a com-  
primir en una máquina normal, rotatoria, de obtención de  
tabletas, produciendo tabletas de un peso de 480 mg.

(b) 200 g. de 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxi-dia-  
zolona se mezclaron con 40 g de almidón o lactosa, se hu-  
30 medecieron con una solución de acacia al 20% en una solu-

264795



5 ción al 10% de gelatina y se granularon a través de un tamiz de 20 mallas. Los gránulos se secaron, se mezclaron con 20% en peso de talco o estearato magnésico y se comprimieron en una máquina normal de obtención de tabletas, produciendo tabletas que pesaban 480 mg.

El material activo en las composiciones (a) y (b) se sustituye, si se desea, por 2-(2'-hidroxi-4'-acetamidofenil)-1,3,4-oxi-diazolona ó 2-(2'-hidroxi-4'-acetamidofenil)-1,3,4,tio-diazolona en la misma dosificación unitaria o por 2-(2',6'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2',5'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2',6'-dihidroxi-3',5-dicloro-4'-metilfenil)-1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2',6-dihidroxi-4-bencilfenil)-1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2'-hidroxi-3'-metilfenil)-1,3,4-oxi-diazolona ó 2-(2'-hidroxi-5-clorofenil)-1,3,4-oxi-diazolona con una dosificación unitaria de 240 mg.

Composición 2 Supositorios

20 (a) 5 g de 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxi-diazolona se incorporan a 25 g de manteca de cacao fundida y la masa se vierte en moldes para supositorios, dando supositorios que pesan 2500 mg.

25 (b) 10 g. de 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4-oxi-diazolona se incorporan a 50 g de cera blanca de abejas fundida y la masa se vierte en moldes de supositorios, dando supositorios que pesan 2500 mg. Estos supositorios son particularmente apropiados para uso tropical.

El material activo en los supositorios anteriores puede sustituirse, si se desea, por 2-(2'-hidroxi-4'-acetamidofenil)-1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2'-hidroxi-4'-aminofenil)-1,3,4,-tio-diazolona, 2-(2',6'-dihidroxifenil)

264795



1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2', 5'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxi-  
diazolona, 2-(2', 6'-dihidroxi-3', 5-dicloro-4'-metilfenil)-  
1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2', 6'-dihidroxi-4-bencilfenil)-  
1,3,4-oxi-diazolona, 2-(2'-hidroxi-3'-metilfenil)-1,3,4-  
5 oxidiazolona ó 2-(2'-hidroxi-5'-clorofenil)-1,3,4-oxi-dia-  
zolona con la misma dosificación unitaria.

Ejemplo 14

Reacción de PAS-hidrazida con cloruro de dietil-carbamilo

1,67 g de PAS-hidrazida y 25 ml. de piridina  
10 pura se calentaron hasta solución, y, a continuación, se  
enfriaron a temperatura ambiente. Se añadieron lentamen-  
te, a temperatura ambiente, con agitación, 1,4, g de clo-  
ruro de dietil-carbamilo y la solución resultante se ca-  
15 lentó a reflujo en una corriente viva de nitrógeno duran-  
te 3,5 horas. Se eliminó dietil-amina. La piridina se  
separó por destilación a presión reducida y el residuo  
aceitoso se calentó con 50 ml. de HCl 1N durante 5 minu-  
tos y, a continuación, se añadieron 10 ml. de HCl concen-  
20 trado y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se  
formó un precipitado de color de ante. Rendimiento 1,1  
g. p.f. 200-212 C, con descomposición. Este producto im-  
puro se hirvió, a continuación con 50 ml. de HCl N duran-  
te 5 minutos, se filtró en caliente y al filtrado se le  
añadieron 30 ml. de HCl concentrado y la solución se en-  
25 frió a temperatura ambiente. Apareció lentamente un pre-  
cipitado fino de color crema, p.f. 250-258° ( con descom-  
posición ). Rendimiento aproximado 10 mg.

Ejemplo 15

30 Preparación de 2-(2'-hidroxi-4'-acetamidofenil)-1,3,4-oxi-  
diazolona.

264795



2,46 g de clorhidrato de N-acetil-PAS-hidrazida se disolvieron en 50 ml. de piridina pura y se añadieron lentamente con agitación, a temperatura ambiente, 1,5 g. de cloruro de dietilcarbamilo. La solución se calentó a reflujo, a continuación, haciendo pasar una corriente viva de nitrógeno durante 3,5 horas. Se desprendió etilamina durante el reflujo y se desprendió todavía una pequeña cantidad cuando se había parado el reflujo. La piridina se separó por destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de agua junto con trazas de amoníaco y se filtró sobre un exceso de HCl acuoso diluido. Se formó un precipitado de color ante, que se separó por filtración al cabo de 10 minutos, a temperatura ambiente. Rendimiento = 0,8 g; p.f. 253-254° (con descomposición). Punto de fusión mixto con una muestra auténtica 253-4° C (descomposición).

Ejemplo 16

Preparación de 2-(2', 4'-dihidroxifenil)-1,3,4-oxi-diazolona.

El ester metílico del ácido 2,4-dihidroxi-benzoico se preparó del mismo modo que para los otros ácidos benzoicos, disolviendo el ácido carboxílico en metanol en exceso y saturando con HCl, calentando a reflujo, separando por destilación el exceso de metanol, tratando con bicarbonato acuoso y extrayendo con eter.

18 g de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo se trataron con 100 ml. de hidrato de hidrazina al 98-100% y se calentaron durante 10 minutos en un baño maría. La hidrazina en exceso se separó por destilación a presión reducida, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de me-

264795



tanol, se filtró y se trató con agua y un poco de HCl para ajustar el pH a 7. Aparecieron cristales blancos finos, p.f. 240-242° (con descomposición); rendimiento 14,1 g. del producto deseado.

5                    2,5 g de hidrazida del ácido 2,4-dihidroxi-benzoico se disolvieron en 100 ml de dioxano absoluto y se hizo pasar fosgeno gaseoso durante los minutos a temperatura ambiente, mediante una corriente enérgica. No se formó ningún precipitado. El dioxano se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en 50 ml. de etanol con calefacción y el conjunto se vertió sobre 100 ml. de HCl diluido. Mediante rascado, aparecieron cristales, que se filtraron al cabo de una hora a 0° C. Rendimiento del producto deseado: 2,2 g. Punto de fusión 263° C (reblandecimiento) 278° C (descomposición). Punto de fusión mixto con una muestra auténtica: 210°-230° (descomposición).

10

15

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 12 de Febrero de 1960, bajo el número 5180/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

- N O T A -

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

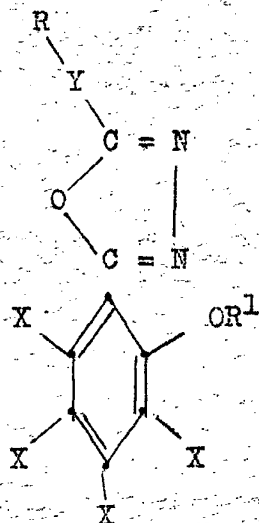
30

1º.- Un procedimiento para la preparación de

26 4 7 9 5



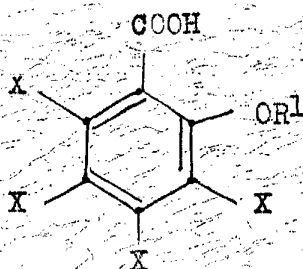
compuestos de la fórmula general



(en la cual R y R<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos acilo, alquilo, aralquilo o arilo, Y es un átomo de oxígeno o azufre y los símbolos X, que pueden ser iguales o diferentes representan átomos de hidrógeno o de halógeno o grupos aminohidroxi acilo alquilo, aralquilo o arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos nitro, pero no todos ellos representan hidrógeno cuando R y R<sup>1</sup> son hidrógeno e Y es oxígeno) y sus formas tautómeras y sales de los mismos, en el cual un ácido salicílico sustituido de la fórmula general

15

20



en la cual los símbolos X, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o halógeno, o grupos, sustituidos o no sustituidos, amino, hidroxil, acilo, alquilo, aralquilo, arilo o nitro y R<sup>1</sup> son átomos de hidrógeno o grupos acilo alquilo, aralquilo o fenilo, en

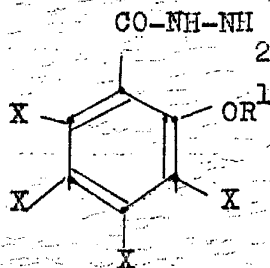
30

264795



donde X es convertida en una oxidiazolona o tiodiazolona de la misma.

2º.- Un procedimiento para la preparación de compuestos como se reivindican en el punto 1º, en el cual  
5 una hidrazida de la fórmula general



10

en la cual X y R<sup>1</sup> tienen los significados que se les dá en el punto 1, se hace reaccionar con un agente que sirve para condensar con una hidrazida para formar una oxidiazolona o tiodiazolona.

15 3º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 2, en el cual dicho agente es un dihalogenuro de carbonilo o tiocarbonilo.

4º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 3, en el cual el dihalogenuro de carbonilo o tiocar  
20 bonilo es fosgeno o tiofosgeno.

5º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 2, en el cual dicho agente es un ester halofórmeco o un halogenuro de dialquilcarbamilo.

6º.- Un procedimiento como se reivindica en  
25 cualquiera de los puntos 2 a 5, en el cual la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte.

7º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 6, en el cual el disolvente inerte es un eter.

8º.- Un procedimiento como se reivindica en el  
30 punto 7, en el cual el disolvente es dioxano.

264795



9º.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 2 a 8, en el cual uno o más de los grupos X es un grupo amino no sustituido.

5 10º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 9, en el cual la hidrazida se hace reaccionar con un exceso del dihalogenuro.

10 11º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 10, en el cual una solución de la hidrazida en un disolvente inerte es añadida a una solución del dihalogenuro en el disolvente inerte.

12º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 10 o en el 11, en el cual la relación de dihalogenuro de carbonilo o tiocarbonilo a la hidrazida está entre 1,5 y 5,0.

15 13º.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 9 a 12, en el cual los productos de reacción se calientan con ácido para convertir cualquiera de los productos complejos o isocianatos en diazolonas simples.

20 14º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 13, en el cual el ácido es un ácido mineral acuoso.

25 15º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 14, en el cual el ácido mineral es ácido clorhídrico.

16º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 15, en el cual el ácido mineral acuoso es ácido clorhídrico acuoso aproximadamente normal.

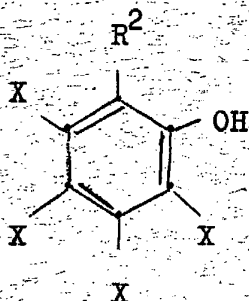
30 17º.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 8, en el cual uno o más de



los grupos X es un grupo amido y en la molécula de hidrazida no hay presente ningún grupo amino libre.

18º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 17, en el cual la amida es un grupo acetamido o benzamido.

19º.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 18, en el cual la materia prima de hidrazida se prepara haciendo reaccionar un éster de la fórmula general.



en la cual  $R^2$  es un grupo éster carboxílico y X tiene el significado que se le da en el punto 1, con hidrazina o su hidrato.

20º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 19, en el cual el grupo R es un grupo alcoxi carbonilo.

21º.- Un procedimiento como se reivindica en el punto 19, en el cual R es un grupo metoxicarbonilo.

22º.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 19 a 21, en el cual la reacción con el éster se lleva a cabo a temperatura ambiente o inferior a ésta.

23º.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de los puntos 19 a 22, en el cual el éster se hace reaccionar con hidrato de hidracina en exceso.



24º.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto según el punto 1º., en el cual uno o más de los grupos X es un grupo amino libre, en el cual un compuesto según se reivindica en el punto 1º. en el que uno o más de los grupos X es un grupo nitro, se reduce a un grupo amino.

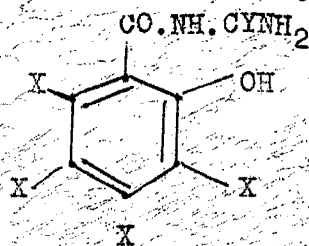
25º.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto según el punto 1º., en el cual uno o más de los grupos X es un grupo amino libre, en el que un compuesto según el punto 1º., en el cual uno o más de los grupos X es un grupo amido, se hidroliza para convertir el grupo amido o los grupos amido en un grupo o grupos amino libres.

26º.- Un procedimiento según el punto 25, en el cual el material amídico de partida se prepara haciendo reaccionar un ester del ácido amido-o-hidroxi-benzoico con hidracina o hidrato de hidracina, para formar un amido-o-hidroxi-benzohidrazida que luego se hace reaccionar con un dihaluro de carbonilo o tiocarbonilo.

27º.- Un procedimiento según el punto 26, en el cual el material de partida de ester es un ester de ácido p-acilamido-o-hidroxi-benzoico que no lleva más sustituyentes en el anillo.

28º.- Un procedimiento según el punto 26 o el 27, en el cual la reacción con el ester y/o la reacción con la hidrazida se lleva a cabo a o por debajo de la temperatura ambiente

29º.- Un procedimiento según el punto 1, en el cual un compuesto de la fórmula general,



264795



en la cual X e Y tienen el significado dado en el punto 1, se hace reaccionar con cloro para dar un clorocompues-  
to que luego se trata con un hidroxido de metal alcali-  
no para efectuar la reagrupación seguida por cierre del  
5 anillo de oxidiazolona o tiodiazolona.

30º.- Un procedimiento según el punto 29, en  
el cual el cloro se produce in situ por un hipoclorito  
y ácido mineral.

31º.- Un procedimiento según el punto 30, en  
10 el cual el ácido mineral es ácido clorhídrico.

32º.- Un procedimiento según el punto 31, en el  
cual el hipoclorito es hipoclorito sólido.

33º.- Un procedimiento para la preparación de  
compuestos químicos de actividad terapéutica.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas,  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

24 MAY. 1961

*Urte*

NB/10