

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en Tó utca 1-5,
Budapest IV, Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR 3-AMINO-1,2,4-
-OXADIAZOLES"

=====

Inventores: Osaba Gőnczi, Kálmán Harsányi y
Dezsb Korbonits

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría
n.º CI-1431 de fecha 29 diciembre
1973.

**POOR
QUALITY**

Int. Cl.: CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Es sabido que muchos de los compuestos del 3-amino-1,2,4-oxadiazol tienen propiedades biológicas muy ventajosas, pudiéndose utilizar los derivados del 3-amino-5-bencil-1,2,4-oxadiazol en la terapia humana como medio antiinflamatorio, siendo el 3-amino-5-n-undecil-1,2,4-oxadiazol un compuesto bioactivo selectivo que puede utilizarse contra nematodos y las malas hierbas acuáticas. - - - - -

10. Para la fabricación de los 3-amino-1,2,4-oxadiazoles son conocidos varios métodos. Ya a principios de este siglo y también posteriormente se fabricaron compuestos de esta clase mediante la reacción de N-acil-O-alkil-isourea e hidroxilamina. (Am. Chem. J. 32, 362 (1904), Bull. Soc. Chim. Belg. 73, 518 (1964)), pero el rendimiento era muy bajo. Pudo obtenerse alguna mejora mediante la reacción de la isotiourea correspondiente e hidroxilamina (J. Am. Chem. Soc. 54, 2066 (1932)). - - - - -

20. La acildielandiamida forma con hidroxilamina 3-ureido-1,2,4-oxadiazol, del cual se forma con una lejía acuosa con un rendimiento muy débil un derivado del 3-amino-1,2,4-oxadiazol (J. Org. Chem. 18, 934 (1953)). - - - - -

Con el método arriba citado presenta un parentesco el complicado método mediante el cual pueden fabricarse partiendo

de 3-carbetoxi-1,2,4-oxadiazol a través de la hidrazida del ácido, usida del ácido, éster del ácido isociónico correspondiente, los 3-amino-1,2,4-oxadiazoles (Gazz. Chim. Ital. 93, 482 (1963)). - - - - -

5. Mediante la reacción de N-cianamida e hidroxilamina en piridina puede fabricarse 3-amino-5-aril-1,2,4-oxadiazol con un rendimiento mediano, y en el caso de un sustituyente alifático el rendimiento es bajo. (J. Org. Chem. 28, 1812 (1963), Bull. Soc. Chim. Belg. 78, 41, (1969)). - - - - -

10. Mediante la reacción de hidroxilamina y cianamida se originan las guanidinas inestables que pueden transformarse con doble acilación en N,O-diacil-hidroxi-guanidinas. El cierre anular básico de estos compuestos proporciona los 3-amino-5-sustituídos-1,2,4-oxadiazoles (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40, 1687 (1907)), y mediante un perfeccionamiento de este procedimiento pueden fabricarse las diacilguanidinas por acilación directa sin eliminar la hidroxiguanidina. (J. Amer. Chem. Soc. 64, 2902 (1942), J. Org. Chem. 18, 934 (1953)). - - - - -

20. Este procedimiento también se describe substancialmente en las patentes USA No 3 564 606, 3 575 997 y 3 720 685, según las cuales se puede obtener mediante la reacción de N-acilcianamida e hidroxilamina en piridina el derivado del 3-amino-1,2,4-oxadiazol a través de N-acil-hidroxi-guanidinas con lejía sosa. La fabricación de

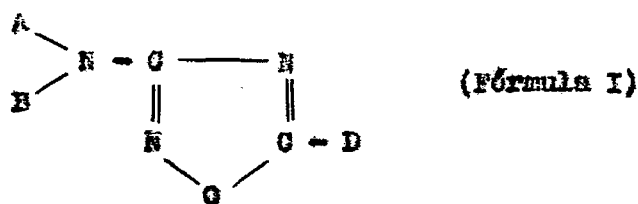
25.

3-amino-1,2,4-oxadiazol fue resuelta mediante hidroxiguani-
 dinas con formaldehído, y mediante 3-carboxi-1,2,4-oxa-
 diazol por desintegración (J. Chem. Soc. (Perkin I) 47,
 1973). - - - - -

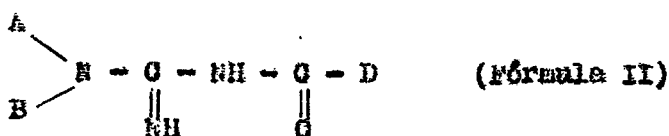
5. Una gran parte de los procedimientos mencionados es
 bastante complicada y solamente puede efectuarse con un ren-
 dimiento bajo, y también los procedimientos que podrían uti-
 lizarse para la síntesis industrial adolecen de un inconve-
 niente común, debido a que necesitan un reactivo caro, la
 10. hidroxilamina, y el disolvente piridina. - - - - -

Se planteaba por lo tanto el problema de crear un
 procedimiento de fácil ejecución en el que no tuviesen que
 utilizarse los medios caros arriba citados. - - - - -

15. Se ha descubierto que los 3-amino-1,2,4-oxadiazoles
 de la fórmula general:



pueden fabricarse de manera muy sencilla, económica y con un
 rendimiento excelente porque las monooilguanidinas de la
 fórmula general:



- pueden transformarse con un medio de halogenación en la halogenamina correspondiente y se efectúa la ciclización básica de esta última, siendo en las fórmulas generales, A y B átomos de hidrógeno, un grupo alquilo, aralquilo, arilo o un anillo heterocíclico aromático o parcialmente o totalmente saturado, con la condición de que en el caso de que A signifique un grupo alquilo, aralquilo o fenilo, B no puede representar un átomo de hidrógeno; o formando A y B conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de 4 a 6 átomos de carbono pudiendo contener este anillo otros heteroátomos; o A puede significar un grupo ciano cuando B representa un átomo de hidrógeno; o A es un grupo nitroso o un grupo hidroxilo, cuando B no representa un átomo de hidrógeno. El significado de D es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o un anillo heterocíclico aromático o parcialmente o totalmente saturado, o un grupo $\begin{matrix} \text{A} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{B} \end{matrix}$, en donde el significado de A y B es el arriba indicado. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Las halogenaminas que se originan como productos intermedios en la cloración de N-acilguanidina pueden aislarse de la mezcla de reacción en caso de desearse así. Estos compuestos son nuevos. - - - - -

La invención puede emplearse de manera extraordinariamente ventajosa en los compuestos en los que D significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, aralquilo, arilo o heteroarilo. - - - - -

20.

25.

El 3-amino-1,2,4-oxadiazol, el 3-amino-5-undecil-
-1,2,4-oxadiazol, el 3-amino-5-bencil-1,2,4-oxadiazol, el
3-amino-5-fenil-1,2,4-oxadiazol o el 3-amino-5-(4-piridil)-
-1,2,4-oxadiazol pueden fabricarse de manera extraordinaria-
5. mente ventajosa, de modo que la monocil-guanidina corres-
pondiente o la sal de la misma formada con un ácido orgánico
o inorgánico -ventajosamente el hidrocloreuro- se disuelve
o se pone en suspensión en un disolvente adecuado, como por
ejemplo en alcoholes, en acetona o en agua, ventajosamente
10. en etilalcoholes e isopropilalcoholes, se halogeniza y pos-
teriormente se somete a la ciclización. - - - - -

La halogenación se efectúa con un medio de haloge-
nación adecuado, con N-halogenosuccinimida, N-halogenhidan-
toina, N-halogenbenzolsulfonamida, con un butilhipoclorito
15. terciario, alcalihipohalogenita (los cuales pueden fabricar-
se naturalmente también en la mezcla de reacción en medio
alcalino mediante el adicionamiento de halógeno). El hipoc-
lorito sódico puede utilizarse de manera particularmente
ventajosa. - - - - -

20. La reacción puede llevarse a cabo dentro de un mar-
gen de temperatura de -15°C y +40°C, ventajosamente entre -5
y +5°C. - - - - -

Las N-halogen-monocil-guanidinas se someten durante
breve tiempo a una ciclización en un disolvente adecuado, ven-
25. tajosamente en alcoholes (véase más arriba), en alcoholes

acuosa o en acetona acuosa con medios de reacción básicos a una temperatura más elevada. - - - - -

5. El procedimiento se realiza de una manera particularmente ventajosa cuando se utiliza la N-halogen-monocil-guanidina sin preparación. En este caso la ciclización se efectúa en virtud de la base añadida a la mezcla de reacción - preferentemente hidróxido nicotino, carbonato alcalino - a una temperatura más elevada, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente. - - - - -

10. La monocil-guanidina utilizada como substancia de partida se elabora mediante la ciclización de la base de guanidina substituida de manera correspondiente. Para ello pueden utilizarse ventajosamente ésteres del ácido carboxílico como ésteres bajos de alquilo, en la presencia de una pequeña cantidad de alcohol, como por ejemplo metanol, etanol, dentro de un margen de temperaturas de 20 a 150°C, ventajosamente 55 - 65°C, con un tiempo de reacción de $\frac{1}{2}$ - 6 horas. Otro método para la fabricación de la substancia inicial está descrito en la patente suiza No 523 231. - - - - -

20. A continuación se indican ejemplos para la ejecución del procedimiento arriba descrito, sin que el ámbito de la protección quede limitado a los ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

25. 6,6 g de formilguanidina se ponen en suspensión en 200 ml. de etanol, y a la suspensión enfriada a $-5/10$ se añaden 97 g. de hipoclorito sódico al 5,0% y a continuación 15

ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se mantiene durante 1 hora a una temperatura de $-5/$ a $-10/20$. A continuación se añade a la mezcla de reacción la solución acuosa de 12,1 g. de carbonato sódico y se mantiene durante 10-12 minutos en estado de ebullición. La mezcla de reacción se enfría, se condensa por evaporación en frío y la mezcla de sales se extrae mediante acetato de etilo. Después de haber condensado el extracto de acetato por evaporación para el secado, se separa el 3-amino-1,2,4-oxadiazol por sublimación. punto de fusión: $114-116^{\circ}\text{C}$. - - - - -

Ejemplo 2.

8,4 g. de lauril-guanidín hidrocloreuro se ponen en suspensión en 170 ml. de etanol y a la suspensión se añaden a una temperatura de $-10/20$ 29,6 ml. de hipoclorito sódico al 7,5% y a continuación 50 ml. de solución de ácido n clorhídrico de tal manera que la temperatura no sobrepase los 20°C . La mezcla se remueve durante media hora y a continuación se adiciona la solución acuosa de 7 g. de carbonato sódico, se hace hervir la mezcla de reacción y se mantiene durante 5 minutos en estado de ebullición. Al enfriarse, se separa el 3-amino-5-n-undecil-1,2,4-oxadiazol con un punto de fusión de $90-92^{\circ}\text{C}$. El rendimiento es excelente. - - - - -

Ejemplo 3

9,0 g. de fenilacetilguanidina se disuelven en 200 ml. de etanol y se adicionan a la solución a una temperatura

- de 0 - 5°C 53 ml. de solución de hipoclorito sódico al 7% y a continuación 80 ml. de ácido n clorhídrico. Al cabo de un cuarto de hora se añade a la mezcla de reacción una solución acuosa de 17 g. de carbonato sódico y se mantiene durante un cuarto de hora en estado de ebullición. Después del enfriamiento, el 3-amino-5-bencil-1,2,4-oxadiazol se cristaliza con un punto de fusión de 117-119°C con un buen rendimiento. - - - - -

Ejemplo 4

10. 10 g. de benzilguanidina se ponen en suspensión en 150 ml. de etanol. A una temperatura de /-5/20 se adicionan a la mezcla de reacción 53 ml. de hipoclorito sódico al 7%, y luego se acidifica la mezcla con una solución de ácido clorhídrico. Al cabo de un cuarto de hora se adicionan a la mezcla de reacción 150 ml. de solución acuosa de 15 g. de carbonato sódico y se mantiene durante un cuarto de hora en estado de ebullición. Después del enfriamiento se extrae mediante filtrado el 3-amino-5-fenil-1,2,4-oxadiazol separado. punto de fusión: 168 - 169°C. - - - -

20. Ejemplo 5

- 16 g. de isonicotinilguanidina se disuelven en 100 ml. de metanol y a 0°C se adicionan a la mezcla de reacción 100 ml. de solución de hipoclorito sódico al 7% y 200 ml. de solución de ácido n clorhídrico. La mezcla de reacción se deja reposar durante media hora, y a conti-

nuación se adicionan 15 g. de solución de carbonato sódico, y la mezcla se deja en ebullición durante 10 minutos. Después del enfriamiento se separa por filtrado el 3-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-oxadiazol separado. Punto de fusión: 209-121ac. - - - - -

5.

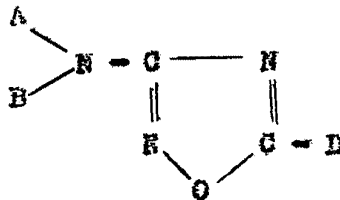
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

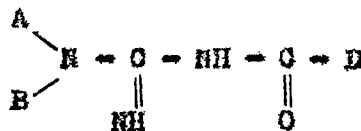
REIVINDICACIONES

10.

1.- procedimiento para fabricar 3-amino-1,2,4-oxadiazoles, de la fórmula general



y sus sales, caracterizado porque una monooxiguanidina de la fórmula general



se transforma con un medio de halogenación en la halogenamina correspondiente, se somete la halogenamina obtenida a

15.

- una ciclización básica y los compuestos obtenidos se transforman a continuación en sales en caso de decarilo, siendo en las fórmulas generales: A y B un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, aralquilo, arilo o un anillo heterocíclico aromático o parcialmente o totalmente saturado, con la condición de que en el caso de que A signifique un grupo alquilo, aralquilo o fenilo, B no puede representar un átomo de hidrógeno; o formando A y B conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de 4 a 8 átomos de carbono, pudiendo contener este anillo otros heteroátomos; o A puede significar un grupo ciano, cuando B representa un átomo de hidrógeno; o A es un grupo nitroso o un grupo hidroxilo, cuando B no significa un átomo de hidrógeno, y el significado de D es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o un anillo heterocíclico aromático o parcialmente o totalmente saturado, o un grupo $\begin{matrix} \text{A} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{B} \end{matrix}$, en donde el significado de A y B es el arriba indicado. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mono-*o*-alilguanidina se clora con hipoclorito alcalino y se alcaliza la mezcla de reacción obtenida sin aislar el producto intermedio. - - - - -

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza como sustancia inicial la lauril-guanidina. - - - - -

25. 4.- "PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR 3-AMINO-1,2,4-OXADIAZOLES". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 28 DIC. 1974
P. A. M. CURELL SUÑOL

