



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	A1
	21	448.590	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		4.6.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
24224/75	5.6.75	británica

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D;AG1K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO HETERO-ARITICO

71 SOLICITANTE (S)

LILLY INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Henrietta House, Henrietta Place, London W.1., Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

WILLIAM JAMES ROSS; JOHN POMFRET VERGE y WILLIAM ROBERT NIGEL WILLIAMSON, todos ellos británicos.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.



1 donde Ar representa un núcleo heteroarilo de 5 miembros que  
contiene como únicos heteroátomos dos átomos de nitrógeno y  
otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno o azufre, estando  
opcionalmente sustituido este núcleo heteroarilo con formilo,  
5 carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciclo-  
alquilo C<sub>3-10</sub>, aciloxialquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo opcionalmente sus-  
tituido o halógeno, estando unido el grupo acilamino -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>  
a un átomo de carbono del anillo heteroarílico y donde R<sup>1</sup> es  
alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxialquilo  
10 C<sub>2-6</sub>, carboxialquilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo  
C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilalquilo C<sub>1-6</sub> op-  
cionalmente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente  
sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueni-  
lo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>),  
15 fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcional-  
mente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustitui-  
do; o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> unidos forman un anillo de lactama de 5 a  
7 átomos en el anillo; con las condiciones de:

20 (a) cuando Ar es 1,3,4-tiadiazolilo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sup>2</sup>  
es alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub> o ciclo-  
alquilo C<sub>3-6</sub>, el grupo 1,3,4-tiadiazolilo no puede carecer  
de sustituyentes o estar sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o ha-  
lógeno;

25 (b) cuando Ar es 1,3,4-tiadiazolilo sustituido con un grupo  
alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>2</sup> es triclorometilo, R<sup>1</sup> no puede ser alqui-  
lo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>;

(c) cuando Ar es 1,3,4-tiadiazolilo sustituido con metilo y R<sup>1</sup>  
es p-bromofenilo, R<sup>2</sup> no puede ser metilo y

30 (d) cuando Ar es 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con fenilo, R<sup>1</sup>  
no puede ser metilo o bencilo cuando R<sup>2</sup> es metilo.

1 El sustituyente opcional en el núcleo heteroarilo está seleccionado preferiblemente entre alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  y fenilo. Los sustituyentes  $R^1$  preferidos son alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  y bencilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$ .  
5 Los sustituyentes  $R^2$  preferidos son alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , bencilo y fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi  $C_{1-4}$ .

10 El término "alquilo  $C_{1-6}$ ", en el sentido utilizado aquí, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-amilo, sec-amilo, n-hexilo, 2-etilbutilo o 4-metilamilo.

15 Análogamente, el término "alquilo  $C_{1-4}$ ", en el sentido utilizado aquí, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, a saber: metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Los términos "hidroxialquilo  $C_{1-4}$ " y "aciloxialquilo  $C_{3-6}$ " representan los grupos alquilo  $C_{1-4}$   
20 antes mencionados sustituidos con un grupo hidroxilo y un grupo aciloxi, respectivamente. Los términos "alcoxialquilo  $C_{2-6}$ " y "haloalquilo  $C_{1-6}$ " significan los grupos alquilo  $C_{1-6}$  antes mencionados sustituidos con un grupo alcoxi o uno o más átomos de halógeno, tales como metoxietilo, etoxietilo, etoxibutilo, dibromometilo, trifluormetilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1-yodobutilo o pentafluoroetilo.  
25

30 El término "alquinilo  $C_{2-6}$ " se utiliza aquí para indicar un grupo hidrocarburo alicíclico de 2 a 6 átomos de carbono que contiene un grupo  $-C\equiv C-$ . Sin embargo, debe observarse que el grupo  $-C\equiv C-$  no puede ser directamente adyacente al átomo

1 de nitrógeno del grupo acilamino.

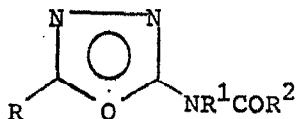
5 El término "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" significa un anillo saturado de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo o adamantilo. El término "cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>)" significa los anillos saturados antes mencionados unidos a un puente de alquileo, C<sub>1-6</sub>.

10 El término "fenilo opcionalmente sustituido", en el sentido utilizado aquí, significa un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos que no alteran sustancialmente la actividad farmacológica de los compuestos de fórmula (I), tales como halógeno, trifluormetilo, metilo, metoxi o nitro.

15 El término "carboxialquilo C<sub>2-6</sub>", en el sentido utilizado aquí, significa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con un grupo ácido carboxílico. Son ejemplos de estos grupos el carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibutilo.

20 Los expertos en la técnica observarán que los núcleos heteroarílicos de 5 miembros que contienen como únicos heteroátomos dos átomos de nitrógeno y otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre comprenden los sistemas cíclicos 1,2,4- y 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2,4- y 1,3,4-tiadiazolilo.

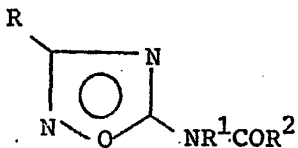
25 Los compuestos de la invención con estos núcleos heteroarílicos pueden ser representados por las fórmulas estructurales:



(II)

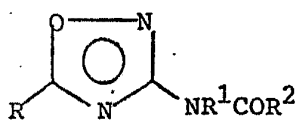
30

1



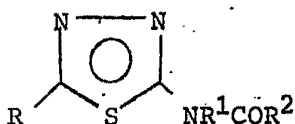
(III)

5



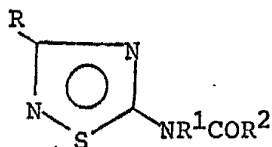
(IV)

10



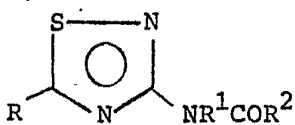
(V)

15



(VI)

20



(VII)

25

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente y R es hidrógeno o el sustituyente opcional sobre el núcleo heteroarílico.

30

Son compuestos especialmente interesantes de fórmulas (I) a (VII) aquéllos donde el grupo heteroarilo está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, especialmente metilo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente alquilo C<sub>4-6</sub>, alqueno C<sub>3-5</sub> o

1 bencilo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo.

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como los definidos anteriormente, que consiste en:

5 (a) acilar un derivado alquílico de fórmula:



donde Ar y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente;

(b) alquilar un derivado acilado de fórmula:

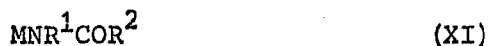


10 donde Ar es 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo y R<sup>2</sup> es el definido anteriormente;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15 donde Y es un buen grupo saliente tal como triclorometilo, tribromometilo, bromo o cloro y Ar es el definido anteriormente, con una sal de fórmula:



donde M es un metal del grupo Ia o IIa y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente o

20 (d) ciclar un compuesto de fórmula:



25 donde Z es -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Q, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COQ' o ciclopropilcarbonilo, siendo n un número entero de 3 a 5, Q un buen grupo saliente tal como halógeno, Q' un grupo que activa al grupo carbonilo adyacente al ataque nucleofílico tal como halógeno, preferiblemente cloro, u. -OR<sup>8</sup> donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, para formar un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos.

30 La acilación del compuesto de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo con un haluro de ácido de fórmula R<sup>2</sup>CO-X, don

1 de X es cloro o bromo y  $R^2$  es el definido anteriormente, en  
presencia de un aceptor de protones, como piridina o trietil-  
amina, en un disolvente inerte como benceno. La acilación  
también puede llevarse a cabo calentando el derivado alquí-  
5 lico con un anhídrido de ácido adecuado,  $(R^2CO)_2O$ , en un di-  
solvente inerte.

Los expertos en la técnica observarán inmediatamente  
que puede utilizarse una amplia variedad de otras condiciones  
de acilación (véase, por ejemplo, "The Chemistry of Amides"  
10 1971 por A.J. Beckwith; "Survey of Organic Synthesis" 1970  
por Buehler y Pearson; "Organic Functional Group Prepara-  
tions" 1968 por Sandler y Karo; "Reagents for Organic Synthe-  
sis" 1968 por Fieser y Fieser, etc.).

15 Los compuestos de fórmula (IX) pueden ser alquilados  
disolviendo la amida en un disolvente polar anhidro inerte,  
adecuado, como dimetilformamida, formando una sal de metal  
alcalino de la misma con un hidruro de metal alcalino, prefe-  
riblemente hidruro sódico y después tratando la sal con un  
agente alquilante de fórmula  $R^1X^1$  donde  $X^1$  es un átomo reac-  
20 tivo tal como un átomo de halógeno o un grupo reactivo como  
un grupo alquilsulfato.

Pueden utilizarse agentes alquilantes y condicio-  
nes de la reacción de alquilación distintos de los antes indi-  
cados, siendo la naturaleza de estos fácilmente evidente a  
25 los expertos en este campo.

Los compuestos de fórmula XI pueden ser preparados  
por reacción de una amida de fórmula  $HNR^1COR^2$  con butil-litio,  
en atmósfera de gas inerte como nitrógeno, en un disolvente  
inerte como tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia  
30 de un agente quelatante tal como tetrametiletildiamina o

1 diazabicyclooctano. Preferiblemente se produce la sal a temperaturas bajas, por ejemplo por debajo de  $-10^{\circ}\text{C}$ .

5 La reacción (c) puede ser efectuada haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas (X) y (XI) en un disolvente inerte adecuado como tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de un catalizador como cobre o una sal del mismo.

10 La ciclación del derivado de fórmula (XII) puede ser realizada en condiciones básicas, en presencia de una base no nucleofílica. La reacción del derivado ciclopropilcarbónico forma la lactama de fórmula (I) conteniendo 5 átomos en el anillo.

15 Los derivados de fórmulas (VIII) y (IX) pueden obtenerse a partir de las correspondientes aminas de fórmula  $\text{ArNH}_2$  por técnicas corrientes de alquilación o acilación. El derivado  $\omega$ -haloacilamino de fórmula (XII) puede obtenerse por reacción de la amina de fórmula  $\text{ArNH}_2$  con un haluro de  $\omega$ -haloacilo apropiado.

20 Las aminas de fórmula  $\text{ArNH}_2$  son compuestos conocidos o pueden ser preparadas por modificación de métodos conocidos de síntesis.

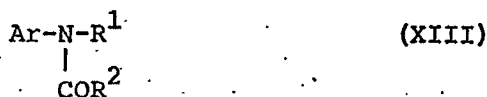
Los compuestos intermedios de fórmula (IX) excepto cuando:

- 25 (a) Ar es 1,2,4-tiadiazolilo no sustituido o sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  o fenilo opcionalmente sustituido y  $\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o haloalquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  
(b) Ar es 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con fenilo y  $\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ,

son productos nuevos y constituyen otro aspecto de la invención.

30 De acuerdo con un aspecto de esta invención, se pro-

1 porciona un preparado farmacéutico que comprende un derivado heteroarílico de fórmula:



5 donde Ar representa un núcleo heteroarilo de 5 miembros que contiene como únicos heteroátomos dos átomos de nitrógeno y otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno o azufre, estando opcionalmente sustituido este núcleo heteroarilo con formilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
10 alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, aciloxialquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido o halógeno, estando unido el grupo acilamino -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> a un átomo de carbono del núcleo heteroarílico y donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, carboxialquilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>),  
15 fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido; o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> unidos forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos en el anillo; asociado con un vehículo del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 Los preparados farmacéuticos preferidos comprenden compuestos de fórmula (I).

30 Se ha demostrado que los compuestos de fórmulas (I) y (XIII) son útiles en el tratamiento profiláctico y terapéutico de las enfermedades de hipersensibilidad inmediata tales como asma y en el alivio del status asthmaticus. Los compuestos son poco tóxicos.

1 Los compuestos o preparados de esta invención pueden  
ser administrados por las vías oral y rectal, tópicamente,  
parenteralmente, v.g. por inyección y por infusión intra-  
arterial continua o discontinua, en forma de tabletas, píldo-  
5 ras, tabletas sub-linguales, papelillos sellos, elixires,  
suspensiones, aerosoles, unguentos, por ejemplo conteniendo  
de 1 a 10 % en peso del compuesto activo en una base adecua-  
da, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, solu-  
ciones y suspensiones para inyección en medios fisiológica-  
10 mente aceptables y polvos envasados estérilmente, adsorbidos  
sobre un material de soporte para preparar soluciones para  
inyección. Ventajosamente, para este fin, pueden proporcionar-  
se composiciones en forma de dosis unitarias, conteniendo  
preferiblemente cada dosis unitaria de 5 a 500 mg (de 5,0 a  
15 50 mg en el caso de la administración parenteral, de 5,0 a  
50 mg en el caso de las inhalaciones y de 25 a 500 mg en el  
caso de la administración oral o rectal) de un compuesto de  
fórmulas (I) o (XIII). Pueden administrarse dosis de 0,5 a  
300 mg/kg al día, preferiblemente de 0,5 a 20 mg/kg de ingre-  
20 diente activo, aunque, naturalmente, se sobreentiende fácil-  
mente que la cantidad de compuesto o compuestos de fórmulas  
(I) o (XIII) realmente administrada será determinada por un  
médico, a la vista de todas las circunstancias relevantes ta-  
les como el estado en tratamiento, la elección del compuesto  
25 a administrar y la elección de la vía de administración y,  
por lo tanto, el intervalo de dosificación antes preferido  
no se pretende que limite el alcance de esta invención en mo-  
do alguno.

30 En esta memoria, la expresión "dosis unitaria" se uti-  
liza en el sentido de una unidad físicamente discreta que con-

1 tiene una cantidad individual del ingrediente activo, gene-  
ralmente en mezcla con un diluyente farmacéutico para el mis-  
mo o de alguna otra forma en asociación con un vehículo far-  
macéutico, siendo la cantidad de ingrediente activo tal que  
5 normalmente se requieren una o más unidades para una sola  
administración terapéutica o tal que, en el caso de unidades  
fraccionables tales como tabletas rayadas, se requiere por  
lo menos una fracción tal como la mitad o una cuarta parte de  
una unidad fraccionable para una sola administración terapéu-  
tica.

10

Los preparados de esta invención contienen normalmen-  
te por lo menos un compuesto de fórmulas (I) o (XIII) mezcla-  
do con un vehículo, o diluido con un vehículo, o circundado  
o encapsulado con un vehículo ingerible en forma de cápsula,  
15 papelillo, sello, sobre u otro envase o por un contenedor de  
un solo uso tal como una ampolla. El vehículo o diluyente pue-  
de ser un material sólido, semisólido o líquido que sirve co-  
mo vehículo, excipiente o medio para la sustancia terapéutica  
activa.

15

20

Algunos ejemplos de los diluyentes o vehículos que  
pueden ser empleados en las composiciones farmacéuticas de es-  
ta invención son la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbital,  
manitol, propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda  
blanca, caolín, dióxido de silicio ahumado, celulosa micro-  
25 cristalina, silicato cálcico, sílice, polivinilpirrolidona,  
alcohol cetostearílico, almidón, almidones modificados, goma  
arábiga, fosfato cálcico, manteca de cacao, ésteres etoxila-  
dos, aceite de teobroma, aceite de aráquida, alginatos, traga-  
canto, gelatina, jarabe B.P., metilcelulosa, monolaurato de  
30 polioxietilensorbitano, lactato de etilo, hidroxibenzoato de

25

30

1 metilo y propilo, trioleato de sorbitano, sesquioleato de sor-  
bitano y alcohol oleílico y propelentes como tricloromono-  
fluormetano, diclorodifluormetano y diclorotetrafluoretano.  
5 En el caso de las tabletas, puede incorporarse un lubricante  
para evitar la adhesión de los ingredientes pulverizados a  
los troqueles y a la matriz de la máquina formadora de table-  
tas. Para este fin, pueden emplearse, por ejemplo, los estear-  
atos de aluminio, magnesio o calcio, talco o aceite mineral.

10 Las formas farmacéuticas preferidas de esta inven-  
ción son cápsulas, tabletas, supositorios, aerosoles, solu-  
ciones inyectables, cremas y ungüentos.

Los siguientes ejemplos ilustrarán la invención.

EJEMPLO 1

N-Metil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

15 Se calientan a reflujo durante 6 horas 6 g (0,046 mo-  
les) de 2-(N-metilamino)-5-metil-1,3,4-tiadiazol en 190 ml de  
piridina con 9,7 g (0,069 moles) de cloruro de benzofilo, y  
después la piridina se evapora a presión reducida. El residuo  
se trata con agua, se alcaliniza con solución de hidróxido  
20 sódico y se extrae con cloroformo. El cloroformo se lava con  
una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución  
saturada de cloruro sódico, se seca, se filtra y evapora pa-  
ra dar el producto del título que se recristaliza en etanol.

EJEMPLO 2

N-2-Propenil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

25 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, se prepara  
el compuesto del título a partir de 2-(N-(2-propenil)amino)-  
5-metil-1,3,4-tiadiazol que ha sido preparado por ciclación  
de 4-(2-propenil)tiosemicarbazida.  
30

1

EJEMPLO 3

N-Fenilmetil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenoacetamida

(a) N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencilamina

5

Se calientan a reflujo 23 g (0,2 moles) de 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol y 29,6 ml (0,3 moles) de benzaldehído en 200 ml de etanol durante hora y media. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 11,35 g (0,3 moles) de borohidruro sódico a lo largo de 5 a 10 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se trata con otros 5 g de borohidruro sódico y se calienta a reflujo durante la noche. Se evapora el etanol, el residuo se trata con agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora para dar un aceite que solidifica. Este sólido se tritura con éter, se filtra, se lava con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y se tritura de nuevo con éter y se filtra para dar 30,95 g de N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencilamina, que por recristalización en éter, tiene un punto de fusión de 140°C.

10

15

20

(b) N-Fenilmetil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenoacetamida

25

Se calientan a reflujo 15 g (0,073 moles) de N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencilamina en 200 ml de piridina con cloruro de fenilacetilo, durante 6 horas. La piridina se separa a presión reducida y el residuo se trata con agua y se extrae con éter. Se seca la solución etérea, se filtra y evapora a sequedad y el residuo se recristaliza en etanol para dar el compuesto del título, p.f. 128°C.

30

EJEMPLOS 4 a 6

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 3:

1 N-(p-Clorobencil)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida  
N-<sup>o</sup>-Clorofenilmetil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benceno-  
acetamida

5 N-(p-Metilbencil)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopenta-  
nocarboxamida

EJEMPLO 7

N-Hexil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenoacetamida

(a) N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexanamida

10 Se tratan 23 g (0,2 moles) de 2-amino-5-metil-1,3,4-  
tiadiazol en 100 ml de tolueno con 50 ml de anhídrido n-hexa-  
noico y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. El  
producto cristaliza al permanecer en reposo a la temperatura  
ambiente durante la noche. Se separa el producto por filtra-  
ción y se recrystaliza en acetato de etilo para dar N-(5-me-  
15 til-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexanamida, p.f. 203°C. (20,68 g).

(b) N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexilamina

20 Se añaden poco a poco 16 g (0,075 moles) de N-(5-me-  
til-1,3,4-tiadiazol-2-il)hexanamida a 120 ml de tetrahidro-  
furano (THF) agitado conteniendo 2,9 g (0,076 moles) de hidru-  
ro de litio y aluminio, a una temperatura inferior a 15°C.  
La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas.  
Se enfría la mezcla en hielo y se trata con 2,9 ml de agua en  
29 ml de THF seguido de 2,9 ml de una solución 2N de hidróxido  
25 sódico y 5,8 ml de agua. Después la mezcla se trata con "Su-  
percel" y se filtra. El filtrado se evapora para dar el pro-  
ducto del título que se recrystaliza en metanol acuoso al  
50 % (9,5 g), p.f. 101-105°C.

(c) N-Hexil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenoacetamida

30 Se agitan 5,98 g (0,03 moles) de N-(5-metil-1,3,4-tia-  
diazol-2-il)hexilamina en 60 ml de tolueno con 4,59 ml de tri-

1 etilamina y 4,64 g (0,03 moles) de cloruro de fenilacetilo y  
se calienta a reflujo durante la noche. Se añaden 4,6 ml más  
de trietilamina y 4 ml más de cloruro de fenilacetilo y se  
continúa refluendo durante 24 horas más. La mezcla se evapora  
5 a sequedad, se trata con agua y se extrae con cloroformo. El  
extracto clorofórmico se lava con solución 2N de hidróxido só-  
dico y con agua y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y evapora para  
dar 8,03 g del producto del título en forma de aceite, p.e.  
10  $190^\circ\text{C}/0,1$  mm. Este se recristaliza en etanol para dar el com-  
puesto del título en forma sólida, p.f.  $90^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 8

N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metilpropanamida

15 Se tratan 15 g (0,13 moles) de 2-amino-5-metil-1,3,4-  
tiadiazol con 70 ml de anhídrido isobutírico. La mezcla de  
reacción se agita y calienta a reflujo en un baño de aceite  
a  $180-200^\circ\text{C}$  durante hora y media. El exceso de anhídrido se  
separa por destilación a presión reducida y el residuo sólido  
se recristaliza en acetato de etilo para dar N-(5-metil-1,3,4-  
tiadiazol-2-il)-2-metilpropanamida en forma de agujas doradas.

20

EJEMPLOS 9 y 10

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:  
N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)butanamida, p.f.  $231-233^\circ\text{C}$ . Sólido  
cristalino crema.

25

N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)heptanamida. Sólido cristalino  
crema.

EJEMPLO 11

N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)butilamina

30

Se añaden poco a poco 1,85 g (0,01 moles) de N-(5-me-  
til-1,3,4-tiadiazol-2-il)butanamida a una suspensión agitada  
de 0,38 g (0,01 moles) de  $\text{LiAlH}_4$  en 25 ml de THF seco a  $0-5^\circ\text{C}$ ,

1 en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita y  
calienta a reflujo durante 2 horas. Después la solución en-  
friada se trata gota a gota con una solución de 0,38 ml de  
5 agua en 3,8 ml de THF seguido de 0,38 ml de solución 2N de  
hidróxido sódico, seguido de 0,76 ml de agua y se agita du-  
rante media hora. Se filtra la mezcla a través de una capa  
de Supercel y la solución se evapora a presión reducida para  
10 dar un sólido que se recristaliza en etanol acuoso para dar  
N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)butilamina en forma de sólido  
cristalino amarillo pálido, p.f. 100-102°C.

EJEMPLO 12

De forma similar se prepara el siguiente compuesto:  
N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)heptilamina.

EJEMPLO 13

15 N-Butil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metilpropanamida

Se calientan juntos en un baño de vapor, durante ho-  
ra y media, 3 g (0,0175 moles) de N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-  
2-il)butilamina y 15 ml de anhídrido isobutírico. El exceso  
de anhídrido isobutírico se separa a presión reducida y el  
20 residuo se destila a 0,3 mm para dar 3,6 g de un aceite (55 %)  
p.e. 132°C que da el compuesto del título en forma de sólido  
blanco, p.f. 54-57°C, al enfriar.

De forma similar se preparan los siguientes compuestos.

EJEMPLOS 14 y 15

25 N-Hexil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metilpropanamida

Es un aceite incoloro, p.e. 152-154°C a 0,5 mm;  $\eta^{21}$   
1,5108. Los espectros RMN, IR y UV concuerdan con la estruc-  
tura.

Análisis para  $C_{13}H_{23}N_3OS$ :

30 Calculado : C, 57,99; H, 8,55; N, 15,61

1 Encontrado: C, 57,81; H, 8,67; N, 15,76 %.

N-Heptil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metilpropanamida

EJEMPLO 16

N-Butil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

5 Se tratan 1,7 g (0,01 moles) de N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)butilamina en 20 ml de benceno con 1,53 ml de trietilamina y 1,15 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 horas. Después se evapora la solución a sequedad y el residuo se trata con éter y se filtra. La solución se lava con agua, se seca y se trata con carbón activo, se filtra y evapora y el residuo se recristaliza en éter de petróleo (40-60°C) para dar N-butil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de sólido cristalino blanco, p.f. 82-84°C.

EJEMPLO 17

El siguiente compuesto se prepara de forma similar:

N-Butil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentanocarboxamida

20 Se trata de un aceite incoloro, p.e. 162-164°C a 0,4 mm. Los espectros RMN, IR y UV concuerdan con la estructura.

Análisis para  $C_{13}H_{21}N_3OS$ :

Calculado : C, 58,4; H, 7,9; N, 15,7

Encontrado: C, 58,5; H, 7,6; N, 15,9 %

EJEMPLO 18

N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-metiletilamina

30 Se tratan 23 g (0,2 moles) de 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol en 700 ml de IPA y 100 ml de acetona con 20 g de borohidruro sódico, poco a poco y agitando y enfriando. Después la mezcla de reacción se agita y calienta a reflujo du-

1 rante 3,5 horas. Se vierte la solución en 3 litros de agua y se extrae tres veces con éter. Se seca la solución etérea, se filtra y evapora para dar el compuesto del título en forma de sólido crema, p.f. 145°C.

5

EJEMPLO 19

N-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclohexilamina

Sólido cristalino blanco (de acetato de etilo), p.f. 192-194°C. Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 18.

10

EJEMPLO 20

N-(1-Metiletil)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

15

Se tratan 5 g (0,032 moles) de N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-metiletilamina en 100 ml de piridina con 4,1 ml de cloruro de benzóilo. La mezcla de reacción se agita y calienta a reflujo durante 5,5 horas. Se separa la piridina a presión reducida y el residuo se trata con agua y se extrae tres veces con éter. La solución etérea se seca, se filtra y evapora a sequedad y el residuo se recristaliza en éter/éter de petróleo (40-60°C) para dar el compuesto del título en forma de sólido cristalino amarillo pálido, p.f. 82,5-83,5°C.

20

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

EJEMPLOS 21 y 22

N-(1-Metiletil)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenoacetamida

25

Se trata de un sólido cristalino de color ante, p.f. 83-85°C.

N-Ciclohexil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida. Se trata de un sólido cristalino amarillo, p.f.

30

76,5-78,5°C.

EJEMPLO 23

1 (a) 5-Cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol

5 En un matraz de 3 bocas provisto de agitador, embudo de decantación y termómetro, se introduce una suspensión de 47,0 g (0,50 moles) de hidrocioruro de acetamidina y 83,0 g (0,45 moles) de cloruro de triclorometanosulfonilo en 500 ml de diclorometano. Enfriando en una baño de acetona y agitando, se añade lentamente una solución de 100 g (2,50 moles) de hidróxido sódico en 150 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de -8°C mediante una placa fría. Después de haber agregado aproximadamente la mitad de la solución, una nueva adición produce un cambio de color de rojo a través de naranja hasta amarillo. Después de la adición final (unas 5 horas), el NaCl precipitado se separa por filtración y se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separa del agua, sacudiendo esta última tres veces con 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las soluciones en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se lavan con agua hasta neutralidad y después se secan sobre sulfato magnésico. Se evapora el disolvente para dar un líquido rojo. El líquido se destila a vacío para dar 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol en forma de líquido incoloro, rendimiento: 27 g (45 %), p.e. 25°C/3,5 mm Hg.

15 20 (b) 5-Butilamino-3-metil-1,2,4-tiadiazol

25 Se disuelven 27 g (0,20 moles) de 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol en 200 ml de etanol y, enfriando en un baño de hielo, se agrega a una solución etanólica de 44 g (0,60 moles) de butilamina, se agita a la temperatura ambiente durante la noche y se evapora hasta volumen reducido. Por adición de éter se forma un precipitado blanco de hidrocioruro de butilamina que se separa por filtración. El filtrado amarillo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a sequedad para dar un aceite amarillo que se destila a va-

1 cío para dar 5-butilamino-3-metil-1,2,4-tiadiazol en forma de  
líquido amarillo pálido, rendimiento: 29,9 g (87,2 %), p.e.  
101-102°C/0,14 mm Hg.

5 (c) N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-metilciclohexanocarbo-  
xamida

Se añaden lentamente 9,92 g (0,068 moles) de cloruro  
de ácido ciclohexanocarboxílico a una solución de 7,0 g (0,054  
moles) de 5-metilamino-3-metil-1,2,4-tiadiazol en benceno se-  
co conteniendo 6,87 g (0,068 moles) de trietilamina y la mez-  
10 cla se calienta a reflujo durante hora y media, se enfría y  
se lava con ácido clorhídrico 2N, solución saturada de hidró-  
geno-carbonato sódico y agua; se seca sobre sulfato magnésico,  
se filtra y evapora para dar un aceite amarillo que cristali-  
za al permanecer en reposo. Este se recristaliza dos veces  
15 en éter de petróleo 60-80°C para dar cristales blanquecinos  
de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-metilciclohexanocarbo-  
xamida, rendimiento: 8,23 g (63,8 %), p.f. 96°C.

EJEMPLOS. 24 a 33

20 Los siguientes compuestos se preparan por métodos si-  
milares a los descritos en el Ejemplo 23.

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-butil-2-metilpropanamida,  
p.e. 115-117 °C/0,1 mm Hg.

Análisis para  $C_{11}H_{19}N_3OS$ :

25 Calculado : C, 54,74; H, 7,93; N, 17,41; O, 6,63;

S, 13,28

Encontrado: C, 54,64; H, 7,97; N, 17,37; O, 6,48;

S, 13,36 %.

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-butilciclopropanocarboxamida

30 p.f. 43°C.

1 N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-butilfenilcarboxamida, p.f.  
77°C.

N-(3-Ciclobutil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-octilciclooctanocar-  
boxamida.

5 N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-metilfenilacetamida, p.f.  
86°C.

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-2-propenilacetamida, p.f.  
61°C.

10 N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-metil-2-metilpropanamida,  
p.f. 54°C.

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-n-butil-n-hexanamida, p.e.  
130-135°C/0,15 mm Hg, purificado por cromatografía en columna.

Análisis para  $C_{14}H_{25}N_3OS$ :

Calculado : C, 59,33; H, 8,89; N, 14,83; O, 5,65;  
S, 11,31 %

15 Encontrado: C, 59,39; H, 8,82; N, 15,19; O, 5,87 %

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-2-propenilfenilacetamida,  
p.f. 70°C.

20 N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-2-propenilciclopropanocar-  
boxamida, p.f. 76°C.

#### EJEMPLO 34

##### 3-Fenil-5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol

25 Se añaden 154,5 g (0,5 moles) de anhídrido tricloro-  
acético a una solución agitada de 34,0 g (0,25 moles) de ben-  
zamidoxima en 160 g de ácido tricloroacético seco en un baño  
de aceite a unos 60°C. La mezcla de reacción se calienta a  
120°C durante 20 minutos y después de enfriar se vierte . .  
en 400 ml de agua de hielo. Se separa la capa orgánica, se la-  
va con agua y se recoge en 500 ml de tetracloruro de carbono  
30 y se neutraliza lavando con una solución saturada de  $NaHCO_3$ .

1 Después de secar sobre  $MgSO_4$  y evaporar el tetracloruro de carbono, se destila el producto, p.e.  $118^\circ C/0,07$  mm Hg.

EJEMPLO 35

5 De forma similar se prepara 3-metil-5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol.

EJEMPLO 36

5-Butilamino-3-metil-1,2,4-oxadiazol

10 Se añaden 43 g (0,21 moles) de 3-metil-5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol a 46,75 g (0,63 moles) de n-butilamina y se agita a la temperatura ambiente durante la noche. El exceso de amina se separa a vacío y el residuo se destila en un baño de aceite,  $110^\circ C/0,5$  mm Hg. Por recristalización en éter de petróleo  $60-80^\circ C$  se obtiene el compuesto del título en forma de placas blancas, 26 g, p.f.  $62-65^\circ C$ .

EJEMPLO 37

N-n-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-n-butanamida

15 Se calientan a reflujo 4,2 g (0,03 moles) de 5-butilamino-3-metil-1,2,4-oxadiazol y 4,75 g (0,033 moles) de anhídrido butírico en 30 ml de tolueno durante 3 horas. Después de separar el tolueno a vacío, el residuo se calienta a reflujo en 60 ml de metanol con algunas gotas de trietilamina durante una hora. El metanol se evapora a vacío y el residuo se recoge en  $CH_2Cl_2$ , se lava dos veces con HCl 2N y dos veces con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y se seca sobre  $MgSO_4$ . El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (120 g) y se eluye con éter de petróleo  $40-60^\circ C$  aumentando la polaridad del disolvente hasta 10 % de éter/éter de petróleo. Se combinan las fracciones y se destilan en una baño de aire Kugelrohr a  $119^\circ C/3,3$  mm Hg.

25  
30 Análisis para  $C_{11}H_{19}N_3O_2$ :

1

Calculado : C, 58,64; H, 8,50; N, 18,65; O, 14,20 %

Encontrado: C, 58,78; H, 8,30; N, 18,40; O, 14,18 %

EJEMPLOS 38-44

5

Los siguientes oxadiazoles se preparan utilizando el método descrito en el Ejemplo 37.

N-Etil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida,  
p.e. 92°C/3,0 mm Hg.

Análisis para  $C_9H_{15}N_3O_2$ :

Calculado : C, 54,80; H, 7,66; N, 21,30; O, 16,22

Encontrado: C, 54,68; H, 7,46; N, 21,14; O, 16,33 %

10

N-n-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamida, líquido,  
 $n_{20} 1,4748$ .

N-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida,  
p.e. (temperatura del baño de aire) 98°C/1,5 mm Hg.

15

Análisis para  $C_{11}H_{19}N_3O_2$ :

Calculado : C, 58,65; H, 8,50; N, 18,66; O, 14,20 %

Encontrado: C, 58,49; H, 8,22; N, 18,40; O, 14,18 %

N-n-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)hexanamida

20

Análisis para  $C_{13}H_{23}N_3O_2$ :

Calculado : C, 61,63; H, 9,15; N, 16,58; O, 12,63

Encontrado: C, 61,89; H, 9,39; N, 16,33; O, 12,65 %

N-Etil-N-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida,  
p.f. 48°C.

25

N-Butil-N-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida,  
p.e. 140°C/7 mm Hg, temperatura del baño de aire.

Análisis para  $C_{16}H_{21}N_3O_2$ :

Calculado : C, 66,88; H, 7,37; N, 14,62; O, 11,14

Encontrado: C, 67,07; H, 7,38; N, 14,38; O, 11,06 %

30

N-Etil-N-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-n-butanamida, p.f.  
74°C.

1

EJEMPLO 45

N-n-Hexil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamida.

5

Se disuelven 4,6 g (0,025 moles) de 5-n-hexilamino-3-metil-1,2,4-oxadiazol en 25 ml de anhídrido acético, se calienta a reflujo durante 3 horas y después se evapora a sequedad a vacío. El residuo se recoge en 50 ml de  $\text{CHCl}_3$  y se lava dos veces con HCl 2N y dos veces con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  (p.e. 113-114°C/1,0 mm Hg).

10

Análisis para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ :

Calculado : C, 58,64; H, 8,50; N, 18,65; O, 14,20

Encontrado: C, 58,66; H, 8,76; N, 18,57; O, 14,48 %

EJEMPLO 46

15

El siguiente oxadiazol se prepara de forma similar a la descrita en el Ejemplo 45.

N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-2-propenilacetamida, p.e.

82°C/1,5 mm Hg, temperatura del baño de aire.

Análisis para  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ :

Calculado : C, 53,02; H, 6,12; N, 23,19; O, 17,66 %

Encontrado: C, 52,78; H, 5,90; N, 23,03; O, 17,69 %

20

EJEMPLO 47

N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(4-metilfenil)metilamino-ciclopropanocarboxamida

25

Se añaden gota a gota 3,45 g (0,033 moles) de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico a una solución de 6,1 g (0,03 moles) de 5-(4-metilfenil)metilamino-3-metil-1,2,4-oxadiazol y 3,45 g (0,033 moles) de trietilamina en benceno seco, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de la adición, se deja que la temperatura llegue a la ambiente y a continuación se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción se lava dos veces con HCl 2N y

30

1 dos veces con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se trata con carbón activo. El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (110 g), eluyendo con éter de petróleo 40-60°C aumentando la polaridad hasta 10 % de éter en éter de petróleo. El compuesto del título recristaliza en éter de petróleo 60-80°C en forma de agujas blancas, p.f. 49,5-50,5°C.

EJEMPLOS 48-59

Los siguientes oxadiazoles se preparan por el procedimiento del Ejemplo 47.

N-Metil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida, p.f. 74°C

N-n-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropanocarboxamida,  $\eta_D^{26}$  1,4882.

N-Hexil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentanocarboxamida, p.e. 121°C, 1,4 mm Hg (temperatura del baño de aire).

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ :

Calculado : C, 64,48; H, 9,02; N, 15,04; O, 11,52

Encontrado: C, 64,76; H, 8,86; N, 14,82; O, 11,52 %

N-Hexil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexanocarboxamida, p.e. 157°C/1,5 mm Hg (temperatura del baño de aire).

Análisis para  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ :

Calculado : C, 65,49; H, 9,27; N, 14,32; O, 10,9,

Encontrado: C, 65,58; H, 9,05; N, 14,19; O, 10,95 %

N-Hexil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida, p.e. 126°C/0,2 mm Hg (temperatura del baño de aire).

Análisis para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ :

Calculado : C, 66,87; H, 7,36; N, 14,62; O, 11,13

Encontrado: C, 66,85; H, 7,35; N, 14,58; O, 11,27 %

N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-2-propenilciclopropanocarboxamida, p.e. 120°C/10 mm Hg (temperatura del baño de aire).

1 N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-fenilmetilciclohexanocarboxamida, p.f. 73°C.

N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-fenilmetilbenzamida, p.f. 75°C.

8 N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-fenilmetil-2-metilpropanamida, p.e. 127°C/3,00 mm Hg.

N-(4-Metoxifenil)metil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexanocarboxamida, p.f. 70°C.

10 N-(4-Metoxifenil)metil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida, p.e. 118°C a 0,2 mm Hg (temperatura del baño de aire).

N-(4-Metilfenil)metil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropanocarboxamida, p.f. 50°C.

EJEMPLO 60

15 N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-isopropilamino-2-metilpropanamida

Se añaden 7,9 g (0,05 moles) de anhídrido isobutírico a isopropilamino-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se calienta a 100°C durante la noche. Después de enfriar se añaden 60 ml de metanol y algunas gotas de trietilamina y se calienta a reflujo durante una hora. Después de separar el metanol a vacío, el residuo se recoge en éter y se lava dos veces con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (p.e. 90°C/0,33 mm Hg, temperatura del baño de aire Kugelrohr).

25

EJEMPLO 61

N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-propilciclobutanocarboxamida

(a) 1-Acetil-4-alil-semicarbazida

30

Se añaden lentamente 25 g (0,30 moles) de isocianato de alilo a una solución a ebullición de 22,2 g (0,30 moles) de

1 acetohidrazida en 300 ml de benceno seco. La mezcla se ca-  
lienta durante una hora con lo que se forman dos capas. Des-  
pués se evapora el benceno y el residuo se tritura con éter  
5 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco,  
p.f. 71-74°C.

(b) 5-Metil-2-n-propilamino-1,3,4-oxadiazol

Se calientan a reflujo 35 g (0,22 moles) de la 1-ace-  
10 til-4-n-propilsemicarbazida preparada por el método (a) ante-  
rior con 150 ml de POCl<sub>3</sub>, durante 2 horas, hasta que ya no  
se desprende más HCl. El exceso de POCl<sub>3</sub> se separa con una  
trompa de agua y la mezcla se vierte en 200 ml de agua de  
hielo y se neutraliza con NaOH al 50 % hasta pH 7. El aceite  
rojo se extrae dos veces con 180 ml cada vez de diclorometano,  
15 se seca, se filtra y evapora para dar un aceite que se  
destila en un matraz Vigreux para dar el compuesto del título  
en forma de líquido de color rosa que cristaliza al per-  
manecer en reposo formando un sólido, p.f. 46,5-47,5°C.

(c) N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-propilciclobutano-  
carboxamida

20 Se calienta a reflujo 6 g (0,04 moles) de 5-metil-2-n-  
propilamino-1,3,4-oxadiazol, preparado como en (b), con 5,5  
g (0,05 moles) de cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico  
en 25 ml de benceno, en presencia de 4,72 g (0,05 moles) de  
25 trietilamina, durante 2 horas. Se filtra la mezcla y el fil-  
trado se lava con HCl diluido, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>  
y agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se eva-  
pora el disolvente para dar un líquido pardo rojizo que se  
destila dos veces en un matraz Vigreux para dar el compuesto  
del título en forma de líquido ligeramente rosáceo, p.e.  
30 110-111°C/0,27 mm Hg.

EJEMPLOS 62 a 69

1  
; Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 61, se preparan los siguientes oxadiazoles:

5 N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-propil-2-metilpropanamida, p.e. 85-87°C/0,4 mm Hg.

N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-propilciclohexanocarboxamida, p.e. 120-121°C/0,2 mm Hg.

N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-propilciclopentanocarboxamida, p.e. 110-112°C/0,01 mm Hg.

10 N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-2-propenil-2-metilpropanamida, p.e. 93°C/0,18 mm Hg.

N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-2-propenil-2-ciclopentanocarboxamida, p.e. 114-116°C/0,12 mm Hg.

15 N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-hexil-n-hexanamida, p.e. 116°C/0,1 mm Hg.

N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-butil-2-metilpropanamida, p.e. 82-84°C/0,1 mm Hg.

N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-n-butilacetamida, p.e. 82-84°C/0,1 mm Hg.

20 EJEMPLO 70

El siguiente 1,2,4-oxadiazol se prepara por un método similar al descrito en el Ejemplo 37.

N-n-Hexil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida, p.e. 90°C/1,1 mm Hg.

25 · Análisis para  $C_{13}H_{23}N_3O_2$ :

Calculado : C, 61,63; H, 9,15; N, 16,58; O, 12,63

Encontrado: C, 61,47; H, 8,98; N, 16,84; O, 12,70 %

EJEMPLOS 71-73

30 Análogamente, empleando el procedimiento descrito en general en el Ejemplo 47, se preparan los siguientes oxadia-

1 zoles:

N-Metil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexanocarboxa-  
mida.

5 Análisis para  $C_{11}H_{17}N_3O_2$ :

Calculado : C, 59,17; H, 7,67; N, 18,82; O, 14,33

Encontrado: C, 59,05; H, 7,59; N, 18,41; O, 14,73 %.

N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-2-propenilheptanamida,

p.e. 104°C/1,5 mm Hg.

10 Análisis para  $C_{13}H_{21}N_3O_2$ :

Calculado : C, 62,12; H, 8,42; N, 16,71; O, 12,73

Encontrado: C, 62,16; H, 8,20; N, 16,54; O, 12,63 %

N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-n-butil-2-etilbutanamida,

p.e. 71°C/0,055 mm Hg.

15 Análisis para  $C_{13}H_{23}N_3O_2$ :

Calculado : C, 61,63; H, 9,15; N, 16,59; O, 12,63

Encontrado: C, 61,46; H, 8,90; N, 16,57; O, 12,47 %

EJEMPLO 74

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-fenilmetil-n-hexanamida,

20 p.f. 72°C. Se prepara por el procedimiento indicado en el  
Ejemplo 23.

EJEMPLOS 75 a 77

Los siguientes 1,2,4-tiadiazoles se preparan por méto-  
dos similares a los empleados en el Ejemplo 23:

25 N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-hexilacetamida, p.f. 38°C.

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-hexilfenilacetamida, p.f.  
57°C.

N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N-fenilmetilfenilacetamida,  
p.f. 134°C.

EJEMPLOS 78 a 86

30 Los siguientes 1,2,4-oxadiazoles se preparan por méto-

1

dos similares al utilizado en el Ejemplo 47:

N-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenilcarboxamida.

Análisis para  $C_{14}H_{12}N_3O_2$ :

Calculado : C, 64,84; H, 6,61; N, 16,21; O, 12,34

Encontrado: C, 65,09; H, 6,35; N, 15,99; O, 12,07

5

N-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-clorofenilcarboxamida.

Análisis para  $C_{14}H_{16}ClN_3O_2$ :

Calculado : C, 57,24; H, 5,49; Cl, 12,07; N, 14,30;

O, 10,89

Encontrado: C, 57,45; H, 5,63; Cl, 12,07; N, 14,14;

O, 11,17

10

N-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-metoxifenilcarboxamida, p.e. 105°C/0,015 mm Hg.

Análisis para  $C_{15}H_{19}N_3O_3$ :

Calculado : C, 62,27; H, 6,62; N, 14,52; O, 16,59

Encontrado: C, 61,99; H, 6,47; N, 14,42; O, 16,74

15

N-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexanocarboxamida  
p.e. 70°C/0,01 mm Hg.

Análisis para  $C_{14}H_{23}N_3O_2$ :

Calculado : C, 63,37; H, 8,74; N, 15,84

Encontrado: C, 63,54; H, 8,55; N, 15,60

20

N-Butil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutanocarboxamida, p.e. 67°C/0,02 mm Hg.

Análisis para  $C_{12}H_{19}N_3O_2$ :

Calculado : C, 60,74; H, 8,07; N, 17,71; O, 13,49

Encontrado: C, 60,44; H, 7,88; N, 17,54; O, 13,21

25

N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-propil-2-metilpropanamida,  
p.e. 62°C/0,15 mm Hg.

Análisis para  $C_{10}H_{17}N_3O_2$ :

30

1                    Calculado : C, 56,85; H, 8,11; N, 19,89

                  Encontrado: C, 56,93; H, 8,14; N, 19,64

N-Butil-N-(3-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropanocarboxa-  
mida.

5                    Análisis para  $C_{14}H_{23}N_3O_2$ :

                  Calculado : C, 63,37; H, 8,74; N, 15,84; O, 12,06

                  Encontrado: C, 63,19; H, 8,51; N, 15,58; O, 11,82

N-Butil-N-(3- etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropanocarbo-  
xamida, p.e. 65°C/0,01 mm Hg.

10                   Análisis para  $C_{12}H_{19}N_3O_2$ :

                  Calculado : C, 60,74; H, 8,07; N, 17,71; O, 13,49

                  Encontrado: C, 60,50; H, 7,78; N, 17,43; O, 13,19

N-Butil-N-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropano-  
carboxamida.

15                   Análisis para  $C_{16}H_{25}N_3O_2$ :

                  Calculado : C, 65,95; H, 8,65; N, 14,42; O, 10,98

                  Encontrado: C, 66,15; H, 8,83; N, 14,51; O, 10,86

EJEMPLOS 87 a 89

20                   De forma análoga, por métodos similares a los emplea-  
dos en el Ejemplo 60, se preparan los siguientes oxadiazoles:

N-Butil-N-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida,  
p.e. 65°C/0,02 mm Hg.

                  Análisis para  $C_{12}H_{21}N_3O_2$ :

                  Calculado : C, 60,22; H, 8,85; N, 17,56; O, 13,37

                  Encontrado: C, 59,96; H, 8,68; N, 17,36; O, 13,22

25                   N-Butil-N-(3-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanamida,  
p.e. 64°C/0,05 mm Hg.

                  Análisis para  $C_{14}H_{25}N_3O_2$ :

                  Calculado : C, 62,89; H, 9,42; N, 15,72; O, 11,97

                  Encontrado: C, 62,65; H, 9,20; N, 15,46; O, 11,72

30

1 N-Butil-N-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropana-  
amida, p.e. 92°C/0,02 mm Hg.

Análisis para  $C_{16}H_{27}N_3O_2$ :

Calculado : C, 65,49; H, 9,28; N, 14,32; O, 10,91

5 Encontrado: C, 65,26; H, 9,09; N, 14,07; O, 11,05

Los siguientes Ejemplos 90 a 97 ilustran los prepara-  
dos farmacéuticos que contienen el compuesto activo N-n-he-  
xil-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentanocarboxamida.

10 EJEMPLO 90

Se preparan cápsulas de gelatina blanda utilizando  
los siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/ cápsula)</u>
Compuesto activo	30
Hidroxianisol butilado B.P.	0,02
Aceite de coco fraccionado B.P.C.	<u>70</u>
	100,02

15 Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen  
en cápsulas de gelatina blanda siendo los componentes prin-  
cipales de la cáscara gelatina y glicerina.

20 EJEMPLO 91

Se repite el procedimiento del Ejemplo 90 a excepción  
de que se utiliza una cantidad idéntica de galato de propilo  
en lugar del hidroxianisol butilado como antioxidante.

25 EJEMPLO 92

Se preparan cápsulas de gelatina dura empleando los  
siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/ cápsula)</u>
Compuesto activo	23
Dióxido de silicio (ahumado)	23

30

	<u>Cantidad (mg/ cápsula)</u>
Lactosa	48
Hidroxianisol butilado B.P.	0,02

El hidroxianisol butilado se disuelve en el ingrediente activo y la solución así formada se adsorbe en el dióxido de silicio (ahumado). Después se agrega la lactosa y se combina el sistema. Finalmente la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO 93

Se prepara un unguento a partir de los siguientes ingredientes:

Compuesto activo	1,5 % en peso
Hidroxianisol butilado B.P.	0,02 % en peso
Parafina blanda blanca c.s.	hasta 100 %

El hidroxianisol se disuelve en la parafina fundida y después se agrega el compuesto activo y se deja enfriar la mezcla.

EJEMPLO 94

Se prepara una crema tópica que contiene 1,0 % del compuesto, como sigue:

	<u>g</u>
Compuesto activo	1,0
Cetomacrogol 1000	3,0
Alcohol cetoestearílico	11,5
Parafina líquida	9,0
Hidroxianisol butilado B.P.	0,02
Agua destilada hasta	100,0

El compuesto se mezcla con el hidroxianisol y se suspende en la parafina líquida. Se agrega el alcohol cetoestearílico y la mezcla se calienta a 70°C con agitación. Se di-

1       suelve el Cetomacrogol 1000 en 60 g de agua calentada a 70°C.  
Después el alcohol cetostearílico y la mezcla de parafina  
líquida y compuesto activo se vierten en la solución acuosa  
de Cetomacrogol 1000 con agitación y se continúa agitando  
5       hasta que la crema está fría. Después la crema se lleva al  
peso deseado con agua y se pasa por un molino coloidal de  
acero inoxidable colocado a una separación de 15/1000"  
(0,381 mm).

EJEMPLO 95

10       Se preparan supositorios que contienen 25 y 50 mg  
del compuesto como sigue:

Compuesto activo	2,5 g
Base de Henkel	97,5 g

15       El compuesto activo se mezcla con la base de Henkel  
que ha sido previamente fundida empleando la mínima cantidad  
posible de calor. Después la mezcla se vierte en moldes pa-  
ra supositorios de una capacidad nominal de 1 g o 2 g a  
voluntad, para producir supositorios que contienen cada uno  
de ellos 25 mg o 50 mg del compuesto activo.

20       EJEMPLO 96

Se prepara un aerosol conteniendo los siguientes in-  
gredientes:

	<u>Cantidad por ml</u>
Compuesto activo	10,00 mg
Propilenglicol	10,00 mg,
Diclorotetrafluoretano (Propelen- te 114)	550,00 mg
Diclorodifluormetano (Propelente 12)	830,00 mg

25       El compuesto activo se mezcla con el propilenglicol  
30       y la mezcla se agrega al Propelente 114, se enfría la mezcla

1 entre -15 y -20°C y se transfiere a un dispositivo llenador.  
Al mismo tiempo se introduce en un segundo dispositivo llenador una mezcla de Propelente 114 y 12, previamente enfriado entre -15 y -20°C. Se introduce en un envase de acero inoxidable una cantidad medida de propelente procedente del segundo dispositivo llenador, seguido de la cantidad requerida de material del primer dispositivo llenador. Después se ajustan las unidades de válvula y se cierra el envase herméticamente. Estas unidades de válvula están provistas de un dispositivo dosificador de manera que mediante un sencillo accionamiento de la válvula se dispensan aproximadamente 0,15 mg del compuesto activo.

EJEMPLO 97

15 Se preparan tabletas empleando los siguientes componentes:

Compuesto activo	10,00 mg
Celulosa microcristalina	250,00 mg
Carboximetilalmidón sódico	25,00 mg
Estearato magnésico	3,00 mg
20 Hidroxianisol butilado B.P.	0,002 mg

El hidroxianisol se disuelve en el compuesto activo y la solución se adsorbe en la celulosa microcristalina. Esta se mezcla con el carboximetilalmidón sódico y después se mezcla el estearato magnésico. Finalmente la mezcla se comprime para formar tabletas.

25 En los Ejemplos 90 a 97 anteriores, el compuesto activo líquido utilizado, de acuerdo con la invención, puede ser sustituido total o parcialmente por otros compuestos activos líquidos de fórmulas I o XIII. Si el compuesto activo es un sólido, naturalmente habrá que realizar las modificaciones

30

1 apropiadas.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto hetero-arílico de fórmula:



10 donde Ar representa un núcleo heteroarilo de 5 miembros que contiene como únicos heteroátomos 2 átomos de nitrógeno y otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno o azufre, estando opcionalmente sustituido dicho núcleo heteroarilo con formilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, aciloxialquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido o halógeno, estando unido el grupo acilamino -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> a un átomo de carbono del anillo heteroarílico y donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, carboxialquilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido; o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> unidos forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos en el anillo; con las condiciones de que:

25 (a) cuando Ar es 1,3,4-tiadiazolilo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-3</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dicho grupo 1,3,4-tiadiazolilo no pue-

1 de carecer de sustituyentes o ester sustituido con alquilo  $C_{1-3}$  o halógeno;

(b) cuando Ar es 1,3,4-tiadiazolilo sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y  $R^2$  es triclorometilo,  $R^1$  no puede ser alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$ ;

(c) cuando Ar es 1,3,4-tiadiazolilo sustituido con metilo y  $R^1$  es p-bromofenilo,  $R^2$  no puede ser metilo y

(d) cuando Ar es 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con fenilo,  $R^1$  no puede ser metilo o bencilo cuando  $R^2$  es metilo;

10 cuyo procedimiento consiste en:

acilar un derivado alquílico de fórmula:



15 donde Ar y  $R^1$  son los definidos anteriormente con un derivado acilante del ácido de fórmula  $R^2\text{COOH}$ , donde  $R^2$  es el definido anteriormente, en un disolvente inerte y en presencia opcional de un aceptor de protones.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el núcleo heteroarilo Ar está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  y fenilo;  $R^1$  es alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$  y  $R^2$  es alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , bencilo o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi  $C_{1-4}$ .

25 3- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el núcleo heteroarilo Ar está sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-5}$  o bencilo y  $R^2$  es alquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o bencilo.

30 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde el núcleo heteroarilo es un sistema  $\alpha$ -1,2,4-oxadia

1

zolilo

5

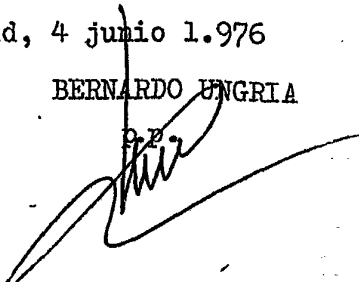
5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO HETEROCICLICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y nueve páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 4 junio 1.976

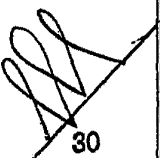
BERNARDO UNGRIA



15

20

25



30