

RAN 4081/32



**304213**

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE URETANOS", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

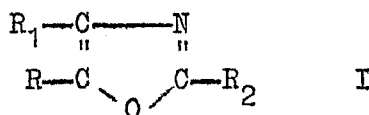
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos, a nuevos intermediarios para ellos y a procedimientos para prepararlos. Más particularmente, el invento se refiere a N-(5-oxazol)-uretanos que son ésteres de ácido 5-oxazol-carbónico, a nuevos intermedios útiles para componer estos uretanos y a nuevos procedimientos para prepararlos.

Los nuevos uretanos de este invento son compuestos de la fórmula



304213



5.

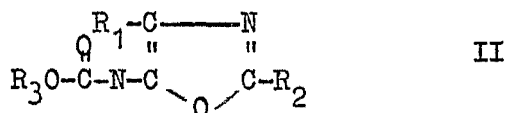
donde R representa un grupo de éster de ácido carbámico, que puede estar N-substituído, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y aralquilo inferior,

10.

y sus sales de adición de ácido.

Uretanos preferidos dentro de la esfera de este invento son los compuestos de la fórmula

15.



20.

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y aralquilo inferior; R<sub>3</sub> se toma del grupo constituido por alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alqueno inferior, halo-alqueno inferior, cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, aralquilo inferior, un anillo aromático heterocíclico de 6 miembros que

25.



# 304213

- tenga un heteroátomo, un grupo alquílico inferior que tenga una estructura de anillo aromático heterocíclico de 6 miembros que contenga un heteroátomo substituído en ella y
5. arilo, preferentemente un hidrocarburo monocíclico o dicíclico como fenilo o naftilo, optativamente insubstituído o substituído, por ejemplo con un grupo alquílico inferior, un grupo halo, un grupo alcoxi inferior o una
10. mezcla de esos grupos;  $R_4$  es hidrógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alqueni- lo inferior, o un grupo bencilo, ya sea insubstituído, ya sea substituído, por ejemplo con un grupo halo o un grupo alquílico inferior,
- 15.

y sus sales de adición de ácido con ácidos aceptables farmacóticamente.

Los compuestos de las fórmulas I y II anteriores pueden designarse lo mismo como uretanos que como ésteres de

20. ácido carbámico, pues ambas expresiones se usan indistintamente por los expertos en la materia para señalar los compuestos de las fórmulas I y II anteriores.

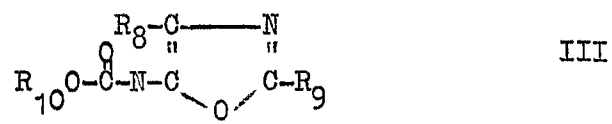
En una modalidad preferida,  $R_1$  y  $R_2$  se toman cada uno del grupo constituído por alquilo inferior e hidrógeno.

25. En una modalidad todavía más preferida,  $R_1$  es metilo y  $R_2$

304213

es hidrógeno. Asi pues, se prefieren los N-(4-alquilo inferior-5-oxazol)-uretanos o, en otros términos, los ésteres de ácido 4-alquilo inferior-5-oxazolcarbámico.

Un grupo preferido de compuestos dentro de la  
 5. clase representada por la fórmula II anterior lo constituyen los abarcados por la fórmula estructural



10.

donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se toman cada uno del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior, y R<sub>8</sub> es preferentemente alquilo inferior mientras que R<sub>9</sub> es preferentemente hidrógeno; R<sub>10</sub> se toma del grupo constituido por alquilo inferior, preferentemente etilo, y arilo, preferentemente con menos de 11 átomos de carbono y, todavía más preferentemente, fenilo;  
 15. con ventaja, por lo tanto, R<sub>10</sub> se toma del grupo constituido por alquilo inferior y fe-  
 20. nilo.

20.

Otro grupo de compuestos que se ha comprobado es particularmente ventajoso para los fines de este invento,

25. son los ésteres alquílicos inferiores (preferentemente



304213

etílicos) de ácido N-alqueno inferior (preferentemente alilo)-4-alquilo inferior (preferentemente metilo)-5-oxazolcarbámico.

- La expresión "alquilo", tal como se usa en toda
5. la exposición, comprendo los grupos hidrocarburos tanto de cadena recta como ramificada, por ejemplo los grupos de alquilo inferior como metilo, etilo, N-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, 2-etilbutilo, hexilo y análogos. Del mismo modo, la expresión "alcoxi inferior"
  10. comprende grupos como metoxi, etoxi, butoxi y análogos. Asimismo, la expresión "alqueno inferior" comprende los grupos hidrocarburos monoetilénicamente insaturados, tanto de cadena recta como de cadena ramificada, como alilo, metilalilo, beta,beta-dimetilalilo, propenilo y
  15. análogos. La expresión "arilo" y la expresión "aralquilo inferior" representan, respectivamente, un grupo tal como un grupo fenilo o naftilo sustituido o insustituido o un grupo tal como fenil-alquilo inferior, por ejemplo bencilo, fenetilo y análogos y alquilo y derivados de esos grupos
  20. aralquílicos inferiores que tienen sustituyentes en la posición "ar" de esos grupos, por ejemplo p-halobencilo y análogos. La expresión "alcoxi arilo inferior" denota un grupo tal como fenilo que tiene sustituido en él un radical alcoxi inferior del tipo enumerado antes, por ejemplo
  25. p-4-metoxi-fenilo. La expresión "alcarilo inferior" y



19

- 6 -

304213

- análogo comprende, por ejemplo, un grupo fenílico sustituido, como p-tolilo. "Haloarilo" y análogos representa, por ejemplo, un grupo fenílico sustituido por halógeno, como un grupo orto-clorofenilo o un grupo 3,4-dicloro-fenilo.
5. La expresión "halógeno", tal como se usa en toda la descripción, se entiende que abarca todas las cuatro formas del mismo, o sea cloro, bromo, flúor y yodo. La expresión "cicloalquilo de 5 ó 6 miembros" incluye un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.
10. Según resulta evidente de lo que antecede, la expresión "arilo" se entiende que abarca un grupo tal como un grupo fenilo sustituido o insustituido o un grupo naftilo. En consecuencia, dentro del ámbito de la expresión "arilo" tal como se emplea en toda esta descripción, están
15. incluidos los grupos como un grupo fenilo, un grupo halo-fenilo, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo fenilo que contenga dos o más grupos sustituyentes, como un grupo halo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi inferior y análogos, que pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo un grupo
20. halo-alquilo inferior-fenilo. La expresión "bencilo" se entiende igualmente que abarca un grupo bencilico que puede ser insustituido o sustituido. Así pues, la expresión "bencilo", tal como se usa en toda la descripción de este invento, se entiende que designa un grupo tal como un grupo
25. bencilico insustituido, un grupo bencilico sustituido por



304213

halógeno, un grupo bencílico substituído por alquilo inferior y análogos.

- Representantes de los anillos aromáticos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros que tienen un heteroátomo y de los grupos alquílicos inferiores substituídos con tales estructuras cíclicas son tienil-alquilo inferior, por ejemplo tienil-metilo, furfurilo, pirrolil-alquilo inferior, por ejemplo pirrolil-metilo, piridil-alquilo inferior, por ejemplo piridil-metilo, pirrodilo y piridilo. Como resulta evidente de lo anterior, el heteroátomo puede ser azufre, oxígeno o nitrógeno.

- Los uretanos de las fórmulas I, II y III anteriores forman sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido se obtienen tratando los compuestos de las fórmulas I, II y III anteriores con ácidos aceptables farmacéuticamente, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y análogos, y ácidos orgánicos como el maléico, el succínico, el glutárico, el tartático, el cítrico, el toluensulfónico y análogos.

- Los ésteres de ácido carbámico de la fórmula I, fórmula II y fórmula III anteriores son valiosos agentes medicinales. Se los puede administrar por vía interna con dosis ajustada a los requerimientos individuales, por ejemplo por vía oral o parenteral, en forma de dosificación farmacéutica convenientes, como pastillas, soluciones,











304213

- 5-oxazolcarbámico N-insustituído de las fórmulas I, II o III anteriores (siendo  $R_4$  hidrógeno en la fórmula II o III) por reacción de los isocianatos de la fórmula V anterior, o de las haloamidas de la fórmula VII anterior, con
5. un alcohol, de preferencia un compuesto correspondiente a la fórmula



X

10. donde  $R_3$  tiene el mismo significado que en la fórmula II anterior,

Esta reacción puede efectuarse a temperatura ambiente, superior a la ambiente o inferior a la ambiente y/o a presiones altas o deprimidas, en presencia o ausencia

15. de un disolvente orgánico inerte, que puede ser cualquier disolvente orgánico inerte a disposición conveniente, como tolueno, benceno y análogos. De preferencia, el disolvente inerte utilizado en la conversión del isocianato a uretano es el mismo que el que se emplea para preparar el isocianato.

20. En una modalidad alternativa para la preparación de compuestos N-insustituídos de la fórmula I anterior y de la fórmula II anterior en que  $R_4$  es hidrógeno, la azida de la fórmula IV se añade a un alcohol, de preferencia un compuesto de la fórmula  $R_3OH$ . La mezcla resultante se
25. calienta luego, lo que produce la eliminación de nitrógeno



304213

- y la formación de compuestos de fórmula I. El alcohol o el compuesto de la fórmula  $R_3OH$  puede servir de medio en que se desarrolle la reacción. Alternativamente, el alcohol o los compuestos de la fórmula  $R_3OH$  pueden añadirse a una
5. mezcla de un disolvente inerte y la azida de la fórmula IV anterior, y el disolvente inerte puede servir de medio reaccional. Los disolventes inertes apropiados pueden representarse con el tolueno, el benceno, el xileno, el éter isopropílico y análogos, aunque el disolvente particular
  10. que se emplee no es crítico. Aquí también, todo lo que se requiere del disolvente es que sea inmisible con el agua y tenga punto de ebullición suficientemente alto para asegurar que en la reacción subsiguiente con el alcohol o los compuestos de la fórmula  $R_3OH$  la temperatura de la
  15. reacción pueda mantenerse lo bastante alta para realizar la eliminación del nitrógeno y evitar sin embargo la pérdida de disolvente. Esta reacción puede efectuarse a temperatura ambiente, superior a la ambiente o inferior a la ambiente y/o a presiones elevadas o deprimidas.
  20. Los compuestos correspondientes a la fórmula II anterior en que  $R_4$  es alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alqueno inferior o bencilo, con inclusión de sus derivados sustituidos, pueden sintetizarse a base de compuestos correspondientes a la fórmula I anterior, en que
  25.  $R_4$  es hidrógeno. Tal síntesis puede realizarse eficazmen-



304213

- te tratando los compuestos correspondientes a la fórmula II anterior, en que  $R_4$  es hidrógeno, con un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo un alcoholato sódico tal como el metóxido sódico, o con hidróxido sódico acuoso en presencia
5. de cualquier disolvente a disposición conveniente, por ejemplo dimetilformamida, agua o un alcohol inferior como el metanol y análogos, para formar así los derivados N-alcalino metálicos de esos compuestos, de preferencia los derivados N-sodio. Tales derivados se hacen reaccionar
10. luego con un sulfato apropiado o un haluro apropiado, a fin de preparar el correspondiente compuesto de la fórmula II anterior en que  $R_4$  es alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alqueno inferior, bencilo y análogos. Los sulfatos apropiados pueden representarse por el sulfato de dimetilo
15. y su uso da por resultados compuestos de la fórmula II anterior en que  $R_4$  es alquilo inferior. Representantes de los haluros apropiados para los fines de este invento son los haluros de alquilo inferior, por ejemplo el yoduro de metilo, los haluros de bencilo, por ejemplo el cloruro de bencilo,
20. el cloruro de p-clorobencilo y análogos, los haluros de alqueno inferior, por ejemplo el bromuro de alilo, y análogos. La utilización de haluros de alquilo inferior da compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_4$  es alquilo inferior; los haluros de bencilo dan compuestos de este
25. tipo en que  $R_4$  es bencilo; y los haluros de alqueno info-



- 15 -

304213

rior dan compuestos de este tipo en que  $R_4$  es alqueno inferior. Se prefiere utilizar los compuestos de la fórmula II anterior en que  $R_3$  es alquilo inferior y  $R_4$  es hidrógeno, para preparar los compuestos de la fórmula II

5. anterior en que  $R_4$  es distinto de hidrógeno.

Lo que antecede es una descripción general de las principales vías sintéticas para la preparación de ésteres de ácido 5-oxazolcarbámico y sus análogos. Resulta de fácil evidencia para un experto en la materia que son posibles variaciones en estos procedimientos. Particularmente ventajosos como procedimientos preparatorios son los métodos que se han discutido antes plenamente. Se prefiere en especial el método que implica la reacción de la hidrazida de ácido 5-oxazolcarboxílico con ácido nitroso, para formar la azida, y la subsiguiente reordenación, con pérdida simultánea de nitrógeno, al uretano correspondiente.

Los intermediarios que se forman al proceder de los carboxilatos de la fórmula VII anterior o las amidas de la fórmula IX anterior a los ésteres de ácido carbámico de las fórmulas I, II y III anteriores, pueden hacerse reaccionar ulteriormente de la manera que se ha especificado aquí antes, con o sin aislamiento de estos intermediarios aparte del medio reaccional en que se preparan. Tales intermediarios son nuevos y constituyen parte de este invento.

25. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones,

19 SEP 1947

- 16<sup>th</sup> -

304213

pero no limitaciones, de los compuestos de este invento y los procedimientos para su preparación. Todas las temperaturas están señaladas en grados centígrados.

5. EJEMPLO 1.

- Un matraz de tres tubuladuras y 1 litro de capacidad, equipado con agitador y termómetro y que contenía 77,5 g de éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico se calentó a 35-40° para mantener así el éster en estado de fusión. Luego se añadieron al matraz 70 cc de solución de hidrato de hidrazina al 85%. Se agitó la mezcla resultante a temperatura de 40 a 45°, con enfriamiento ocasional por medio de agua fría, durante un período de 15 minutos. Se añadieron 400 cc de etanol, enfriado previamente a 0°, y se dejó reposar la mezcla resultante a 0-5°, durante 20 horas, en cuyo intervalo se formó un precipitado. Se filtró la mezcla por succión y el precipitado que quedó en el filtro se prensó hasta sequedad y luego se lavó con 50 cc de alcohol enfriado con hielo. Se secó el precipitado a temperatura de 50 a 70° y se recristalizó el residuo a partir de alcohol, lo que dio hidrazida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, de punto de fusión 163-164°. Se obtuvo también la misma hidrazida partiendo del ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico.
- Se sometieron a reflujo en baño de vapor, durante



- 17 -

- 6 horas, 508 g de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, 660 g de cloruro de tionilo y 10 cc de dimetilformamida. La mezcla resultante se destiló a 75-80° y en vacío de 12 mm, para obtener así cloruro de ácido 4-metil-5-oxazolcar-
5. boxílico. 568 g de este cloruro se añadieron cuidadosamente a 570 cc de metanol, en un matraz provisto de agitador. La temperatura de la mezcla subió despacio hasta alcanzar la temperatura de reflujo de ésta. Se dejó enfriar la mezcla durante una noche y luego se la añadió a una
10. solución de 400 g de  $K_2CO_3$  en 1600 cc de agua. Se precipitó un aceite, que fué extraído con 300 cc de cloruro de metileno. Se evaporó en vacío el extracto de cloruro de metileno y se disolvió el residuo en 2 litros de etanol. Se enfrió hasta 10-15° la solución resultante y se le añ-
15. dieron 500 cc de hidrato de hidrazina al 85%. Se dejó reposar la mezcla a 15-20° durante una hora y luego se la sembró y se la dejó en reposo a 0° durante 24 horas más. Apareció un material cristalino, que fue separado filtrando por succión. Este material se lavó sobre el filtro con
20. 200 cc de alcohol frío y se recristalizó a partir de etanol, lo que dió hidrazida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, de punto de fusión 163-164°.

- 28,2 g de la hidrazida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico se añadieron a un vaso de precipitados que contenía 70 cc de ácido sulfúrico acuoso 3-n. Luego se añadieron
- 25.



19 SEP. 1954

- 18 -

- al vaso 200 g de hielo triturado. Agitando y con cuidado, se añadió una solución de 15 g de nitrito sódico en 60 cc de agua. Se dejó reposar la mezcla durante 10 a 15 minutos y en este tiempo se formó un precipitado. Se extrajo éste en dos etapas, 5. empleando en cada una 100 cc de éter. Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y por último se evaporaron en vacío a temperatura de 25 a 35°, lo que dio azida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, un material cristalino con punto de fusión de 40° aproximadamente, como residuo. Se disolvió la azida en 400 cc de etanol y la solución resultante se sometió a reflujo en baño de vapor y en condiciones anhidras, durante 6 horas. Después de la evaporación del disolvente en vacío, se recristalizó el residuo a partir de 140 cc de agua, lo que dio éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbónico, de 15. punto de fusión 119°.

#### EJEMPLO 2.

- A un matraz de 2 litros y equipado con agitador, que 20. contenía 70 cc de ácido sulfúrico acuoso 3-n, se añadieron 28,2 g de hidrazida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico. Luego se añadieron 200 g de hielo triturado, seguido por la adición de 400 cc de tolueno. Después de agitar la mezcla resultante, se añadió una solución de 20 g de nitrito sódico en 60 cc de 25. agua. Se separó la capa toluénica, se la secó sobre 20 g de



384213

- sulfato magnésico anhidro y se la filtró. A la solución toluénica límpida, que contenía azida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, se añadieron 20 g de fenol. Se sometió la mezcla a reflujo, con agitación, durante 3 horas. Se separó el tolueno por destilación en vacío y se eliminó y el exceso de fenol por destilación a 100-120° de temperatura del baño y presión de 11 mm. El residuo se solidificó con el enfriamiento. Se disolvió en 30 cc de acetato de etilo el residuo solidificado y, después de enfriamiento rápido (hasta 0°), se le precipitó en forma cristalina mediante adición gradual de heptano. Después de recristalizar a partir de metanol al 50%, se obtuvo el éster fenílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, de punto de fusión 109-110°.

15. E J E M P L O 3.

- En un baño de vapor se calentaron durante 6 horas 15 g de azida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico con 300 cc de n-butanol. Se separó el butanol por destilación en vacío a partir de un baño de agua caliente y se destiló el residuo a 11 mm y 157-160°, lo que dio éster n-butílico de ácido, 4-metil-5-oxazolcarbámico en forma de un aceite viscoso e incoloro, con  $n_D^{25} = 1.4725$ .



19 SEP 1966

306.0

EJEMPLO 4.

En un baño de vapor se calentaron, durante 4 horas, 15 g de azida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico con 120 cc de butanol terciario. Después de separar el alcohol destilándolo en vacío a partir de un baño de agua, se suspendió el residuo con 150 cc de éter. Se filtró la solución etérea y se evaporó el filtrado hasta sequedad, lo que dio éster butílico terciario de ácido 4-metil-5-oxazolcarbónico, con punto de fusión 102-103° como residuo.

10.

EJEMPLO 5.

Se disolvieron 15 g de azida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico en 200 cc de 2-cloroetanol y se calentó la solución en un baño de vapor durante 6 horas, en condiciones anhidras. Se eliminó el exceso de alcohol por destilación en vacío y empleando un baño de agua. Se recristalizó el residuo a partir de agua y se obtuvo éster 2'-cloroetílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbónico, fundente a 114-115°.



304213

E J E M P L O 6.

A una suspensión agitada de 6,7 g de azida sódica en 100 cc de benceno se añadieron 12 g de cloruro de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico en 100 cc de benceno. Se calentó 5. la mezcla a 40-50° con agitación, durante 2 horas, se la filtró y se añadieron al filtrado 20 cc de etanol. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 horas y se la evaporó en vacío. La cristalización del residuo a partir de agua dio éster etílico de ácido 4-metil-5-oxacarbámico, de punto de 10. fusión 119°.

E J E M P L O 7.

A un matraz de 2 litros, provisto de agitador 15. y que contenía 70 cc de ácido sulfúrico acuoso 3-n, se añadieron 28,2 g de hidrazida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico. Luego se agregaron al matraz 200 g de hielo triturado, seguido por la adición de 400 cc de tolueno. Después de agitar la mezcla resultante, se añadió con 20. cuidado una solución de 20 g de nitrito sódico en 60 cc de agua. La mezcla reaccional se separó en dos capas. Se apartó la capa toluénica, se la secó sobre 20 g de sulfato magnésico anhidro y se la filtró. La solución toluénica 25. límpida, que contenía azida de ácido 4-metil-5-oxazolcarbo-



304213

xílico, fue sometida a reflujo, con agitación, durante 4 horas, lo que dio isocianato de 4-metil-5-oxazol. La solución toluénica del isocianato resultante se dejó enfriar hasta 70-80°.

5. A la solución toluénica enfriada se añadieron 26 g de p-clorofenol. Se sometió esta mezcla a reflujo durante 3 horas, con agitación, y después del enfriamiento se le añadieron 30 cc aproximadamente de una solución alcohólica saturada de cloruro de hidrógeno. Precipitó el clor-
10. hidrato de éster p-clorofenílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, que fue recogido por filtración y lavado sobre el filtro con éter. Se suspendió el precipitado en 100 cc de agua, ligeramente alcalinizada con amoníaco acuoso y se formó un material cristalino, que fue filtrado por succión. Este ma-
15. terial, recristalizado por dos veces a partir de metanol al 50% y secado a 60-70° dio la base libre, éster p-clorofenílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, fundente a 105-106°.

E J E M P L O 8.

20. Se preparó como en el ejemplo 7 una solución toluénica de isocianato de 4-metil-5-oxazol. A la solución toluénica fría se añadieron 25 g de éter monometílico de hidroquinona. La mezcla resultante fue sometida a reflujo, con agitación,
25. durante 3 horas y después del enfriamiento se añadieron a la



304213

mezcla 30 cc aproximadamente de una solución alcohólica saturada de cloruro de hidrógeno. Precipitó el clorhidrato de éster p-metoxifenílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, que fue recogido por filtración. El precipitado se suspendió

5. en suspensión en 100 cc de agua ligeramente alcalinizada con amoníaco acuoso y se formó un material cristalino, que fue separado por filtración. Este material resultó ser el éster p-metoxifenílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, con punto de fusión 85-86°.

10.

E J E M P L O 9.

A una solución toluénica de isocianato de 4-metil-5-oxazol, preparada como en el ejemplo 7, se añadieron 31,3 g

15. de 4-cloro-3,5-dimetilfenol. La mezcla resultante se sometió a reflujo, con agitación, durante 3 horas y después del enfriamiento se añadieron a la mezcla 30 cc aproximadamente de una solución alcohólica saturada de cloruro de hidrógeno. Precipitó éster 4-cloro-3,5-dimetilfenílico de ácido 4-metil-5-

20. -oxazolcarbámico en forma de su clorhidrato. Se filtró este clorhidrato por succión y se le descompuso suspendiéndolo en 100 cc de agua, ligeramente alcalinizada con amoníaco acuoso. Se formó un precipitado, que fue separado por filtración, y el residuo se recrystalizó a partir de metanol diluido, lo que dio

25. éster 4-cloro-3,5-dimetilfenílico de ácido 4-metil-5-oxazol-



304213

carbámico, con punto de fusión 109-110°.

E J E M P L O 10.

5. A una solución toluénica, bien enfriada, de isocianato de 4-metil-5-oxazol, obtenido a partir de 28,2 g de hidrazida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, como en el ejemplo 7, se añadieron cuidadosamente 22 g de alcohol bencílico. Se calentó la mezcla a 60-70° durante 1 hora y se la sometió a
10. reflujo durante 1 hora más. Después del enfriamiento, se hizo precipitar el clorhidrato de éster bencílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico por adición de 30 cc de cloruro de hidrógeno alcohólico saturado a la solución enfriada. Se descompuso el clorhidrato con 100 cc de agua que contenían cantidad suficien-
15. te de amoníaco acuoso para hacer el agua ligeramente alcalina. El éster bencílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico se presentó en forma de precipitado y fue obtenido después de separarlo por filtración de la solución amoniacal. Después de recristalización a partir de tolueno, la base funde a 91°.



19 SEP. 1964

- 25 -

304213

EJEMPLO 11.

A una solución toluénica, enfriada, de isocianato de 4-metil-5-oxazol, preparada como en el ejemplo 7, se añadió una solución caliente de 30 g de beta-naftol en 200 cc de tolueno caliente. Después de someter la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas, se la enfrió, se filtró la mezcla enfriada y se añadieron al filtrado 20 cc de cloruro de hidrógeno alcohólico (saturado a temperatura de 20 a 25°). Se precipitó el clorhidrato de éster beta-naftílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, que fue separado de la mezcla filtrando por succión. Se suspendió en agua al clorhidrato y, cuando se neutralizó la suspensión con amoníaco, formose un precipitado. Este precipitado fue separado por filtración y recristalizado a partir de alcohol etílico, lo que dio éster beta-naftílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, de punto de fusión 138°.



304213

E J E M P L O 12

Se preparó como en el Ejemplo 7 una solución toluénica de isocianato de 4-metil-5-oxazol. A la solución toluénica, enfriada, se añadieron 20 g de alcohol furfurílico y la mezcla resultante se sometió a reflujo, con agitación, durante 4 horas, se le dejó enfriar y se la evaporó en vacío hasta consistencia de jarabe. Este jarabe fue disuelto en 80 cc de éter y enfriado hasta -5°. Después de calentamiento, cristalizó el éster furfurílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. Se separaron de la mezcla los cristales por filtración con succión, y luego se secaron. El producto presentó un punto de fusión de 18°.

E J E M P L O 13

A una solución toluénica, enfriada, de isocianato de 4-metil-5-oxazol, preparado a base de 56.4 g de hidrazida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico según la manera del Ejemplo 7, se añadieron 50 g de ciclohexanol. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas, con agitación, y después del enfriamiento se extrajo con éter el medio reaccional.

Al extracto etéreo se añadieron 30 cc de una solución etanólica de cloruro de hidrógeno. Precipitose el



30213

5. clorhidrato de éster ciclohexílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, que fue recogido por filtración y lavado con éter sobre el filtro. Se suspendió el precipitado en 100 cc de agua y se alcalinizó ligeramente con amoníaco acuoso. Formose un material cristalino y, después de recristalización a partir de tetracloruro de carbono, se obtuvo el éster ciclohexílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, de punto de fusión 75-76°.

E J E M P L O 14

10. 50 g de 4-metil-5-carbamoil-oxazol, finamente dividido, se suspendieron en 140 cc de solución 3-n de hidróxido sódico, a temperatura de 25-32°. Agitando, se añadieron con cuidado 140 cc de una solución de hipoclorito sódico (17% de cloro activo). La temperatura se mantuvo a
15. 32-33° durante 30 minutos mediante la inmersión del recipiente de cuando en cuando en un baño de agua fría. Luego se templó la mezcla hasta -5° a 0° aproximadamente, con lo que se produjo una densa cristalización de la sal sódica de cloramida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico. Se fil-
20. tró la mezcla por succión y se prensó el residuo sobre el filtro para dejarlo lo más seco posible. Luego se le disolvió en 500 cc de etanol absoluto y se le dejó en reposo a 0° durante la noche. A continuación se sometió la solución a reflujo en un baño de vapor durante 2 horas.



Se produjo un precipitado denso. Se separó éste filtrándolo por succión y se evaporó en vacío el filtrado. El residuo cristalino, recristalizado a partir de agua, dio éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, de punto de fusión 119°.

5.

E J E M P L O 15

Se disolvió en 500 cc de metanol la sal sódica de cloruro de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, preparado a base de 50 g de 4-metil-5-carbamoil-oxazol como en el Ejemplo 14. La solución resultante se sometió a reflujo durante 2 horas en un baño de vapor. Se separó por filtración el precipitado producido, se evaporó el filtrado en vacío a partir de un baño de vapor y se destiló el residuo a 11 mm y 135-137°. En el colector se solidificó éster metílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico, al que se halló un punto de fusión de 109-110°.

10.

15.

E J E M P L O 16

Se disolvieron en 52 cc de una solución acuosa 3-n de hidróxido sódico, a 10-15°, 26 g de éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. A la mezcla resultante se añadieron 15 cc de sulfato de dimetilo. Se agitó la

20.



30213

- mezcla resultante durante 2 horas, mientras se mantenía la temperatura a unos 10-15°. Luego se añadieron, con agitación continuada, 20 cc de solución 3-n de hidróxido sódico. Después de un período de una hora aproximadamente, se extrajo la mezcla por dos veces con 70 cc de éter. Los extractos etéreos se combinaron y se evaporaron, y el residuo se destiló en vacío a 14 mm y 109-110°, lo que dió éster etílico de ácido 4,N-dimetil-5-oxazolcarbámico, de  $n_D^{24} = 1,4618$ ,
- 5.

E J E M P L O 17

10. Se disolvieron 2,5 g de sodio en 50 cc de metanol y se añadieron a la solución 17 g de éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. Se evaporó la solución en vacío, se disolvió el residuo en 40 cc de dimetilformamida y se añadieron a la mezcla resultante 13 g de cloruro de
15. p-clorobencilo. Se calentó la mezcla a 60-70° durante 15 minutos, se la diluyó con agua y luego se la extrajo con éter. La capa etérea se lavó con agua y se evaporó. El residuo se solidificó después del enfriamiento. Recristalizado a partir de ligroina ligera, dió éster etílico de ácido
20. N-p-clorobencil-4-metil-5-oxazolcarbámico, de punto de fusión 35°.



19 SEP. 1964

301213

E J E M P L O 18

5. A una mezcla preparada añadiendo 4,6 g de sodio a 100 cc de metanol, se agregaron 34 g de éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. Se evaporó en vacío la mezcla resultante hasta obtener una masa amorfa. Esta masa se disolvió en 80 cc de dimetilformamida y a la solución resultante se añadieron cuidadosamente 24,2 g de bromuro de alilo. La mezcla se fue calentando y llegó a una temperatura de 60°. Cuando hubo cesado la reacción espontánea, se  
10. calentó la mezcla a 80-90° en un baño de vapor, durante 30 minutos. Luego se la enfrió, se la diluyó con 200 cc de agua y se la extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con solución acuosa 3-n de hidróxido sódico y luego  
15. el producto en vacío a 112-113°. Se obtuvo éster etílico de ácido N-alil-4-metil-5-oxazolcarbámico en forma de un aceite incoloro, de  $n_D^{22} = 1,4718$ .

E J E M P L O 19

20. A una mezcla preparada por adición de 2,5 g de sodio a 150 cc de metanol, se agregaron 17 g de éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. Se evaporó en vacío la mezcla resultante hasta obtener una masa vesiculosa y



1964

30293

5. se disolvió esta masa en 40 cc de dimetilformamida. A la solución resultante se añadieron cuidadosamente 15 g de cloruro de bencilo. Se calentó la mezcla resultante a 60-80°, durante 15 minutos, se la enfrió, se la diluyó con 200 cc de agua y se la extrajo con éter. Se secó el extracto etéreo, se lo evaporó en parte y se le añadieron 100 cc de éter de petróleo, de punto de ebullición 60-90°. Se enfrió el medio resultante y se le sembró, con lo cual se produjo cristalización. El material cristalino fue
10. secado sobre pentóxido fosfórico, en vacío, y dió éster etílico de ácido N-bencil-4-metil-5-oxazolcarbámico, de punto de fusión 29-30°. Después de recristalización a partir de éter de petróleo de punto de ebullición 60-90°, el punto de fusión del producto subió a 31-32°.

15. EJEMPLO 20

- A una mezcla preparada por adición de 5 g de sodio a 100 cc de metanol, se agregaron 34 g de éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. Se evaporó la mezcla en vacío y se la enfrió. El residuo fue disuelto en
20. 100 cc de dimetilformamida con calentamiento a 60-70°. Después de enfriar la solución resultante, se le añadieron 40 g de yoduro de propilo. Terminada una reacción espontánea que se produjo, se calentó la mezcla en baño de vapor durante



304213

15 minutos, se la diluyó luego con 250 cc de agua y a continuación se la extrajo con éter (3 x). Los extractos etéreos se combinaron y se lavaron con 100 cc de agua, luego con 20 cc de hidróxido sódico 3-n y por último con 50 cc de agua. Después de evaporar el éter, el aceite que quedó fue destilado a 118-120°/12 mm y resultó ser éster etílico de ácido N-propil-4-metil-5-oxazolcarbámico, de  $n_D^{25} = 1,4588$ .

E J E M P L O 21

A una mezcla preparada añadiendo 7,5 g de sodio a 150 cc de metanol, se agregaron 72 g de éster bencílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. La mezcla resultante fue evaporada en vacío hasta obtener una masa vesiculosa. Se disolvió esta masa en 250 cc de dimetilformamida en un baño de vapor. Se enfrió el medio reaccional resultante y se le añadieron con cuidado 38 g de bromuro de alilo. Se mantuvo el medio reaccional a 50° durante 1/2 hora, se le diluyó con 500 cc de agua y luego se le extrajo con éter. El extracto etéreo fue lavado por dos veces con agua y una vez con hidróxido sódico 3-n. Después de la evaporación del éter en vacío, se obtuvo en forma de aceite éster bencílico de ácido N-alil-4-metil-5-oxazolcarbámico, que fue destilado en vacío; punto de ebullición<sub>12</sub> = 185-188°,  $n_D^{24} = 1,5260$ .



304213

E J E M P L O 22

5. A una mezcla preparada por adición de 7,5 g de sodio a 150 cc de metanol, se agregaron con cuidado 59,4 g de éster butílico terciario de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico. Se evaporó en vacío la solución resultante, se disolvió en 120 cc de dimetilformamida y se añadieron a la solución obtenida 40 g de bromuro de alilo. Se calentó en un baño de vapor, durante 1 hora, la mezcla así formada y, después de elaborar el medio reaccional como en el Ejemplo 18, se destiló a 110°/11 mm éster butílico terciario de ácido N-alil-4-metil-5-oxazolcarbámico. La cristalización se produjo en el destilado en reposo a temperatura ambiente. La recristalización a partir de éter de petróleo de 60-90° dio el producto de punto de fusión 43°.

15. E J E M P L O 23

Se prepararon cápsulas que contenían cada una los ingredientes siguientes:

	Ester fenílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico	50 mg
20.	Lactosa	125 mg
	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Total	210 mg



304213

5. Se mezcló el ingrediente activo con la lactosa y el almidón de maiz en una mezcladora apropiada. Luego se combinó la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora. Se la disolvió a la mezcladora, se añadió el talco y se la combinó a fondo, para después envasarla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, N° 4.

EJEMPLO 24

Se prepararon pastillas que contenian cada una los ingredientes siguientes:

10.	Ester fenílico de ácido 4-metil-5-	
	-oxazolcarbámico	25,0 mg
	Lactosa, secada por pulverización	72,0 mg
	Almidón de maiz	2,0 mg
	Estearato cálcico	<u>1,0 mg</u>
15.	Total	100,0 mg

20. Se combinaron en una mezcladora apropiada el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de maiz y el estearato cálcico. Se comprimió el polvo en una máquina compresora de pastillas de gran rendimiento a fin de hacer trociscos de unos 2,5 cm de diámetro y 0,8 cm de espesor. Los trociscos se pasaron por una máquina desmenuzadora apropiada, para obtener gránulos de 16 mallas aproximadamente



- 35 -

304213

con un mínimo de finos. La granulación se recomprimió en una máquina compresora de pastillas para formar pastillas con un peso medio de 100 mg.

E J E M P L O 25

5. Se preparó una forma de dosificación parentérica que contenía 100 mg de éster genérico de ácido 4-metil-5-oxazolcarbámico por ampolla de 10 cc. Dado que la sustancia activa no es estable en el agua en condiciones de almacenamiento prolongado, la preparación parentérica se hizo en forma de un sólido liofilizado, que se reconstituye con agua para inyección momentos antes del uso.

10. Se preparó una solución al 2% del ingrediente activo en agua fresca para inyección, mediante solubilización del medicamento con hidróxido sódico hasta pH 8,5-9,0 aproximadamente. Se aspiró la solución a través de una almohadilla de amianto que se acababa de lavar previamente con agua para inyección, extrayendo el exceso de agua mediante vacío. Se filtró la solución por una candela y luego se envasaron asépticamente porciones de 5 cc de ampollas de vidrio estériles de 10 cc. Se taparon asépticamente las ampollas con tapones ranurados de liofilización, especiales, y se liofilizaron de la manera corriente.



E J E M P L O 26

30218

Se prepararon cápsulas que contenían cada una los ingredientes siguientes:

	Ester etílico de ácido N-alil-4-	
5.	metil-5-oxazolcarbámico	25,5 mg
	Acido silícico	50,0 mg
	Lactosa	109,5 mg
	Almidón de maiz	30,0 mg
	Talco	<u>5,0 mg</u>
10.	Total	220,0 mg

Se disolvió el ingrediente activo en un pequeño volumen de solución acuosoalcohólica (al 30%) y se vertió la solución sobre el ácido silícico en una mezcladora de tamaño apropiado. El absorbato húmedo fue secado a 44° sobre bandejas forradas de papel y se devolvió a la mezcladora, donde se añadieron la lactosa y el almidón de maiz y se mezcló bien todo ello. Se pasó la mezcla a una máquina desmenuzadora, se devolvieron los gránulos a la mezcladora y se añadió el talco. Se combinó bien la mezcla y se la envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura, N° 4.



304213

EJEMPLO 27

Se prepararon pastillas que contenían cada una los ingredientes siguientes:

	Ester etílico de ácido N-alil-4-	
5.	metil-5-oxazolcarbámico	10 mg
	Acido silícico	25 mg
	Lactosa	114 mg
	Almidón de maiz	50 mg
	Almidón de maiz pregelatinizado	8 mg
10.	Estearato cálcico	<u>3 mg</u>
	Total	210 mg

Se disolvió el ingrediente activo en un pequeño volumen de solución acuosoalcohólica (al 30%) y se le adsorbió en el ácido silícico que había sido depositado en una mezcladora de tamaño apropiado. Se añadieron la lactosa, el almidón de maiz y el almidón de maiz pregelatinizado. Se mezcló bien la masa y se la humedeció con agua hasta formar una pasta espesa. Después de pasar la masa húmeda por un tamiz Nº 12, se la secó a 44º en bandejas forradas con papel. Luego se pasaron los gránulos secos por un tamiz Nº 14, se depositaron en una mezcladora de tamaño apropiado, donde se les añadió el estearato cálcico, y se mezcló bien todo ello. Luego se comprimieron los gránulos en pastillas de 210 mg de peso.



EJEMPLO 28

31213

Se preparó una forma de dosificación parentérica que contenía por cc los ingredientes siguientes:

5.	Ester etílico de ácido N-alil-4-metil-5-oxazolcarbámico	5,1 mg
	Propilenglicol	0,4 cc
	Alcohol bencílico (exento de benzaldehido)	0,015 cc
	Etanol (anhidro)	0,1 cc
10.	Benzoato sódico	48,8 mg
	Acido benzoico	1,2 mg
	Agua para inyección	c.s. hasta 1,0 cc.

Se disolvieron 51 g del ingrediente activo en 150 cc de alcohol bencílico y se añadieron al medio resultante 4000 cc de propilenglicol y 1000 cc de etanol. Se disolvieron en este medio 12 g de ácido benzoico y luego se añadieron 488 g de benzoato sódico disueltos en 3000 cc de agua para inyección. Se ajustó el volumen a 10,000 cc con agua para inyección, se filtro la solución a través de un filtro de cañelilla y se la envasó en ampollas de tamaño apropiado, que se gasificaron con nitrógeno, se cerraron y se mantuvieron en la autoclave a 0,7 atmósferas durante 30 minutos.

= . =.

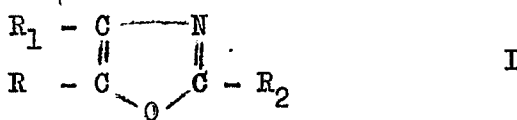


N O T A

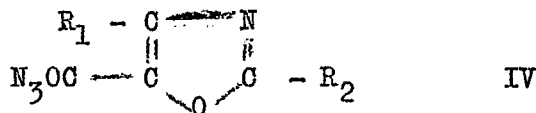
304213

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense, serial nº 310.464 del 20 de Septiembre de 1963.

1. Procedimiento para la preparación de uretanos de la fórmula



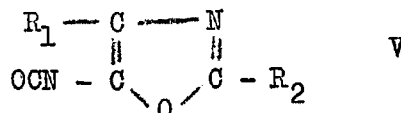
donde R representa un grupo de éster de ácido carbónico, que puede estar N-substituido, y  $R_1$  y  $R_2$  representar hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y aralquilo inferior, y de sus sales de adición de ácido, que consiste en hacer reaccionar una azida de la fórmula



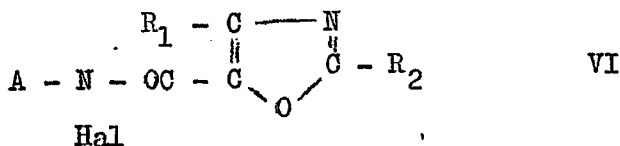


304213

un isocianato de la fórmula



5. o una haloanida de la fórmula



10. donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes, Hal representa un átomo de halógeno y A representa el catión de un alcalí,

15. con un alcohol, en substituir en N, si se desea, el uretano resultante y en transformar éste, si se desea, en una sal de adición de ácido.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usarse un alcohol de la fórmula





304213

- donde  $R_3$  representa alquilo inferior,  
halo-alquilo inferior, alquenilo inferior,  
halo-alquenilo inferior, aralquilo inferior,  
arilo, una estructura de anillo aromático
5. heterocíclico de 6 miembros, que contiene un heteroátomo, o un grupo alquilo inferior dotado de una estructura de anillo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo substituido en ella.
10. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, que se caracteriza por el hecho de que  $R_3$  representa un grupo alquilo inferior o un grupo arilo monocíclico o dicíclico, tal como fenilo o naftilo, optativamente substituido por alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior.
15. 4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el uretano resultante está substituido en N por alquilo inferior, halo-alquilo inferior o bencilo, optativamente substituido por halógeno o alquilo inferior.
20. 5. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que  $R_3$  representa un grupo cicloalquílico de 5 o 6 miembros.
6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones



19 SEP. 1964

3042'3

1 a 5, caracterizado por el hecho de que el uretano resultante está substituido en N por alqueno inferior.

5. 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el uretano resultante está substituido en N por alilo.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrazina o alqueno inferior y se usan fenol, etanol o N-butanol.

10. 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que el uretano resultante está N-alquilado o N-bencilado.

15. 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que el uretano resultante está N-p-clorobencilado.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que el uretano resultante está N-alquenilado.

20. 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que el uretano resultante está N-alilado.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8,



304213

que consiste en hacer reaccionar azida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico, isocianato de 4-metil-5-oxazol o haloamida de ácido 4-metil-5-oxazolcarboxílico con etanol y en tratar el éster etílico de ácido 4-metil-5-oxazolcarba-  
5. nico resultante con un agente aislante.

14. Procedimiento para la preparación de uretanos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 43 páginas foliadas y escritas a máquina  
10. por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 de Septiembre de 1.964

p. a.

JAIME ISERN

D. P.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the printed name 'JAIME ISERN' and the 'D. P.' initials.