



PATENTE DE INVENCIÓN
I.C.I. Case PH.18771/19252/19398.

33.07

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DEL
TIAZOL".

.==.==.==.

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, S.W.1., Inglaterra.

.==.==.==.

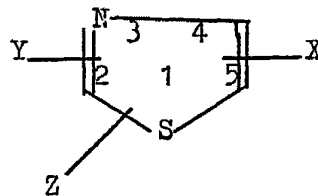
Este invento se refiere a compuestos farmacéuticos y más particular a compuestos farmacéuticos que contienen derivados de tiazol, los cuales tienen una actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y que reducen la concentración de fibrinógeno,



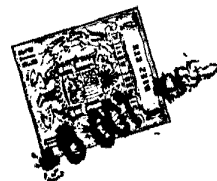
y de colesterol y/o triglicéridos en la sangre y pueden por lo tanto ser útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades de coronarias y aterosclerosis de las mismas.

5. Algunos derivados de tiazol con ácido acético que tiene un grupo sustituyente arilo o aralquilo en el anillo tiazólico son compuestos conocidos, pero no era sabido hasta ahora que los compuestos de este tipo tuvieran las actividades suso
10. dichas.

De acuerdo con el invento, proporcionamos compuestos farmacéuticos que tienen uno o más derivados de tiazol de fórmula :



15. caracterizados porque Y o Z están en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X representa el hidrógeno o un radical alquilo, representando Y un radical fe
20. nilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede ser substituído a voluntad en el anillo arilo con uno o dos átomos de halógenos, o uno u otro puede substituirse con un radical nitro o trifluormetilo en posición para del anillo arilo y Z representa un grupo de fórmula $-CR^1R^2R^3$, en que R^1 , y R^2 , que pueden ser el mismo o diferentes, representan el hidrógeno o radi
cales alquilo, y R^3 representa un radical de fórmula



5. $-CN$, $-CO_2R^4$ o $-CONHR^5$, en que R^4 representa un hidrógeno o un radical alquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo o arilo, y R^5 representa un hidrógeno o un radical hidroxilo, amino, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo, o una sal de los mismos, y un disolvente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

10. Debe ser entendido que, en todos los derivados tiazólicos que son los ingredientes activos de los compuestos farmacéuticos de este invento, y en todos los nuevos derivados tiazólicos descritos más abajo, la posición 2 del núcleo tiazólico lleva bien el grupo sustituyente representado por Y o el grupo sustituyente representado por Z. Cuando la posición 2 lleva el Y, entonces la posición 4 lleva el X o el Z, y la posición 5 lleva el Z o el X respectivamente. Alternativamente, cuando la posición 2 lleva el Z, entonces la posición 4 lleva el X o el Y y la posición 5 lleva el Y o el X, respectivamente.

15.

20.

Como un valor adecuado para X cuando representa un radical alquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de tres átomos de carbono, vg., el radical metilo.

25. Como un valor adecuado para Y cuando representa un radical aralquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical fenilalquilo de no más de 9 átomos de carbono, vg., el radical bencilo. El sustituyente o sustituyentes halógenos que pueden de modo

30. opcional estar presentes en el grupo representado



por Y pueden seleccionarse entre los átomos de flúor, cloro y bromo.

5. Como valor adecuado para R^1 o R^2 cuando representan un radical alquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono, vg., el radical metilo, etilo o iso propilo.

10. Como valor adecuado para R^4 cuando representa un radical alquilo o hidroxialquilo puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo o hidroxialquilo de no más de 5 átomos de carbono, vg., el radical metilo, etilo, n-butilo, o 2-hidroxietilo.

15. Como valor adecuado para R^4 cuando representa un radical dialquilaminoalquilo puede citarse, por ejemplo, un radical dialquilaminoalquilo de no más de 8 átomos de carbono, por ejemplo, el radical 2-dietilaminoetilo. Como valor adecuado para R^4 cuando representa un radical aralquilo o arilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical fenilalquilo de no más de 9 átomos de carbono, por ejemplo en radical bencilo, o el radical fenilo.

20. Como valor adecuado para R^5 cuando representa un radical dialquilaminoalquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical dialquilaminoalquilo de no más de 8 átomos de carbono, por ejemplo, el radical 2-dietilaminoetilo. Como valor adecuado para R^5 cuando representa un radical alcóxicarbonilalquilo puede citarse, por ejemplo, un radical alcóxicarbonilalquilo de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical metóxicarbonilmetilo. Como un valor
- 25.
- 30.



adecuado para R⁵ cuando representa un radical carboxialquilo puede citarse, por ejemplo, un radical carboxialquilo de no más de 3 átomos de carbono, por ejemplo el radical carboximetilo.

5. Como sales adecuadas en el caso en que el grupo sustituyente Z representa un grupo nitrilo, éster o amida pueden mencionarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato o fosfato. En
10. el caso de que el grupo sustituyente Z contenga el radical carboxilo, las sales adecuadas son las sales con metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales sódicas o cálcicas con bases orgánicas farmacéuticamente aceptables.
15. Los ingredientes activos para su uso en los compuestos farmacéuticos de este invento son el ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-il acético, ácido α - [2-(4-clorofenil)tiazol-4-il] propiónico, ácido 2-(4-trifluormetilfenil)tiazol-4-il acético, alfa-(4-
20. (4-bromofenil) tiazol-2-il) propionato de sodio y de calcio, alfa-metil- [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] propionato y alfa-metil- [4-(4-clorofenil)tiazol-2-il] propionato, prefiriendo en particular el primero de estos compuestos.
25. Las composiciones farmacéuticas del invento pueden estar en forma adecuada para administración oral, por ejemplo, tabletas, pildoras, cápsulas, soluciones o suspensiones, o en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, soluciones estériles inyectables o suspensiones, o en una
- 30.



5. forma adecuada para administración tópica, por ejemplo cremas, lociones, o engredientos. Las composiciones contienen excipientes farmacéuticos típicos, y pueden ser manufacturados por técnicas normales. Las composiciones pueden contener también uno o más agentes conocidos que tengan actividad anti-inflamatoria y/o analgésica, por ejemplo, ácido acetil-salicílico, fenilbutazona, cloroquina, codeina o paracetamol.

10. Las formas en tableta contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticos atóxicos conocidos por su adecuación en la fabricación de tabletas. Excipientes farmacéuticos adecuados son por ejemplo, diluyentes inertes, vg., carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes granulantes y desintegrantes, como por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico, agentes aglutinantes, como por ejemplo, almidón, gelatina, goma de acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser sin recubrir o pueden ser cubiertas (grageas) por las técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el conducto gastrointestinal y proporcionar con ello una acción sostenida durante un periodo más largo.

25. Las suspensiones acuosas del invento contienen el ingrediente activo en mezcla con uno o más excipientes atóxicos farmacéuticos conocidos como adecuados en la fabricación de suspensiones acuosas. Excipientes adecuados son, por ejemplo, los agentes

30.



- suspensores, vg., carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia. Agentes dispersantes o mojantes apropiados son los fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de óxido de etileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, vg., heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo, parahidroxibenzoato de etil o n-propil, uno o más agentes colorantes y uno o más agentes edulcorantes, por ejemplo, sucrosa, sacarina o ciclamato de sodio.

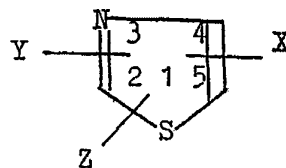
- Se pueden elaborar las suspensiones no acuosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, pudiendo contener las suspensiones un agente espesador, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, por ejemplo, azúcar escarchado, sacarina sódica o ciclamato sódico, y agentes sazonantes, por ejemplo, caramelo, pueden ser añadidos para proporcionar una preparación oral apetitosa. Estas composiciones



pueden contener también un antioxidante, por ejemplo, gallato de propilo o ácido ascórbico.

5. Las composiciones farmacéuticas del invento pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o una mezcla de estos. Agentes emulsificadores adecuados con las gomas naturales, por ejemplo, goma de acacia o goma tragacanto, los fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de semilla de soja y los ácidos grasos, por ejemplo, ácido esteárico, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo mono-oleato de sorbitán, y los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, mono-oleato de polietileno sorbitán. Los ungüentos pueden fabricarse suspendiendo el ingrediente activo en una mezcla de parafina líquida y parafina blanda.
- 10.
- 15.
- 20.

De acuerdo con una característica más del invento, proporcionamos derivados tiazólicos de fórmula :



en la que Y o Z está en la posición 2 del núcleo



5. tiazólico, y X representa un hidrógeno o un radical alquilo, e Y representa un radical fenilo o aralquilo que lleva uno o dos sustituyentes halógenos en el anillo arilo, o bien Y representa un radical fenilo o aralquilo que lleva un grupo sustituyente nítro o trifluormetilo en la posición para del anillo arílico, y Z representa un grupo de fórmula $-CR^1R^2R^3$, en donde R^1 y R^2 , que pueden ser el mismo o diferentes, representan un hidrógeno o radicales alquilo, y R^3 representa un radical de fórmula $-CN$, $-CO_2R^4$ o $-CONHR^5$, en donde R^4 representa un hidrógeno o radical alquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo o arilo, y R^5 representa un hidrógeno o un radical hidroxilo, amino, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo y sus sales.
- 10.
- 15.

20. Como un valor adecuado para X cuando representa un radical alquilo puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 3 átomos de carbono, vg., el radical metilo.

25. Como valor adecuado para Y cuando representa un radical aralquilo, puede citarse por ejemplo, un radical fenilalquilo de no más de 9 átomos de carbono, por ejemplo, el radical bencilo, que es sustituido como se indica arriba. El grupo sustituyente o grupos sustituyentes halógenos que pueden estar presentes en el grupo representado por Y puede seleccionarse entre los átomos flúor, cloro y bromo.

30. Como valor adecuado para R^1 y R^2 cuando



representa un radical alquilo pueden citarse por ejemplo, un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, etilo o isopropilo.

5. Como valor adecuado para R^4 cuando representa un radical alquilo o hidroxialquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo o hidroxilo de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo, etilo, n-butilo o 2-hidroxietilo.
10. Como valor adecuado para R^4 cuando representa un radical dialquilaminoalquilo puede citarse, por ejemplo, un radical dialquilaminoalquilo de no más de 3 átomos de carbono, por ejemplo, el radical 2-dietilaminoetilo. Como valor adecuado para R^4 cuando representa un radical aralquilo o arilo, puede mencionarse por ejemplo, un radical fenilalquilo de no más de 9 átomos de carbono, por ejemplo el radical bencilo o el radical fenilo.
20. Como valor adecuado para R^5 cuando representa un radical dialquilaminoalquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical dialquilaminoalquilo de no más de 3 átomos de carbono, por ejemplo, el radical 2-diethylaminoetilo. Como valor adecuado para R^5 cuando representa un radical alcóxicarbonilalquilo puede citarse, por ejemplo, un radical alcóxicarbonilalquilo de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metoxycarbonilmetilo. Como valor adecuado para R^5 cuando representa un radical carboxialquilo puede citarse, por ejemplo, un radical carboxialquilo de no más de 3 átomos de carbono,
- 25.
- 30.

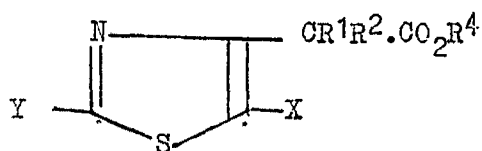


por ejemplo, el radical carboximetilo.

5. Como sales adecuadas en el caso de que el grupo sustituyente Z representa un grupo nitrilo, éster o amida, pueden mencionarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un cloruro, bromuro, sulfato o fosfato. En caso de que el grupo sustituyente Z contenga un radical carboxilo, las sales adecuadas son las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales sódicas o cálcicas, o sales con bases orgánicas farmacéuticamente aceptables.
- 10.

15. Los derivados preferidos del tiazol de este invento son el ácido 2-(4-clorofenil) tiazol-4-il acético, ácido alfa-[2-(4-clorofenil) tiazol-4-il] propiónico, ácido 2-(4-trifluorometilfenil) tiazol-4-il acético, alfa-[4-(4-bromofenil) tiazol-2-il]-propionato de sodio y calcio, alfa-[4-(4-bromofenil) tiazol-2-il] propionato de metilo, y alfa-[4-(4-clorofenil) tiazol-2-il] propionato de metilo, siendo el primero de estos compuestos preferido en particular.
- 20.

De acuerdo con una característica más del invento proporcionamos un proceso para la fabricación de derivados de tiazol de fórmula :



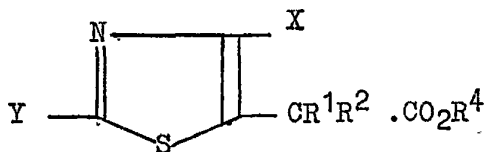


5. en la que X, Y, R¹, R² y R⁴ tienen los significados antedichos, siempre que R⁴ no puede representar al hidrógeno, y sus sales, lo que comprende la interacción de un compuesto de fórmula Y.CS.NH₂, en el que Y tiene el significado anteriormente indicado, con un compuesto de fórmula Hal.CHX.CO.CR¹R².CO₂R⁴, en la que X, R¹, R² y R⁴ tienen los significados antedichos siempre que R⁴ no puede representar hidrógeno, y Hal significa un átomo de halógeno.

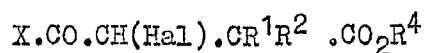
10. Como un valor apropiado para Hal puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o iodo. La interacción puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol, y puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor.

15.

De acuerdo con una característica más del invento, proporcionemos un proceso para la fabricación de derivados de tiazol de fórmula :



20. en la que X, Y, R¹, R² y R⁴ tienen los significados antedichos, teniendo en cuenta que R⁴ no puede representar al hidrógeno, y sus sales, lo que comprende la interacción de un compuesto de fórmula Y.CS.NH₂, en la que Y tiene el significado antedicho, con un compuesto de fórmula :

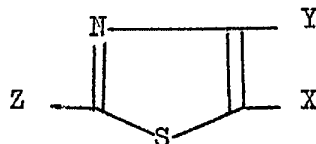




en la que X, Hal, R¹, R² y R⁴ tienen los significados antedichos teniendo en cuenta que R⁴ no puede representar el hidrógeno.

5. La interacción puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol; y puede ser acelerada o terminada por la aplicación de calor.

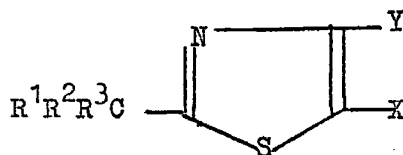
10. De acuerdo con una característica más del invento proporcionamos un proceso para la fabricación de derivados de tiazol de fórmula :



15. en la que X, Y y Z tienen los significados mencionados arriba, y sus sales, que comprende la interacción de un compuesto de fórmula Z.CS.NH₂, en la que Z tiene el significado mencionado más arriba, con un compuesto de fórmula Hal.CHX.CO.Y, en la que X, Y, y Hal tienen los significados mencionados más arriba.

20. La interacción puede ser llevada a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol, y puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor.

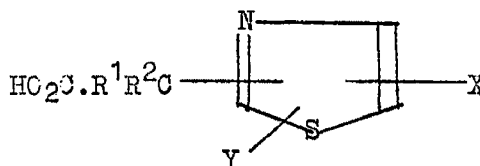
25. De acuerdo con una característica adicional del invento proporcionamos un procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula :



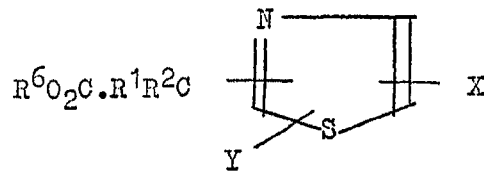
5. en la que X, Y, R¹ y R² tienen los significados antedichos y R³ representa el radical ciano o carbamilo, o un radical alcoxicarbonilo, aralcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo y sus sales, que comprende la interacción de un compuesto de fórmula R¹R²R³C.CN en la que R¹, R² y R³ tienen los significados antedichos, con un compuesto de fórmula HS.CHX.CO.Y, en la que X e Y tienen los significados antedichos.

10. La interacción se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una base, por ejemplo, dietilamina. Puede llevarse a cabo convenientemente en un diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol.

15. De acuerdo con una característica adicional del invento proporcionamos un proceso para la fabricación de derivados de tiazol de fórmula :



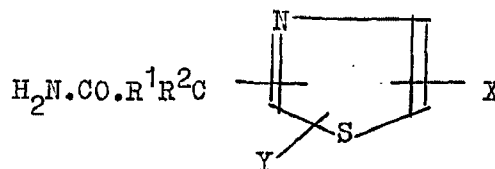
en la que Y o el grupo -CR¹R²CO₂H está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R¹ y R² tienen los significados antedichos y sus sales, que comprende la hidrólisis de un derivado tiazólico de fórmula :



en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CO_2R^6$ está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R¹ y R² tienen los significados antedichos y R⁶ representa un radical alquilo, aralquilo o arilo.

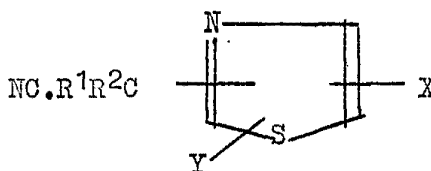
5. Como valor apropiado para R⁶ puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo, etilo o éster n-butilo, o un radical fenilalquilo de no más de 9 átomos de carbono, por ejemplo, el radical bencilo, o el radical fenilo. Como agente hidrolítico adecuado se puede mencionar, por ejemplo, una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido potásico. La hidrólisis puede llevarse a cabo en un disolvente, por ejemplo agua o etanol, y puede ser acelerada o terminada por la aplicación de calor.
- 10.
- 15.

De acuerdo con una característica adicional del invento, proporcionaremos un proceso para la fabricación de derivados de tiazol de fórmula:



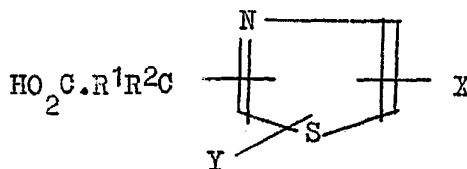


5. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 \cdot CONH_2$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados antedichos, y sus sales, que comprende la hidrólisis de un derivado de tiazol de fórmula :

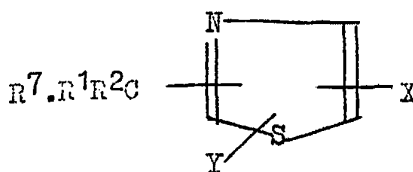


15. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 \cdot CN$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados antedichos. Como agente hidrolítico adecuado, puede mencionarse, por ejemplo, un ácido, por ejemplo un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido sulfúrico. La hidrólisis puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor.

20. De acuerdo con una característica adicional del invento, proporcionamos un proceso para la fabricación de derivados de tiazol de fórmula :



30. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 \cdot CO_2H$ están en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados antedichos y sus sales, lo cual comprende de la hidrólisis de un derivado de tiazol de fórmula:



en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.R^7$ se halla en la posición 2 del núcleo tiazólico y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados y R^7 representa el radical ciano (CN) o carbamilo ($CONH_2$).

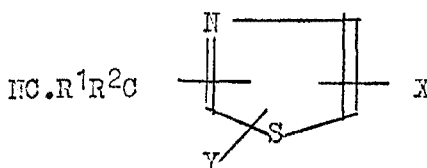
5.

Como agente hidrolítico apropiado se puede citar, por ejemplo, una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de potasio por ejemplo, o un ácido, que puede ser un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido clorhídrico. La hidrólisis puede realizarse en un disolvente, agua o etanol por ejemplo, y se puede acelerar o completar mediante la aplicación de calor.

10.

Según una característica adicional del invento proporcionamos un procedimiento para la manufactura de los derivados de tiazol de la fórmula :

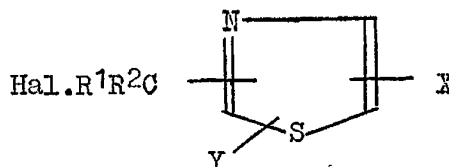
15.



en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 .CN$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados antedichos, y sus sales, lo que comprende la interacción de un cianuro metálico por



ejemplo, cianuro sódico, cianuro potásico o cianuro cuproso con un compuesto de fórmula :



5. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2$.Hal está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 , R^2 y Hal tienen los significados antedichos.

La interacción puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, cianuro de bencilo o dimetilsulfóxido, y puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor.

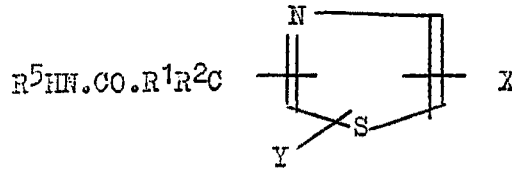
10. De acuerdo con una característica adicional del invento proporcionaremos un proceso para la fabricación de aquellos nuevos derivados del tiazol del invento en los que R^1 representa al hidrógeno o un radical alquilo y R^2 representa un radical alquilo, lo cual comprende la alquilación del correspondiente compuesto en que R^1 representa el hidrógeno y R^2 representa al hidrógeno o un radical alquilo.
- 15.

La alquilización puede llevarse a cabo por ejemplo, por la reacción de un derivado de metal alcalino, por ejemplo, un derivado de sodio, o el derivado apropiado de tiazol con un haluro de alquilo, por ejemplo, ioduro de metilo.

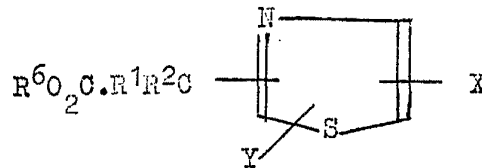
20. De acuerdo con una característica adicional del invento proporcionaremos un proceso para



la fabricación de derivados de tiazol de fórmula :



5. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 .CONHR^5$ están en la posición 2 del núcleo tiazólico, y en donde X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados antedichos y R^5 representa un radical hidroxil o amino o por un radical dialquilaminoalquilo, y sus sales, lo que incluye la interacción de un compuesto de fórmula :



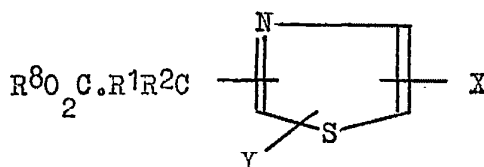
10. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 .CO_2R^6$ está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados, y R^6 representa un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono o el radical fenilo o el bencilo con un compuesto de fórmula R^5NH_2 , en la que R^5 tiene el significado arriba indicado.

15. La interacción puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo metanol.

De acuerdo con una característica adicional del invento proporcionamos un procedimiento para la fabricación de derivados de tiazol de fór-

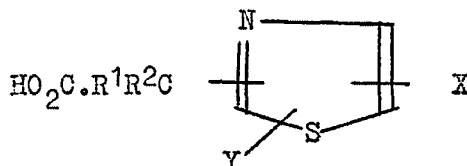


mula :



5.

en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 \cdot CO_2R^8$ está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados anteriormente, y R^8 representa un radical alquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo o arilo, y sus sales, lo que comprende la esterificación de un derivado de tiazol de fórmula :



10.

en la que Y o el grupo $-CR^1R^2 \cdot CO_2H$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados antedichos, con un compuesto hidroxilo de fórmula R^8OH , donde R^8 tiene el significado antedicho.

15.

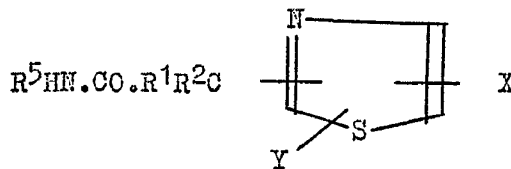
Valores adecuados para R^8 son los valores apropiados mencionados más arriba con respecto a R^4 .

La esterificación puede llevarse a cabo por los medios usuales, por ejemplo, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico.

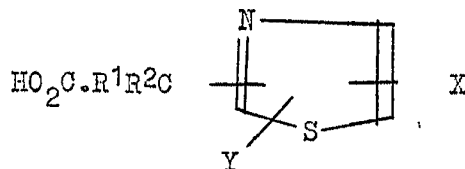


5. drico, o de dicitohexilcarbodiimida. En caso de que R^8 represente un radical hidroxialquilo, el reactivo de fórmula R^8OH puede reemplazarse por el carbonato correspondiente. La reacción puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor, y puede a voluntad llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo, cloroformo.

10. De acuerdo con una característica adicional del invento, proporcionamos un proceso para la fabricación de aquellos derivados de tiazol del invento que son de fórmula :



15. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CONHR^5$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados antedichos, y R^5 representa un radical alcoxicarbonilalquilo o dialquilaminoalquilo y sus sales, lo que comprende la interacción de un compuesto de fórmula :



en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CO_2H$ está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los

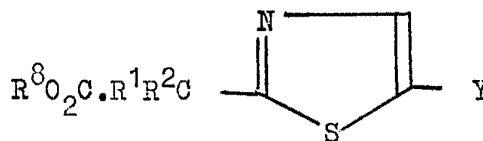


significados antedichos, con una amina de fórmula $R^5.NH_2$, en la que, R^5 tiene el significado susodicho, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

5. Valores adecuados para R^5 son los mencionados anteriormente.

10. La interacción puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo, cloroformo seco (en polvo). Los productos en que R^5 representa un radical alcoxicarbonilalquilo pueden convertirse por hidrólisis en los compuestos correspondientes en que R^5 representa un radical carboxialquilo, y sus sales. Como agente hidrolítico adecuado puede mencionarse una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico.

15. De acuerdo con una característica adicional del invento, proporcionamos un proceso para la fabricación de aquellos derivados de tiazol del invento que son de fórmula :



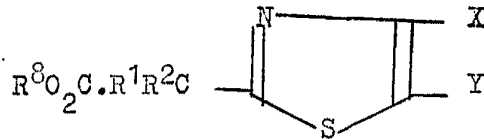
20. en la que Y, R^1 , R^2 y R^8 tienen los significados antedichos, y sus sales, lo que comprende la interacción de un compuesto de fórmula $Y.CH.Hal.CHO$, en la que Y y Hal tienen los significados antedichos, y un compuesto de fórmula $R^8O_2C.CR^1R^2.CSNH_2$, en la que R^1 , R^2 , y R^8 tienen los significados expresados más arriba.

25.



La interacción puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente por ejemplo, etanol, y puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor.

5. De acuerdo con una característica adicional del invento, proporcionamos un proceso para la fabricación de aquellos derivados de tiazol del invento que son de fórmula :



10. en la que X, Y, R¹, R² y R⁸ tienen los significados expresados más arriba y sus sales, lo que comprende la interacción de un compuesto de fórmula :

$\text{R}^8\text{O}_2\text{C}.\text{CR}^1\text{R}^2.\text{CSNH}_2$, en la que R¹, R² y R⁸ tienen los significados antedichos, y un compuesto de fórmula $\text{Y}.\text{CHHal}.\text{COX}$ en la que X, Y y Hal, tienen los significados anteriormente mencionados.

15. La interacción puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, y puede ser acelerada o terminada por la aplicación de calor.

20. De acuerdo con una característica adicional del invento, proporcionamos los siguientes nuevos compuestos : 4-feniltiazol-2-il acetato de etilo, y 2-feniltiazol-4-il acetato de etilo, y las sales por adición de ácido farmacéuticamente accepta

25. bles. Estos compuestos pueden obtenerse según se



describe en los ejemplos que siguen, o por medios análogos.

El invento se ilustra, pero no está limitado por los siguientes Ejemplos en los que las partes se entienden por peso.

5.

EJEMPLO 1

10.

Se hierve bajo reflujo durante 45 minutos una mezcla que contiene 25,5 partes de tiocarbamoil-acetato de etilo, 48,5 partes de bromuro de 4-bromofenacilo y 120 partes de etanol. Se elimina el etanol por destilación bajo presión reducida, y se rectifica el residuo a un pH de 10 con hidróxido potásico acuoso. Se extrae la suspensión con éter, y la solución etérea se lava con agua, y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter, y el residuo sólido se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene, 4-(4-bromofenil)tiazol-2-il acetato de etilo, de punto de fusión 71,5 - 72,5°C.

15.

20.

De una manera similar se obtienen los compuestos análogos de las materias primas apropiadas:

4-(4-clorofenil)tiazol-2-il acetato de etilo, p.f. 69 - 70°C; y

25.

4-(4-nitrofenil)tiazol-2-il acetato de etilo, p.f. 101 - 102°C.

EJEMPLO 2

30.

Se hierven durante 10 minutos 6,5 partes de 4-(4-bromofenil)tiazol-2-il acetato de etilo junto con 40 partes de una solución al 10 % de hidróxido potásico en agua. La solución transparente



5. se enfría y se clarifica por filtración. Se rectifica la solución a un pH 4 con ácido clorhídrico diluido, manteniendo la temperatura entre 15 y 20°C. El precipitado resultante de 4-(4-bromofenil)tiazol-2-il acético se recoge por filtración, se lava bien con agua y se seca al vacío a la temperatura ambiente, sobre pentóxido de fósforo. Se descompone a 122 - 123°C.

EJEMPLO 3

10. Se hierven bajo reflujo durante 30 minutos una mezcla de 2,5 partes de tiocarbamoilacetonitrilo, 6,9 partes de bromuro de 4-bromofenacilo y 16 partes de etanol. Se destila entonces el etanol bajo presión reducida y el residuo se rectifica a un pH 8 con hidróxido potásico diluido acuoso. Se extrae el sólido en suspensión con dicloro metano, se lava el extracto con agua, y luego secado sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente y el residuo se cristaliza en etanol en presencia de carbón decolorante. Así se obtiene 4-(4-bromofenil)-2-cianometiltiazol, p.f. 124 - 126°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 4

25. Se disuelven 14 partes de 4-(4-bromofenil)-2-cianometiltiazol en 70 partes de ácido sulfúrico concentrado, y se calienta la solución a 100°C durante 30 minutos. La solución oscura se enfría y se vierte sobre hielo machacado, y luego se rectifica a un pH 8 con hidróxido sódico acuoso.

30. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca. El sólido se cristaliza



después en acetato de etilo (siendo al mismo tiempo tratado con carbón decolorante), y así se obtiene 4-(4-bromofenil)tiazol-2-il acetamida, p.f. 166 - 169°C.

5. EJEMPLO 5

Se hierven bajo reflujo durante dos horas una solución de 32,5 partes de 4-bromotiobenzamida y 31,5 partes de gamma-bromoacetoacetato de etilo en 200 partes de etanol, y se clarifica por filtración mientras aún está caliente. El etanol se destila y el residuo se agita junto con un exceso de bicarbonato sódico en agua y éter. Se separa la capa etérea, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta sequedad. Así se obtiene 2-(4-bromofenil)tiazol-4-il acetato de etilo, p.f. 44 - 45°C.

15. EJEMPLO 6

Se disuelven en 40 partes de etanol caliente 8,6 partes de (4-cloro)tiobenzamida, y se añaden gota a gota durante 10 minutos 11,15 partes de beta-bromolevulinato de etilo. La mezcla se hierve bajo reflujo durante 16 horas, y entonces se extrae por destilación el etanol. El hidrobromuro residual se agita junto con un exceso de bicarbonato sódico acuoso y éter, y se separa el extracto etéreo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del éter y cristalización del residuo en ciclohexano da 2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il acetato de etilo, p.f. 57°C (cristalizado en éter de petróleo (p.e. 40 - 60°C)).

20.
25.
30.



EJEMPLO 7

5. Se añaden lentamente 5,6 partes de beta-bromolevulinato de etilo a una solución de 4,6 partes de (4-clorofenil)tiacetamida en 40 partes de etanol hirviendo. Se hierve la mezcla bajo reflujo durante 16 horas, y se evapora el disolvente para dar un residuo oleoso, que se mezcla con 40 partes de acetona, filtrando la mezcla para eliminar los indicios de sólido. Se evapora la acetona del filtra-

10. do, y se añade al residuo oleoso, un exceso de una solución de clorhídrico en éter. Se decanta el éter del cloruro sólido así obtenido, y se trata el sólido con una mezcla de éter y bicarbonato sódico acuoso diluido en una cantidad suficiente para dar un

15. medio alcalino. Se separa la capa etérea, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente. El aceite residual se disuelve en 15 partes de metanol que contienen suficiente hidróxido sódico al 40 % en agua para dar un pH de 10, y se

20. hierve la solución bajo reflujo durante 10 minutos. La mezcla se diluye con 100 partes de agua y se acidifica por la adición de ácido acético. Se filtra la mezcla, lavando el residuo por completo con agua, y entonces se agita junto con una solución de bicar-

25. bonato sódico acuoso. Se filtra la mezcla y se acidifica el filtrado con ácido acético. Se obtiene así el ácido 2-(4-clorobencil)4-metiltiazol-5-il acético, p.f. 197°C.

EJEMPLO 8

30. Se añaden 7,2 partes de dietilamina a



5. una suspensión agitada de 11,55 partes de 4-bromo-
omega-mercaptoacetofenona en 5,65 partes de cianoac
etato de etilo y 25 partes de etanol. Después de
45 minutos se recoge el producto sólido por filtra
ción, y el filtrado se diluye con 60 partes de agua
para precipitar una segunda dosis de producto sólido.
Los sólidos combinados se secan y se agitan jun
tos perfectamente con 70 partes de acetato de etilo.
Se filtra la mezcla, y se añade al filtrado ácido
clorhídrico en etanol hasta que la precipitación
10. sea completa. Se filtra la mezcla y se agita junto
con exceso de solución acuosa diluida de hidróxido
potásico. Se extrae la mezcla con éter, y los extrac
tos etéreos se separan y se secan. Se evapora el di
solvente y el residuo se cristaliza en ciclohexano.
15. Se obtiene así 4-(4-bromofenil)tiazol-2-il acetato
de etilo, p.f. 72,5 - 74°C.

La 4-bromo-omega-mercaptoacetofenona
usada como materia prima puede obtenerse como sigue:

20. Se hierven bajo reflujo durante 10 minu
tos 27,8 partes de bromuro de 4-bromofenacilo, 12,5
partes de tiolacetato de potasio y 80 partes de etan
ol. Se filtra la mezcla caliente, y el sólido que
se separa en el filtrado al enfriar se recoge por
25. filtración y se cristaliza en etanol. Así se obtiene
omega-acetiltio-4-bromoacetofenona, p.f. 70-70,5°C.
1 parte de este compuesto se agita junto con 10 par
tes de hidróxido potásico 2N bajo nitrógeno durante
2 horas. La mezcla se filtra, y el filtrado se aci
difica con ácido clorhídrico diluido. Se filtra la
30.



mezcla y el residuo sólido se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene 4-bromo-omega-mercaptoacetofenona, p.f. 84 - 86 °C.

EJEMPLO 9

5. Se hierve bajo reflujo durante 7 horas una suspensión de 10 partes de 4-(4-bromofenil)-2-cianometiltiazol en 100 partes de una solución al 20 % de hidróxido potásico en agua. La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se acidifica a un
10. pH 4 por la adición de ácido clorhídrico a una temperatura que no exceda de 20°C. El ácido 4-(4-bromofenil)tiazol-2-il acético precipita, y se recoge por filtración, se lava bien con agua y se seca en vacío a temperatura ambiente, sobre pentóxido de
15. fósforo. Tiene un espectro infrarrojo idéntico con el del ácido obtenido según se describe en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 10

20. Se calienta bajo reflujo durante 2 horas 3,7 partes de 2-(4-clorofenil)-4-cianometiltiazol y 35 partes de ácido clorhídrico 6N. Se enfría la solución por la adición de hielo y se alcaliniza a pH 8 por la adición de amoníaco acuoso al 30 %.
25. Se filtra la mezcla, para eliminar indicios de impurezas, añadiendo entonces un exceso de solución de hidróxido sódico al 40 % al filtrado para originar la precipitación de una sal sódica, que se recoge por filtración y se cristaliza en agua. Así se obtiene 2-(4-clorofenil)tiazol-4-il acetato de sodio,
30. p.f. 123°C (descomposición).



5. Esta sal de sodio se disuelve en agua caliente, y la solución se lleva a pH 4 por la adición de ácido acético, lo que origina la precipitación de ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético. Este se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en vacío sobre pentóxido de fosforo. Tiene un p.f. de 155 - 156°C.

10. El 2-(4-clorofenil)-4-cianometiltiazol usado como materia prima puede obtenerse como se explica en el Ejemplo 11.

EJEMPLO 11

15. Se disuelven 10,4 partes de 4-clorometil-2-(4-clorofenil)tiazol en 40 partes de 2-etoxietanol y la solución se añade a una solución agitada de 2,5 partes de cianuro de sodio en 2,5 partes de agua a 90 - 100°C. Después de agitar a 90°C, durante 4 horas, la mezcla se diluye con un exceso de agua y luego se filtra. El residuo sólido se lava con agua y luego se cristaliza en metanol. Así se obtiene 2-(4-clorofenil)-4-cianometiltiazol, p.f. 20. 116 - 117°C.

El 4-clorometil-2-(4-clorofenil)tiazol usado como materia prima puede obtenerse como sigue:

25. Se calientan juntas bajo reflujo durante 2 horas, 8,5 partes de hidrocloreuro de 1-cloro-3 (alfa-imino-4-clorobenciltio)-acetona, 9 partes de ácido clorhídrico al 36 % y 80 partes de acetona. La solución resultante se vierte en agua y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con 30. agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y se



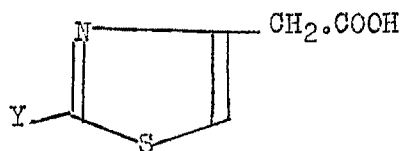
filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad en vacío, y el residuo se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene 4-clorometil-2-(4-clorofenil)thiazol, p.f. 82 - 84°C.

5. El hidrocioruro de 1-cloro-3-(alfa-imino-4-clorobenciltio)acetona puede obtenerse como se expresa a continuación.

- Se mezcla una solución de 8,5 partes de para-clorotiobenzamida en 30 partes de acetona seca con una solución de 6,5 partes de 1,3-dicloroacetona en 20 partes de acetona. Después de permanecer a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtra la mezcla y el residuo sólido se lava sucesivamente con acetona y éter. Así se obtiene hidrocioruro de 1-cloro-3(alfa-imino-4-clorobenciltio)-acetona, p.f. 160°C (descomposición).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 12

- El proceso descrito en el Ejemplo 10 para la preparación de ácido 2-(4-clorofenil)thiazol-4-il acético se repite, excepto que la materia prima tiazólica es sustituida por el derivado tiazólico apropiado, y de una manera similar se obtienen los compuestos que siguen :
- 20.



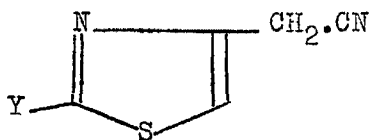


Y	p.f. (°C)	Disolvente(s) de cristalización
4-fluorfenil	122-124	metanol
2-clorofenil	109-110	-
3-clorofenil	99-100	etanol acuoso
4-bromofenil	149-150	-
3,4-diclorofenil	145	metanol acuoso
2,4-diclorofenil	116 (descomp) (sal sódica)	agua

Los derivados cianometiltiazólicos usados como materias primas pueden obtenerse como se describe en el Ejemplo 13.

EJEMPLO 13

El proceso descrito en el Ejemplo 11 para la preparación de 2-(4-clorofenil)-4-cianometiltiazol se repite excepto que se utilizan las materias primas apropiadas para obtener los compuestos siguientes :





Y	p.f. (°C)	Disolvente(s) de cristalización
4-fluorfenil	78-79	metanol acuoso
2-clorofenil	90	metanol acuoso
3-clorofenil	69 (hidrocloruro)	butanol
4-bromofenil	122	metanol
3,4-diclorofenil	106	metanol
2,4-diclorofenil	125-126	metanol

EJEMPLO 14

5. Se disuelven 4 partes de 2-(4-clorofenil)-4-cianometiltiazol en 36 partes de ácido sulfúrico concentrado, y se conserva la solución a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vierte entonces la solución en 200 partes de hielo y agua, siendo filtrada la mezcla, y el residuo sólido se cristaliza en benceno. Así se obtiene la 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetanida, p.f. 171 - 172°C.

10. Se repite el proceso antedicho excepto que el derivado clorofenil utilizado como materia prima es sustituido por 2-(4-bromofenil)-4-cianometiltiazol. De una manera similar se obtiene 2-(4-bromofenil)tiazol-4-ilacetanida, p.f. 184,5°C (cristalizado en metanol).

15.

EJEMPLO 15

Se disuelven 17 partes de para-clorotio benzamida en 50 partes de etanol, añadiendo 21 partes de gamma-bromacetato de metilo. Se calienta la



5. mezcla bajo reflujo durante 3 horas, y se evapora el disolvente en vacío. Se tritura el residuo con éter, y se filtra la mezcla resultante. El residuo sólido se suspende en éter, añadiendo un exceso de bicarbonato sódico acuoso. Se separa la capa etérea de la mezcla, se lava entonces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora hasta que esté seco. El residuo sólido se cristaliza en éter de petróleo (p.e. 60 - 80°C). Así se obtiene 2-(4-clorofenil)tiazol acetato de metilo, p.f. 72°C.

EJEMPLO 16

15. Se satura con ácido clorhídrico anhidro una mezcla de 30 partes de ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético en 100 partes de metanol anhidro. La solución se calienta entonces bajo reflujo durante 2 horas, y durante este tiempo se hace burbujear continuamente a través de la solución ácido clorhídrico seco. Se evapora luego la solución hasta que esté seca y se suspende el residuo sólido en éter añadiendo un exceso de bicarbonato sódico acuoso al 5 %. Se separa la capa etérea, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se evapora hasta que esté seco, y como residuo se obtiene 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetato de metilo, p.f. 72°C.

30. De una manera similar, usando 100 partes de n-butanol en lugar de 100 partes de metanol y llevando a cabo la reacción a 90°C, se obtiene 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetato de n-butilo como un



- aceite. A una solución de este compuesto en n-butanol se añade ácido clorhídrico etéreo. La mezcla resultante se filtra y el residuo sólido se cristaliza en n-butanol. Así se obtiene hidrocioruro de
5. 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetato n-butilo, p.f. 136°C (descomposición)

EJEMPLO 17

- Se disuelven 13,6 partes de (para-cloro Fenil)tioacetamida en 150 partes de etanol, añadiendo 21 partes de gamma-bromoacetato de etilo. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 2 horas, y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo semisólido se agita con una mezcla de éter y un exceso de bicarbonato sódico acuoso al 5 %. Se separa la capa etérea de la mezcla, se lava bien con agua, y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Tras el filtrado, se añade ácido clorhídrico etéreo al filtrado y se filtra la mezcla resultante. El residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo, y se obtiene hidrocioruro de 2-(4-clorobencil)tiazol-4-ilacetato de etilo, p.f. 139 - 141°C.
- 10.
- 15.
- 20.

- 3 partes de este hidrocioruro de éster se refluén con 30 partes de hidróxido sódico acuoso, N, durante 30 minutos, y se acidifica la mezcla luego con ácido acético a pH 4. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza en una mezcla a partes iguales de tetracioruro de carbono y éter de petróleo (p.e. 60°-80°C). Así se obtiene el ácido 2-(4-clorobencil)tiazol-4-ilacético, p.f. 114 - 116°C.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 18

- Se añade una solución de 28 partes de 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetato de etilo en 30 partes de éter anhidro a una solución de 3,9 partes de sodamida en 80 partes de amoníaco líquido. Se agita la mezcla a -70°C durante 30 minutos, y se añaden entonces 14 partes de yoduro de metilo, agitando la mezcla a -70°C durante una hora. Se añaden 5 partes de cloruro amónico, y se deja evaporar el amoníaco. El residuo se agita con bicarbonato sódico acuoso al 5 % y éter. La capa etérea se separa de la mezcla, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se destila el aceite residual. Así se obtiene alfa [2-(4-clorofenil)-tiazol-4-il] propionato de etilo, p.e. $152 - 153^{\circ}\text{C}/0,4 \text{ mm.}$ ($132 - 134^{\circ}\text{C}/0,12 \text{ mm.}$)
- 5.
- 10.
- 15.

- Se calientan bajo reflujo durante 2 horas 3 partes de este éster y 40 partes de hidróxido sódico 0,5N acuoso. Se acidifica la solución a pH 4 con ácido acético y luego se filtra. El residuo sólido se lava con agua, se seca a 80°C , y se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene ácido alfa [2-(4-clorofenil)-tiazol-4-il] propiónico, p.f. $97^{\circ} - 96^{\circ}\text{C}$.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 19

- 17,1 partes de para-clorotiobenzamida se disuelven en 120 partes de etanol y se añaden 22 partes de beta-bromolevulinato de etilo. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 16 horas, y luego
- 30.



- se evapora en vacío hasta sequedad. Se disuelven 10 partes del residuo en 50 partes de metanol, y se añade hidróxido sódico acuoso 10N hasta pH 11. La mezcla se hierve durante 20 minutos, y luego se vierte en agua. La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se acidifica con ácido acético a pH 4 recogiendo el producto resultante por filtración. Se purifica por extracción en hidróxido amónico frío al 5 % acuoso, tratamiento con carbon de la solución y reprecipitación con ácido acético a pH 4. El producto se recoge por filtración, y así se obtiene ácido 2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-ilacético, p.f. 172 - 175°C (descomposición).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 20

15. Se añaden 8,35 partes de bromuro de 4-bromofenacilo a una solución de 4,2 partes de tio carbamoilacetato de metilo en 30 partes de metanol precalentado a 50°C. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 45 minutos, y se elimina el metanol entonces por destilación bajo presión reducida. El residuo sólido se agita junto con acetato de etilo caliente, y se filtra la mezcla. El residuo sólido se lava bien con acetato de etilo caliente y luego se agita con una mezcla de éter y suficiente hidróxido potásico acuoso para dar un pH de 10. Se separa la capa etérea de la mezcla y se extrae la capa acuosa dos veces más con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter, y el residuo se cristaliza en metanol para dar 4-(4-bromofe
- 20.
- 25.
- 30.



nil)tiazol-2-ilacetato de metilo, p.f. 87 - 88°C.

- Siguiendo un procedimiento similar, pero empezando con el bromuro de 4-fluorfenacilo y tiocarbamoilacetato de etilo en etanol se obtiene
5. el 4-(4-fluorfenil)tiazol-2-ilacetato, p.f. 57,5° - 59°C. (cristalizado en éter de petróleo (p.e. 60° - 80°C.)).

EJEMPLO 21

10. 13 partes de bromuro de 4-fluorfenacilo se añaden lentamente a una solución de 9,7 partes de tiocarbamoilacetato de etilo en 16 partes de etanol a 60°C. La solución se calienta bajo reflujo durante 45 minutos, y se elimina el etanol por destilación bajo presión reducida. El residuo sólido
15. se tritura con acetato de etilo caliente, y la mezcla resultante se filtra, lavando el residuo sólido con acetato de etilo caliente. El sólido se calienta bajo reflujo durante 1 hora con 70 partes de hidróxido potásico acuoso 2N, y la mezcla se enfría
20. entonces y se lava dos veces con 50 partes de éter. La solución acuosa se decolora con carbono, se filtra y se lleva a pH 3 por la adición de ácido clorhídrico al 20 %. Se recoge por filtración el precipitado resultante, se lava bien con agua, y luego
25. se disuelve en una solución diluida de amoníaco en agua. La solución se ajusta a pH 3 por la adición de ácido clorhídrico diluido, y el sólido que precipita se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente. Así se obtiene el ácido 4-(4-fluor
- 30.



fenil)tiazol-2-ilacético, p.f. 120°C. (descomposición).

5. Utilizando bromuro de 4-clorofenacilo en lugar de bromuro de 4-fluorfenacilo, se obtiene de manera similar el ácido 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilacético, p.f. 118°C. (descomposición).

EJEMPLO 22

10. 8,35 partes de bromuro de 4-bromofenacilo se añaden lentamente a una solución de 4,35 partes de alfa-tiocarbamoilpropionato de etilo en 20 partes de etanol a 50°C. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 1,25 horas, y el etanol se elimina entonces bajo presión reducida. El residuo se tritura con acetato de etilo caliente y se filtra la mezcla resultante. El residuo sólido se añade a una solución 2N de hidróxido potásico en 50 partes de etanol al 90 %, y se agita la mezcla calentando bajo reflujo durante 1 hora. El etanol se elimina por destilación bajo presión reducida y se añaden 50 partes de agua. Se lava la solución dos veces con éter, se decolora con carbón, se filtra, y se ajusta a pH 3 por la adición de ácido clorhídrico diluído. El precipitado así obtenido es pegajoso, pero se endurece al agitar la suspensión durante 30 minutos. Se recoge el sólido por filtración, se lava bien con agua, y entonces se mezcla con 20 partes de una solución de amoníaco en agua al 4 %. Se añade gel de sílice a la mezcla, y se filtra la mezcla resultante. Se añade al filtrado ácido clorhídrico diluído para dar un pH de 3, agitando la suspensión

15.

20.

25.

30.



5. resultante durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y el residuo sólido se lava bien con agua, y luego se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente. Así se obtiene el ácido alfa- [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] propiónico, p.f. 110°C. (descomposición).

Por procedimientos similares, se preparan los siguientes ácidos de las materias primas apropiadas.

10. alfa- [4-(4-clorofenil)tiazol-2-il] propiónico, p.f. 94 - 95°C, (descomposición), ácido alfa- [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] isovalérico, p.f. 110 - 111°C (descomposición).

15. Las tioamidas usadas como materias primas en la preparación de los dos compuestos nombrados anteriormente pueden obtenerse de los nitrilos correspondientes, como sigue:

El alfa-tiocarbamoilpropionato de etilo puede obtenerse como sigue:

20. Se añaden 98,8 partes de alfa-cianopropionato de etilo a 650 partes de etanol en las que se han disuelto 2,5 partes de potasio. La solución se enfría hasta -10°C, y se satura con sulfuro de hidrógeno a esta temperatura. Se calienta gradualmente hasta 65°C y se conserva a esta temperatura durante dos horas. Este proceso de saturación a -10°C, seguido por calentamiento a 65°C durante 2 horas se efectúa cuatro veces en total. La mezcla se enfría entonces y se ajusta a pH 5 por adición de cloruro de hidrógeno en etanol. Se filtra la mezcla, y se

25.

30.



5. evapora el etanol bajo presión reducida del filtra-
do. El aceite residual se calienta a 85°C bajo
presión de 1 mm para eliminar el alfa-cianopropiona-
to de etilo sin modificar, y el residuo se lava con
tetracloruro de carbono frío. El sólido se cristali-
za después con tetracloruro de carbono, y se obtie-
ne alfa-tiocarbamoilpropionato de etilo, p.f. 68° -
69°C.

10. El alfa-tiocarbamoilisovalerianato de
etilo se prepara de modo parecido a partir del ni-
trilo correspondiente. Se cristaliza en ciclohexano,
y tiene un p.f. de 84 - 85°C.

EJEMPLO 23

15. Se calienta bajo reflujo una mezcla de
11,7 partes de bromuro de 4-clorofenacilo, 5 partes
de tiocarbamoil acetronitrilo y 50 partes de etanol,
y se calienta a reflujo durante 5 horas. Se elimina
la mayor parte del etanol por destilación bajo pre-
sión reducida, y el residuo semisólido se tritura
20. con 50 partes de acetato de etilo. El material in-
soluble se recoge por filtración, se mezcla con hi-
dróxido potásico acuoso diluido suficiente para dar
un medio alcalino, y este se extrae con cloroformo.
El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca
25. sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se
evapora después. El residuo se cristaliza en tetra-
cloruro de carbono, y se obtiene 4-(4-clorofenil)-2-
cianometiltiazol, p.f. 121 - 122°C.

EJEMPLO 24

30. Se disuelven 2,8 partes de hidrocioruro



- de hidroxilamina en 16 partes de metanol, y la solución se añade a una disolución de 3,35 partes de hidróxido potásico en 16 partes de metanol. El cloruro potásico precipitado se elimina por filtración, y el filtrado se añade a una solución de 6,4 partes de 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacetato de etilo en 96 partes de metanol. Después de 4 días, se filtra la mezcla y el residuo sólido se lava con metanol. El sólido se cristaliza con dioxan y se obtiene ácido 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacetidroxámico, p.f. 173 - 174°C (descomposición).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 25

- Una mezcla que contenga 16,5 partes de 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacetato de etilo, 4 partes de hidrato de hidrazina y 40 partes de etanol se calienta bajo reflujo durante una hora. La solución se enfría, y el sólido que se separa se recoge por filtración. El sólido se cristaliza en n-propanol para dar 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacetidrazida, p.f. 173 - 174°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 26

- Se añaden 4,8 partes de trietilamina a una suspensión de 14,3 partes de ácido 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacético con 250 partes de cloroformo del que se ha eliminado el etanol dejándolo en contacto con cloruro cálcico anhidro. La solución resultante se enfría a -10°C, y se añaden 8,6 partes de cloruro de bencenosulfonilo. La mezcla se conserva a -10°C durante 20 minutos, añadiendo entonces 8,5 partes de beta-dietilaminoetanol. Se
- 25.
- 30.



- calienta la mezcla bajo reflujo durante 3 horas, se enfría y se extrae tres veces con ácido clorhídrico acuoso 2N. Se combinan los extractos, siendo evaporadas las últimas trazas de cloroformo bajo presión reducida, y se lleva el pH de la solución acuosa a 10 añadiendo una solución de hidróxido sódico. El precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava con agua y se disuelve en ácido acético diluido. El líquido se filtra para eliminar los últimos indicios de materia insoluble y se lleva a pH 10 por la adición de hidróxido sódico acuoso. El sólido así obtenido se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca a temperatura ambiente en vacío sobre pentóxido de fosforo. El sólido se disuelve en eter de petroleo calentado (p.e. 40° - 60°C), se enfría la solución hasta -15°C y la mezcla resultante se filtra a -15°C.. Así se obtiene como residuo sólido, 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacetato de beta-dietilaminoetilo, p.f. 46 - 47'5°C.

20. EJEMPLO 27

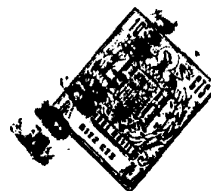
- Se añaden lentamente a una solución de 5,25 partes de alfa-tiocarbamoilisobutirato de etilo en 20 partes de etanol a 50°C, 8,3 partes de bromuro de 4-bromofenacilo. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 1 hora, y el etanol se extrae por destilación bajo presión reducida. El aceite residual se agita con 100 partes de acetato de etilo a 50°C, y el hidrobromuro sólido obtenido se recoge por filtración. Se mezcla con 30 partes de una solución de hidróxido potásico 2N en etanol, y se agita



- bajo reflujo durante 20 minutos. Se enfria la mezcla, se diluye con 35 partes de agua y se evapora hasta la mitad de su volumen a presión reducida. La solución resultante se lava dos veces con éter,
5. se trata con carbón decolorante y se filtra. El filtrado se enfria hasta 5°C, y se lleva a pH 3 por la adición lenta de ácido clorhídrico acuoso 5N, conservando la temperatura a 5°C durante este proceso. El precipitado así obtenido se recoge por filtración,
10. se lava con agua, se escurre bien en el filtro, y luego se redisuelve en hidróxido potásico diluido. La solución turbia se aclara por filtración y se enfria a 5°C mientras se añade ácido clorhídrico diluido en cantidad suficiente para dar un pH de
15. 3. La suspensión que resulta se agita durante 30 minutos, y el ácido alfa-[4-(4-bromofenil)-tiazol-2-il] isobutírico se recoge por filtración, se lava bien con agua, y se seca a vacío, sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente. El ácido se des-
20. compone a 97°C.

El alfa-tiocarbamoilisobutirato de etilo utilizado en la anterior preparación puede obtenerse como sigue:

- 35 partes de alfa-cianoisobutirato de
25. etilo se añaden a 250 partes de etanol en la que se han disuelto 0,8 partes de potasio. Se enfria la solución hasta -10°C y se satura con sulfuro de hidrógeno a esta temperatura. Se calienta entonces lentamente hasta 65°C, y se conserva a esta temperatura
30. durante 2 horas. Este proceso de saturación con sul



5. furo de hidrógeno a -10°C y calentamiento subseque-
te hasta 65°C se efectúa cuatro veces en total. Se
enfria entonces la mezcla, y se ajusta su pH a 4
por adición de cloruro de hidrógeno etanólico. Se
filtra la mezcla, y se evapora el etanol del filtra-
do bajo presión reducida. El aceite residual se fil-
tra, y el filtrado se calienta luego en un aparato
de destilación bajo presión de 1 mm a 80°C hasta
que no haya más evaporación. El aceite residual se
10. tritura con éter de petróleo (p.e. $40 - 60^{\circ}\text{C}$) y el
cuerpo blanco así formado se recoge por filtración,
y se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene al-
fa-tiocarbamoilisobutirato de etilo, p.f. $54 - 56^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 28

15. Se repite el proceso descrito en el
Ejemplo 10 excepto que el 2-(4-clorofenil)-4-ciano-
metiltiazol es sustituido por el 2-(2,6-diclorofe-
nil-4-cianometiltiazol. De una manera similar se
obtiene ácido 2-(2,6-diclorofenil)tiazol-4-iliacéti-
co, p.f. $130 - 131^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 29

20. Se repite el proceso descrito en el
Ejemplo 11, excepto que el 4-clorometil-2-(4-cloro-
fenil)tiazol se sustituye por 4-clorometil-2-(2,6-
diclorofenil)tiazol. De una manera similar se obtie-
ne 4-cianometil-2-(2,6-diclorofenil)tiazol, p.f.
25. $77 - 78^{\circ}\text{C}$ (cristalizado en metanol acuoso).

EJEMPLO 30.

30. Se hierven bajo reflujo durante 4 horas
5 partes de 3,4-diclorotiobenzamida, 5 partes de



5. beta-bromolevulinato de etilo y 50 partes de etanol. La solución se evapora hasta sequedad a vacío y el aceite residual se lava dos veces con 100 partes de éter. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de n-butanol y éter, y se obtiene con esto el hidrobromuro de 2-(3,4-diclorofenil)-4-metiltiazol-5-ilacetato de etilo, p.f. 120 - 121°C.

10. Se repite el proceso antedicho excepto que la 3,4-diclorotio benzamida se sustituye con 4-fluortio benzamida, y de una manera similar se obtiene el hidrobromuro de 2-(4-fluorofenil)-4-metiltiazol-5-ilacetato de etilo, p.f. 148 - 151°C.

15. Se repite, el proceso arriba indicado excepto que la 3,4-diclorotio benzamida se sustituye por 4-trifluorometiltio benzamida, y de una manera similar se obtiene el hidrobromuro de 4-metil-2-(4-trifluorometilfenil) tiazol-5-ilacetato de etilo, p.f. 165°C:

EJEMPLO 31

20. Se hierven bajo reflujo durante 90 minutos 5,5 partes del hidrobromuro de 2-(3,4-diclorofenil)-4-metiltiazol-5-ilacetato de etilo y 40 partes de solución de hidróxido sódico N. Se enfría la solución, se añade carbón decolorante, y se filtra la mezcla. Se acidifica el filtrado con ácido acético glacial y se filtra la mezcla resultante. El residuo sólido se disuelve tanto como se pueda en 50 partes de hidróxido amónico acuoso al 5 % en peso y se filtra la mezcla. Se acidifica el filtrado caliente con ácido acético, f glacial y luego se deja

25.

30.



enfriar. El producto cristalino se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca. Así se obtiene el ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-metiltiazol-5-ilacético, p.f. 168°C.

5. De una manera similar, utilizando el derivado 4-fluorfenil correspondiente como materia prima, se obtiene el ácido 2-(4-fluorofenil)-4-metiltiazol-5-ilacético, p.f. 134°C.

10. De una manera similar, utilizando el derivado correspondiente 4-trifluormetilfenil como materia prima, se obtiene el ácido 4-metil-2-(4-trifluormetilfenil)tiazol-5-ilacético, p.f. 150°C.

EJEMPLO 32

15. Se hierven bajo reflujo durante 4 horas 10,3 partes de 4-clorotiobenzamida y 7,8 partes de beta-bromo-beta-formilpropionato de etilo en 40 partes de etanol, y luego se evapora hasta sequedad a vacío. La goma residual se agita con 100 partes de éter, eliminando luego el éter por decantación. Se repite esta fase. Al residuo se añaden 100 partes de éter y 50 partes de bicarbonato sódico acuoso al 5 % en volumen. Se separa la capa etérea, se lava dos veces con 100 partes de agua y luego se evapora hasta sequedad a vacío. El residuo se hierve bajo reflujo con 30 partes de solución N de hidróxido sódico durante dos horas y luego se enfría. Se añade carbón decolorante y se filtra la mezcla. El filtrado se acidifica con ácido acético glacial y luego se extrae cinco veces con 20 partes de cloroformo.
- 20.
- 25.
30. Los extractos clorofórmicos se combinan, se lavan



5. tres veces con 50 partes de agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene el ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-5-ilacético, p.f. 153 - 155°C.

EJEMPLO 33

10. Se disuelven 5,7 partes de ácido de 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético y 3,2 partes de 2-dietilaminoetilamina en 50 partes de cloroformo anhidro. La solución se enfria hasta una temperatura que no exceda los 10°C, y se añaden 5 partes de diclorohexilcarbodiimida. La mezcla se agita durante 2-1/2 horas y luego se filtra. El filtrado se extrae 8 veces con 50 partes de ácido clorhídrico N. Los extractos ácidos se lavan con 50 partes de benceno, y luego se alcaliniza por la adición de solución 10N de hidróxido sódico. Se extrae la mezcla tres veces con 30 partes de benceno. Los extractos de benceno combinados se lavan dos veces con 100 partes de agua se secan sobre sulfato magnésico anhidro, y se evaporan hasta sequedad a vacío. El residuo sólido se cristaliza en benceno y así se obtiene la 2-(4-clorofenil)-N-(2-dietilaminoetil)tiazol-4-ilacetamida, p.f. 74°C.

25. EJEMPLO 34

30. Se suspenden en 75 partes de cloroformo anhidro 5,7 partes de ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-il-acético y 3,1 partes de hidrocloruro de metil-glicerina y 3,4 partes de trietilamina. La solución se enfria hasta una temperatura que no exceda los 10°C



- y se añaden 5 partes de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita la mezcla durante 16 horas y luego se filtra. Se lava tres veces el filtrado con 50 partes de solución al 5 % en volumen de hidróxido amónico y después se lava dos veces con 100 partes de agua. Se seca la solución con sulfato de magnesio anhidro y se filtra. Se añaden 250 partes de éter anhidro al filtrado y después se añade cloruro de hidrógeno etéreo saturado hasta que la precipitación sea completa.
5. Se filtra la mezcla y el residuo sólido se agita junto con 50 partes de cloroformo y 30 partes de una solución al 10 % en volumen de bicarbonato sódico. Se separa la mezcla, y la solución de cloroformo se lava dos veces con 100 partes de agua y luego se seca con sulfato magnésico anhidro. Se evapora la solución a vacío hasta sequedad, y así se obtiene alfa-[2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetamida] acetato de metilo, p.f. 135°C.
10. Se evapora la solución a vacío hasta sequedad, y así se obtiene alfa-[2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetamida] acetato de metilo, p.f. 135°C.

EJEMPLO 35

20. Se agitan a temperatura ambiente 1,5 partes del hidrocioruro de alfa-[2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetamida] acetato de metilo, 15 partes de etanol, y 20 partes de agua, y se alcalinizan a pH 11 por la adición de solución 10N de hidróxido sódico. La mezcla se conserva a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se filtra. El filtrado se acidifica a pH 5 con ácido acético glacial, y se filtra la mezcla resultante. El residuo sólido se suspende en 30 partes de una solución al 5 % en volumen de hidróxido amónico caliente, y se filtra la mezcla.
- 25.
- 30.



El filtrado caliente se acidifica con ácido acético glacial y luego se enfría. La mezcla resultante se filtra y se seca el residuo sólido. Se obtiene así ácido alfa- [2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetamida] acético, p.f. 225°C.

5.

EJEMPLO 36

Se hiervan bajo reflujo durante 5 horas 10,25 partes de 4-trifluormetiltiobenzamida y 10,45 partes de omega-bromoacetato de etilo en 50 partes de etanol. Se evapora la mezcla hasta sequedad a vacío y el residuo se lava dos veces con 150 partes de éter. El residuo se agita con 150 partes de éter y 100 partes de solución al 5 % en volumen de bicarbonato sódico. La mezcla se separa y la solución de éter se lava dos veces con 100 partes de agua, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad a vacío. El residuo se disuelve en 100 partes de éter anhidro, y se añade solución etérea saturada de cloruro de hidrógeno hasta que la precipitación sea completa. Se filtra la mezcla y el residuo sólido se seca. Así se obtiene el hidrocioruro de 2-(4-trifluormetilfenil)tiazol-4-ilacetato de etilo, p.f. 158 - 159°C.

10.

15.

20.

EJEMPLO 37

Se hierve bajo reflujo durante 2 horas una solución de 5,7 partes del hidrocioruro de 2-(4-trifluormetilfenil)tiazol-4-ilacetato de etilo y 2,6 partes de hidróxido de sodio en 75 partes de agua. La mezcla resultante se diluye con 175 partes de agua y se filtra, y el filtrado se acidifica con ácido

25.

30.



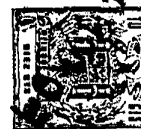
5. acético glacial. Se filtra la mezcla y el residuo sólido se suspende en 50 partes de solución caliente al 5 % en volumen de hidróxido amónico. La mezcla se filtra mientras está caliente y el filtrado se acidifica con ácido acético glacial. Se enfría la mezcla y luego se filtra, y se seca el residuo sólido. Así se obtiene el ácido 2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-4-ilacético, p.f. 123°C.

EJEMPLO 38

10. Se calientan juntas a 150 - 160°C durante 10 horas 1,25 partes de ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético y 0,38 partes de carbonato de etileno. La mezcla se enfría y se diluye en 100 partes de solución al 1 % en volumen de hidróxido amónico. La mezcla resultante se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en etanol acuoso. Así se obtiene 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetato de 2-hidroxietilo, p.f. 152 - 154°C.

EJEMPLO 39

20. 2,3 partes de ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético y 1,3 partes de alcohol bencílico se agitan en 40 partes de cloroformo anhidro y se añaden 2,2 partes de dicitclohexilcarbodiimida a una temperatura que no exceda 10°C. La mezcla se agita durante 2 horas a una temperatura que no exceda de 10°C. Se filtra luego la mezcla y el filtrado se lava sucesivamente tres veces con 75 partes de solución al 10 % en volumen de hidróxido amónico y cuatro veces con 50 partes de agua, y luego se seca. La solución se evapora hasta sequedad, y el residuo se di-
- 25.
- 30.



5. suelve cuanto sea posible en 50 partes de éter. Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado hasta sequedad, y el residuo se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene 2-(4-clorofenil)thiazol-4-ilacetato de bencilo, p.f. 139°C.

10. Se repite el proceso arriba descrito excepto que las 1,3 partes de alcohol bencílico se sustituyen con 1,13 partes de fenol. El 2-(4-clorofenil)thiazol-4-ilacetato de fenilo se disuelve en 50 partes de éter, y se añaden 5 partes de cloruro de hidrógeno etéreo saturado. El sólido precipitado se recoge por filtración y se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene el hidroccloruro de 2-(4-clorofenil)thiazol-4-ilacetato de fenilo, p.f. 160°C (descomposición).

15.

EJEMPLO 40

20. Una solución de 2,5 partes de 2-(4-clorofenil)thiazol-4-ilacetato de etilo en 15 partes de éter anhidro se añade a una solución de 0,8 partes de sodamida en 20 partes de amoníaco líquido. La mezcla se agita a -70°C, y se añade un total de 2,52 partes de yoduro de metilo en dos partes iguales con intervalo de 30 minutos. La mezcla se agita a -70°C durante 1 hora. Se añaden entonces 2 partes de cloruro amónico, y se deja separar el amoníaco. Se evapora el éter a vacío y el residuo se hierve con 15 partes de solución 2N de hidróxido sódico durante 3 horas. Se enfría la solución resultante, se añade carbón decolorante, y se filtra la mezcla. El filtrado se acidifica con ácido acético y se extrae la

25.

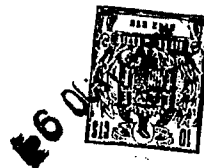
30.



mezcla tres veces con 20 partes de cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y se evaporan hasta sequedad. El residuo se cristaliza en ciclohexano, y así se obtiene el ácido alfa-²⁻ (4-clorofenil)tiazol-4-il] isobutírico, p.f. 136° - 138°C.

EJEMPLO 41

Se añaden 8,4 partes de 1-bromo-3-(4-clorofenil)propano-2-ona a una solución de 5 partes de tiocarbamoilacetato de etilo en 25 partes de etanol, y se calienta la mezcla hasta su punto de ebullición durante 1 hora. El etanol se separa por destilación bajo presión reducida, y el residuo se tritura con acetato de etilo. El bromuro sin disolver se recoge por filtración y se hierve bajo reflujo durante 2 horas con 50 partes de solución 2N de hidróxido sódico en etanol acuoso, la solución se diluye con 200 partes de agua y se lava con éter. Se lleva entonces a pH 2 por la adición de ácido clorhídrico. El precipitado se redissuelve por extracción en éter, y la solución etérea se lava con agua. La solución etérea se extrae entonces con amoníaco 2N, y las soluciones acuosas combinadas se agitan con carbón decolorante, se filtran y se reacidifican a pH 2 por la adición de ácido clorhídrico. El precipitado se disuelve por extracción con 3 partes, cada una de 80 partes de éter, y la solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se extrae por destilación, siendo eliminada la última cantidad bajo presión reducida



para asegurarse de que la temperatura no se eleva sobre 35°C, y el residuo es ácido 4-(4-clorobencil) tiazol-2-ilacético, que funde con descomposición a 86 - 87,5°C.

5. EJEMPLO 42

23,5 partes de ácido alfa [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] propiónico se agitan con 300 partes de agua, y se añade gradualmente amoníaco acuoso 2N hasta que se obtiene una disolución casi completa.

10. El líquido se clarifica por filtración, y el filtrado se agita mientras se añade lentamente una solución de 8,2 partes de cloruro cálcico hexahidratado en 100 partes de agua. La sal cálcica del ácido alfa [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] propiónico precipita, y se recoge por filtración, se lava bien con agua, y se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío a temperatura ambiente. La sal es así obtenida como un dihidrato que se descompone a 168 - 170°C.

15.

EJEMPLO 43

20. 6,25 partes del ácido alfa [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] propiónico se agitan en una solución de 1,7 partes de bicarbonato sódico en 60 partes de agua. Cuando todo el sólido se ha disuelto, la solución se lava dos veces con 30 partes de éter.

25. La solución acuosa se agita con carbón decolorante, se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido residual se disuelve en 12 partes de metanol, se añade a la solución carbón decolorante, y se filtra la mezcla. Se añaden

30. 110 partes de éter anhidro al filtrado lentamente.



5. Se separan lentamente cristales de la sal sódica del ácido alfa- $\left[4-(4\text{-bromofenil)tiazol-2-il}\right]$ propiónico, y se recogen por filtración, y luego se secan. La sal sódica se descompone a 229,5 - 230,5 °C después de un oscurecimiento preliminar.

EJEMPLO 44

10. Se calienta bajo reflujo durante 2 horas una mezcla de 2 partes de ácido alfa- $\left[4-(4\text{-bromofenil)tiazol-2-il}\right]$ propiónico, 20 partes de metanol y 1 parte de ácido sulfúrico. Se enfría la solución y se añaden 75 partes de agua. La solución se extrae después dos veces con 40 partes de éter, y el extracto etéreo se lava con carbonato sódico acuoso diluido, y luego con agua. La solución en éter se deseca con sulfato sódico anhidro, y el éter se destila para dejar un aceite que se solidifica al enfriarse. La cristalización en metanol da alfa- $\left[4-(4\text{-bromofenil)tiazol-2-il}\right]$ propionato de metilo, p.f. 62 - 63°C.

15. EJEMPLO 45

20. 7 partes de bromuro de 4-bromofenacilo se añaden gradualmente a una solución caliente de 3,7 partes de alfa-tiocarbamoilpropionato de metilo en 20 partes de metanol y 2 partes de piridina. La mezcla se hierve bajo reflujo durante 1 hora, y el exceso de metanol se extrae entonces por destilación bajo presión reducida. El residuo se tritura con 40 partes de acetato de etilo, y se filtra la mezcla. El filtrado se evapora para dejar un aceite que se solidifica al enfriarse. El sólido se cristaliza

25.

30.



-600

en metanol, y se obtiene así alfa- [4-(4-bromofenil) tiazol-2-il] propionato de metilo, p.f. 62°C.

5. De una manera similar, pero utilizando bromuro de 4-clorofenacilo en lugar de bromuro de 4-bromofenacilo, se obtiene alfa [4-(4-clorofenil) tiazol-2-il] propionato de metilo, p.f. 40 - 42°C.

10. El alfa-tiocarbamoilpropionato de metilo utilizado en estas preparaciones se obtiene por la adición de sulfuro de hidrógeno a alfa-cianopropionato de metilo bajo condiciones similares a las descritas para la preparación de alfa-tiocarbamoilpropionato de etilo, en el Ejemplo 22. El éster metílico funde a 101 - 102°C.

EJEMPLO 46

15. Se añaden lentamente 18,8 partes de bromuro de 4-bromofenacilo a una solución de 11,8 partes de alfa-tiocarbamoilisobutirato de etilo en 45 partes de etanol que contiene 5,4 partes de piridina estando la totalidad a 50°C. La mezcla se hierve bajo reflujo durante 1 hora, y el etanol se extrae por destilación bajo presión reducida. El residuo se agita con 100 partes de acetato de etilo, y el precipitado de hidrobromato de piridina se elimina por filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el aceite residual se destila fraccionadamente a vacío, siendo recogida la fracción que tiene un p.e. 154 - 165°C/0,1 mm. El destilado se enfría para provocar la cristalización, y el sólido se cristaliza en etanol acuoso para dar alfa- [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] isobutirato de etilo, p.f. 53°C -

20.

25.

30.



54°C.

5. De una manera similar, pero utilizando alfa-tiocarbamoilpropionato de etilo en lugar de alfa-tiocarbamoilisobutirato de etilo, se obtiene alfa-[4-(4-bromofenil)thiazol-2-il] propionato de etilo, p.f. 150 - 154°C/0,1 mm.

EJEMPLO 47

10. Se añaden gradualmente 7 partes de bromuro de 4-clorofenacilo a una mezcla de 5,25 partes de alfa-tiocarbamoilisobutirato de etilo, 2,4 partes de piridina y 20 partes de etanol a 50°C. Se hierve la mezcla bajo reflujo durante 1 hora y el etanol se extrae por destilación bajo presión reducida. El residuo se tritura con 30 partes de acetato de etilo, y el hidrobromuro de piridina se elimina por filtración. El acetato de etilo se evapora bajo presión reducida y el residuo se hierve durante 1 hora con 40 partes de una solución 2N de hidróxido potásico en etanol. El etanol se extrae por destilación y se añaden 40 partes de agua. La solución se lava dos veces con éter, se añade carbón decolorante y se filtra la mezcla. El filtrado se lleva a pH 3 por la adición de ácido clorhídrico diluido a 10°C. El precipitado que resulta se recoge por filtración, se lava con agua, se seca en el filtro y luego se disuelve en hidróxido potásico acuoso diluido. Se decolora la solución con carbón y se filtra y luego se pone a pH 3 por la adición de ácido clorhídrico diluido a 10°C. El ácido alfa-[4-(4-clorofenil)thiazol-2-il] isobutírico se recoge por filtración, se lava con agua, y se

15.

20.

25.

30.



deseca a vacío sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente. El ácido se descompone a 89,5 - 90,5°C.

EJEMPLO 48

5. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 1 excepto que el bromuro de 4-bromofenacilo se sustituye por bromuro de 3-clorofenacilo. De una manera similar se obtiene 4-(3-clorofenil)tiazol-2-ilacetato de etilo, p.f. 78 - 78,5°C.

EJEMPLO 49

10. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 21 excepto que el bromuro de 4-fluorfenacilo se sustituye por bromuro de 3-clorofenacilo. De una manera similar se obtiene el ácido 4-(3-clorofenil)tiazol-2-ilacético, p.f. 102 - 103°C. (descomposición).

15.

EJEMPLO 50

20. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 22, excepto que el alfa-tiocarbamoilpropionato de etilo se sustituye por alfa-tiocarbamoilbutirato de etilo (p.f. 72°C, cristalizado en tetracloruro de carbono). De una manera similar se obtiene el ácido alfa- [4-(4-bromofenil) tiazol-2-il] butírico, p.f. 65 - 67°C (descomposición).

EJEMPLO 51

25. Se calientan bajo reflujo durante 2 horas 2 partes de 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacetamida con 20 partes de ácido clorhídrico 6N. Se enfría la mezcla, se alcaliniza con hidróxido amónico, y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido acético y se filtra la mezcla. El residuo sólido se lava
- 30.



con agua, se deseca y se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene el ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético, p.f. 156°C.

EJEMPLO 52

5. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 26, excepto que el ácido 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacético se sustituye por ácido alfa- [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] propiónico. De una manera similar se obtiene alfa- [4-(4-bromofenil)tiazol-2-il] propionato de beta-dietilaminoetilo como un líquido, que forma un dibromuro monohidrato sólido, que se descompone a 127 - 130°C.

EJEMPLO 53

15. Se añaden 8 partes de bromuro de fenacilo a una solución de 5,9 partes de tiocarbamoilacetato de etilo en 15 partes de etanol a 50°C. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 45 minutos, y luego se enfría y se diluye con 50 partes de éter. Se recoge el precipitado por filtración, se suspende en 20. 60 partes de hidróxido potásico acuoso 2N, y se extrae con éter. El extracto etéreo se deseca sobre sulfato sódico anhidro, y se añade luego cloruro de hidrógeno etanólico hasta que la precipitación sea completa. Se filtra la mezcla y se obtiene como residuo 25. sólido hidrocioruro de 4-feniltiazol-2-ilacetato de etilo, p.f. 98 - 101°C (descomposición).

EJEMPLO 54

30. Se añaden 12,3 partes de tiobenzamida a una mezcla de 28,2 partes de gamma-bromoacetoacetato de etilo y 45 partes de etil acetato, y la mezcla



16 Oct.

5. resultante se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. Se evapora el acetato de etilo bajo presión reducida, y el aceite residual se agita con éter y bicarbonato sódico acuoso diluido en cantidad suficiente para dar un medio alcalino. Se separa la capa etérea, y la capa acuosa se extrae tres veces con 40 partes de éter. La solución etérea y los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra la mezcla y se deja evaporar hasta sequedad. El aceite rojo residual se disuelve en n-butanol, y se añade una solución de cloruro de hidrógeno en éter. Se filtra la mezcla y el residuo sólido se disuelve en n-butanol caliente. Se añade éter a la solución hasta que la precipitación sea completa. Se filtra la mezcla y se obtiene, como residuo sólido, hidrocioruro de 2-feniltiazol-4-ilacetato de etilo, p.f. 143 -145°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 55

20. Una mezcla de 100 partes de ácido 4-(4-bromofenil) tiazol-2-ilacético y 300 partes de almidón de maíz se granula con una cantidad suficiente de pasta de almidón al 10 % en volumen. Los granulos se pasan a través de un tamiz del nº 20 y se secan a temperatura que no exceda de 50°C. Los gránulos secos se mezclan con cuatro partes de estearato magnésico y se comprimen en tabletas que pueden contener de 50 a 250 mg de ingrediente activo. Así se obtienen tabletas adecuadas para uso oral para fines terapéuticos. En lugar de las 100 partes de ácido 4-(4-bromofenil) tiazol-2-ilacético pueden utilizarse
- 25.
- 30.



100 partes de ácido 2-feniltiazol-4-ilacético, y de una manera similar se obtienen tabletas apropiadas para administración oral para usos terapéuticos.

EJEMPLO 56

5. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 55 excepto que el ácido 4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilacético se sustituye por ácido 4-feniltiazol-2-ilacético o hidrocloruro de 4-feniltiazol-2-ilacetato de metilo. Así se obtienen tabletas adecuadas para uso oral para propósitos terapéuticos.

EJEMPLO 57

15. Se mezclan 50 partes de ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético reducido a polvo impalpable con 130 partes de lactosa y 35 partes de una solución de gelatina al 10 % en volumen, y se granula la mezcla. Se mezclan con los gránulos 24,5 partes de almidón de maíz y se añaden dos partes de estearato magnésico. Se comprime la mezcla en tabletas que contienen 50 mg de ingrediente activo. Así se obtienen tabletas que son adecuadas para administración oral para usos terapéuticos.

EJEMPLO 58

25. Se añaden 5 partes de ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilacético a una mezcla agitada de 9 partes de parafina líquida y 86 partes de parafina blanca suave calentada a 65°C. Se continúa la agitación hasta que la mezcla esté fría, y así se obtiene un ungüento adecuado para aplicación tópica para usos terapéuticos.



EJEMPLO 59

5. A una mezcla agitada de 20 partes de áci
do esteárico, 15 partes de aceite de cacahüeta, 5
partes de parafina líquida y 0,5 partes de alcohol
cetoestearílico calentado a 65°C se añade una solu-
ción a 60°C preparada con 5 partes de ácido 2-(4-
clorofenil)tiazol-4-ilacético, 0,75 partes de trieta-
nolamina y 53,75 partes de agua, continuando la agi-
tación después de la mezcla mientras se deja que la
10. temperatura caiga a 40°C. Se homogeniza la mezcla
pasándola a través de molino coloidal y se obtiene
una crema apropiada para aplicación tópica para usos
terapéuticos.

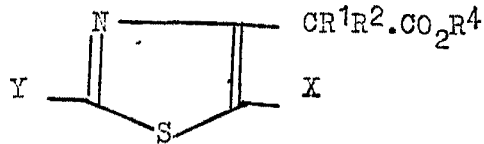
N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza
del invento así como la manera de realizarlo en la
práctica, debe hacerse constar que las disposiciones
anteriormente indicadas son susceptibles de modifica-
ciones de detalle en cuanto no alteren su principio
20. fundamental. También se hace constar que el invento
se refiere a una Solicitud de Patente presentada en
Inglaterra con fechas 7 de octubre de 1.965, nº
42635/65; 21 de abril de 1.966, nº 17496/66; 16 de
junio de 1.966, nº 26862/66 y que fue completada el
25. 9 de septiembre de 1.966, acogíendose, por lo tanto,
a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
cionales en vigor y siendo lo que constituye la esen-
cia del referido invento y por lo que se solicita
Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDI
30. MIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DEL TIAZOL";

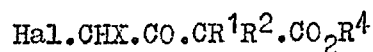


caracterizándose por lo siguiente.

1ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol, de fórmula general



5. en la que X representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo e Y representa un radical fenil o aralquilo que lleva uno ó más sustituyentes halógenos en el anillo arílico, o Y representa un radical fenil o aralquilo que lleva un sustituyente nitro o trifluormetilo en la posición para del anillo arílico, o Z representa un grupo de la fórmula -CR¹R²R³, en el que R¹ y R² que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o radicales alquílicos, y R³ representa un radical de fórmula -CN, -CO₂R⁴ o -CONHR⁵, caracterizado porque R⁴ representa un radical alquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo o arilo, y R⁵ representa hidrógeno o un radical hidroxil, amino, dialquilaminoalquilo, alcoxi carbonilalquilo o carboxialquilo, caracterizado por que comprende la reacción de un compuesto de fórmula Y.CS.NH₂ en la que Y tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general:



en la que X, R¹, R² y R⁴ tienen los significados anteriormente indicados siempre que R⁴ no puede repre-

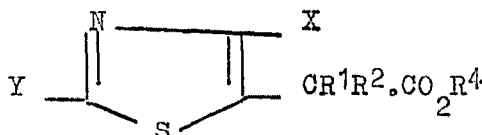


sentar el hidrógeno, y Hal representa un átomo halógeno.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo.

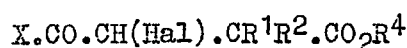
5.

3ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol, de fórmula general:



en la que X, Y, R¹, R² y R⁴ tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, caracterizado porque reaccionan un compuesto de fórmula Y.CS.NH₂, en la que Y tiene el significado expresado en la reivindicación 1ª, con un compuesto de fórmula:

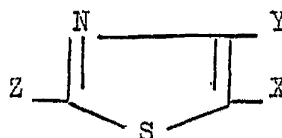
10.



en la que X, R¹, R² y R⁴ tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y Hal tiene el significado expresado en la reivindicación 1ª.

15.

4ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula:

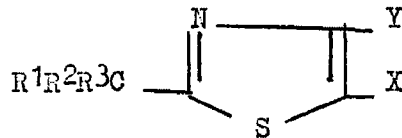


en la que X, Y y Z tienen los significados expresados



5. en la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula $Z.CO.NH_2$, en la que Z tiene el significado expresado en la reivindicación 1ª, con un compuesto de fórmula $Hal.CHX.CO.Y$, en la que X, Y y Hal tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª.

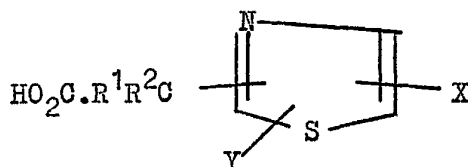
5ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula:



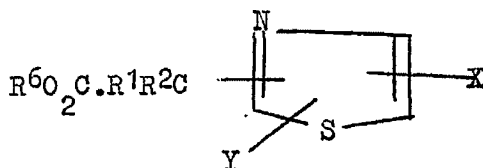
10. en la que X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^3 representa un radical ciano o carbamilo, o un radical alcóxicarbonilo, aralcóxicarbonilo, o arloxicarbonilo, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula $R^1R^2R^3C.CN$, en la que R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^3 tiene el significado expresado más arriba, con un compuesto de fórmula $HS.CHX.CO.Y$, en la que X e Y tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª.

20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, dietilamina.

25. 7ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula :



5. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CO_2H$ está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende la hidrólisis de un derivado tiazólico de fórmula:



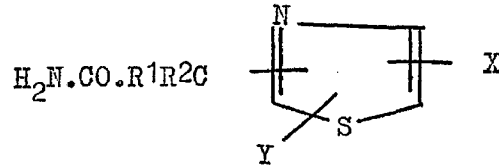
10. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CO_2R^6$ está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª y R^6 representa un radical alquilo, aralquilo o arilo.

15. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque R^6 representa un radical alquilo de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo, etilo o n-butilo, o un radical fenilalquilo de no más de 9 átomos de carbono o el radical fenilo.

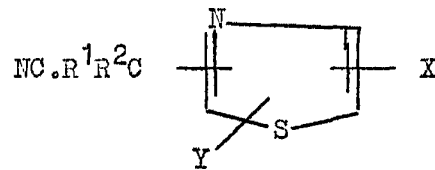
9ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 7ª u 8ª, caracterizado porque el agente hidrolítico es una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino.



10^a.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula:



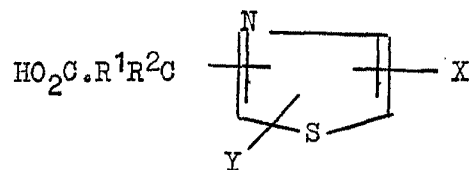
5. en la que Y o el grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2.\text{CO}_2\text{NH}$ está en posición 2 del núcleo tiazólico y X, Y, R¹ y R² tienen los significados expresados en la reivindicación 1^a, caracterizado porque comprende la hidrólisis de un derivado del tiazol de fórmula:



10. en la que Y o el grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2.\text{CN}$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R¹ y R² tienen los significados expresados en la reivindicación 1^a.

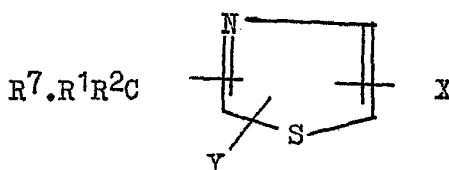
11^a.- Procedimiento según la reivindicación 10^a, caracterizado porque el agente hidrolítico es un ácido, tal como un ácido inorgánico.

15. 12^a.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula:





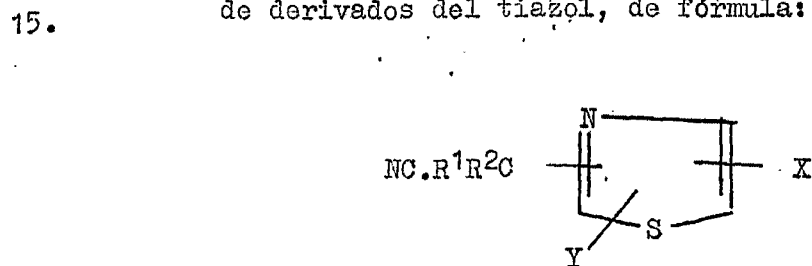
5. en la que Y o el grupo $CR^1R^2.CO_2H$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende la hidrólisis de un derivado tiazólico de fórmula:



10. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.R^7$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^7 representa el radical ciano o carbamilo.

- 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado porque el agente hidrolítico es una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, o un ácido, tal como un ácido inorgánico.

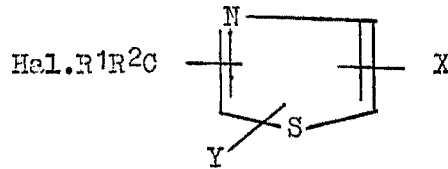
- 14ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol, de fórmula:



en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CN$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende la reacción de un cianuro



de un metal con un compuesto de fórmula:



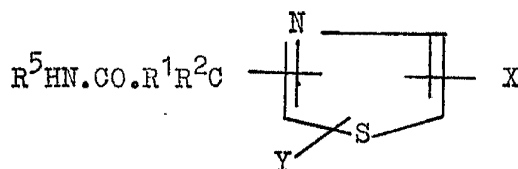
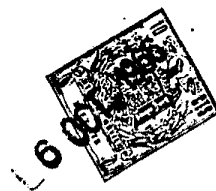
5. en la que Y o el grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2.\text{Hal}$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y Hal tiene el significado expresado en la reivindicación 1ª.

10. 15ª.- Procedimiento según la reivindicación 14ª, caracterizado porque el cianuro de un metal es cianuro sódico, cianuro potásico o cianuro cuproso.

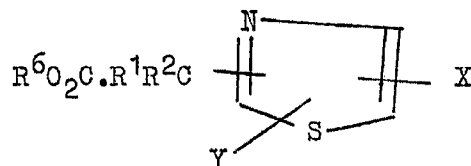
15. 16ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol, según la reivindicación 1ª, en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo y R^2 representa un radical alquilo, caracterizado porque comprende la alquilación del compuesto correspondiente en el que R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

20. 17ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª, caracterizado porque un derivado de metal alcalino del derivado adecuado del tiazol se hace reaccionar con un haluro alquílico.

18ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula general:

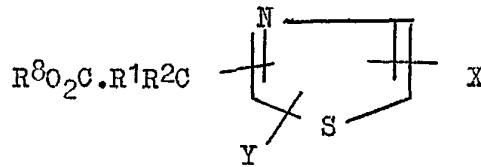


5. en la que Y o el grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2.\text{CONHR}^5$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^5 representa un radical hidroxilo o amino o un radical dialquilaminoalquilo, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula:

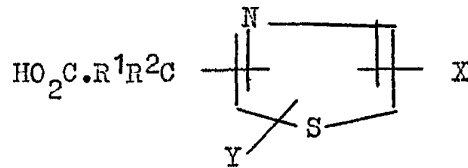


10. en la que Y o el grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2.\text{CO}_2\text{R}^6$ está en la posición 2 del grupo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^6 representa un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono, o un radical fenilo o bencilo, con un compuesto de fórmula R^5NH_2 , en la cual R^5 tiene el significado arriba indicado.

15. 19ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula general:



5. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CO_2R^8$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^8 representa un radical alquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo o arilo, caracterizado porque comprende la esterificación de un derivado tiazólico de fórmula:



10. en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CO_2H$ está en posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, con un compuesto hidroxilado de fórmula R^8OH en la que R^8 tiene el significado antedicho.

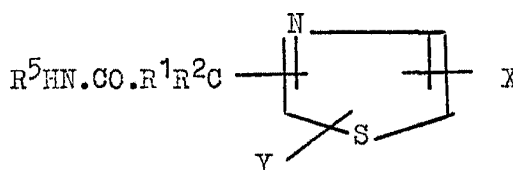
15. 20ª.- Procedimiento según la reivindicación 19ª, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de un ácido inorgánico o dicitclohexilcarbodiimida.

21ª.- Procedimiento según la reivindicación 20ª, caracterizado porque R^8 representa un radical hidroxialquilo y porque el reactivo de la fórmula



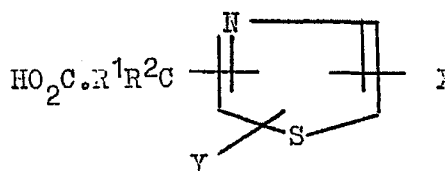
R⁸OH se sustituye por el carbonato correspondiente.

22ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula general:



5.

en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CONHR^5$ está en la posición 2 del núcleo tiazólico, y X, Y, R¹ y R² tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R⁵ representa un radical alcóxicarbonilalquilo o dialquilaminoalquilo, caracterizados porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula:

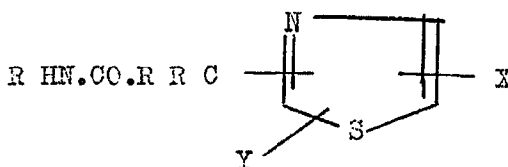


10.

en la que Y o el grupo $-CR^1R^2.CO_2H$ está en la posición 2 del grupo tiazólico, y X, Y, R¹ y R² tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, con una amina de fórmula R⁵.NH₂, en la que R⁵ tiene el significado antedicho, en presencia de diciclohexil carbodiimida.

15.

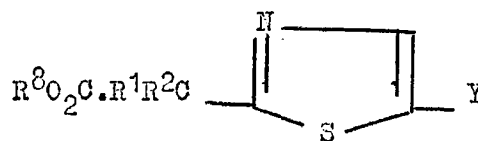
23ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula general:



5. en la que Y o el grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2.\text{CONHR}^5$ está en la posición 2 del grupo tiazólico, y X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^5 representa un radical carboxialquilo, caracterizado porque comprende la hidrólisis del compuesto correspondiente en el que R^5 representa un radical alcoxicarbonilalquilo.

10. 24ª.- Procedimiento según la reivindicación 23ª, caracterizado porque el agente hidrolítico es una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino.

25ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol, de fórmula general:

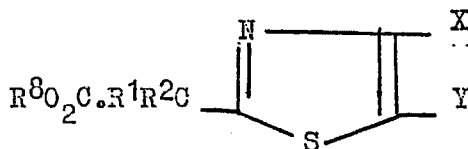


15. en la que Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^8 tiene el significado expresado en la reivindicación 19ª, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula Y.CHHal.CHO , en la que Y y Hal tienen el significado expresado en la reivindicación 1ª, con un



compuesto de fórmula $R^8O_2C.CR^1R^2.CSNH_2$, en la que R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª y R^8 tiene el significado expresado en la reivindicación 19ª.

5. 26ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol de fórmula



10. en la que X, Y, R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª, y R^8 tiene el significado expresado en la reivindicación 19ª, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula $R^8O_2C.CR^1R^2.CSNH_2$, en la que R^1 y R^2 tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª y R^8 tiene el significado expresado en la reivindicación 19ª, con un compuesto de fórmula $Y.CHHal.COX$, en la que X, Hal e Y tienen los significados expresados en la reivindicación 1ª.

20. 27ª.- "Procedimiento para la fabricación de derivados del tiazol", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria,

Esta Memoria consta de setenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid. 6 OCT. 1966

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,