



347319

Case H-39/40/49/50/51-

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
COMPUESTOS AROMATICOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma  
estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, resi-  
dente en 685, Third Avenue, New York 17, (EE.UU.).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos aromá-  
ticos y heterocíclicos, a procedimientos para prepararlos y  
a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Un medicamento bien conocido de actividad antiinfla-  
matoria es la fenilbutazona, aunque tiene desventajas, por  
ejemplo actividad ulcerogénica. Otro medicamento que se usa  
para tratar la inflamación es la aspirina, aunque se requie-  
ren dosis altas y además es muy ulcerogénica.

En nuestra búsqueda de compuestos que posean acti-  
vidad antiinflamatoria, hemos descubierto un nuevo grupo de

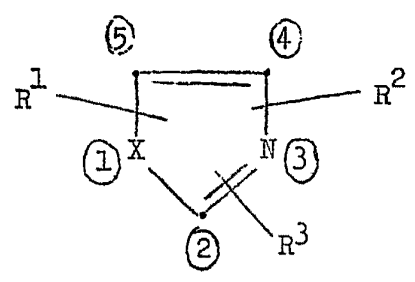
**POOR  
QUALITY**



compuestos heterocíclicos aromáticos trisubstituidos.

Este invento proporciona nuevos compuestos de la fórmula general

5.



10.

y sus sales de adición de ácido,

donde X es oxígeno o azufre; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan cada uno un radical fenílico insubstituido, un radical fenílico substituido por uno o más radicales de halógeno, de alquilo inferior, de alcoxilo inferior, de nitro, de amino, de amino substituido, de halo-alquilo inferior, de mercapto, de alquiltio o de alquilsulfonilo, o un radical naftílico o heteroarílico insubstituido; y R<sup>3</sup> es un radical de ácido alifático con cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 6

15.

y preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena, o un derivado de él, entendiéndose que uno de los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se halla en cada una de las posiciones 2, 4 y 5. La expresión "uno de los radicales

20.

La expresión "uno de los radicales

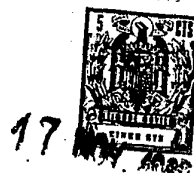


= 3 =

5.  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se halla en cada una de las posiciones 2, 4, y 5" significa, en la forma como aquí se usa, que uno de dichos radicales se halla en la posición 2 de la fórmula I, otro de dichos radicales se halla en la posición 4 y el tercero se halla en la posición 5. La expresión "inferior/" significa, en la forma como aquí se usa, que el radical contenga de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

10. Los compuestos de la fórmula general anterior manifiestan actividad farmacológica, por ejemplo actividad antiinflamatoria, generalmente con poca o prácticamente ninguna actividad ulcrogónica, según demuestran los ensayos sobre los animales de laboratorio, y/o actividad antibacteriana, o bien son intermediarios en la preparación de otros compuestos heterocíclicos aromáticos sustituidos. Ejemplos de ensayos que puede indicar que un compuesto tiene actividad antiinflamatoria son los que han descrito Winter y col. en Proc. Soc. Biol. Med. 111, 544 (1962); Buttle y col. en Nature 179, 629 (1957); Konzet y Rossler en Arch. Path. Pharm. 195, 71 (1940) y Newbould en Brit. Jour. Pharm. Chemoth. 21, 127-137 (1963).

25. Ejemplos de radicales  $R^1$  y  $R^2$  son fenilo insustituido, o fenilo sustituido por flúor, cloro o bromo, por metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, por metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo, por nitro, por



amino (particularmente, dialquilamino tal como dimetilamino), por trifluorometilo, por mercapto, por metiltio, por metil-sulfonilo, por metoxilo y halógeno o por radicales de metilo y halógeno (aunque por lo general solo está presente de ordinario un substituyente a lo sumo en cada anillo fenílico); 1- y 2-naftilo, 2- y 3-furilo, 2- o 3-tienilo y 2-, 3- y 4-piridilo.

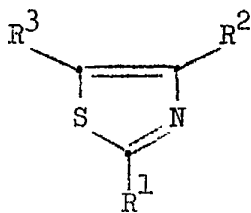
Los compuestos de la fórmula general (I) anterior pueden prepararse por métodos conocidos en la especialidad para la síntesis de tales anillos heterocíclicos aromáticos, En consecuencia, este invento proporciona también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) que comprende ciclizar uno o más reactivos apropiadamente substituidos por radicales  $R^1$ -,  $R^2$ - y  $R^4$ - (donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que  $R^4$  tiene el mismo significado que  $R^3$ - o es un radical convertible en él) y, si es preciso, convertir el radical  $R^4$  en el radical  $R^3$ .

Por ejemplo,  $R^3$  puede ser un ácido (por ejemplo, ácido acético, ácido n-propiónico, ácido iso-propiónico, ácido n-butírico, ácido iso-butírico o un ácido insaturado otilénicamente, tal como el ácido acrílico) o una sal, un éster, una amida, una tioamida o un derivado de ácido hidroxámico respectivo. Por otra parte, mientras que  $R^4$  es por lo general un ácido o un éster de éste,  $R^4$  puede ser también,



por ejemplo, un radical cianoalquílico, hidroxialquílico o haloalquílico u otro radical convertible directa o indirectamente en un radical ácido, y después que se ha formado el anillo heterocíclico, el radical  $R^4$  puede ser convertido en el ácido o en un derivado respectivo deseado, ya sea directamente, ya sea después de pasar por el ácido. Con frecuencia es posible, por ejemplo, convertir un haloalquilo (por ejemplo, el derivado clorometílico) en el ácido por reacción con un cianuro de metal alcalino (por ejemplo, cianuro sódico o potásico) o por reacción con un derivado alcalinometálico de un diéster, por ejemplo tal como se explica más adelante. Del mismo modo,  $R^4$  puede ser un radical  $-CO_2H$ , el cual puede ser convertido en  $R^3$  por una reacción de Arndt-Eistert.

Un grupo preferido de los compuestos proporcionados por este invento es el de aquellos en los que X es azufre,  $R^1$  se halla en la posición 2,  $R^2$  se halla en la posición 4 y  $R^3$  se halla en la posición 5 y representa un radical de ácido alifático saturado, que contiene de 2 a 6, y preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono. Este grupo incluye tiazoles de la fórmula general



(II)

25.

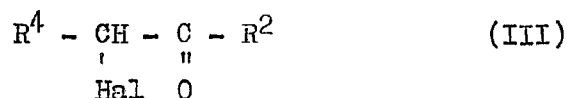


17 NOV. 1987

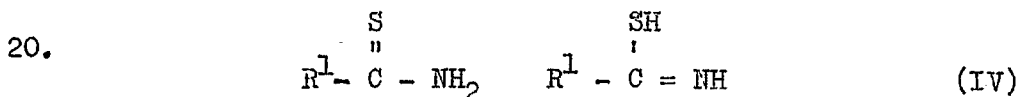
= 6 =

- donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan cada uno un radical fenílico insustituido, halofenílico, alquilo inferior-fenílico, alcoxilo inferior-fenílico, trihalometilfenílico, naftílico, tionílico o furílico;
5. mientras que  $R^3$  es un radical de ácido alifático saturado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un derivado respectivo. De preferencia,  $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre fenilo, cloro- y bromo-fenilo, metilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, 1-naftilo, 2-  
10. o 3-tienilo y 2- o 3-furilo, mientras que  $R^3$  es ácido acético, ácido n-propiónico o ácido iso-propiónico o una sal de éster de amida respectiva.

- Los compuestos de la fórmula general II se preparan preferentemente por reacción de una alfa-halocetona de  
15. la fórmula general



con una tioamida de la fórmula general



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que Hal es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo),



y, si es preciso, conversión del tiazol obtenido en otro tiazol de la fórmula general II.

- Hemos descubierto que es muy conveniente hacer reaccionar un ácido de la fórmula general III (es decir,
5. en el que  $R^4$  contiene un grupo  $-COOH$  y es, de preferencia, un ácido acético o n-propiónico), en el que Hal es un átomo de bromo, con la tioamida apropiada. La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente, a la temperatura ambiente o superior, por ejemplo hasta el punto de ebullición del
  10. disolvente. Cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de una base y en presencia de un alcohol (por ejemplo, etanol), el producto obtenido es generalmente el éster, el cual puede ser hidrolizado para convertirlo en el ácido, si se desea. Por otra parte, si se usa otro disolvente, o si se usa como disol-
  15. vente un alcohol (de preferencia, isopropanol) en presencia de una base (por ejemplo, un carbonato de metal alcalino), el grupo ácido  $R^3$  se obtiene generalmente de modo directo, con lo que se evita la necesidad de tener que efectuar una hidrólisis si se desea el ácido. En todo caso, es preferible añadir
  20. una base (por ejemplo, solución acuosa de carbonato sódico) a la mezcla reaccional una vez terminada la reacción, para contribuir a separar el producto deseado.

Las alfa-halocetonas de la fórmula general III pueden prepararse de manera conocida; por ejemplo, halogenan-

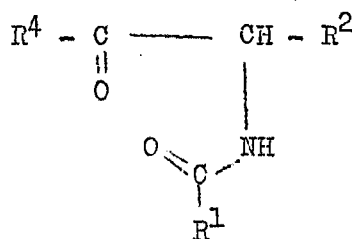
25. do (verbigracia, bromando) los productos de reacciones de



Friedel-Crafts entre hidrocarburos aromáticos (o heteroaromáticos), optativamente substituidos, y anhídridos apropiados (por ejemplo, anhídrido succínico, glutárico o metil-succínico). Se ha preferido el éter como disolvente para la

5. halogenación. Las tioamidas de la fórmula general IV pueden prepararse generalmente por el método de Fairful y col. (Journal of the Chemical Society 1952, 742), a partir de los correspondientes nitrilos.

10. En alternativa, puede usarse pentasulfuro de fósforo para ciclizar un compuesto alfa-acilamino-carbonílico de la fórmula general

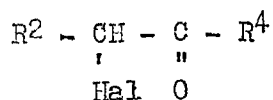


15.

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

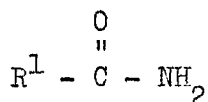
20. y, si es preciso, el radical  $R^4$  puede ser convertido luego en un radical  $R^3$ . La reacción de ciclización puede efectuarse generalmente a la temperatura ambiente o a temperatura superior, por ejemplo a temperaturas desde 15°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Los compuestos de la fórmula general V pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula



VI

- (que puede formarse por reacción de un ácido aril-acético, en forma de un éster, con un éster acético, en presencia de una base, y halogenación del producto) con una amida de la fórmula general



VII

10. donde  $R^1$ ,  $R^2$ , Hal y  $R^4$  tienen el significado que se les ha atribuido antes, en forma de una sal sódica.

15. Cuando  $R^4$  es un radical  $-COOH$ , un derivado de éste o un radical halometílico en la fórmula III, el producto que se obtiene al principio es un tiazol de la fórmula general I pero en el que  $R^3$  está reemplazado por el radical  $R^4$ . En tales casos, el radical  $R^4$  tiene que ser convertido luego en un radical  $R^3$ , para formar un compuesto de la fórmula general (I), por medio de una reacción de homologación. Por ejemplo, si  $R^4$  es un radical carboxílico, la homologación puede efectuarse por medio de una reacción de Arndt-Eistert, formando el haluro de ácido correspondiente, haciendo reaccionar éste con diazometano y tratando con agua y un catalizador (por ejemplo, plata coloidal) la diazocetona formada. Del mismo modo, cuando  $R^4$  es un radical halometílico, la
- 20.



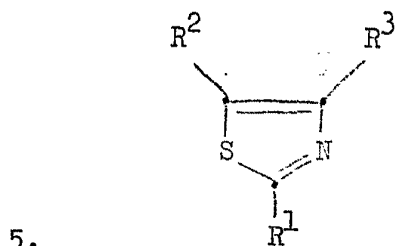
reacción con un cianuro (por ejemplo, cianuro potásico) da el nitrilo, que puede ser hidrolizado.

- Después de preparar un diazol de la fórmula general II, el radical  $R^3$  puede ser convertido, si se quiere, en otro radical  $R^3$ , de manera conocida. Por ejemplo, si  $R^3$  es un radical de éster, nitrilo o amida de ácido alifático, puede obtenerse de él el ácido, si se desea, por hidrólisis. El éster puede obtenerse del ácido por reacción con un alcohol, y el derivado de ácido hidroxámico puede obtenerse de un éster por reacción con hidroxilamina. Puede obtenerse un éster aciloximetílico haciendo reaccionar el ácido, o una sal de éste (por ejemplo, una sal alcalinometálica o amónica), con un haluro de aciloximetilo, tal como un haluro de acetoximetilo. La amida puede obtenerse del nitrilo por hidrólisis; del ácido o de un derivado funcional de éste, por reacción con amoníaco; o de la sal amónica, por calentamiento.

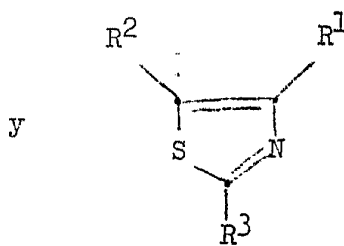
Las tioamidas pueden prepararse a partir de los nitrilos por reacción con sulfuro de hidrógeno.

- Otro grupo de compuestos de la fórmula general (I) en los que X es un átomo de azufre son los tiazoles de las fórmulas generales

= 11 =



VIII(a)

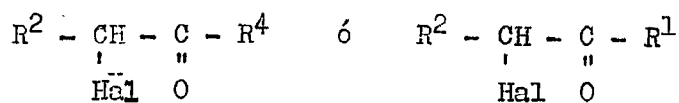


VIII(b)

10. donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes o representan cada uno un radical de fenilo insustituido, de halofenilo, de alquilo inferior-fenilo, de alcoxilo inferior-fenilo, de nitrofenilo, de trihalometil-fenilo, de naftilo, de tienilo o de furilo; mientras que  $R^3$  tiene el significado que se le ha atribuido al tratar de la fórmula I. Radicales preferidos son los que se prefieren también para los
15. tiazoles de la fórmula general (II).

20. Los tiazoles de la fórmula general VIII pueden prepararse siguiendo los métodos conocidos en la especialidad para formar tiazoles, y de preferencia de manera análoga a la que se ha descrito antes para los compuestos de la fórmula general II.

Así, una alfa-halocetona de la fórmula general



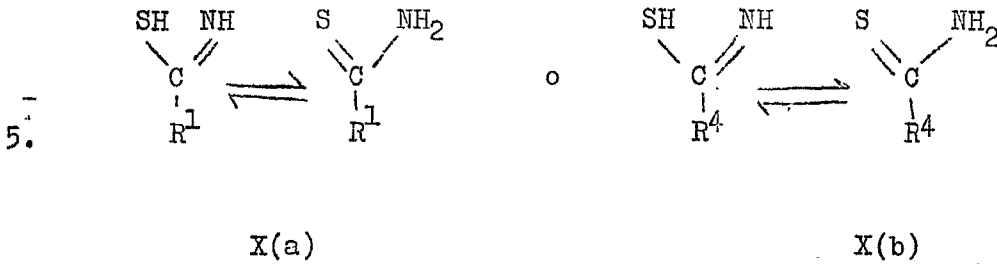
IXa

IXb

25.



puede hacerse reaccionar con una tioamida de la fórmula general



10. respectivamente (donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado que se les ha atribuido antes) y, si es preciso, pueden convertirse el radical  $R^4$  en el radical  $R^3$ .

15. Las halocetonas de la fórmula general IX(a) o IX(b) pueden prepararse halogenando el correspondiente éster cetónico o la correspondiente deoxibenzoina. Las tioamidas de la fórmula general X(a) y X(b) son compuestos conocidos o pueden prepararse de manera análoga a la utilizada para la preparación de los compuestos conocidos.

20. Un compuesto de la fórmula general VIII(e) se prepara de preferencia por el procedimiento anterior utilizando una alfa-halocetona en la que  $R^4$  es un radical de éster (por ejemplo, un radical de éster acético o propiónico), mientras que un compuesto de la fórmula general VIII(b) se prepara de preferencia por el procedimiento anterior utilizando una tioamida en la que  $R^4$  es un radical de éster (por ejemplo,

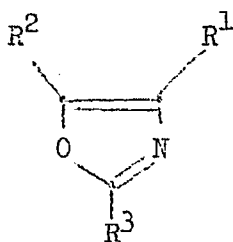


el éster etílico). Si  $R^4$ , en la fórmula Xb, es un radical benziloxi-metílico, el tiazol formado puede ser convertido en un radical hidroximetílico y de éste, ya sea en un radical halometílico, que puede hacerse reaccionar con un éster maló-

5. nico e hidrolizarse, ya sea en un radical formílico, que a su vez puede convertirse en un radical acrílico / <sup>por</sup> medio de una reacción de Knoevenagel. Todas estas etapas finales son ya de si conocidas.

10. Otra serie de compuestos de la fórmula general I es la de los compuestos en los que X es un átomo de oxígeno, y un grupo preferido de éstos son los oxazoles de la fórmula general

15.



XI

20.

donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan cada uno un radical de fenilo insustituido, de halo-fenilo, de alquilo inferior-fenilo, de alcoxilo inferior-fenilo, de trifluorometil-fenilo, de naftilo, de tienilo o de furilo; mientras que  $R^3$  tiene el significado que se le ha atribuido al tratar de la fórmula I. De preferencia,  $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre fenilo, cloro- y

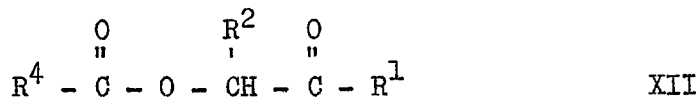


bromo-fenilo, metilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, 1-naftilo, 2- o 3-tienilo y 2- o 3-furilo; y R<sup>3</sup> es un radical de ácido n-propiónico o n-butírico, o una sal, un éster o una amida del mismo.

- 5. Los compuestos de la fórmula general anterior pueden prepararse por métodos generales conocidos, aptos para formar un anillo oxazólico apropiadamente substituido. Los métodos de esta índole son bien conocidos; véase, por ejemplo, "Heterocyclic Compounds", volumen 5, por Robert E. Elderfield, 1957, editado por Wiley & Sons, páginas 302 a 323.

Un método general conveniente para preparar los oxazoles de la fórmula general XI se basa en la síntesis oxazólica de Davidson y comprende la reacción de un éster cetónico de la fórmula general

15.



(donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado que se ha expuesto en la fórmula XI) con amoníaco o una sal de éste, o con urea, y la conversión, si es preciso, de R<sup>4</sup> en R<sup>3</sup>. La reacción puede efectuarse con uso o sin uso de disolvente. Si se usa un disolvente, conviene calentar en solución desde temperatura elevada hasta el punto de ebullición del disolvente; por ejemplo, en reflujo. Como alternativa, los reactivos pueden calentarse en tubo cerrado. El uso de la

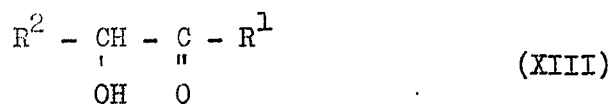
25.



= 15 =

urea se prefiere en general al uso de una sal amónica (por ejemplo, acetato amónico) en ácido acético, glacial, por cuanto el producto es más fácil de elaborar.

5. Los ésteres cetónicos de la fórmula general XII, que no se han descrito en el ramo, pueden prepararse esterificando una alfa-hidroxi-cetona de la fórmula general



10. o un compuesto correspondiente en el que OH éste reemplazado por halógeno (por ejemplo, bromo), con un agente de esterificación capaz de convertir el grupo alfa-hidroxílico o alfa-halógeno en un grupo alfa-O-CO-R<sup>4</sup> o en un grupo convertible a su vez en grupo alfa-OCO-R<sup>4</sup>. Por ejemplo, la esterificación puede realizarse sobre el grupo OH con un
15. anhídrido, ácido, haluro de ácido u otro agente de esterificación apropiados, o bien puede hacerse reaccionar el grupo halo con la sal monocalcinometálica del ácido. Es muy conveniente utilizar el anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido succínico o glutárico), o los correspondientes cloruros
20. de ácido, para acilar el grupo hidroxílico. La esterificación puede llevarse a cabo por calentamiento conjunto de los reactivos a temperatura elevada, ya sea en solución, ya sea en tubo cerrado. Son aptas por lo general las temperaturas hasta 180°C, por ejemplo de 100 a 140°C. Cuando se usa un

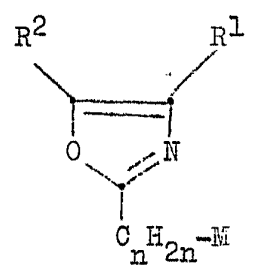
17 NOV 1957

disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un hidrocarburo), la esterificación puede efectuarse en reflujo.

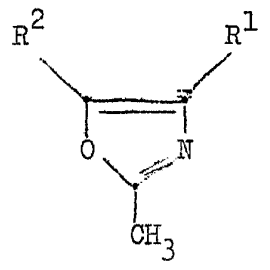
Un método de preparación menos preferido para formar los compuestos de la fórmula general XI en los que R<sup>3</sup> es un ácido alifático saturado consiste en formar, de manera conocida, un ozaxol de la fórmula general

5.

10.



XIV(a)



XIV(b)

15.

20.

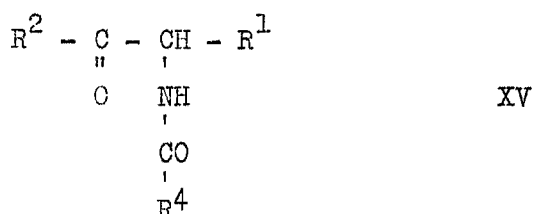
(donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado que se les ha atribuido antes; n es un número entero por valor de 1 a 5; y M es un átomo de metal alcalino) y en convertir el sustituyente 2 en el ácido desoado, por ejemplo mediante reacción del compuesto de la fórmula (a) con un éster de ácido haloalifático, seguida de hidrólisis; o en halogenar un compuesto de la fórmula (b) y proceder a la reacción con un nitrilo o un éster malónico y a la hidrólisis subsiguiente. En alternativa, el compuesto de la fórmula general XIV(b) puede ser convertido en el aldehído por una reacción de Sommelet, seguida por



una reacción de Knoevenagel con un ácido malónico, para formar el derivado acrílico, que puede ser reducido al derivado propiónico.

5. También puede usarse, si es preciso, para la preparación de los nuevos oxazoles de la fórmula general XI, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado que se ha expuesto en esta fórmula, los siguientes otros métodos de preparación, menos preferidos, que se conocen para preparar oxazoles.

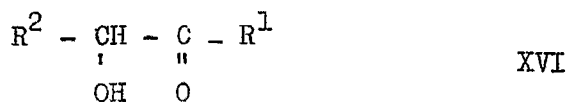
10. A) Siguiendo la síntesis de Robinson-Gabriel, puede ciclizarse una alfa-acilaminocetona de la fórmula general



15. por ejemplo mediante un agente ciclizante tal como el ácido sulfúrico, el pentacloruro de fósforo, el cloruro de fosfónico o el pentóxido de fósforo.

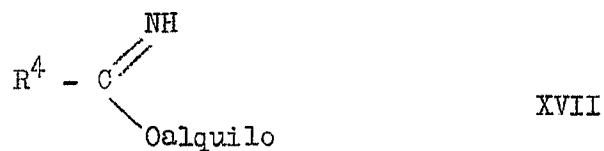
20. El material de partida de la fórmula general XV puede prepararse a partir de una aminodeoxibenzoina y un cloruro de ácido apropiado, o a partir de una halodeoxibenzoina y la sal sódica de una amida.

B) Siguiendo la síntesis de Japp, puede hacerse reaccionar una hidroxicetona de la fórmula

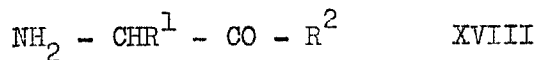


con un nitrilo apropiado de fórmula  $R^4CN$ .

5. C) Puede hacerse reaccionar un éter imínico de la fórmula general

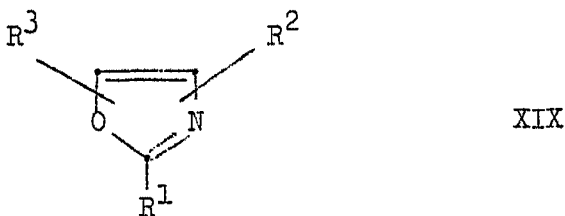


10. con una alfa-aminocetona, o una sal de ésta, de la fórmula general



por ejemplo en ácido acético caliente. El material de partida de la fórmula general XVIII puede prepararse formando el iminoéster del benzoiloximetil-nitrilo.

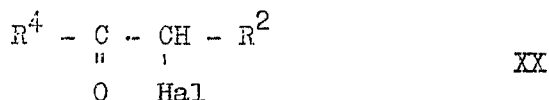
15. Otro grupo de compuestos en la serie oxazólica de la fórmula general I lo constituyen los de la fórmula general



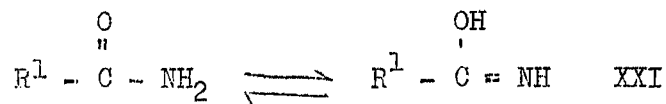


5. donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan cada uno un radical de fenilo insustituido, de halo-fenilo, de alquilo inferior-fenilo, de alcoxilo inferior-fenilo, de nitrofenilo, de halo-alquilo inferior-fenilo, de naftilo, de tienilo o de furilo; mientras que R<sup>3</sup> e "inferior" tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la fórmula I. Radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> preferidos son los que se han expuesto al tratar de la fórmula II.

10. Los oxazoles de la fórmula general XIX se preparan preferentemente por reacción de una cetona de la fórmula general



15. con una amida de la fórmula general



20. (donde R<sup>4</sup> es un radical convertible en R<sup>3</sup>; Hal es un átomo de halógeno; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado que se les ha atribuido en la fórmula XIX) o una sal de dicha amida y, si es preciso, conversión del radical R<sup>4</sup> es R<sup>3</sup>.

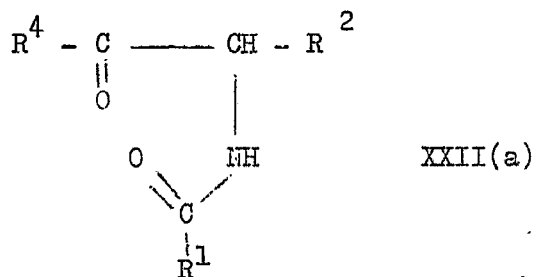
De preferencia, R<sup>4</sup> es un éster (por ejemplo, éster



etílico de ácido acético) en esta reacción.

Para obtener R<sup>4</sup> en la posición 5, se convierte primeramente la amida de la fórmula general XXI en la sal de metal alcalino y luego se hace reaccionar esta sal con un compuesto de la fórmula general XX, de preferencia por calentamiento en solución en un disolvente. Si se tiene cuidado, con frecuencia es posible aislar el intermediario de la fórmula general

10.



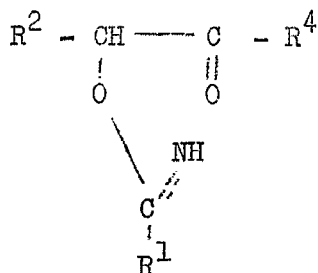
15. y cerrar el anillo de éste con un agente ciclizante, como el ácido sulfúrico, el pentacloruro de fósforo, el cloruro de fosfonilo o el pentóxido de fósforo.

20. Para R<sup>4</sup> en la posición 4, puede calentarse la amida de la fórmula general XXI directamente con el compuesto de la fórmula general XX. Si el calentamiento se efectúa en presencia de un aceptor de ácidos, por ejemplo un carbonato de metal alcalinotérreo, como el carbonato cálcico, se forma el compuesto de la fórmula general XIX junto con un intermediario, que se cree es un compuesto de la fórmula general



= 21 =

17 NOV 1947



XXII(b)

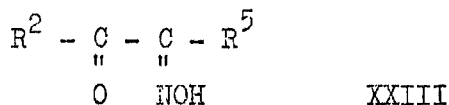
5.

El producto bruto puede tratarse con un ácido (por ejemplo, el ácido sulfúrico) para ciclizar este intermediario.

Otro método de preparación consiste en hidrolizar los correspondientes nitrilos (que pueden haberse preparado o no por el procedimiento anterior), si se quiere en presencia de un alcohol.

Un método muy conveniente para efectuar esto, de acuerdo con el procedimiento del invento, consiste en ciclizar un compuesto de la fórmula general

15.



(donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado que se les ha atribuido antes, mientras que  $R^5$  es un radical alquílico, como un radical metílico, o un radical hidroxialquílico) con un compuesto de la fórmula general  $R^1-CHO$  y en convertir  $R^5$  en  $R^3$ . El oxazol resultante es un compuesto de la fórmula general XIX en forma del N-óxido, con  $R^5$  substituyendo a  $R^3$ , y éste puede

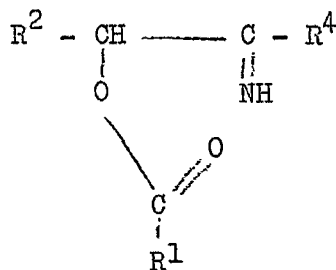
20.



halogenarse y reducirse (por ejemplo, con tricloruro de fósforo) para obtener un compuesto de la fórmula general XIX en el que R<sup>3</sup> es un radical haloalquílico. Este tipo de compuesto puede prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general XIX, pero en el que R<sup>3</sup> está reemplazado por un radical metílico, con N-bromosuccinimida. En cualquier caso, el compuesto haloalquílico formado puede hacerse reaccionar con un cianuro de metal alcalino e hidrolizarse.

5. En cualquier caso, el compuesto haloalquílico formado puede hacerse reaccionar con un cianuro de metal alcalino e hidrolizarse.

10. Generalmente también es posible formar un oxazol de la fórmula general XIX haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

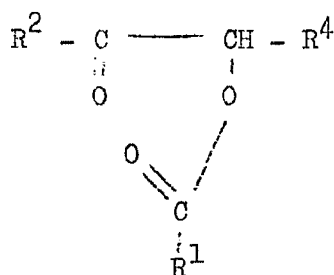


15.

XXIV

20.

donde R<sup>4</sup> es un átomo de halógeno, con un éster malónico y ciclizando por tratamiento con un ácido; o bien ciclizando un compuesto de la fórmula general



5.

con amoníaco, una sal amónica o urea.  $\text{R}^4$  puede ser luego convertido en  $\text{R}^3$

- Es posible preparar derivados que contienen tres átomos de carbono en la cadena del radical  $\text{R}^3$  si se reducen los correspondientes derivados acrílicos. Por ejemplo, puede formarse un 4- o 5-formiloxazol a partir de los halometiloxazoles de manera conocida, calentarse con éster malónico en piridina seca y verterse la mezcla en ácido diluido (por ejemplo, ácido clorhídrico), para obtener el ácido 4- o 5-acrílico, el cual puede luego reducirse, por ejemplo catalíticamente por medio de hidrógeno.

- Además, si se desea, puede efectuarse una reacción de Arndt-Eistert sobre el correspondiente carboxil-oxazol por formación del haluro de ácido, reacción de éste con diazometano y tratamiento en condiciones conocidas de la diazocetona formada, para obtener el ácido acético o la amida o éster respectivos (por ejemplo, el tratamiento con agua y un catalizador tal como la plata coloidal da el ácido



acético). La homologación puede repetirse, si se desea, prosiguiendo la serie.

El método efectivo de preparación que se use para preparar un compuesto particular dependerá del compuesto en

5. cuestión, y en cada caso particular se usa con ventaja el método más apropiado.

Los materiales de partida para los procedimientos que aquí se han expuesto son conocidos o pueden obtenerse de manera análoga a la de los métodos para preparar compuestos conocidos semejantes.

10.

Si el producto obtenido después de efectuar uno de los procedimientos mencionados antes no es el que se desea, sino un derivado de él, se lo puede convertir de manera conocida en el compuesto deseado, por ejemplo siguiendo las indicaciones que aquí se dan.

15.

Es evidente, en cualquiera de las reacciones anteriores, que si en los anillos fenílicos se hallan substituyentes, éstos deben ser inertes en las condiciones de la reacción, si es preciso por haber sido bloqueados mediante métodos corrientes mientras se ha efectuado la reacción, y solo deben formarse después que se ha producido un compuesto de la fórmula general I.

20.

Dado que los compuestos de la fórmula general I contienen un átomo de nitrógeno básico, pueden formar sales con ácidos farmacéuticamente aceptables (aunque se hidroliz-

25.



zan con facilidad, volviéndose a la base libre), y el invento abarca también dichas sales.

5. El invento abarca además una composición farmacéutica que comprende una forma farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula general I, proporcionando por el invento, y un vehículo atóxico. La forma farmacéuticamente activa lo es generalmente cuando  $R^3$  es un grupo de ácido carboxílico, que puede hallarse en forma de sal o de éster.

10. El vehículo farmacéuticamente aceptable de la composición del invento puede ser un sólido, un líquido estéril o una mezcla de sólido y líquido. Las composiciones de forma sólida incluyen los polvos, las pastillas y las cápsulas. El vehículo sólido puede ser una o más sustancias, las cuales pueden actuar también como agentes aromatizantes, 15. lubricantes, solubilizantes, suspensoros, aglutinantes o desintegradores de pastillas; asimismo puede ser un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que puede estar mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En las pastillas, el ingrediente 20. activo está mezclado con un vehículo que tenga en proporciones apropiadas las necesarias propiedades de aglutinación y comprimido en la forma y el tamaño que se deseen. Los polvos y las pastillas contienen por lo general de 5 a 99% (de preferencia, de 10 a 80%) del ingrediente activo. Vehículos sólidos apropiados son el carbonato de magnesio, el 25. estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la



- pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, una cera de punto de fusión bajo y la manteca de cacao. El término "composición" se entiende que incluye la formación de un
5. ingrediente activo con material encapsulante como vehículo, para formar una cápsula en la que el ingrediente activo (con otros vehículos o sin ellos) está rodeado por el vehículo, que de este modo se halla asociado con él. Se incluyen asimismo los sollos.
  10. Las composiciones en forma líquida estéril incluyen las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los jarabes y los clixires estériles. El ingrediente activo puede estar disuelto o suspendido en un vehículo líquido estéril, farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril,
  15. disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos. De preferencia, el vehículo líquido es uno apto para inyección parenteral. Cuando el ingrediente activo es suficientemente soluble, se le puede disolver en solución salina normal como vehículo; si es demasiado insoluble para esto, a menudo se
  20. le puede disolver en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo soluciones acuosas de propilenglicol o polietilenglicol. El propilenglicol acuoso que contiene de 10 a 75% del glicol en peso resulta generalmente apropiado. En otros casos, pueden hacerse composiciones dispersando el ingrediente activo, finamente dividido, en solución acuosa de almidón
  25. o de carboximetilcelulosa sódica, o en un aceite apropiado,



= 27 =

por ejemplo aceite de cacahuete. Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden utilizarse para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. En muchos casos, el compuesto es activo por vía oral y puede ser administrado por esta vía tanto en forma de composición líquida como de composición sólida.

5. De preferencia, la composición farmacéutica se halla en forma de dosificación unitaria. En esta forma, la composición está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los ingredientes activos; la forma de dosificación unitaria puede ser una composición envasada, en la que el envase contiene cantidades específicas de composición; por ejemplo, polvos empaquetados o frascos o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser en sí una capsula, un sello o una pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma empaquetada. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria de composición puede variarse o ajustarse desde 5 mg o menos hasta 5 mh o más, según las necesidades particulares y la actividad del ingrediente activo. El invento incluye también los compuestos sin vehículo, cuando los compuestos se hallan en forma de dosificación unitaria.
- 10.
- 15.
- 20.

Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento.

17 NOV.



EJEMPLO 1

Ester etílico de ácido 2,4-difeniltiazol-5-ilacético

- Se calentaron conjuntamente en etanol en reflujo (500 cc) ácido 3-bromo-3-benzoilpropiónico (40 g) y tiobenzamida (21,3g), durante 8 horas. Se evaporó luego la mayor parte del etanol y se añadió una solución de carbonato sódico (10 g) en agua (300 cc). Se extrajo la mezcla con éter se combinaron los extractos etéreos, se lavaron éstos con agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron, lo que dio
10. cristales acuíformes de color amarillo pálido (46,1 g) y punto de fusión  $85-91^\circ\text{C}$ . La reocrystalización en etanol dio el éster puro. Rendimiento: 35,2 g (70%); punto de fusión:  $95-96^\circ\text{C}$ , en forma de agujas incoloras.
- Análisis: Hallado: C, 70.6; H, 5.2; N, 4.3; S, 10.1.
15.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  requiere C, 70.6; H, 5.3; N, 4.3; S, 9.9%.

Un poco de este éster se hidrolizó luego para convertirlo en el ácido de la manera que se expone más adelante en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 2

20. Ester etílico de ácido 2-fenil-4-(4'-metoxifenil)tiazol-5-ilacético

Utilizando el procedimiento que se ha expuesto en



- el Ejemplo 1, se hicieron reaccionar ácido 3-bromo-3-(4'-metoxibenzoil)propiónico (11 g) y tiobenzamida (5,25 g), para formar éster etílico de ácido 2-fenil-4-(4'-metoxifenil) tiazol-5-ilacético, que se recristalizó a partir de etanol
5. en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 8,3 g (62%); punto de fusión: 67,5-68,5°C.

Análisis: Hallado: C, 68.0; H, 5.4; N, 3.9; S, 9.2.

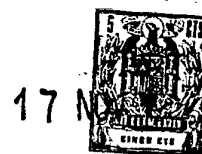
$C_{20}H_{19}NO_3S$  requiere C, 68.0; H, 5.4; N, 4.0; S, 9.1%.

10. Un poco de este éster se hidrolizó luego para convertirlo en el ácido de la manera que se expone más adelante en el Ejemplo 5.

### EJEMPLO 3

#### Ester etílico de ácido 2-fenil-4-(4'-clorofenil)tiazol-5-ilacético

15. Utilizando el procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 1, se hicieron reaccionar ácido 3-bromo-3-(4'-clorobenzoil) propiónico (29,2 g) y tiobenzamida (13,7 g), para formar éster etílico de ácido 2-fenil-4-(4'-clorofenil)-tiazol-5-ilacético, que se recristalizó a partir de etanol
20. en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 19,9 g (56%); punto de fusión: 69-70°C.
- Análisis: Hallado: C, 63.8; H, 4.7; N, 3.8; S, 9.1.
- $C_{19}H_{16}ClNO_2S$  requiere C, 63.7; H, 4.5; N, 3.9; S, 9.0%.



Un poco de este éster se hidrolizó luego para convertirlo en el ácido de la manera que se expone más adelante en el Ejemplo 6.

EJEMPLO 4

5. Acido 2,4-difeniltiazol-5-ilacético

Se disolvió éster etílico de ácido 2,4-difeniltiazol-5-ilacético (15 g) en etanol caliente (150 cc) y se añadió hidróxido potásico (10 g) en agua (20 cc). Al cabo de una hora se había evaporado la mayor parte del etanol y se diluyó la solución con agua. Se añadió luego ácido clorhídrico concentrado, hasta que la mezcla estuvo justamente ácida, y se extrajo en éter el sólido oleoso. Se combinaron los extractos etéreos, se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron, lo que dio un aceite viscoso (13,5 g) que cristalizó despacio. La recristalización en benceno dio cristales acuíformes incoloros del compuesto del título. Rendimiento: 12,2 g (89%); punto de fusión: 152-153°C. Análisis: Hallado: C, 69.4; H, 4.2; N, 4.7; S, 10.8.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$  requiere C, 69.2; H, 4.4; N, 4.7; S, 10.9%.

20. EJEMPLO 5

Acido 2-fenil-4-(4'-metoxifenil)tiazol-5-ilacético



Utilizando el procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 4, se hidrolizó el éster etílico del Ejemplo 2 (5 g) para formar ácido 2-fenil-4-(4'-metoxifenil)thiazol-5-ilacético, que se recristalizó a partir de benceno en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 3,9 g (85%); punto de fusión: 178,5-179,5°C.

Análisis Hallado: C, 66.5; H, 4.5; N, 4.3; S, 10.0.

$C_{18}H_{15}NO_3S$  requiere C, 66.5; H, 4.6; N, 4.3; S, 9.9%.

#### EJEMPLO 6

10. Acido 2-fenil-4-(4'-clorofenil)thiazol-5-ilacético

Utilizando el procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 4, se hidrolizó el éster etílico del Ejemplo 3 (10 g) para convertirlo en ácido 2-fenil-4-(4'-clorofenil)thiazol-5-ilacético, que se recristalizó a partir de benceno en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 4,9 g (63%); punto de fusión: 161-162°C.

Análisis: Hallado: C, 62.0; H, 3.7; N, 4.2; S, 9.8; Cl, 10,7%

#### EJEMPLO 7

Acido alfa-(2,4-difenilthiazol-5-il)-propiónico

20. Se calentaron ácido 3-bromo-3-benzoilisobutírico (13,6 g) y tiobenzamida (6,9 g) en isopropanol (75 cc), a



- 60° y durante 30 minutos. Se añadió luego carbonato sódico (2,5 g) y se prosiguió el calentamiento por 10 minutos más. Después de reposo durante la noche, se diluyó la mezcla con agua y a continuación se decantó del aceite resultante la solución acuosa. Se recogió el aceite en éter y se le extrajo con solución acuosa diluida de carbonato sódico. Se lavó con éter el extracto básico, se le acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico y luego se extrajo con éter el aceite resultante. Se lavo con agua el extracto etéreo, se le secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se le evaporo, con lo que se obtuvo un aceite viscoso, de color amarillo pálido, que cristalizó despacio. La recristalización en ácido acético glacial/agua dio ácido alfa-(2,4-difeniltiazol-5-il)-propiónico en forma de cristales prismáticos. Rendimiento: 8,6 g (55%); punto de fusión: 142-144°C.
15. Análisis: Hallado: C, 69.9; H, 4.9; N, 4.7; S, 10.3.  
 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  requiere C, 69.9; H, 4.9; N, 4.7; S, 10.3%.

### EJEMPLO 3

#### Acido 2-fenil-4-(2'tienil)tiazol-5-ilacético

20. Utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, se hicieron reaccionar ácido 3-bromo-3-(2'-tencil)-propiónico (13,2 g) y tiobenzamida (6,9 g), para formar ácido 2-fenil-4-(2'-tienil)tiazol-5-ilacético en forma de cristales acuiliformes. Rendimiento: 7,2 g (48%);

17 NOV



punto de fusión: 134,5-135,0°C.

Análisis: Hallado: C, 59.9; H, 3.7; N, 4.5; S, 21.0.

$C_{15}H_{11}NO_2S_2$  requiere C, 59.9; H, 3.7; N, 4.65; S, 21.3%.

EJEMPLO 9

5. Acido 2-fenil-4-(4'-metilfenil)thiazol-5-ilacético

Utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, se hicieron reaccionar ácido 3-bromo-3-(4-metilbenzoil)propiónico (27,1 g) y tiobenzamida (13,7 g), para formar ácido 2-fenil-4-(4'-metilfenil)thiazol-5-ilacético.

10. Rendimiento: 9,6 g (31%); punto de fusión: 168-169°C, a partir de benceno.

Análisis: Hallado: C, 70.0; H, 5.1; N, 4.6; S, 10.6.

$C_{18}H_{15}NO_2S$  requiere C, 69.9; H, 4.9; N, 4.5; S, 10.3%.

EJEMPLO 10

15. Ester etílico de ácido 2-(4'-metoxifenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

Se sometieron a reflujo en etanol (50 cc) durante 1.1/2 horas 4-metoxitiobenzamida (4,2 g) y ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (6,4 g). Con el reposo a la temperatura ambiente durante la noche, se separó un sólido cristalino.

20.



- Agitando, se vertió en agua el conjunto de la mezcla reaccional y se separó la capa oleosa. Se lavó con éter (3 x 200 cc) la capa acuosa y se combinaron los extractos con el aceite. Luego se lavó la solución etérea con solución de bicarbonato
5. sódico, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó hasta sequedad. El aceite amarillo resultante cristalizó rápidamente, dando un sólido cristalino de color amarillo pálido. La recrystalización en alcohol metilado industrial dio un sólido blanco amarillento pálido, de punto de fusión
10. 60,5-62°C. Rendimiento: 3,8 g (43%).
- Análisis: Hallado: C, 67.7; H, 5.3; N, 3.8; S, 9.0.
- $C_{20}H_{19}NO_3$  requiere C, 68.1; H, 5.4; N, 4.0; S. 9.1%.

EJEMPLO 11

Acido 4-(2'-tienil)-2-(2'-metilfenil)tiazol-5-ilacético

15. Se calentaron conjuntamente 2-metiltiobenzamida (5,7 g), ácido 3-bromo-3-(2'-tenoil)propiónico (10 g) y carbonato sódico anhidro (1,8 g) en isopropanol (55 cc), a 60°C y agitando, durante 30 minutos. Luego se enfrió la mezcla hasta 40°C y se la agitó por 60 minutos más.
20. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se la dejó reposar durante la noche y se la vertió despacio en agua fría (1 litro). Se añadieron unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, para acidificar la mezcla, y, después de 30 minutos mas de reposo, se separó por filtración el



- sólido resultante. Se extrajo la fase acuosa con éter y se combinaron los extractos con el sólido. Se extrajo a fondo la solución etérea con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se acidificaron los extractos acuosos con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado oleoso de la fase acuosa se solidificó rápidamente y, después de secarlo, se le recrystalizó en benceno. Rendimiento: 6,7 g (46,2%); punto de fusión: 136-138°C.
- Analisis: Hallado: C, 61.0; H, 4.2; N, 4.3; S, 20.3.
10.  $C_{16}H_{13}NO_2S_2$  requiere C, 60.9; H, 4.2; N, 4.4; S, 20.3%

EJEMPLO 12

Acido 2-(4'-clorofenil)-4-(4'-metoxifenil)tiazol-5-ilacético

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar conjuntamente ennisopropanol (50 cc)
15. 4-clorotlobenzamida (6,25 g) y ácido 3-bromo-3-(4'-metoxibenzoil)propiónico (10,3 g) en presencia de carbonato sódico (1,8 g). Después de la elaboración final en la forma que se ha descrito en dicho ejemplo y de recrystalización en ácido acético glacial/agua, se obtuvo el compuesto del
20. título.
- Rendimiento: 7,5 g (57,1%); punto de fusión: 199-201°C.
- Analisis: Hallado: C, 60.0; H, 4.2; N, 3.7; S, 9.0; Cl, 9.7
- $C_{18}H_{14}ClNSO_2$  requiere C, 60.1; H, 3.9; N, 3.9; S, 8.9; Cl, 9,9%

17 NOV.



EJEMPLO 13

Acido 2-(4'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar conjuntamente en isopropanol (127 cc) 4-cloro-  
5. rotio benzamida (14,6 g) y ácido 3-benzoil-3-bromopropionico (21,8 g), en presencia de carbonato sódico (4,3 g). Después de la elaboración final en la forma que se ha descrito en dicho Ejemplo y de recristalización en benceno, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 12,4 g (44,2%);  
10. punto de fusión: 153-155°C.  
Análisis: Hallado: C, 62.1; H, 3.8; N, 4.1; S, 9.8; Cl, 10.8.  
 $C_{17}H_{12}ClNO_2S$  requiere C, 61.9; H, 3.7; N, 4.3; S, 9.7; Cl, 10.8%.

EJEMPLO 14

Acido 2-(4'-clorofenil)-4-(2'-tienil)tiazol-5-ilacético

15. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar conjuntamente en isopropanol (55 cc) 4-cloro-  
tobenzamida (6,3g) y ácido 3-bromo-3-(2'-tenoil)propiónico (10 g), en presencia de carbonato sódico (1,8 g). Después de la elaboración final en la forma que se ha descrito en  
20. dicho Ejemplo y de recristalización en benceno, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 4,8 g (31,2%); punto de fusión: 137-139°C.



Análisis: Hallado: C, 53.6; H, 3.2; N, 4.0; S, 19.0; Cl, 10.5.

$C_{15}H_{10}ClNO_2S_2$  requiere C, 53.6; H, 3.0; N, 4.2; S, 19.1;  
Cl, 10.6%

EJEMPLO 15

Acido 2,4-di-(4'-metoxifenil)tiazol-5-ilacético

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar conjuntamente en isopropanol (50 cc) 4-metoxi-benzamida (6,0 g) y ácido 3-bromo-3-(4'-metoxibenzoil)propiónico (10,3 g), en presencia de carbonato sódico (1,8 g). Después de la elaboración final en la forma que se ha descrito en dicho Ejemplo y de recristalización en ácido acético glacial/agua, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 8,0 g (56,3%); punto de fusión: 176-178°C.
10. Análisis: Hallado: C, 64.3; H, 5.0; N, 3.9; S, 9.1.

$C_{19}H_{17}NSO_4$  requiere C, 64.2; H, 4.8; N, 3.9; S, 9.0%.

15. EJEMPLO 16

Acido 4-(4'-metoxifenil)-2-(2'-metilfenil)tiazol-5-ilacético

20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar conjuntamente en isopropanol (50 cc) 2-metil-tiobenzamida (5,4 g) y ácido 3-bromo-3-(4'-metoxibenzoil)propiónico (10,3 g), en presencia de carbonato sódico (1,8 g). Después de la elaboración final en la forma que se ha descrito



to en dicho Ejemplo, se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 5,4 g (44,6%); punto de fusión: 140-141°C.

Análisis: Hallado: C, 67.2; H, 5.1; N, 4.3; S, 9.4

$C_{19}H_{17}NSO_3$  requiere C, 67.2; H, 5.1; N, 4.1; S, 9.5%.

5. EJEMPLO 17

Acido 2-(2'-metilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

Se calentaron conjuntamente a 60°C y con agitación 2-metiltiobenzamida (7,5 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (12,85 g) e isopropanol (75 cc), durante 30 minutos.

10. Después de enfriar hasta 40°C, se añadió a la solución de color anaranjado, carbonato sódico anhidro (2,5 g) y se mantuvo la mezcla a 40°C durante 60 minutos más. Después de reposo durante la noche, se virtió la mezcla reaccional, despacio y agitando, en agua fría (1 litro) y se añadieron
15. unas gotas de ácido clorhídrico concentrado para acidificar la mezcla. Después de 30 minutos de reposo, se separó la capa oleosa semisólida y se la dejó aparte. Se extrajo con éter la fase acuosa y se combinaron los extractos con la capa oleosa. La solución etérea resultante se extrajo a
20. fondo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado los extractos acuosos. El precipitado oleoso resultante se solidificó rápidamente y, después de secarlo, se le recristalizó en benceno/éter de petróleo (60°-80°C) para obtener el



compuesto del título. Rendimiento: 3,0 g (19,4%); punto de fusión: 165-167°C.

Análisis: Hallado: C, 69.7; H, 5.0; N, 4.4; S, 10.5.

$C_{18}H_{15}NO_2S$  requiere C, 69.9; H, 4.9; N, 4.5; S, 10.4%.

5. EJEMPLO 18

Acido 2-(3'-metilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 3-metiltiobenzamida (7,5g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (12,85 g), isopropanol (75 cc) y carbonato sódico (2,5 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno/éter de petróleo. Rendimiento: 2,3 g (15%); punto de fusión: 123-125°C.

Análisis: Hallado: C, 69.7; H, 4.9; N, 4.5; S, 10.3.

$C_{18}H_{15}NO_2S$  requiere C, 69.9; H, 4.9; N, 4.5; S, 10.3%.

15. EJEMPLO 19

Acido 2-(4'-metoxifenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 4-metoxitiobenzamida (8,35 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (12,85 g), isopropanol (75 cc) y carbonato sódico (2,5 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno. Rendimiento: 6,6 g (40,6%); punto



de fusión: 149,5-152°C.

Análisis: Hallado: C, 66.4; H, 4.6; N, 4.2; S, 9.7.

$C_{18}H_{15}NO_3S$  requiere C, 66.4; H, 4.7; N, 4.3; S, 9.9%.

#### EJEMPLO 20

5. Acido 2-(2'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 2-clorotiobenzamida (8,60 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (12,85 g), isopropanol (75 cc) y carbonato sódico (2,5 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno. Rendimiento: 4,6 g (27,6%); punto de fusión: 168-171°C.

Análisis: Hallado: C, 62.0; H, 3.7; N, 4.2; S, 9.9; Cl, 10.8.

$C_{17}H_{12}NO_2SCl$  requiere C, 61.9; H, 3.7; N, 4.3; S, 9.7; Cl, 10.8%.

#### EJEMPLO 21

15. Acido 2-(4'-metilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 4-metiltiobenzamida (7,5 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (12,85 g), isopropanol (75 cc) y carbonato sódico (2,5 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno. Rendimiento: 7,9 g (51,2%); punto de fusión: 170-171°C.



Análisis: Hallado: C, 70.1; H, 5.0; N, 4.3; S, 10.5.

$C_{18}H_{15}NO_2S$  requiere C, 69.9; H, 4.9; N, 4.5; S, 10.4%

EJEMPLO 22

Acido 2-(1'-naftil)-4-feniltiazol-5-ilacético

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 1-tionaftamida (14,1 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (19,3 g), isopropanol (115 cc) y carbonato sódico (3,75 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno/éter de petróleo. Rendimiento: 8,6 g.
10. (29,7%); punto de fusión: 145-148°C.
- Análisis: Hallado: C, 73.1; H, 4.4; N, 4.1; S, 9.3.
- $C_{21}H_{13}NO_2S$  requiere: C, 73.2; H, 4.4; N, 4.0; S, 9.3%.

EJEMPLO 23

Acido 2-(3'-trifluorometilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

15. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 3-trifluorometiltiobenzamida (15,3 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (19,3 g), isopropanol (115 cc) y carbonato sódico (3,75 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno/éter de petróleo. Rendimiento: 6,4 g (23,4%); punto de fusión: 143-145°C.
20. Análisis: Hallado: C, 59.6; H, 3.7; N, 3.8; F, 15.6; S, 8.6.
- $C_{18}H_{12}NO_2SF_3$  requiere C, 59.6; H, 3.3; N, 3.9; F, 15.7; S, 8.8%.



EJEMPLO 24

Acido 4-(2'-tioñil)-2-(4'-metoxifenil)tiazol-5-ilacético

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 4-metoxitiobenzamida (6,3 g), ácido 3-bromo-3-(2'-tenoñil)-propiónico (10,0 g), isopropanol (55 cc) y carbonato sódico (1,8 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno. Rendimiento: 1,9 g (13,3%); punto de fusión: 149-151°C.

Análisis: Hallado: C, 58.0; H, 3.9; N, 4.3; S, 19.5.

10.  $C_{16}H_{13}NO_3S_2$  requiere C, 58.0; H, 4.0; N, 4.2; S, 19.4.%

EJEMPLO 25

Acido 2-(2'-naftil)-4-feniltiazol-5-ilacético

15. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 2-tionaftamida (14,1 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (19,3 g), isopropanol (115 cc) y carbonato sódico (3,75 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en benceno. Rendimiento: 14,0 g (50,6%); punto de fusión: 171-172°C.

Análisis: Hallado: C, 72.9; H, 4.6; N, 3.9; S, 9.2.

20.  $C_{21}H_{15}NO_2S$  requiere C, 73.2; H, 4.4; N, 4.0; S, 9.3%.

EJEMPLO 26



Acido 2-(4'-metoxifenil)-4-(2'-naftil)thiazol-5-ilacético

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, se utilizaron 4-metoxitiobenzamida (22,5 g), ácido 3-bromo-3-(2'-naftoil)-propiónico (40,5 g), isopropanol (200 cc) y carbonato sódico (6,6 g) para obtener el compuesto del título, que se recristalizó en ácido acético glacial/agua. Rendimiento: 22,4 g (44,4%); punto de fusión: 160-162°C.
- Análisis: Hallado: C, 70.3; H, 4.5; N, 3.7; S, 8.4.  
C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>3</sub> requiere C, 70.4; H, 4.6; N, 3.7; S, 8.5%.

10. EJEMPLO 27

Acido beta- $\alpha$ -(4'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-il $\gamma$ -propiónico

15. Se calentaron conjuntamente en etanol en reflujo (80 cc) ácido 4-benzoil-4-bromobutírico (26,5 g) y 4-clorotiobenzamida (16,7 g), durante 3,1/2 horas. Después del enfriamiento, se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo en benceno. Se lavó la solución bencénica con solución 2-n de carbonato sódico y con agua y luego se la secó (MgSO<sub>4</sub>) y se la evaporó, para obtener el éster etílico de ácido beta- $\alpha$ -(4'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-il $\gamma$ -propiónico, en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 39,0 gramos.
- 20.

Se disolvió este éster en etanol caliente (50 cc) y se trató la solución con una solución de hidróxido potásico (5,7 g) en etanol (50 cc). Al cabo de una hora se evaporó la



- mayor parte del disolvente y se añadió agua, seguida por ácido clorhídrico 2-n para ajustar el pH a 4. Se extrajo la mezcla con éter y se lavaron con solución 2-n de carbonato sódico los extractos combinados. Luego se acidificó la solución alcalina y se la extrajo con éter. Esta solución etérea se lavó con agua, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó, para obtener ácido beta- $\sqrt{2}$ -(4'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-il $\sqrt{7}$  propiónico, en forma de un sólido (12,6 g, 37%). La recristalización en benceno dio cristales acuiiformes, de punto de fusión 177-178°C.
10. Análisis: Hallado: C, 63.0; H, 4.2; N, 4.0; S, 9.4; Cl, 10.1.  
 $C_{18}H_{14}ClNO_2S$  requiere C, 62.9; H, 4.1; N, 4.1; S, 9.3; Cl, 10.3%

#### EJEMPLO 28

#### Acido 4-(1'-naftil)-2-feniltiazol-5-ilacético

15. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar conjuntamente en etanol ácido 3-bromo-3-(1'-naftil)-propiónico (30,7 g) y tiobenzamida (13,7 g), para obtener 34,2 g del éster etílico bruto del compuesto del título, que se hidrolizó para convertirlo en ácido. Este, 20. recristalizado luego en benceno, dio 4,2 g (12%) del compuesto del título, con punto de fusión de 166-167°C.
- Análisis: Hallado C, 73.0; H, 4.6; N, 4.0; S, 9.4.  
 $C_{21}H_{15}NSO_2$  requiere C, 73.1; H, 4.4; N, 4.1; S, 9.3%.



EJEMPLO 29

Acido 4-(2'-naftil)-2-feniltiazol-5-ilacético

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar conjuntamente en etanol propionato metílico de 3-bromo-3-(2'-naftilo) (29,6 g) y tiobenzamida (12,6 g), para obtener el éster metílico bruto del compuesto del título (31,8 g), que luego se hidrolizó convirtiéndolo en el ácido. La recrystalización en benceno dio 9,9 g (31%), de punto de fusión 168-169°C.

10. Análisis: Hallado: C, 73.0; H, 4.4; N, 4.0; S, 9.4;  
 $C_{21}H_{15}NSO_2$  requiere C, 73.1; H, 4.4; N, 4.1; S, 9.3%.

EJEMPLO 30

Acido beta-2-(4'-metoxifenil)-4-feniltiazol-5-il/propiónico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar conjuntamente en etanol ácido 4-bencil-4-bromobutírico (27,1 g) y 4-metoxitiobenzamida (16,7 g) para obtener el éster etílico bruto del compuesto del título (39,5 g), que luego se hidrolizó para convertirlo en el ácido. La recrystalización en benceno dio 6,9 g (21%), de punto de fusión 174-175°C.

20. Análisis: Hallado: C, 67.1; H, 5.0; N, 4.0; S, 9.6.  
 $C_{19}H_{17}NO_3$  requiere C, 67.2; H, 5.1; N, 4.1; S, 9.4%.



EJEMPLO 31

Acido beta-2-(2'metilfenil)-4-feniltiazol-5-il/propiónico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo, 17 se hicieron reaccionar conjuntamente en etanol ácido 4-benzoil-4-bromo-

5. mobutírico (27, 1 g) y 2-metiltiobenzamida (15,1 g) para obtener el éster etílico bruto del compuesto del título (37,5 g) que luego se hidrolizó para convertirlo en el ácido. La recristalización en benceno dio 5,7 g (18%) de punto de fusión 107-109°C.
10. Análisis: Hallado: C, 70.6; H, 5.4; N, 4.2; S, 9.8.  
C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S requiere C, 70.6; H, 5.3; N, 4.3; S, 9.9%.

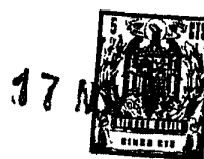
EJEMPLO 32

Ester metílico del ácido 2,4-difeniltiazol-5-ilacético

Se hicieron reaccionar conjuntamente ácido 3-bezoil-3-bromopropiónico (29,5 g) y tiobenzamida (15,7 g) en metanol en reflujo (300 cc), durante 5 horas. Con el enfriamiento se separaron cristales acuiiformes del éster metílico. Rendimiento: 24 g (70%); punto de fusión: 122-123°C.

- Análisis: Hallado: N, 4.5; S, 10.6
20. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S requiere N, 4.5; S, 10.3%.

EJEMPLO 33



Acido beta-(2,4-difeniltiazol-5-il)propiónico

Se calentaron en metanol en reflujo (300 cc) ácido 4-benzoil-4-bromobutírico (27,1 g) y tiobenzamida, durante 6 horas. Luego se evaporó la mayor parte del metanol y se  
5. añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con éter y los extractos combinados se lavaron con solución de carbonato sódico y con agua y a continuación se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La evaporación del disolvente dio el éster metílico de ácido beta-(2,4-difeniltiazol-5-il)propiónico (23,3 g) en forma  
10. de un aceite amarillo.

Se disolvió el éster en etanol caliente (200 cc) y se trató la solución con una solución de hidróxido potásico (10 g) en agua (20 cc). Al cabo de 1.1/2 horas se evaporó en parte la solución y luego se la vertió en agua. La acidifi-  
15. cación con ácido clorhídrico concentrado dio un aceite que se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron, lo que dio un aceite que se solidificó lentamente. Rendimiento: 15,6 g (50%). La recristalización en etanol dio el ácido en forma  
20. de agujas largas incoloras, de punto de fusión  $150^\circ\text{C}$ .

Análisis: Hallado: C, 69.6; H, 5.0; N, 4.4; S, 10.2

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  requiere C, 69.9; H, 4.9; N, 4.5; S, 10.3%

EJEMPLO 34

2,4-Difeniltiazol-5-ilacetamida



Se calentaron a 90°C, en tubo cerrado y durante 5 horas, acetato metílico de 2,4-difeniltiazol-5-ilo (1,9 g) en metanol (25 cc) y solución de hidróxido amónico de 0,88 (25 cc). Después del enfriamiento, se separaron por filtración cristales acuiiformes de la amida. Rendimiento 0,6 g (33%). La recristalización en benceno dio agujas largas, de punto de fusión 209-210°C.

Análisis: Hallado: C, 69.1; H, 4.9; N, 9.7; S, 11.0.

$C_{17}H_{14}N_2OS$  requiere C, 69.5; H, 4.8; N, 9.5; S, 10.9%.

10. EJEMPLO 35

4-(4'-clorofenil)-2-feniltiazol-5-ilacetamida

Se enfrió hasta 0°C ácido 4-(4'-clorofenil)-2-feniltiazol-5-ilacético (2,0 g) en tetrahidrofurano seco (50 cc) y luego se añadió a gotas trietilamida seca (0,68 g) seguida por cloroformiato de etilo (0,73 g); la temperatura de la reacción se mantuvo entre 0 y 5°C para obtener el anhídrido mixto. Al cabo de 1/2 hora, se añadió a gotas amoníaco acuoso (0,35 g; gravedad específica, 0,88). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante la noche (14 horas) y luego se la evaporó hasta sequedad. Se añadieron al sólido agua y acetato de etilo, se separó la capa de acetato de etilo, se la secó ( $MgSO_4$ ) y se la evaporó, lo que dio un sólido. Este sólido, bien lavado con benceno, dejó cristales acuiiformes de la amida. Rendimiento: 0,32 g (15%); punto de fusión,



223-224°C.

EJEMPLO 36

Acido beta-(4,5-difeniloxazol-2-il)-propiónico

- (a) Se calentaron conjuntamente a 120°C benzoina
5. (21,2 g) y anhídrido succínico (10,0 g), durante 6 horas, Después del enfriamiento, se disolvió en éter el sólido vítreo formado y se extrajo la solución con solución acuosa diluida de carbonato sódico. Se lavó el extracto básico una vez con éter y luego se le acidificó con ácido clorhídrico. Se extrajo con éter el aceite resultante y el extracto se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó lo que dio un aceite que se solidificó formando cristales prismáticos de éster de hemisuccinato de benzoina (27 g, 87%), con punto de fusión de 86-88°C. Una muestra analítica, re-
10. cristalizada en acetona acuosa, dio prismas con punto de fusión de 88,5-89,5°C.

- (b) Se calentaron en ácido acético glacial (100 cc) en reflujo éster de hemisuccinato de benzoina (15 g) y acetato amónico (30 g), durante 1.1/2 horas. Después del enfriamiento, se virtió la solución en agua, se separó por
20. filtración el precipitado cristalino resultante, se lavó éste con agua y se le recrystalizó en metanol, para obtener cristales acuíformes de ácido beta-(4,5-difeniloxazol-2-il)



propiónico (11,7 g, 83%), con punto de fusión de 160,5-161,5°C.

Análisis: Hallado: C, 73.9; H, 5.4; N, 5.0.

$C_{18}H_{15}NO_3$  requiere C, 73.8; H, 5.2; N, 4.8%.

5. EJEMPLO 37

Acido beta-4,5-di-(4'-metoxifenil)oxazol-2-il/propiónico

(a) Se calentaron durante 5 horas anisoína (13,6 g), anhídrido succínico (5,5 g) y tolueno (3 cc), con agitación y de tal modo que la temperatura interna de la mezcla reaccional fuera de 135-140°

Se dejó enfriar la mezcla, se añadió éter (100 cc) y se separó por filtración el anhídrido succínico insoluble. Se añadió el filtrado a solución 0,5-n de bicarbonato sódico (250 cc), agitada, se separó la capa orgánica y se extrajo ésta con más solución 0,5-n de  $NaHCO_3$  (2 x 50 cc). Las capas acuosas combinadas se extrajeron una vez con éter (250 cc) y se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado. El aceite liberado se extrajo con acetato de etilo (1 x 100, 2 x 50 cc), y la fase orgánica combinada se lavó bien con agua, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó en vacío, para obtener una espuma pegajosa de hemisuccinato de anisoína. Rendimiento: 8,28 g (44,4%).

(b) Se calentaron en reflujo hemisuccinato de anisoína-



- na (5,52 g) y urea (2,05 g) en ácido acético glacial (30 cc) durante 3 horas. Se enfrió la mezcla, se la vertió en huelo/agua (500 cc) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 cc) el aceite liberado. Las fases orgánicas combinadas
5. se lavaron con agua hasta que las lavazas salieron prácticamente neutras, y entonces se extrajo con solución 0,5-n de bicarbonato sódico (3 x 75 cc). Los extractos acuosos, combinados, se extrajeron con acetato de etilo (100 cc) y se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado. El aceite
  10. resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 cc) y, después de lavar con agua, secar ( $MgSO_4$ ) y eliminar el disolvente, se obtuvo un sólido pegajoso (3,96 g). La recristalización en benceno/petróleo (de 60°-80°C) dio cristales de color canela de la sustancia del título. Rendi-
  15. miento: 2,65 g (50,7%); punto de fusión: 78-82°C.

Una muestra recristalizada para análisis (en benceno) presentó el punto de fusión de 81,5-84°C.

Análisis: Hallado: C, 67.8; H, 5.8; N, 4.0%.

$C_{20}H_{19}NO_5$  requiere C, 68.0; H, 5.4; N, 4.0%.

20. Otra muestra fue convertida en la sal sódica por neutralización con hidróxido sódico.

#### EJEMPLO 38

Acido beta-4-(4'-metoxifenil)-5-feniloxazol-2-il/propiónico



Se siguió el procedimiento del Ejemplo 37, (a), pero se hicieron reaccionar 4-metoxibenzoina (12,1 g) y anhídrido succínico (5,5 g) a 135-140°C, durante 5 horas, para obtener hemisuccinato de 4-metoxibenzoina. Rendimiento:

5. 80 g (58,3%).

Se siguió luego el procedimiento del Ejemplo 37(b), pero utilizando este hemisuccinato (8,6 g), urea (3,6 g) y ácido acético glacial (25 cc) para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 6,1 g (75,1%); punto de fusión:

10. 118-120°C.

Análisis: Hallado C, 70.5; H, 5.4; N, 4.5.

$C_{19}H_{17}NO_4$  requiere C, 70.7; H, 5.3; N, 4.3%.

### EJEMPLO 39

Acido beta-4-(4'-metoxifenil)-5-(4'-clorofenil)oxazol-2-

15. -il/propiónico

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 37 (a), pero haciendo reaccionar por 7 horas a 135-140°C 4'-cloro-4-metoxibenzoina (13,8 g) y anhídrido succínico (5,5 g), para obtener hemisuccinato de 4'-cloro-4-metoxibenzoina. Rendimiento: 10,8 g (57,3%).

Se siguió luego el procedimiento del Ejemplo 37 (b), pero utilizando este hemisuccinato (9,4 g), urea (3,6 g) y



ácido acético glacial (25 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 6,7 g (75,2%); punto de fusión: 130,5-132,5°C.

Análisis: Hallado: C, 63.75; H, 4.5; N, 3.8; Cl, 9.9.

5.  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  requiere C, 63.8; H, 4.5; N, 3.9; Cl, 10.1%.

#### EJEMPLO 40

##### Acido gamma-(4,5-difeniloxazol-2-il)butírico

- (a) Se hicieron reaccionar conjuntamente benzoina (21,2 g) y anhídrido glutárico (11,4 g) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 36, para obtener hemiglutarato de benzoina (18,3 g, 56%) en forma de un aceite. Este tenía un espectro infrarrojo coincidente con su estructura.
- 10.

- (b) Se calentaron conjuntamente hemiglutarato de benzoina (18,3 g) y acetato amónico (30 g) en ácido acético glacial en reflujo (100 cc), durante 2.1/2 horas. El aislamiento en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 36 dio ácido gamma-(4,5-difeniloxazol-2-il)butírico (15,4 g, 89%) en forma de cristales acuiliformes, con punto de fusión de 125-126°C.
- 15.

20. Análisis: Hallado: C, 74.5; H, 6.0; N, 4.5

$C_{19}H_{17}NO_3$  requiere C, 74.3; H, 5.6; N, 4.6%.

#### EJEMPLO 41



Ester etílico del ácido beta-(4,5-difeniloxazol-2-il)propiónico

- Se calentó en reflujo con  $H_2SO_4$  concentrado (1 cc) el ácido del Ejemplo 36 (5 g) en etanol absoluto (100 cc),
5. durante 16 horas. Se enfrió la mezcla, se la evaporó en vacío hasta unos 50 cc y se la vertió en agua (200 cc). Se filtró el sólido incoloro formado y se le lavó con agua, con bicarbonato sódico y otra vez con agua; 5,32 g. Este sólido, recristalizado en etanol, dio agujas incoloras del
10. compuesto del título; rendimiento: 4,4 g. De las aguas madres cristalizó con el reposo un suplemento de 0,21 g. Rendimiento total: 4,61 g (84,3%); punto de fusión: 69,5-71°C. Análisis: Hallado: C, 74.7; H, 6.1; N, 4.4.  $C_{20}H_{19}NO_3$  requiere C, 74.8; H, 6.0; N, 4.4%.

15. EJEMPLO 42

Beta-(4,5-difeniloxazol-2-il)propionamida

- Se añadió cloroformiato de isobutilo (1,23 g) a una suspensión agitada de ácido beta-(4,5-difeniloxazol-2-il)-propiónico (2,5 g) en una mezcla de tetrahidrofurano
20. seco (10 cc), dioxano seco (10 cc) y trietilamina (0,85 cc, 9 milimoles), enfriada en hielo. Se agitó la mezcla en hielo durante 30 minutos y luego a la temperatura ambiente por una hora. Se enfrió la mezcla en hielo, se añadió de



- una vez amoníaco de 0,880 (1 cc) y se agitó durante 16 horas. Luego se vertió la mezcla en agua (150 cc) y se recogió el sólido resultante. Rendimiento: 1,7 g (72%); punto de fusión: 146-147°C, después de recristalización en etanol,
5. Análisis: Hallado: C, 74.2; H, 5.6; N, 9.6.  
 $C_{18}H_{16}N_2O_2$  requiere C, 74.0; H, 5.5; N, 9.6.

#### EJEMPLO 43

#### Acido beta-5-(4'-clorofenil)-4-feniloxazol-2-il/propiónico

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 37(a), pero
10. haciendo reaccionar a 130-140°C durante 6 horas 4'-clorobenzoina (es decir, el anillo fenílico adyacente al grupo hidroxílico está substituido) (6,2 g) y anhídrido succínico (2,75 g), para obtener hemisuccinato de 4'-clorobenzoina.  
Rendimiento: 6,24 g (69,7%).
15. Se siguió luego el procedimiento del Ejemplo 37(b), pero utilizando este hemisuccinato (6,24 g), urea (3,0 g) y ácido acético glacial (20 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 3,52 g (61,7%); punto de fusión: 180-182°C.
20. Análisis: Hallado: C, 66.1; H, 4.3; N, 4.1; Cl, 10.7.  
 $C_{18}H_{14}ClNO_3$  requiere C, 66.0; H, 4.3; N, 4.3; Cl, 10.8%.



EJEMPLO 44

Acido beta-4-fenil-5-(4'-metilfenil)-oxazol-2-il/propionico

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 37 (a), pero haciendo reaccionar conjuntamente a 135-140°C, durante 5
5. horas, 4'-metilbenzoína (11,3 g) y anhídrido succínico, para obtener hemisuccinato de 4'-metilbenzoína. Rendimiento: 11,0 g (67,2%).

- Luego se siguió el procedimiento del Ejemplo 37 (b), pero utilizando este hemisuccinato (7,5 g), urea (4,1 g) y
10. ácido acético glacial (20cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 4,1 g (63%); punto de fusión: 169-170°C. Análisis: Hallado: C, 74.3; H, 5.7; N, 4.6.

$C_{19}H_{17}NO_3$  requiere C, 74.3; H, 5.6; N, 4.6%

EJEMPLO 45

15. Acido beta-4-(4'-clorofenil)-5-feniloxazol-2-il/propionico

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 37(a), pero haciendo reaccionar conjuntamente a 135-140°C, durante 5 horas, 4-clorobenzoína (9,9 g) y anhídrido succínico (4,5 g), para obtener hemisuccinato de 4-clorobenzoína. Rendimiento:
20. 10,5 g (76%).

Se siguió luego el procedimiento del Ejemplo 37 (b),



pero utilizando este hemisuccinato (7,8 g), urea (3,75 g) y ácido acético glacial (20 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: (56,4%); punto de fusión: 155-157°C.

5. Análisis: Hallado: C, 65.9; H, 4.3; Cl, 11.4.

$C_{18}H_{14}ClNO_3$  requiere C, 66.0; H, 4.3; Cl, 10.8%.

#### EJEMPLO 46

Acido beta-4-(4'-clorofenil)-5-(4'-metoxifenil)oxazol-2-

-il/propiónico

10. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 37 (a), pero haciendo reaccionar conjuntamente a 135-140°C, durante 5 horas, 4-cloro-4'-metoxibenzoina (10,4 g) y anhídrido succínico (4,05 g), para obtener hemisuccinato de 4-cloro-4'-metoxibenzoina. Rendimiento: 9,8 g (67%).

15. Se siguió luego el procedimiento del Ejemplo 37 (b), pero utilizando este hemisuccinato (9,2 g), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 5,0 g (55,5%); punto de fusión: 126-128°C.

Análisis: Hallado: C, 63.7; H, 4.6; Cl, 10.05. Calculado para

20.  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ : C, 63.8; H, 4.5; N, 3.9; Cl, 10.1%

#### EJEMPLO 47

17



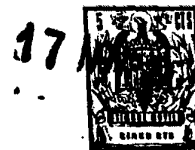
Ester acetoximetílico del ácido beta-(4,5-difeniloxazol-  
-2-il)propiónico

- Se hizo reaccionar ácido beta-(4,5-difeniloxazol-2-il)-propiónico (5,8 g), en presencia de trietilamina
5. (2,8 g), con bromuro de acetoxinetilo (1,84 cc) en dimetilformamida (50 cc). Se dejó la mezcla a la temperatura ambiente durante la noche y luego se la virtió en agua. Se extrajo la mezcla reaccional con éter, se lavó el extracto con agua, con bicarbonato sódico y otra vez con agua y luego se le secó
10. ( $MgSO_4$ ) y se le evaporó, para obtener un sólido, Rendimiento: 6,2 g. Efectuando una segunda extracción, se obtuvieron 1,1 g más. El producto, recristalizado en acetato de etilo, dio 5,0 g (68,1%) de punto de fusión 86-86,5°C.
- Análisis: Hallado: C, 69.2; H, 5.35; N, 4.05.
15.  $C_{21}H_{19}NO_5$  requiere C, 69.0; H, 5.2; N, 3.8%.

EJEMPLO 48

Acido 2-(2'-metoxifenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

- Se añadieron a isopropanol (40 cc) 2-metoxitiobenzamida (4,20 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (6,40 g)
20. y carbonato sódico anhidro (1,25 g) y se calentó la mezcla a 60°C y agitando durante 30 minutos. Al cabo de una hora más a 40°C, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la virtió en agua (500 cc). Se acidificó la mezcla



- por adición de unas gotas de ácido clorhídrico concentrado y se separó un aceite espeso. Se extrajo con éter (2 x 100 cc) la fase acuosa y se combinaron los extractos con el aceite. La solución resultante se extrajo con solución saturada de
5. bicarbonato sódico (3 x 100 cc) y se acidificaron los extractos con ácido clorhídrico concentrado. Se separó por filtración el sólido resultante, de color amarillo pálido, se le secó y se le recristalizó en ácido acético glacial/agua. Rendimiento: 6,4 g (78.3%); punto de fusión: 179-180,5°C.
10. Análisis: Hallado: C, 66.4; H, 4.6; N, 4.5; S, 9.8.  
 $C_{18}H_{15}NO_3S$  requiere C, 66.45; H, 4.65; N, 4.3; S, 9.85%.

EJEMPLO 49

Acido 2-(4'-cloro-2'-metoxifenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

- (a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48,
15. pero utilizando 4-cloro-2-metoxitiobenzamida (50 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (6,4 g), carbonato sódico anhidro (1,25 g) e isopropanol (40 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 4,5 g (64,6%); punto de fusión: 204-205°C  
Análisis: Hallado: C, 58.9; H, 3.9; N, 3.8; Cl, 10.1; S, 9.2.
20.  $C_{18}H_{14}ClNO_3S$  requiere C, 60.1; H, 3.9; N, 3.9; Cl, 9.85; S, 8.9%

(b) La 4-cloro-2-metoxitiobenzamida se preparó así (este método es generalmente aplicable a la preparación de las tioamidas):



Se disolvió 4-cloro-2-metoxibenzonitrilo (26,5 g) en una mezcla de piridina seca (22 cc) y trietilamina (21 cc) y se hizo pasar por la mezcla sulfuro de hidrógeno hasta que el nitrilo se hubo convertido por completo en la tioamida

5. (al cabo de unas 15 horas). Se vertió la mezcla reaccional en agua (500 cc) y se separó por filtración el precipitado resultante. Después de secar al aire, se recrystalizó el producto en benceno. Rendimiento: 24,1 g (75,7%); punto de fusión: 149-150°C.

10. EJEMPLO 50

Acido 2-(2'-cloro-6'-metilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

(a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 2-cloro-6-metil-tiobenzamida (4,65 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (6,4 g), carbonato sódico anhidro (1,25 g) e isopropanol (40 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 5,4 g (63%); punto de fusión: 217-219°C.

15.

Análisis: Hallado: C, 62.8; H, 4.2; N, 3.9; Cl, 10.3.

$C_{18}H_{14}ClNO_2S$  requiere C, 62.9; H, 4.1; N, 4.1; Cl, 10.3%

20. (b) La 2-cloro-6-metil-tiobenzamida se preparó por el método que se ha descrito en el Ejemplo 49, (b), para la tioamida correspondiente, pero se utilizaron 2-cloro-6-metilbenzonitrilo (58 g), piridina seca (54 cc) y trietilamina



(53 cc) y se hizo pasar el sulfuro de hidrógeno por la mezcla durante 10 horas. Rendimiento: 59,1 g (83%); punto de fusión: 126-129°C.

EJEMPLO 51

5. Acido 2-(4'-metoxi-2'-metilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

(a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 4-metoxi-2-metiltiobenzamida (2,7 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (3,85 g), carbonato sódico anhidro (0,75 g) e isopropanol (22,5 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 1,4 g (27,5%); punto de fusión: 136-138°C.

Análisis: Hallado: C, 67.1; H, 5.0; N, 3.9; S, 9.3.

$C_{19}H_{17}NO_3S$  requiere C, 67.2; H, 5.05; N, 4.1; S, 9.45%.

(b) La 4-metoxi-2-metiltiobenzamida se preparó por el método que se ha descrito en el Ejemplo 49 (b), pero utilizando 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo (68,2 g), piridina seca (65 cc) y trietilamina (64,2 g) y haciendo pasar el sulfuro de hidrógeno por la mezcla durante 15 horas. Rendimiento: 60,3 g (71%); punto de fusión: 124-126°C.

20. EJEMPLO 52

Acido 2-(4'-cloro-2'-metilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético



(a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 4-cloro-2-metiltiobenzamida (4,65 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (6,4 g), carbonato sódico anhidro (1,25 g) e isopropanol (40 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 5,3 g (58%); punto de fusión: 175-177°C.

Análisis: Hallado: C, 63.05; H, 4.1; N, 4.1; Cl, 10.3  
 $C_{18}H_{14}ClNO_2S$  requiere C, 62.9; H, 4.1; N, 4.1; Cl, 10.3%.

(b) La 4-cloro-2-metiltiobenzamida se preparó por el método que se ha descrito en el Ejemplo 49 (b), pero utilizando 4-cloro-2-metilbenzonitrilo (26 g), piridina seca (25,5 cc) y trietilamina (25 cc) y haciendo pasar el sulfuro de hidrógeno por la mezcla durante 15 horas. Rendimiento: 22 g (69%); punto de fusión: 86-88°C.

15. EJEMPLO 53

Acido 2,5-difeniloxazol-4-ilacético

Se preparó 4-clorometil-2,5-difeniloxazol por el método de K. Bodendorf y H. Towliate, Arch. Pharm. 298 (1965), pág. 293. Se calentó este compuesto clorometílico (14 g) con cianuro potásico (7 g) en etanol (80 cc) en reflujo y agua (10 cc), durante 5 horas, antes de filtrarlo en caliente. Después de eliminar una parte del etanol, se añadió agua y se filtró el sólido cristalino. La recristalización



en etanol dio 9,8 g de cristales acuidormes. Rendimiento: 72%; punto de fusión: 137-138°C.

- Este compuesto ciano (9 g) se calentó durante 90 minutos en ácido clorhídrico 6-n en reflujo. Con el enfriamiento se separaron cristales, que se extrajeron en éter. Se lavó la capa etérea con agua, se la secó (MgSO<sub>4</sub>) y se la evaporó, con lo que se obtuvieron 8,4 g de sólido cristalino. La recristalización en benceno dio 4,2 g de cristales acuíformes blancos. Se obtuvo una segunda cosecha (2,9 g) que se recristalizó en benceno/éter de petróleo (de 80-100°C). Rendimiento: 74%; punto de fusión: 177-178°C.

#### EJEMPLO 54

#### Acido 4-(2'-naftil)-2-(2'-metilfenil)tiazol-5-ilacético

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 2-metilfeniltiobenzamida (20 g), ácido 3-bromo-3-(2'-naftoil)-propiónico (40,5 g), carbonato sódico anhidro (6,6 g) e isopropanol (200 cc), para obtener el compuesto del título. Punto de fusión: 171-172°C.

#### EJEMPLO 55

#### 20. Acido 2-(2'-4'-dimetoxifenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

- (a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero



utilizando 2,4-dimetoxitiobenzamida (2,5 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (3,2 g), carbonato sódico anhidro (0,6 g) e isopropanol (19 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 2,0 g (44,4 %); punto de fusión: 157-159°C.

5. (b) La 2,4-dimetoxitiobenzamida se preparó por el método del Ejemplo 49 (b), pero utilizando 2,4-dimetoxibenzonitrilo (7,7 g), piridina seca (7 cc) y trietilamina (7 cc) y haciendo pasar el sulfuro de hidrógeno por la mezcla durante 8 horas. Rendimiento: 5,3 g (68%).

10. EJEMPLO 56

Acido 2-(4'-N,N-dimetilaminofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

- (a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-tiobenzamida (9,0 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (12,9 g), carbonato sódico anhidro (2,5 g) e isopropanol (75 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 2,1 g (12,4%) después de cuatro recristalizaciones en benceno; punto de fusión: 144-146°C.

- (b) La 4-(N,N-dimetilamino)-tiobenzamida se preparó por el método que se ha descrito en el Ejemplo 49 (b), pero utilizando 4-(N,N-dimetil)-benzonitrilo (25 g), piridina seca (23,8 cc) y trietilamina (23,5 cc) y haciendo pasar el sulfuro de hidrógeno por la mezcla durante 7 horas. Rendi



miento: 27 g (87.6%); punto de fusión: 218°C.

EJEMPLO 57

Acido 2-(2',3'-dimetilfenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

- (a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 2,3-dimetiltiobenzamida (2,5 g), ácido 3-benzoil-3-bromo-propiónico (3,85 g), carbonato sódico anhidro (0,75 g) e isopropanol (22,5 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 3,2 g (64,2%); punto de fusión: 143-145°C.
10. (b) La 2,3-dimetiltiobenzamida se preparó por el método que se ha descrito en el Ejemplo 49, (b), pero utilizando 2,3-dimetilbenzonitrilo (100 g), piridina seca (117 cc) y trietilamina (114 g) y haciendo pasar el sulfuro de hidrógeno por la mezcla durante 15 horas. Rendimiento: 116,2 g (92%); punto de fusión: 137-138°C.

EJEMPLO 58

Acido 2-(2',4'-diclorofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético

- (a) Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 2,4-diclorotiobenzamida (5,2 g), ácido 3-benzoil-3-bromopropiónico (6,4 g), carbonato sódico anhidro (1,25 g) e isopropanol (40 cc), para obtener el com-
- 20.



puesto del título. Punto de fusión: 158-160°C.

- (b) La 2,4-diclorofeniltiobenzamida se preparó por el método que se ha descrito en el Ejemplo 49 (b), pero utilizando 2,4-diclorobenzonitrilo (12,5 g), piridina seca (11 cc) y trietilamina (10 cc) y haciendo pasar el sulfuro de hidrógeno por la mezcla durante 16 horas.
- 5.

#### EJEMPLO 59

#### Acido 2,4-di-(4'-clorofenil)tiazol-5-ilacético

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48, pero utilizando 4-clorotiobenzamida (3,85 g), ácido 3-(4-clorobenzoil)-3-bromopropiónico (6,6 g), carbonato sódico anhidro (1,4 g) e isopropanol (35 cc), para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 2,5 g (30,6%); punto de fusión: 194-196°C
- 10.

#### 15. EJEMPLO 60

#### Acido 4-(2'-clorofenil)-2-feniltiazol-5-ilacético y su éster metílico

- Se preparó propionato metílico de 3-(2'-clorofenilo) de la manera que se describe en J.O.C. 15, 785 (1950) y se le bromó para obtener propionato metílico de 3-bromo-3-(2'-
- 20.



-clorobenzoilo). Este intermediario se hizo reaccionar con tiobenzamida siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 48, y el éster metílico obtenido se hidrolizó para formar el ácido deseado.

5. EJEMPLO 61

Acido 2,5-difeniltiazol-4-ilacético

Se bromó (4 g) acetoacetato de etil-4-fenilo (5,15 g) en éter anhidro y, después de dejarlo durante 18 horas a la temperatura ambiente, se añadió agua con precaución.

10. Luego se lavó la capa etérea, se la secó y se la evaporó, con lo que se obtuvo acetoacetato de etil-4-bromo-4-fenilo.  
Rendimiento: 7,14 g.

Este éster (7,14 g) en acetona (20 cc) se trató con una solución de tiobenzamida (3,4 g) en acetona (30 cc),

15. a la temperatura ambiente, y luego se hirvió en reflujo durante 2 horas. Después de evaporar hasta sequedad, se añadieron agua y éter y el extracto etéreo se lavó con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seco ( $MgSO_4$ ) y se evaporó, con lo que se obtuvo éster metílico de ácido  
20. 2,5-difeniltiazol-4-ilacético. Rendimiento: 8,07 g (alrededor del 100%).

Este éster (8,07 g) en etanol (50 cc) se trató con



- solución acuosa de hidróxido potásico (2 g en 10 cc). Después de calentar la solución en baño de vapor durante una hora. A continuación se la evaporó hasta sequedad y se le añadieron éter y agua. Después de purificar con carbón, filtrar y acidificar, se separó por filtración el ácido bruto (3,2 g) y se le recristalizó en benceno. Rendimiento: 2,5 g (33,5%); punto de fusión: 171°C.
- 5.

#### EJEMPLO 62

#### Acido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico

10. Se hicieron reaccionar conjuntamente alfa-bromodeoxibenzoina (68,8 g) y benzoiloxiacetotioamida (68,3 g) siguiendo el método general indicado en JACS 53, 1470 (1931) para el 2-benzoiloximetil-4-feniltiazol, con lo que se obtuvo 2-benzoiloximetil-4,5-difeniltiazol. Rendimiento: 58,5 g; punto de fusión: 157-160°C.
15. Se calentó este benzoato (58,5 g) en baño de vapor durante 30 minutos, con hidróxido potásico (10 g) en etanol, y luego se le vertió en agua helada. Se extrajo con éter el sólido oleoso y se evaporó la solución etérea, lo que dio 2-hidroximetil-4,5-difeniltiazol. Rendimiento: 41,6 g (98,5%); punto de fusión: 113-117°C. Este compuesto (12,9 g) se trató luego con oxiclórico de fósforo (20 cc) para obtener 2-cloro-
- 20.



metil-4,5-difeniltiazol. Rendimiento: 13,7 g (88,4%); punto de fusión: 76,78°C.

5. Una solución caliente del compuesto clorometílico (12,9 g) en etanol absoluto (100 cc) se añadió a una solución etanólica en reflujo de malonato sódico de dimetilo (a base de 1,55 g de sodio y 10,7 g de malonato de dietilo). Después de 2 horas de reflujo, se obtuvo malonato dietílico de 4,5-difeniltiazol-2-ilo (18 g). Se hidrolizó éste con hidróxido potásico (20 g) en agua (20 cc) y se obtuvo el ácido
10. en forma de una espuma amarilla (12,8 g). De este ácido, por calentamiento en reflujo durante una hora en dimetilformamida seca (25 cc), se obtuvo el compuesto del título. El espectro infrarrojo confirmó la estructura: Punto de fusión: 52-58°C

EJEMPLO 63

15. Acido 2,4-difeniloxazol-5-ilacético

- Se añadió benzamida (3,02 g) a una suspensión de hidruro sódico (1,2 g; 50% en aceite) en benceno (200 cc) y se calentó la mezcla en reflujo y con agitación durante  $\frac{1}{2}$  hora. Luego se añadió a gotas, en el curso de  $\frac{1}{2}$  hora, acetoacetato de etil-4-bromo-4-fenilo (7,14 g), preparado como en el Ejemplo 61, en benceno (30cc) y se prosiguió el calentamiento por  $1\frac{1}{2}$  horas mas. Se añadió agua, se lavó
- 20.



- la capa bencénica con agua y con NaCl saturado, se la secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se la evaporó, con lo que se obtuvo un sólido castaño (6,6 g). Se disolvió éste con ácido sulfúrico concentrado (25 cc) y se dejó la solución a la temperatura del ambiente durante 18 horas. Luego se vertió la solución en exceso de agua y se añadió éter. La capa etérea se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se la evaporó, con lo que se obtuvo el éster bruto del compuesto del título (1,2 g). Se disolvió el éster bruto (1,2 g) en etanol (20 cc) y se añadió hidróxido potásico (1 g) en agua (5 cc). Se calentó la solución en baño de vapor durante 5 minutos y se la dejó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se evaporó la solución hasta obtener un aceite, se añadieron agua y éter al aceite, se trató la capa acuosa con carbón, se la filtró y se la acidificó, con lo que se obtuvo ácido 2,4-difeniloxazol-5-ilacético, cuya estructura se confirmó por su espectro infrarrojo.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 64

	Acido 2-(4'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético	125 mg
20.	Lactosa	120 mg
	Estearato de magnesio	5 mg

De la formulación anterior se hicieron cápsulas mezclando bien entre sí partidas de los ingredientes anterior-



res y llenado con la mezcla cápsulas de gelatina dura (250 mg).

EJEMPLO 65

	Acido 2-(4'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético	125 mg
5.	Lactosa	100 mg
	Avicel	30 mg
	Almidón de maíz desecado	40 mg
	Estearato de magnesio	5 mg

10. De la composición anterior se hicieron pastillas moliendo el ingrediente activo hasta 40 mallas (norma británica), cerciéndolo por un tamiz de 40 mallas (norma británica), mezclando el material molturado con los otros componentes y comprimiendo la mezcla para formar pastillas.

15. La substancia activa de los ejemplos 64 y 65 puede reemplazarse por otros de los nuevos compuestos que proporciona este invento; por ejemplo, ácido beta-(2,5-difeniloxazol-2-il)-propiónico, ácido 4-(2'-ticionil)-2-(2'-metilfenil)-tiazol-5-ilacético o ácido 2-(2'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético.

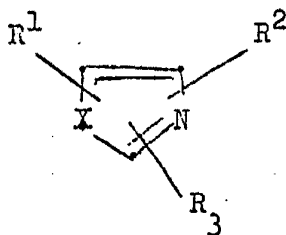


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes británicas núms.: 51823/66 del 18.11.66; 56203/66 del 15.12.66; 25076/67 del 31.5.67; 26262/67 del 7.6.67; y 27382/67 del 14.6.67.

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos aromaticos heterociclicos de la fórmula general

10.



15.

y sus sales de adición de ácido,

donde X es oxígeno o azufre,  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan cada uno un radical fenílico insustituido, un radical fenílico sustituido por uno o más radicales de halógeno, de alquilo inferior, de alcoxilo inferior, de nitro, de amino, de amino sustituido, de halo-alquilo inferior, de mercapto, de alquiltio o de alquilsulfonilo o un radical naftílico o heteroarílico,

20.



5. substituido o insubstituido, y R<sup>3</sup> es un radical de ácido alifático de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena, o de un derivado del mismo (por ejemplo, una sal, un éster o una amida del mismo), entendiéndose que uno de los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se halla en cada una de las posiciones 2, 4 y 5 de la fórmula expuesta arriba y que la expresión "inferior" alude a los radicales que contienen de 1 a 6 átomos de carbono,
10. caracterizado por ciclizarse uno o más reactivos, apropiadamente substituidos por radicales R<sup>1-</sup>, R<sup>2-</sup> y R<sup>4-</sup> (donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado que se les ha atribuido antes, mientras que R<sup>4</sup> tiene el mismo significado que el radical R<sup>3</sup> o es un radical convertible en éste), y, si es preciso, convertirse el radical R<sup>4</sup> en R<sup>3</sup>.
- 15.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar una alfa-halocetona de la fórmula general



con una tioamida de la fórmula general

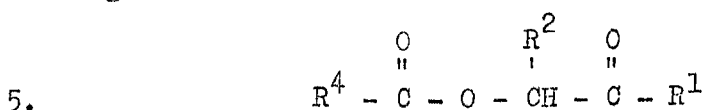




- (en cuyas fórmulas  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1),  
y, si es preciso, convertirse luego el radical  $R^4$  en  $R^3$  (donde  $R^3$  tiene el significado que se le ha atribuido en la reivindicación 1).
5. 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan cada uno un radical fenílico insustituido, halofenílico, alquilo inferior-fenílico, alcoxilo inferior-fenílico, trihalometilfenílico, naftílico, tienílico o furílico, mientras que  $R^3$  es un radical de ácido alifático saturado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un radical de ácido acético o n-propiónico), o una sal o un éster del mismo.
10. 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que  $R^1$  es un radical halofenílico o metilfenílico,  $R^2$  es un radical fenílico o tienílico y  $R^3$  es un radical de ácido acético o n-propiónico o de un éster respectivo.
15. 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que el compuesto heterocíclico producido, de la fórmula expuesta en la reivindicación 1, es el ácido 4-(tienil)-2-(2'-metilfenil)tiazol-5-ilacético, el ácido beta-[2-(4'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-il]-propiónico o el ácido 2-(2'-clorofenil)-4-feniltiazol-5-ilacético.
- 20.



6. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por ciclizarse un éster cetónico de la fórmula general



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1, por calentamiento con amoníaco o una sal de éste, o con urea, y convertirse, si es preciso,  $R^4$  en  $R^3$ .

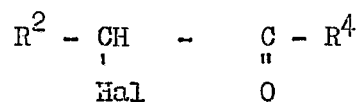
10. 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado en que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan cada uno un radical fenílico insustituido, halofenílico, alquilo inferior-fenílico, alcoxilo inferior-fenílico, nitrofenílico, halo-alquilo inferior-fenílico, naftílico, tienílico o furílico, mientras que  $R^4$  representa un radical de ácido alifático que contiene de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un radical de ácido n-propiónico o n-butírico) o una sal o un éster respectivo.

20. 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado en que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos fenilo, mientras que  $R^4$  es un radical de ácido n-propiónico o n-butírico o un éster respectivo.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracteri



zando por hacerse reaccionar una alfa-halocetona de la fórmula general

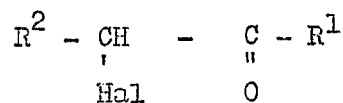


5. con una tioamida de la fórmula general



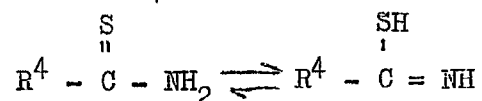
o por hacerse reaccionar una alfa-halocetona de la fórmula general

10.



con una tioamida de la fórmula general

15.



(donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1; Hal es un átomo de halógeno; y  $R^4$  es un radical convertible en éste)

20. y convertirse, si es preciso, el radical  $R^4$  es un radical de

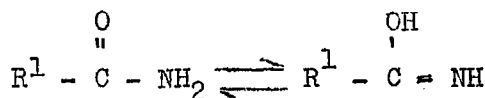


ácido carboxílico alifático que contenga de 2 a 6 átomos de carbono o de un derivado (por ejemplo, un éster) respectivo.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar una cetona de la fórmula general



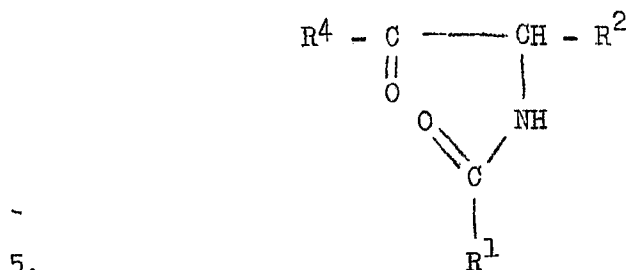
con una amida de la fórmula general



10. (donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1; Hal es un átomo de halógeno; y R<sup>4</sup> es un radical de ácido carboxílico alifático o de un derivado apropiado convertible en éste)

15. o una sal respectiva, y, si es preciso, convertirse el radical R<sup>4</sup> en un radical de ácido carbóxico alifático que contenga de 2 a 6 átomos de carbono.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por ciclizarse un compuesto alfa-acilamino-carbónico de la fórmula general

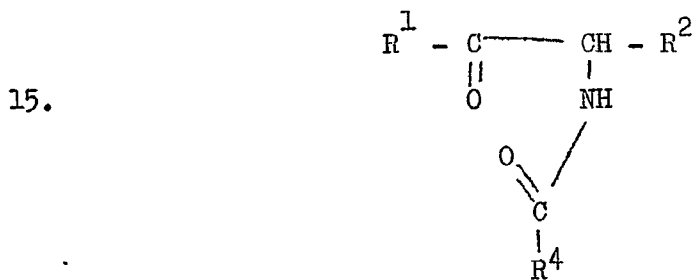


(donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1)

con un agente ciclizante donador de azufre (por ejemplo, pentasulfuro de fósforo) y, si es preciso, convertirse el radical  $R^4$  en el radical  $R^3$ .

10.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por ciclizarse un compuesto de la fórmula general



20. (donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1)

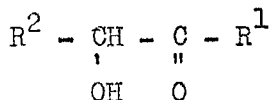
por ejemplo mediante calentamiento con pentóxido de fósforo,



1967

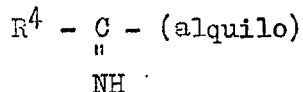
pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo o ácido sulfúrico, y convertirse, si es preciso, R<sup>4</sup> en R<sup>3</sup>.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general
5. la general

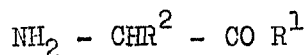


con un nitrilo de la fórmula general R<sup>4</sup>CN (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1) y convertirse luego, si es preciso, el radical R<sup>4</sup> en el radical R<sup>3</sup>.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un éter imínico de la fórmula general



con una alfa-aminocetona, o una sal respectiva, de la fórmula general



20. (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1, mientras que "alquilo" es un radical alquilíco)
- y convertirse luego, si se desea, el radical R<sup>4</sup> en el radical R<sup>3</sup>.



= 80 =

15. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos aromáticos heterociclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 80 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Noviembre de 1967

p.a.

J. R.   
JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ