



Case H-64

359528

CO7 D 91/32, A 61 K 27/00, (CO7 D 263/32, 277/30)

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

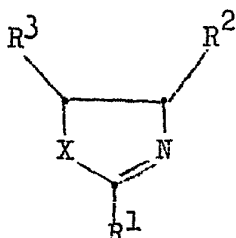
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS 2-CICLOALQUIL-HETEROARILICOS", a favor de la firma británica JOHN WYETH & BROTHER LIMITED, residente en HUNTERCOMBE LANE SOUTH, TAPLOW, MAIDENHEAD, BERKSHIRE, (Inglaterra).

= . =

#### MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de un nuevo grupo de compuestos 2-cicloalquil-heteroarílicos, a los nuevos compuestos preparados y a composiciones farmacéuticas que contienen estos nuevos compuestos.

5. El invento proporciona compuestos de la fórmula general



(I)

5.

en la que X es oxígeno o azufre; R<sup>1</sup> es un radical cicloalquílico que contiene de 5 a 7 átomos de carbono cíclicos o un radical adamantílico; R<sup>2</sup> es un radical ácido alifático que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o una sal, éster, amida o derivado de ácido hidroxámico respectivo; y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un radical alquílico inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical arílico (que puede ser un radical heteroarílico),

10.

15.

y sus sales de adición de ácido.

20.

Los compuestos de la fórmula general anterior despliegan actividad farmacológica, por ejemplo actividad antiinflamatoria, según demuestran los ensayos en los animales de laboratorio; o bien son intermediarios en la preparación de otros oxazoles y tiazoles substituidos. Ejemplos de estos ensayos que pueden indicar si un compuesto tiene actividad antiinflamatoria son los que describen Winter col. en Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962) y Buttle y



col. en Nature 179, 629 (1957).

- El radical  $R^1$  es un radical cicloalquílico que contiene de 5 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclo-pentilo o ciclohexilo) o un radical adamantílico. El radical  $R^2$  es un radical ácido alifático de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 6, y preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono en la cadena, o una sal, un éster, una amida o un derivado de ácido hidroxámico respectivo. Ejemplos de tales ácidos son el ácido acético, el ácido n-propiónico, el ácido iso-propiónico, el ácido acrílico, el ácido n-butírico y el ácido iso-butírico. Los radicales  $R^2$  preferidos son el ácido acético y el ácido n-propiónico, sus amidas y sus ésteres alquílicos y de alquilo sustituido (por ejemplo, dimetilaminoetilo),
5. El radical  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono o un radical arílico sustituido o insustituido, que puede ser un radical heteroarílico. Ejemplos del radical  $R^3$  son hidrógeno, metilo, fenilo, halofenilo (por ejemplo, cloro-, bromo- o fluoro-fenilo), alquilfenilo (por ejemplo, toliilo), alcoxifenilo (por ejemplo, metoxifenilo), nitrofenilo, trifluorometilfenilo, 1- o 2-naftilo, 2- o 3-furilo o 2- o 3-tienilo. Los sustituyentes en un anillo fenílico pueden hallarse en la posición orto, meta o para o en un más de una posición; pero por lo general se prefiere un solo sustituyente para (por ejemplo, p-cloro-, p-bromo-,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

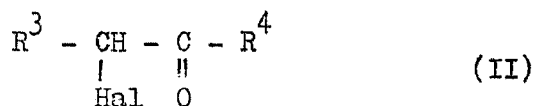


p-fluoro-, p-metoxi- o p-trifluoro-metilo).

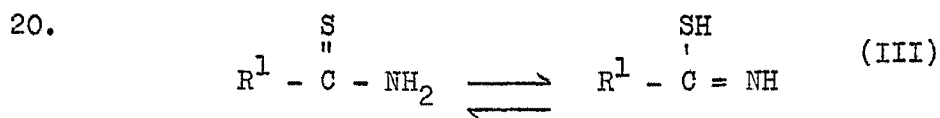
Los compuestos de la fórmula general anterior, y los respectivos nitrilos y compuestos haloalquílicos, pueden prepararse por métodos generales conocidos, apropiados

5. para formar un anillo oxazólico o tiazólico adecuadamente substituido. Así pues, el invento proporciona también un procedimiento para preparar un oxazol o tiazol de la fórmula general anterior, procedimiento que comprende ciclizar reactivos apropiadamente substituidos por radicales  $R^1$ -,  $R^3$ - y  $R^4$ - (donde  $R^1$  y  $R^3$  tienen el significado que se ha definido antes, mientras que  $R^4$  tiene el mismo significado que  $R^2$  o es un radical convertible en éste) para formar dicho oxazol o tiazol y, si es necesario, convertir  $R^4$  en  $R^2$ .

10. Cuando X es un átomo de azufre, puede hacerse reaccionar una alfa-haloacetona de la fórmula general



con una tioamida de la fórmula general



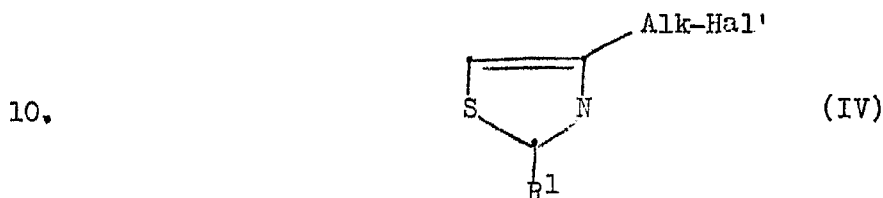
(donde X,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado que se ha definido antes, mientras que Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo),

25.



y, si es necesario, efectuarse una reacción ulterior para formar el radical  $R^2$  a partir de  $R^4$ .

5. En esta reacción, el radical  $R^4$  puede ser un radical alcoxi-carbonil-alquílico inferior; pero si  $R^3$  es hidrógeno, el radical  $R^4$  es preferentemente un radical haloalquílico y el compuesto obtenido tiene por lo regular la fórmula general



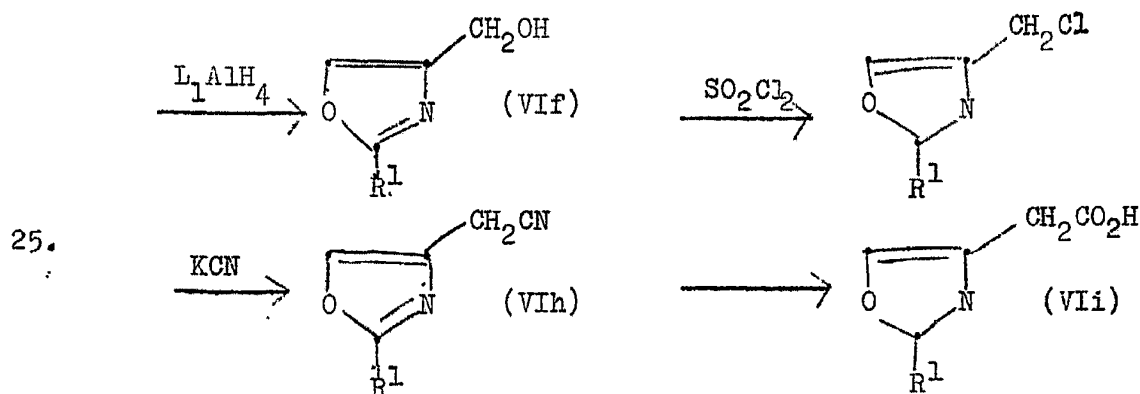
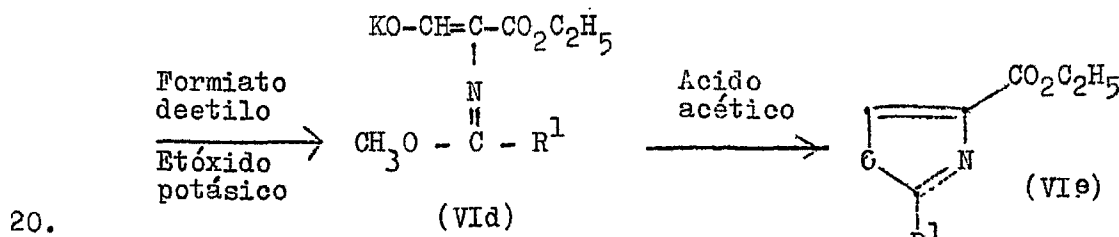
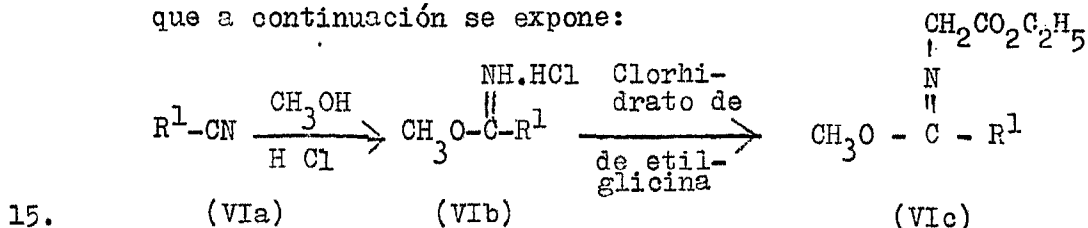
15. donde  $R^1$  tiene el significado definido antes; Alk es un radical alquilénico (de preferencia, metileno); y Hal' es un átomo de halógeno, que puede ser igual o diferente de Hal.

20. El compuesto de la fórmula general (IV) se convierte luego en el compuesto deseado de la fórmula general (I) de manera conocida. Por ejemplo, se le puede hacer reaccionar con un cianuro de metal alcalino (por ejemplo, cianuro potásico) para formar el nitrilo, que puede ser hidrolizado para convertirlo en la amida o el ácido. Alternativamente, el radical haloalquílico puede hacerse reaccionar con un diéster alcalinometálico de un ácido que contenga a lo menos
25. 3 átomos de carbono (por ejemplo, un diéster de ácido maló-



nico), seguido por hidrólisis y monodescarboxilación. Si se desea, puede efectuarse una reacción de homologación utilizando el procedimiento de Arndt-Eistert.

5. Cuando se desea preparar un compuesto de la fórmula general (I) en el que X sea un átomo de oxígeno, puede usarse un método apropiado de los conocidos en la práctica para la preparación de los oxazoles (véase, por ejemplo, "Heterocyclic compounds", volumen 5, por Robert E. Elderfield, editado por Wiley and Sons, páginas 302-323). Cuando R<sup>3</sup> es hidrógeno, puede aplicarse la conocida síntesis de los iminoéteres; por ejemplo, siguiendo el esquema reaccional que a continuación se expone:





- En esta síntesis, se hace reaccionar un cianuro de la fórmula (VIa), por ejemplo ciclohexilnitrilo, con un alcohol (de preferencia, metanol) en presencia de un haluro de hidrógeno (por ejemplo, el cloruro), para formar un compuesto de la fórmula (VIb). La reacción de este compuesto con un halohidrato de alquil-glicina (como el clorhidrato de etil-glicina) da un compuesto de la fórmula (VIc), el cual proporciona un compuesto de la fórmula (VI d) al reaccionar con un formiato de alquilo y un alcóxido de metal alcalino. El compuesto de la fórmula (VI d) puede ser ciclizado, por ejemplo con ácido acético, y el éster de la fórmula (VIe) puede ser hidrolizado y luego reducido al compuesto hidroximetálico de la fórmula (VI f). La halogenación (por ejemplo, con cloruro de tionilo), seguida por reacción con un cianuro de metal alcalino, da el nitrilo de la fórmula (VI h), el cual puede ser hidrolizado para formar el ácido de la fórmula (VI i). Si se desea, un oxazol de la fórmula general (VI g) o (VI i) puede homologarse de manera conocida, por ejemplo tal como se ha descrito antes al tratar de los tiazoles.
- Los materiales de partida para los procedimientos anteriores son conocidos o pueden prepararse siguiendo los métodos descritos en la práctica para los respectivos compuestos conocidos de fórmula semejante. Así, los compuestos de la fórmula general (III) pueden prepararse siguiendo el procedimiento conocido para las respectivas tiobenzamidas; y



los compuestos de la fórmula general (II) pueden prepararse halogenando el respectivo compuesto ceto no halogenado. Por ejemplo, puede prepararse un cetoéster a partir de cloruro de fenilacetilo y etoximagnesio-malonato de dietilo y luego

5. bromarse.

Una vez que se ha obtenido el radical  $R^4$  que contiene el anillo oxazólico tiazólico, el radical  $R^2$  deseado puede formarse de manera conocida; por ejemplo, puede hidrolizarse un nitrilo para formar la amida o el ácido, o bien hidrolizarse en presencia de un alcohol para formar un éster.

10.

La hidrólisis para formar la amida debe realizarse en condiciones controladas (por ejemplo, con ácido mineral concentrado, como el ácido clorhídrico, frío), ya que las condiciones demasiado fuertes dan el ácido. La amida puede obtenerse

15. también convirtiendo el ácido en un haluro (por ejemplo, con cloruro de tionilo) y haciendo reaccionar con amoníaco o calentando la sal amónica. Por otra parte, se obtienen compuestos particularmente preferidos hidrolizando el acetoni-

trilo para formar el derivado de ácido acético. El ácido puede ser convertido en una sal con una base, esterificado para formar un éster o hecho reaccionar con un haluro de aciloximetilo para obtener el éster aciloximetílico. Un éster alquílico puede hacerse reaccionar con hidroxilamina, para formar el derivado de ácido hidroxámico.

20.

25. Se entiende que el radical de ácido alifático



puede ser un radical alifático insaturado apropiado para dar un oxazol o tiazol de la fórmula general anterior farmacéuticamente activo. Un radical de este tipo es, por ejemplo, un radical de ácido acrílico. Un compuesto de tal índole

5. puede obtenerse por condensación con ácido malónico a partir de un oxazol o tiazol en el que  $R^4$  sea un radical formílico.

Los compuestos proporcionados por este invento contienen un átomo básico de nitrógeno cíclico, capaz de formar sales de adición de ácido por tratamiento con ácidos farmacéuticamente aceptables, aunque estas sales se hidrolizan con facilidad, y el invento proporciona también estas sales.

10.

Los nuevos compuestos de este invento tienen valiosa actividad farmacológica y/o son intermediarios en la preparación de compuestos semejantes. En particular, los

15. nuevos compuestos demuestran por lo general, en procedimientos farmacológicos normales, capacidad para reducir la inflamación y son útiles como agentes para el tratamiento de las inflamaciones.

En la evaluación farmacológica de las propiedades

20. de los compuestos de este invento se ensayaron los efectos de los compuestos in vivo por el procedimiento de Winter y col. y por el procedimiento de Buttle y col. indicados antes.

Los compuestos de la fórmula general (I), cuando

25. se administran por vía oral en el procedimiento de ensayo



expuesto antes, a dosis de 10 a 250 mg/kg, según el compuesto en cuestión, demuestran por lo general actividad antiinflamatoria. Se ha obtenido actividad especialmente alta cuando se ha ensayado el compuesto ácido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético, así como actividad muy alta para la respectiva amida y el respectivo clorhidrato de éster beta-dimetilamino-  
5. etílico, como se ve por la tabla que sigue, que muestra el porcentaje de inhibición y la dosis probada.

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis en</u> (m.p.k.)	<u>% de inhibi-</u> <u>ción</u>
10.	Acido 2-ciclohexiltiazol-4- -ilacético	100	58
		20	49
		10	35
	Acetamida de 2-ciclohexiltiazol- -4-ilo	100	42
15.	Acetato de beta-dimetilaminoetil- -2-ciclohexiltiazol-4-ilo	100	52
		30	51

Además, estos compuestos demostraron ser no ulcerogénicos y estar desprovistos de efectos secundarios. El ácido se ensayó para ver si causaba ictericia y resultó estar desprovisto de este riesgo.

20. Cuando los compuestos de este invento se emplean como agentes antiinflamatorios, se los puede administrar a los animales de sangre caliente (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, perros, gatos o monos) o a los seres humanos, solos o en combinación con vehículos aceptables farmacéuticamente,  
25. cuya proporción se determina según la solubilidad y la natu-



- raleza química de los compuestos, la vía de administración elegida y la práctica biológica corriente. Por ejemplo, se los puede administrar por vía oral en la forma que contiene excipientes tales como el almidón, la leche o el azúcar. Asimismo, se los puede administrar por vía oral en forma de soluciones, o se los puede inyectar por vía parenteral. Para la administración parenteral se los puede usar en forma de una solución o suspensión estéril que contenga otros solutos, por ejemplo solución salina o glucosa suficiente para hacer isotónica la solución.
- 10.

- La dosificación de estos agentes variará según la forma de administración y el compuesto particular que se elija. Además, variará según el sujeto particular en tratamiento. Por lo general, el tratamiento se inicia con pequeña dosificación, esencialmente menor que la dosis óptima del compuesto. Luego se aumenta la dosis por pequeños incrementos, hasta alcanzar el efecto óptimo en las circunstancias. Normalmente, los compuestos de este invento se administran de la manera más deseable en un nivel de concentración que proporcione en general resultados eficaces sin causar ningún efecto secundario dañoso o deletéreo.
- 15.
- 20.

- El invento proporciona por consiguiente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido respectiva, más un vehículo atóxico. Las formas farmacéuticamente activas
- 25.



ventajosas son por lo general aquellas en las que  $R^1$  es un grupo carboxialquílico, que puede hallarse en forma de sal o de amida (por ejemplo, en forma de sal alcalinometálica, en particular, sal sódica o potásica). La composición puede

5. hallarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo de pastillas o cápsulas.

Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento.



EJEMPLO 1

Acido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético

- (a) Se mezclaron conjuntamente en acetona (30 cc) tiocarboxamida de ciclohexano (8,0 g) y dicloroacetona simétrica (7,1 g) y se dejó reposar la mezcla durante la noche. La filtración dio la sal clorhidrato de 4-clorometil-2-ciclohexil-4-hidroxi-delta<sup>2</sup>-tiazolina (13,3 g), la cual se deshidrató por calentamiento en metanol en reflujo (250 cc) por 3 horas. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con solución de bicarbonato sódico y con éter. Se separó la fase etérea, se la lavó con agua, se la seco (MgSO<sub>4</sub>) y se la evaporó, con lo que se obtuvo 4-clorometil-2-ciclohexiltiazol (10,0 g) en forma de un aceite.
- 5.
- 10.
- (b) Se trató con cianuro potásico (5 g) el compuesto clorometílico (10,0 g) en etanol (30 cc) y agua (5 cc) y se calentó la mezcla resultante en un baño de vapor por 4.1/4 horas. Después del enfriamiento, se añadieron agua (200 cc) y éter (200 cc), se separó la fase etérea, se la lavó bien con agua y luego con salmuera saturada y, por último, se la secó (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente dio 4-cianometil-2-ciclohexiltiazol, en forma de un aceite, que se calentó en ácido clorhídrico 6-n (100 cc) por 1.1/4 horas. Después del enfriamiento, se alcalinizó la solución ácida con hidróxido sódico 10-n y luego se la trató por carbón
- 15.
- 20.



La filtración dio una solución de blancura de agua, de la que se obtuvo por acidificación con ácido clorhídrico concentrado un sólido cristalino. La recrystalización en benceno dio agujas (7,5 g, 60%), largas y afieltradas, del compuesto del título. Punto de fusión, 132-133°C.

5.

Análisis: Hallado: C, 58,9; H, 7,0; N, 6,3; S, 14,4.

$C_{11}H_{15}NO_2S$  requiere C, 58,7; H, 6,7; N, 6,2; S, 14,2%.

#### EJEMPLO 2

#### Acetamida de 2-ciclohexiltiazol-4-ilo

10. Se suspendió ácido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético (3,1 g) en cloruro de metileno (100 cc) y se añadió cloruro de tionilo (1,2 cc). Se sometió la mezcla a reflujo por 1 hora y luego se la evaporó hasta obtener una goma de color rojo oscuro. Se añadió dioxano (10 cc) y a continuación
15. solución concentrada de hidróxido amónico (25 cc) y se extrajo con cloroformo el aceite resultante. Se lavó el extracto con agua y luego con solución saturada de salmuera, y por último se le evaporó hasta obtener un sólido gomoso, de color rojo oscuro, que, recrystalizado en benceno, dio
20. placas grandes e incoloras de la amida buscada (0,6 g, 20%); punto de fusión, 136-137°C.

Análisis: Hallado: C, 58,8; H, 7,2; N, 12,5; S, 14,4.

$C_{11}H_{16}N_2OS$  requiere C, 58,9; H, 7,2; N, 12,5; S, 14,3%.



EJEMPLO 3

Acido alfa-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-propiónico

- Se mantuvieron a 0°C por 48 horas tiocarboxamida de ciclohexano (7,5 g) y acetoacetato de etil-4-bromo-2-
5. -metilo (11 g) en etanol absoluto y luego se calentó la mezcla en baño de vapor durante 20 minutos. Sin aislar el éster tiazólico, se añadió luego hidróxido potásico (5 g) en agua (10 cc) y se prosiguió el calentamiento por una hora más. Luego se diluyó la solución con agua, se la lavó bien
10. con éter y se la acidificó con ácido acético glacial. Se extrajo con éter el aceite resultante, se lavó el extracto etéreo con agua, se le secó ( $MgSO_4$ ) y se le evaporó, lo que dio el ácido buscado, que fue convertido en la sal clorhidrato (950 mg, 9%) con cloruro de hidrógeno etéreo;
15. punto de fusión, 173-176°C.

Análisis: Hallado: C, 52,7; H, 6,7; N, 5,0.

$C_{12}H_{18}ClNO_2S$  requiere C, 52,2; H, 6,6; N, 5,1%.



EJEMPLO 4

Acido beta-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-propiónico

- Se añadió malonato de dietilo (60 cc) a una solución de sodio (10 g) en etanol absoluto (500 cc), y a esta
5. solución, en reflujo, se añadió a gotas en un período de 1.1/2 horas 4-clorometil-2-ciclohexiltiazol (20 g). Al cabo de 2 horas más a esta temperatura, se evaporó la solución y se añadió agua al residuo. El aceite resultante se extrajo con éter y luego se eliminó el disolvente. Se añadió
10. hidróxido potásico (25 g) en agua (25 cc) y se sometió la mezcla a reflujo por 1.1/2 horas. Luego se ajustó el pH a 3 por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter el aceite resultante. El extracto etéreo se lavó con agua, se seco ( $MgSO_4$ ) y se evaporó, lo que dio un derivado cristalino de ácido malónico, que se descarboxiló calentándolo por 2 horas a  $170^\circ$  bajo una corriente de nitrógeno, con el fin de obtener en forma de líquido el ácido buscado. Este se convirtió en la sal clorhidrato (6,1 g, 39%), de punto de fusión  $155-157^\circ C$ , con cloruro de hidrógeno etéreo,
- 15.
20. Análisis: Hallado: C, 52,5; H, 6,7; N, 5,0.  
 $C_{12}H_{18}ClNO_2S$  requiere C, 52,2; H, 6,6; N, 5,1%.



EJEMPLO 5

Propionamida de beta-(2-ciclohexiltiazol-4-ilo)

5. Se trató con cloruro de tionilo (4,5 g) y una gota de dimetilformamida el ácido (6 g) del Ejemplo 4 en cloruro de metileno (50 cc) y luego se sometió la solución a reflujo por una hora y se la evaporó. El residuo se añadió a solución concentrada de hidróxido amónico (50 cc) y se extra-  
jo con cloruro de metileno el aceite resultante. El extracto se lavó con agua, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó, lo que dio  
10. la amida desecada. La recristalización en benceno dio cristales incoloros (3,8 g, 66%) de punto de fusión 108-109°C  
Análisis: Hallado: C, 60,1; H, 7,5; N, 11,7.  
 $C_{12}H_{18}N_2O_2$  requiere C, 60,5; H, 7,6; N, 11,8%

EJEMPLO 6

15. Acido 2-ciclohexil-5-feniltiazol-4-ilacético

20. Se disolvió tiocarboxamida de ciclohexano (7,0 g) en la cantidad mínima de acetona y se añadió la solución a ácido 3-oxo-4-bromo-4-fenil-butírico (16,2 g). Después de 4 días de reposo a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente, se disolvió el aceite en metanol (100 cc) y se hirvió la solución en reflujo por 2 horas. Cuando estuvo



- fria, se le añadió hidróxido potásico (15 g) en agua (20 cc). se calentó la solución en baño de vapor por 5 horas y se la dejó a la temperatura ambiente por 30 minutos. Luego se eliminó el disolvente y se disolvió el producto en agua y éter.
5. Se purificó con carbón la fase acuosa y, acidificándola luego con ácido clorhídrico concentrado, se obtuvo un sólido de color castaño y punto de fusión 153-157°C. El producto bruto, recristalizado en benceno, dio agujas blancas de ácido 2-ciclohexil-5-feniltiazol-4-ilacético (5,5 g, 30,5%), de
10. punto de fusión 162-163°C.

Análisis: Hallado: C, 67,9; H, 6,5; N, 4,7.

$C_{17}H_{19}NO_2^S$  requiere C, 67,7; H, 6,4; N, 4,7%.

#### EJEMPLO 7

##### 2-Ciclohexiltiazol-4-ilacetato de etilo

15. Se calentaron en reflujo por 16 horas ácido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético (11,26 g), etanol absoluto (150 cc) y ácido sulfúrico concentrado (2 cc), se enfrió la solución, se la concentró en vacío hasta 30 cc aproximadamente y se la virtió en agua (500 cc). El éster liberado se
20. extrajo tres veces en éter, y los extractos etéreos, combinados, se lavaron con agua, con solución 2-n de carbonato sódico y con agua, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron en



vacio, lo que dio el éster bruto (10,42 g).

La destilación en vacio dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,56 g, 67,6%), de punto de ebullición 120-122°C/0,4 mm de Hg).

5. Análisis: Hallado: N, 5,2%  
 $C_{13}H_{19}NO_2S$  requiere N, 5,5%.

EJEMPLO 8

2-Ciclohexiltiazol-4-ilacetato de n-butilo

10. Se preparó 2-ciclohexiltiazol-4-ilacetato de n-butilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, a partir de ácido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético (5,63 g), n-butanol (75 cc) y ácido sulfúrico concentrado (1 cc).

15. La destilación en vacio dio el éster puro en forma de un aceite incoloro (4,21 g, 59,9%), de punto de ebullición 134-136°C/0,5 mm de Hg.

Análisis: Hallado: N, 4,8%.  
 $C_{15}H_{23}NO_2S$  requiere N, 5,0%.



EJEMPLO 9

2-Ciclohexiltiazol-4-ilacetato de dimetilaminoetilo

- Se calentaron en reflujo por 16 horas 2-ciclohexiltiazol-4-ilacetato de etilo (7,59 g), dimetilaminoetanol (50 cc), dos trocitos de sodio metálico y benceno seco (250 cc). Se evaporó el disolvente en vacio y se eliminó a 50°C/1 mm el exceso de dimetilaminoetanol. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter. Se basificó la fase acuosa con carbonato sódico y se extrajo con éter el éster básico liberado. Los extractos etéreos, combinados, se lavaron con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. La destilación del aceite bruto dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,31 g, 71%), de punto de ebullición 146-150°C/0,15 mm de Hg.
5. Análisis: Hallado: C, 60,6; H, 8,55; N, 9,9%.  
 $C_{15}H_{24}N_2O_2S$  requiere C, 60,8; H, 8,2; N, 9,45%.
10. El éster formó un diclorhidrato higroscópico cuando se le trató con cloruro de hidrógeno etéreo. La recristalización en alcohol isopropílico/éter produjo microagujas, de punto de fusión 129-132°C (tubo cerrado).
15. Análisis: Hallado: C, 48,7; H, 7,4; N, 7,6%.  
 $C_{15}H_{24}NO_2S \cdot 2HCl$  requiere C, 48,3; H, 7,7; N, 7,1%
- 20.



EJEMPLO 10

Acido beta-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-acrílico

5. (a) Se calentaron a temperatura de reflujo 4-clorometil-2-ciclohexiltiazol (54 g) y hexametilentetramina (38,5 g) en cloroformo (400 cc), por 8 horas. Después del enfriamiento, se evaporó la solución hasta sequedad y se calentó el residuo en ácido acético al 50% (300 cc), en reflujo, por 2 horas. Se filtró la mezcla resultante y se recristalizó en etanol el sólido cristalino, lo que dio aldehído 2-ciclohexiltiazol-4-il-carboxílico (28 g, 58%), de punto de fusión 82-83°C.

15. (b) El aldehído (19,5 g) del apartado (a) y ácido malónico (10,4 g) se calentaron en baño de vapor durante 2.1/2 horas, con piridina (25 cc) y etanol (50 cc). Después de 16 horas de enfriamiento, se evaporaron los disolventes y se añadió el residuo a agua. La adición de unas gotas de ácido clorhídrico concentrado completó la precipitación del ácido deseado, que se separó por filtración y se secó en vacío. La recristalización en benceno dio el ácido acrílico (16,2 g, 68%), de punto de fusión 148-149°C.

Análisis: Hallado: C, 61,0; H, 6,5; N, 5,9.

$C_{15}H_{12}NO_2S$  requiere C, 60,8; H, 6,4; N, 5,9%.



EJEMPLO 11

- Siguiendo el procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 2, el ácido beta-(2-ciclohexiltiazol-4-il)-acrilico (8 g) dio la amida deseada (5,6 g, 70%), de punto de fusión 179-180°C.
- 5.

Análisis: Hallado: C, 61,2; H, 7,0; N, 12,1.

$C_{12}H_{16}N_2OS$  requiere C, 61,0; H, 6,8; N, 11,9%.

EJEMPLO 12

Acido 2-ciclohexiloxazol-4-ilacético

10. (a) Se trató clorhidrato de carboxilato de metilimino-ciclohexano (412 g) con una solución fuerte de carbonato potásico (300 g) y éter, por debajo de 0°C. Se lavó bien con agua la fase etérea y se la agitó con clorhidrato de éster glicin-etílico (310 g) y agua (250 cc). Se separó la
15. capa etérea, se la lavó con agua, se la seco ( $MgSO_4$ ) y se la evaporó. Por destilación, el aceite residual dio alfa-metoxihexahidrobencilidenaminoacetato de etilo, en forma de un aceite incoloro (249 g, 47%), de punto de ebullición 110-112°C/0,9 mm de Hg.
20. (b) Se trató con alcohol etílico (29 cc) potasio (7,8 g) en éter anhidro (90 cc), se enfrió a menos de 0°C



- la solución resultante y se diluyó ésta hasta 350 cc con éter. A la solución de etóxido potásico, agitada, se añadió una mezcla del éster etílico anterior (45,4 g) y formiato de etilo (14,8 g). Al cabo de una hora se añadió éter (500 cc)
5. y, después de mantener la solución a 0°C durante una noche, se recogió el etil-alfa-(alfa-metoxihexahidrobencilidenamino)-beta-hidroxiacetato potásico, cristalino. Rendimiento, 34,3 g (57,8%).
- (c) En el curso de 10 minutos, se añadió la sal potásica
10. (34,0 g) a ácido acético glacial hirviente (75 cc). Después de 10 minutos más de ebullición, se dejó enfriar la mezcla reaccional y se le añadió éter. Se filtró para separar las aguas madres etéreas de la sal inorgánica y lavando con agua, secando ( $MgSO_4$ ) y evaporando se obtuvo un sólido cristalino. Este sólido, recristalizado en petróleo (60-80°)
15. dio rosetas blancas de 2-ciclohexiloxazol-4-carboxilato de etilo (15,7 g, 61%), de punto de fusión 52,5-53,5°C.
- (d) Se suspendió el éster (22,9 g) en solución 2-n de hidróxido sódico (75 cc) y se calentó la suspensión en baño
20. de vapor por 1/2 hora, en cuyo intervalo se produjo la disolución. Se eliminó en el evaporador giratorio el etanol formando y luego se añadió éter. Se separó la solución acuosa y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, lo que dio un sólido blanco (18,1 g, 90,5%), de punto de
25. fusión 184-186°C.



- (e) Se redujo luego este ácido, con hidruro de litio-aluminio, a 2-ciclohexil-4-hidroximetil-oxazol, que, por cloración con cloruro de tionilo, dio 2-ciclohexil-4-clorometil-oxazol. El compuesto clorometílico se convirtió luego en el compuesto cianometílico y a continuación en el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.
- 5.

EJEMPLO 13

	Acido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético	125 mg
	Lactosa	120 mg
10.	Estearato de magnesio	5 mg.

Se compusieron cápsulas a base de los ingredientes anteriores mezclando a fondo partidas de ellos y llenando con la mezcla cápsulas de gelatina dura (250 mg).

EJEMPLO 14

15.	Acido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético	125 mg
	Lactosa	100 mg
	Avicel	30 mg
	Almidón de maíz desecado	40 mg
	Esterato de magnesio	5 mg



Se compusieron pastillas a base de la composición anterior moliendo el ingrediente activo hasta un tamaño de 40 mallas (Norma Británica), cerciéndolo por un tamiz de 40 mallas (Norma Británica), mezclando el material molido con

5. los otros componentes y comprimiendo para formar pastillas.

El compuesto activo de los Ejemplos 13 y 14 pudo substituirse por otros compuestos de la fórmula general (I).

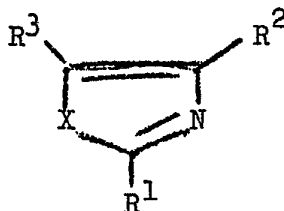


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente británica nº 48641/67 del 26 de Octubre de 1967.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos 2-cicloalquil-heteroarílicos, de la fórmula general

10.



15.

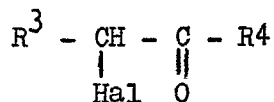
(en la que X es oxígeno o azufre; R<sup>1</sup> es un radical cicloalquílico que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, o un radical adamantílico; R<sup>2</sup> es un radical de ácido alifático que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o una sal, un éster, una amida



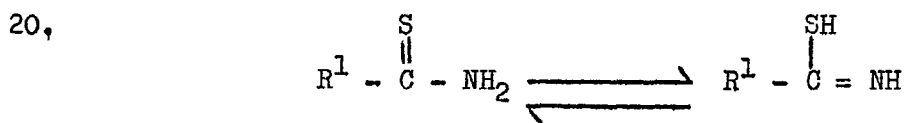
o un derivado de ácido hidroxámico respectivos; y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un radical alquílico inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical arílico o heteroarílico),

5. y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por ciclizarse uno o más reactivos, apropiadamente substituidos por radicales R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> (donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen el mismo significado que se ha definido antes, mientras que R<sup>4</sup> tiene el mismo significado que R<sup>2</sup> o es un radical convertible en él),
10. para formar un oxazol o tiazol substituido por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>; convertirse, si es necesario, el radical R<sup>4</sup> en el radical R<sup>2</sup> y si se desea, formarse optativamente una sal de adición de ácido respectiva.

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



con una tioamida de la fórmula general



(donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado que se ha definido en la reivindicación 1, mientras que Hal es un átomo de halógeno)

25.



3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar una dihaloacetona con una cicloalquil-tiocarboxamida que contenga de 5 a 7 átomos de carbono en el grupo cicloalquílico, hacerse reaccionar
5. con un cianuro de metal alcalino el 4-haloalquil-2-cicloalquiltiazol formado y someterse a hidrólisis el nitrilo obtenido .
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar ciclohexan-tiocarboxamida con dicloroacetona simétrica y tratarse con cianuro sódico o potásico el 4-clorometil-2-ciclohexiltiazol formado, seguido por hidrólisis para obtener el ácido 2-ciclohexiltiazol-4-ilacético.
15. 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por obtenerse por ciclización un oxazol o tiazol en el que  $R^4$  es un grupo haloalquílico y hacerse reaccionar este compuesto con un cianuro de metal alcalino y someterse el producto a hidrolisis.
20. 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por obtenerse por hidrólisis un ácido, que luego se halogena y se hace reaccionar con amoniaco para obtener una amida.

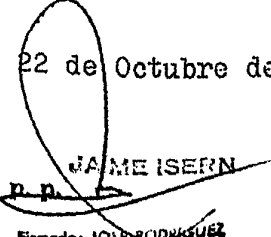


7. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos 2-cicloalquil-heteroarílicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Octubre de 1968

p.a.

  
JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

**POOR  
QUALITY**