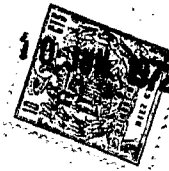


403741



403741

PATENTE DE INVENCION

Ref: sg- 21 29 012.

# Memoria Descriptiva

sobre:

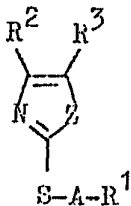
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS AZOLICOS.

Fe-10-10-75

Int. Cl. C07F

*Solicitante* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,  
entidad alemana, residente en Darmstadt, República  
Federal Alemana.

La invención se refiere a nuevos derivados  
azólicos de fórmula general I.



I

- 2 -  
403741



5 en la que  $R^1$  significa un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado,  $R^2$  y  $R^3$  significan restos arilo, en caso dado sustituidos, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, A significa  $C_nH_{2n}$ , n representa un número entero entre 1 y 10 y Z significa O ó S, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

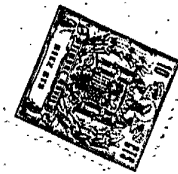
10 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I con buena compatibilidad, tienen un excelente efecto antiflogístico e influncian favorablemente especialmente los procesos de enfermedad crónica progresiva en las articulaciones. Además se presentan efectos analgéticos, antipiréticos, bacterioestáticos, bactericidas, anti-  
15 protozoarios, diuréticos, reductores del azúcar en la sangre, coloréticos, reductores del nivel de la colestero-  
rina y protector contra los rayos. Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos para lograr un efecto antiflogístico en los seres vivientes y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

20 Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, n y Z tienen el significado arriba indicado.

25 Además son objeto de la invención los compuestos de las siguientes fórmulas preferentes Ia a Ik que corresponden a la fórmula I donde los restos denominados específicamente tienen los significados indicados en la fórmula I, donde , sin embargo:

Ia  $R^1$  significa un grupo carboxilo libre esterificado con un total de 1 - 15 átomos de carbono,  $CONH_2$  ó

403741



CN;

- 5 en la fórmula Ib  $R^1$  significa  $COOR^5$ ,  $R^5$  significa H ó un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo ó aralquilo, conteniendo en caso dado 1 - 2 enlaces múltiples C-C y/ó interrumpidos una ó varias veces por Q y/ó sustituidos una ó varias veces por OH, SH y/ó  $NH_2$ , en cada caso con hasta 12 átomos de carbono y Q significa O, S, NH, N-alquilo en caso dado sustituido por OH, con 1 - 6 átomos de carbono, N-arilo con 6 - 10 átomos de
- 10 carbono ó N-aralquilo con 7 - 10 átomos de carbono; en la fórmula Ic  $R^1$  significa  $COOR^6$ ,  $R^6$  significa H, alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, dialquilaminoalquilo, pirrolidinoalquilo, piperidinoalquilo, ó morfolinoalquilo, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono;
- 15 en la fórmula Id  $R^1$  significa  $COOH$ ,  $COOCH_3$  ó  $COOC_2H_5$ ; en la fórmula Ie A significa  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  ó  $-CH(C_2H_5)-$ ;
- 20 en la fórmula If  $R^2$  y  $R^3$  significan restos fenilo, en caso dado sustituidos una ó varias veces por alquilo, alcoxi, alquilmercapto, monoalquilamino, dialquilamino, ó acilamino, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, J,  $CF_3$ , OH, metilendioxi,  $NH_2$  ó  $NO_2$ ;
- 25 en la fórmula Ig  $R^2$  y  $R^3$  significan restos fenilo en caso dado sustituidos, preferentemente en la posición p, en forma simple ó metilo, metoxi, metilmercapto, F, Cl, Br ó  $CF_3$ ;
- en la fórmula Ih  $R^2$  y  $R^3$  significan fenilo ó p-cloro-fenilo;

403741

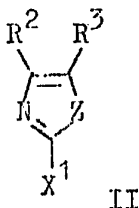


5 en la fórmula Ii  $R^1$  significa  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOCH}_3$  ó  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  
 A significa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  ó  $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $R^2$  y  $R^3$  signi-  
 fican restos fenilo, en caso dado sustituidos en la po-  
 sición p por metilo, metoxi, metilmercapto, F, Cl, Br ó  
 $\text{CF}_3$ ;

y en la fórmula Ik  $R^1$  significa  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOCH}_3$  ó  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  
 A significa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  ó  $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$  y  $R^2$  y  $R^3$   
 significan fenilo ó p-clorofenilo.

10 En detalle son objeto de la invención los de-  
 rivados oxazólicos preferentes de fórmula I ó bien Ia a  
 Ik, en cada caso con  $Z = \text{O}$  así como los derivados tiazó-  
 lícos de fórmula I ó bien Ia a Ik, en cada caso con  
 $Z = \text{S}$

15 Objeto de la invención es además un procedi-  
 miento para la obtención de compuestos de fórmula gene-  
 ral I, caracterizado, porque en un compuesto de fórmula  
 general II



20 en la que  $X^1$  significa un resto transformable en el gru-  
 po  $-\text{S}-\text{A}-\text{R}^1$  y  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, el  
 resto  $X^1$  que se transforma en el grupo  $-\text{S}-\text{A}-\text{R}^1$  ó porque  
 un compuesto de fórmula general III



en la que  $R^4$  significa  $\text{R}^2-\text{CY}-\text{CHR}^3-\text{Z}-\text{C}(=\text{NH})-$  ó

403741

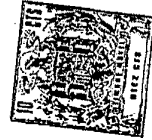


5  $R^3$ -CY-CHR<sup>2</sup>-NH-CZ-, Y significa O ó S y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A y Z tienen el significado indicado, se trata con un agente formador de H<sub>2</sub>Y porque en caso dado en un producto obtenido de fórmula I uno ó varios de los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/ó R<sup>3</sup> se transforma en uno ó varios otros restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y/ó R<sup>3</sup>.

10 En las fórmulas arriba indicadas significa R<sup>1</sup> preferentemente un grupo COOH libre, pero también un grupo COOH esterizado, donde la parte alcohólica tiene preferentemente 1 - 14 átomos de carbono. Bajo la suposición de que los ácidos carboxílicos libres de fórmula I (R<sup>1</sup> = COOH) son los compuestos verdaderamente fisiológicamente activos y que los correspondientes ésteres  
15 bajo condiciones fisiológicas se pueden saponificar a los ácidos carboxílicos libres, no es crítica la clase del grupo éster siempre que sean fisiológicamente compatibles. Naturalmente es sin embargo posible, lograr mediante selección adecuada del grupo éster unos efectos fisiológicos adicionales, por ejemplo, efectos de depósito mediante  
20 el empleo de restos alcohólicos de cadena larga ó de difícil saponificación; mejoras en la solubilidad mediante la incorporación de grupos polares, (átomos de O, átomos de N); efectos farmacológicos adicionales mediante esterificación de los ácidos I (R<sup>1</sup> = COOH) con compuestos  
25 OH, que muestran propios efectos farmacológicos (por ejemplo, piridoxina, 21-hidroxiesteroides de eficacia corticoide, etc.).

En especial significa R<sup>1</sup> COOR<sup>5</sup> ó COOR<sup>6</sup>, especialmente COOH, COOCH<sub>3</sub> ó COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

403741



El resto R<sup>5</sup> significa preferentemente hidrógeno; alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, isoamilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo; alqueno, por ejemplo, vinilo, alilo, crotilo; alquino, por ejemplo, propargilo; hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo; alcoxialquilo, por ejemplo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 3-oxa-5-hidroxi-pentilo, 3-oxa-5-metoxi-pentilo, 3-oxa-5-butoxi-pentilo, 3,6-dioxa-8-hidroxi-octilo, 3,6-dioxa-8-metoxi-octilo, 3,6-dioxa-8-etoxi-octilo, 3-oxa-5-etoxi-pentilo; aminoalquilo, por ejemplo, 2-amino-etilo, 3-aminopropilo; dialquilaminoalquilo, por ejemplo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 2-di-n-propilamino-etilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo, 2-metil-3-dietilaminopropilo; 4-dimetilaminobutilo, 4-dietilaminobutilo; cicloalquilo, por ejemplo, ciclo-pentilo, ciclohexilo; cicloalquilo-alquilo, por ejemplo, 2-ciclohexil-etilo, 3-ciclohexil-propilo; aza-cicloalquilo, por ejemplo, N-metilpiperidilo<sub>(4)</sub>; aza-cicloalquil-alquilo y los restos similares, por ejemplo, (N-metilpiperidil-3)-metilo, 2-(N-metilpiperidil-2)-etilo, 2-pirrolidino-etilo, 2-piperidino-etilo, 2-homopiperidino-etilo, 2-morfolino-etilo, 2-tiomorfolino-etilo, 2-(N-metilpiperazino)-etilo, 2-(N-etilpiperazino)-etilo, 2-(N-fenilpiperazino)-etilo, 2-(N-2-hidroxi-etilpiperazino)-etilo, 2-(N-metilhomopiperazino)-etilo, 2-(N-bencilpiperazino)-etilo, 2-pirrolidinopropilo, 3-pirrolidinopropilo,

403741



2-piperidinopropilo, 3-piperidinopropilo, 2-(N-metil-  
piperazino)-propilo, 2-(N-metilpiperazino)-propilo, 3-  
(N-etilpiperazino)-propilo, 3-(N-fenilpiperazino)-propilo,  
2-morfolino-propilo, 3-morfolino-propilo, 3-tiomorfolino-  
propilo, 2-metil-3-pirrolidino-propilo, 2-metil-3-piperi-  
dino-propilo, 2-metil-3-morfolino-propilo; mercaptoalquilo,  
por ejemplo, 2-mercaptoetilo; alquilmercaptoalquilo,  
por ejemplo, 2-metilmercaptoetilo, 2-etilmercaptoetilo,  
3-metilmercaptopropilo, 3-etilmercaptopropilo; arilo, por  
ejemplo, fenilo, o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, p-etil-  
fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo; aralquilo, por ejemplo,  
bencilo, p-metilbencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo.

El resto  $R^1$  significa también otros grupos  
carboxilo funcionalmente modificados. Como tales sean men-  
cionados, por ejemplo, (significando  $R^7$  y  $R^8$  en cada  
caso alquilo con hasta 8, preferentemente a 4 átomos de  
carbono, especialmente metilo ó etilo y pudiendo ser éstos  
restos iguales ó diferentes y en caso dado ser juntos  
también tetrametileno ó pentametileno, en caso dado in-  
terrumpido por O): Haluros de ácido ( $R^1 = \text{COF}, \text{COCl},$   
 $\text{COBr}$ ); ortoésteres ( $R^1 = \text{C}(\text{OR}^7)_3$ ); anhídridos de ácido  
( $R^1 = \text{COOacilo}$ , donde acilo representa el resto de un  
ácido carboxílico con hasta 34 átomos de carbono, prefe-  
rentemente uno de un resto acilo correspondiente a la  
fórmula I ( $R^1 = -\text{CO}-$ )); nitrilos ( $R^1 = \text{CN}$ ); amidas de  
ácido ( $R^1 = \text{CONH}_2, \text{CONHR}^7$  ó  $\text{CONR}^7\text{R}^8$ ); ácidos hidroxámicos  
( $R^1 = \text{CONHOH}$ ); hidrazidas de ácido ( $R^1 = \text{CONHNH}_2$  ó  
 $\text{CONHNHR}^7$ ); azidas de ácido ( $R^1 = \text{CON}_3$ ); iminoésteres  
( $R^1 = \text{C}(\text{OR}^7)=\text{NH}$ ); amidinas de ácido ( $R^1 = \text{C}(-\text{NH})\text{NH}_2$ );



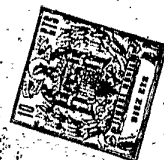
403741

hidrazidinas de ácido ( $R^1 = C(NH_2)-NNH_2$  ó bién  $C(NHNH_2)-NH$ ); tioácidos ( $R^1 = CSOH$  ó bién  $COSH$ ); ésteres de tioácidos ( $R^1 = CSOR^7$  ó bién  $COSR^7$ ); tioamidas ( $R^1 = CSNH_2$ ,  $CSNHR^7$  ó  $CSNR^7R^8$ ).

5 De entre las amidas sustituidas preferentes sean mencionadas, por ejemplo: N-monoalquilamidas, por ejemplo, metilamidas, etilamidas, n-propilamidas, isopropilamidas, n-butilamidas, isobutilamidas; N,N-dialquilamidas, por ejemplo, dimetilamidas, metiletilamidas, dietilamidas, Di-n-propilamidas, diisopropilamidas, di-n-butilamidas, diisobutilamidas; N-mono-aril- y N-mono-aralquilamidas, por ejemplo, anilidas, N-bencilamidas; N-hidroxiaralquilamidas, por ejemplo, N-2-hidroxi-etilamidas; N,N-bis-hidroxiaralquil-amidas, por ejemplo, N,N-bis-2-hidroxi-etil-amidas; amidas heterocíclicas tales como piperididos, piperididos, morfolidos, tiomorfolidos, piperazidas, N'-alquil-piperazidas, por ejemplo, N'-metil-piperazidas, N'-etil-piperazidas, N'-hidroxialquil-piperazidas, por ejemplo, N'-2-hidroxi-etil-piperazidas.

10  
15  
20 Los restos  $R^2$  y  $R^3$  son preferentemente iguales; sin embargo también pueden ser diferentes entre sí. Significan preferentemente grupos fenilo que, en caso dado, pueden estar sustituidos una ó varias veces, por ejemplo, por alquilo, alcoxi, alquilmercapto, monoalquilamino, dialquilamino, y/ó acilamino con hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, metilmercapto, etilmercapto, n-propilmer-

403741



5 capto, isopropilmercapto, n-butilmercapto, isobutilmer-  
capto, sec.-butilmercapto, terc.-butilmercapto, metilamino,  
etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino,  
isobutilamino, sec.-butilamino, terc.-butilamino, dime-  
tilamino, metiletilamino, dietilamino, formamido, aceta-  
mido, propionamido, butiramido, isobutiramido; por F,  
Cl, Br, J, OH, metilendioxi,  $\text{NH}_2$  y/ó  $\text{NO}_2$ ; además, por  
ejemplo, por SH, alquilsulfinilo, tal como metilsulfinilo,  
alquilsulfonilo, tal como metilsulfonilo,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
10  $\text{COOH}$ ,  $\text{CHO}$  y/ó  $\text{COO}$ alquilo (donde el resto alquilo posee  
1 - 3 átomos de carbono). De entre los restos  $\text{R}^2$  y/ó  
 $\text{R}^3$  sustituidos tienen preferencia los sustituidos en  
forma simple especialmente los sustituidos en la posición  
P.

15 El resto A significa preferentemente  $-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  ó  $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ , además, especialmente,  $-(\text{CH}_2)_n-$   
y  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_{n-1}\text{H}-$ . El parámetro n significa un número en-  
tero entre 1 y 10, preferentemente entre 1 y 6, especial-  
mente entre 1 y 3.

20 En los compuestos de fórmula general II sig-  
nifica  $\text{X}^1$  preferentemente un grupo HS, que también se  
puede presentar en forma de un mercáptido, especialmente  
de un mercáptido de metal, por ejemplo, de un mercáptido  
de metal alcalino, de metal alcalino-terreo ó de metal  
25 pesado, preferentemente en forma de un mercáptido de  
sodio, de potasio, de plata, de plomo, de cinc ó de mer-  
curio. Además  $\text{X}^1$  puede significar especialmente  $\text{X}^2$ , donde  
 $\text{X}^2$  significa Cl, Br, J ó un resto análogo al halógeno.  
Bajo "restos análogos al halógeno" se entienden aquellos

403741



restos  $X^2$  que bajo las condiciones de reacción, análogo al Cl, Br ó J, se pueden disociar como  $HX^2$ , por ejemplo,  $NH_2$ , alquilsulfoniloxi con, especialmente, 1 - 6 átomos de carbono, (por ejemplo, metanosulfoniloxi), arilsulfoniloxi con especialmente 6 - 10 átomos de carbono (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1-6 2-naftalinsulfoniloxi), aciloxi con especialmente 1 - 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi, benzoiloxi) ó un grupo OH eterizado con, especialmente 1 - 7 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, benciloxi).

Además, el resto  $X^1$  puede significar, por ejemplo, el grupo  $-S-A-R^9$ , donde  $R^9$  significa un resto transformable en el resto  $R^1$ .  $R^9$  es preferentemente un resto transformable oxidativamente en el resto  $R^1$ , especialmente  $-CHO$  ó  $-CH_2OH$ . Además  $X^1$  puede significar el grupo  $-S-CO-O-A-R^1$  ó el grupo  $-S-A^1-COOH$  /donde  $A^1$  significa el resto  $C_mH_{2m}-CR^1(C_pH_{2p+1})-$  y m y p representan números enteros entre 0 y 9, cuya suma es  $(n-1)/$ , que se pueden transformar por descarboxilación en el grupo  $-S-A-R^1$ . Además  $X^1$  puede significar el grupo  $-S-A^1-COR^{10}$  (donde  $A^1$  tiene el significado arriba indicado y  $R^{10}$  significa preferentemente H, alquilo con hasta 4 átomos de carbono ó fenilo), que se puede transformar por disociación de ácido el grupo  $-S-A-R^1$ .

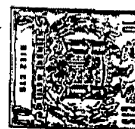
En forma correspondiente se obtienen los compuestos de fórmula general I convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II ( $X^1 = SH$ ) ó un mercáptido de metal correspondiente con un compuesto de fórmula  $X^2-A-R^1$  ó un compuesto de fórmula II ( $X^1 = X^2$ )

403741



5 con un compuesto de fórmula  $HS-A-R^1$  ó un mercáptido de metal correspondiente, ó transformando en un compuesto de fórmula II ( $X^1 = -S-A-R^9$ ) el resto  $R^9$ , preferentemente mediante tratamiento con un medio oxidante, en el resto  $R^1$ , ó tratando un compuesto de fórmula II ( $X^1 = -S-CO-O-A-R^1$  ó  $-S-A^1-COOH$ ) con medios descarboxilantes, ó tratando un compuesto de fórmula II ( $X^1 = -S-A^1-COR^{10}$ ) con una base fuerte.

10 Preferentemente se obtienen los compuestos de fórmula I mediante reacción de un mercapto azol de fórmula II ( $X^1 = SH$ ) con un derivado de halógeno - ácido graso de fórmula  $X^2-A-R^1$ , preferentemente  $Cl-A-R^1$  ó  $Br-A-R^1$ , por ejemplo, ácido cloro- ó bromo-acético, cloro- ó bromoacetato de etilo, ácido 2-cloro- ó 2-bromo-  
15 propiónico, cloroacetnitrilo, bromoacetamida. En lugar del compuesto  $X^2-A-R^1$  se pueden emplear también los correspondientes compuestos insaturados, que se diferencian de  $X^2-A-R^1$  por un contenido inferior en  $HX^2$ , por ejemplo, ácido acrílico, ácido crotónico y sus derivados, por ejemplo, metilacrilato, acrilnitrilo. También  
20 se pueden emplear en lugar de  $X^2-A-R^1$  los derivados de diazo-ácido graso, por ejemplo, diazoacetato de metilo ó de etilo. Por regla general se trabaja bajo adición de una base, por ejemplo, de un óxido de metal, tal como  
25 de un óxido de plata, plomo, cinc, mercurio ó calcio; de un hidróxido de metal, especialmente de un hidróxido de metal alcalino ó de metal alcalino-terreo, tal como  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $LiOH$  ó  $Ca(OH)_2$ ; de un carbonato de metal alcalino ó de metal alcalino-terreo, por ejemplo,  $Na_2CO_3$



403741

5 ó  $K_2CO_3$ , de un hidruro de metal alcalino ó alcalino-terreo, por ejemplo, NaH ó KH; de un alcoholato de metal alcalino ó de metal alcalino-terreo, por ejemplo, metilato de sodio ó de potasio, etilato de sodio ó de potasio, 5 terc.-butilato de potasio; de una base orgánica, por ejemplo, trietilamina ó hidróxido de benciltrimetilamonio. Las bases orgánicas mencionadas en último lugar entran especialmente en consideración para la reacción de los mercapto-azoles con derivados de ácido acrílico, por 10 ejemplo, para la cianoetilación. En principio son adecuadas todas las bases formadoras de sal ( formadoras de mercáptidos ). La reacción con derivados de diazo-ácido graso se logra también sin la adición de una base, por ejemplo, mediante calentamiento en un disolvente inerte 15 hasta terminar el desarrollo de nitrógeno. Como producto intermedio en la reacción del compuesto mercapto II ( $X^1 = SH$ ) con la base se forma el correspondiente mercáptido. Empleando como participante en la reacción un halógeno-ácido graso se empleará también éste en la 20 reacción preferentemente en forma de una de sus sales (por ejemplo, de la sal de Na, K, Li ó Ba). La reacción se puede realizar bajo ausencia ó preferentemente en presencia de un disolvente ó bién agente de suspensión inerte. Como tales son adecuados, por ejemplo, los 25 hidrocarburos, tales como el benceno, tolueno ó xileno; los alcoholes, tales como el metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ó terc.-butanol; los éteres, tales como el dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano ó dietilenglicoldimetiléter; las



403741

amidas, tales como la acetamida, dimetilformamida (DMF); los nitrilos, tales como el acetonitrilo, los sulfóxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo; el agua; además las mezclas de los disolventes mencionados. La reacción se efectua a temperaturas entre unos 0 y unos 200°, preferentemente entre 20 y 150°; la duración de la reacción se encuentra entre unos 10 minutos y varios días según las condiciones empleadas. En caso de trabajar sin disolvente, tal como al fundir conjuntamente un sodio-mercáptido II ( $X^1 = SNa$ ) con una sal de bromo-ácido graso (por ejemplo, Br-A-COONa), se pueden emplear también temperaturas más elevadas, hasta unos 300°. Puede ser ventajoso trabajar bajo un gas inerte, tal como nitrógeno ó argón. Por regla general se necesitan para la síntesis de los derivados de tiazol ( $Z = S$ ) unos tiempos de reacción más largos que para la síntesis de los derivados de oxazol ( $Z = O$ ).

Bajo condiciones análogas se puede realizar la reacción de los compuestos de fórmula general II ( $X^1 = X^2$ ) con derivados de mercapto-ácido graso de fórmula HS-A-R<sup>1</sup> ó bién los correspondientes mercáptidos. Convenientemente se deja reaccionar un 2-halógeno-azol (II,  $X^1 = Cl$  ó Br) con un sodio-mercáptido NaS-A-R<sup>1</sup> en uno de los disolventes indicados durante unos 10 minutos a 48 horas, preferentemente 1 - 12 horas, a temperaturas entre 0 y unos 200°, preferentemente entre 40 y 130°.

Para la obtención de los productos de partida de fórmula II se parte por regla general de las correspondientes benzoinas R<sup>2</sup>-CHOH-CO-R<sup>3</sup>, que son en parte cono-

403741



cidas. Estas se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura, por ejemplo, por condensación de benzoina ó por condensación de cloruros fenilacetílicos  $R^2-CH_2-CO-Cl$  con compuestos aromáticos  $H-R^3$  en presencia de  $AlCl_3$  a las desoxibenzoinas  $R^2-CH_2-CO-R^3$ , bromización de las mismas a los desilbromuros  $R^2-CHBr-CO-R^3$ , reacción con acetato de sodio a los acetatos  $R^2-CH(OCOCH_3)-CO-R^3$  e hidrólisis. La reacción de las benzoinas con  $HSCN$  conduce a los 2-mercaptooxazoles II ( $X^1 = SH, Z = O$ ). Los 2-mercapto-tiazoles II ( $X^1 = SH, Z = S$ ) se obtienen, por ejemplo, por reacción de los desilbromuros con amonio-ditiocarbamato. Los 2-halogenoazoles de fórmula II ( $Z = O, X^1 = Cl$  ó bien  $Br$ ) se pueden obtener de las correspondientes 4,5-diariloxazolonas ó bien -tiazolonas con  $POCl_3$  ó bien  $POBr_3$ .

Los aldehidos ó bien alcoholes de fórmula II ( $X^1 = -S-A-CHO$  ó bien  $-S-A-CH_2OH$ ) obtenibles, por ejemplo, por reacción de compuestos de fórmula II ( $X^1 = SH$ ) ó bien de los correspondientes mercáptidos de metal con aldehidos ó bien alcoholes de fórmulas  $X^2-A-CHO$  ó bien  $X^2-A-CH_2OH$  se pueden oxidar a los ácidos carboxílicos de fórmula I ( $R^1 = COOH$ ) como descrito en la literatura, especialmente con aire ó oxígeno, preferentemente bajo adición de catalizadores; con  $Ag_2O$ , preferentemente junto con  $CuO$ ; con  $AgOH$ , preferentemente en medio acuoso-alcohólico bajo un gas inerte tal como nitrógeno; con  $KMnO_4$  en medio ácido, neutro ó alcalino, en caso dado bajo adición de  $MgSO_4$ ; con ácido crómico ó  $CrO_3$ , preferentemente en ácido acético, en caso dado bajo adición de ben-



5 ceno ó ácido sulfúrico; con hipohalogenitos. En éstas oxidaciones se trabaja convenientemente en disolventes inertes tales como agua, ácido acético, dioxano, benceno, acetona, THF, DMF, metanol, etanol ó en mezclas de éstos disolventes a temperaturas entre unos -30 y 200°, convenientemente entre 0 y 40°.

10 Los compuestos de fórmula II ( $X^1 = -S-CO-O-A-R^1$ ) se obtienen, por ejemplo, por reacción de los mercáptidos II ( $X^1 = SNa$ ) con derivados clorocarboniloxi-ácido graso de fórmula  $Cl-CO-O-A-R^1$ . Cuando se calientan en medio fuertemente ácido, (por ejemplo, con HCl en un disolvente inerte tal como THF) disocian  $CO_2$  y el resto  $-A-R^1$  migra al átomo de azufre.

15 Los compuestos de fórmula II ( $X^1 = -S-A^1-COOH$ ) se obtienen, por ejemplo, por descomposición térmica de los oxalacetatos de dialquilo correspondientemente sustituidos de fórmula II ( $X^1 = -S-A^1-CO-COOR^7$ ) ó por reacción de mercaptanos de fórmula II ( $X^1 = SH$ ) ó bién de los mercáptidos correspondientes con derivados de ácido bromo-  
20 malónico de fórmula  $BrCR^1(C_pH_{2p+1})COOR^7$  y, en cada caso, ulterior saponificación alcalina parcial ó total. Se pueden descarboxilar a los compuestos de fórmula I como descrito en la literatura, por ejemplo, por calentamiento seco ó por calentamiento en disolventes, tales como  
25 agua, ácido clorhídrico, etanol, dioxano, ácido acético ó xileno, a temperaturas entre unos 50 y unos 250°. Convenientemente se calienta hasta terminar el desarrollo de dióxido de carbono.

Los derivados azólicos de fórmula I se obtienen

403741



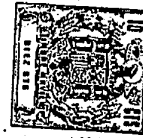
5 además, por disociación de ácido de  $\beta$ -cetoácido de fórmula II ( $X^1 = -S-A^1-COR^9$ ) según métodos descritos en la literatura. Los cetoésteres de fórmula II ( $X^1 = -S-A^1-COR^{10}$ ,  $R^1 =$  grupo COOH esterizado) se pueden obtener, por ejemplo, de los mercaptanos II ( $X^1 = SH$ ) con ésteres de  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -acetil-ácido graso, por ejemplo, bromo-acetoacetato de etilo. La disociación de ácido de los compuestos II ( $X^1 = -S-A^1-COR^{10}$ ) se efectua mediante tratamiento con una base fuerte tal como NaOH, KOH ó  $Ca(OH)_2$  en disolventes tales como agua, metanol, etanol, éter, 10 THF, dioxano, benceno ó mezclas de los mismos a temperaturas entre unos  $-10$  y unos  $200^\circ$ . Si se quieren obtener los ácidos carboxílicos I libres ( $R^1 = COOH$ ), entonces se calienta preferentemente durante algunas horas en solución acuosa ó acuoso-alcohólica, ventajosamente bajo 15 un gas inerte, tal como nitrógeno.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por ciclización de los compuestos de fórmula III. En éstos se trata de los N-(1,2-diaril-2-oxoetil)-carbamoilmercapto-ácido graso  $R^3-CO-CHR^2-NH-CO-S-A-COOH$  ó bien N-(1,2-diaril-2-oxoetil)-amino-tiocarbonil-mercapto-ácidos 20 grasos  $R^3-CO-CHR^2-NH-CS-S-A-COOH$  ó bien (1,2-diaril-2-oxoetoxi)-carbonimidoil-mercapto-ácidos grasos  $R^2-CO-CHR^3-O-C(=NH)-S-A-COOH$  ó bien S-(1,2-diaril-2-oxoetil)-mercapto-carbonimidoil-mercapto-ácidos grasos  $R^2-CO-CHR^3-S-C(=NH)-S-A-COOH$  ó bien de los correspondientes 25 compuestos de (1,2-diaril-2-tioxo-etilo) ó bien de los derivados funcionales de éstas sustancias. En la ciclización se disocia un mol de agua ó bien de sulfuro de hidrógeno.



Por regla general no se aislan los compuestos de fórmula III; éstos se forman más bien preferentemente en forma intermediaria por reacción de 1,2-diaril-2-halógeno-etanonas (preferentemente de los correspondientes compuestos de cloro ó bién de bromo tal como cloruro desílico ó bromuro desílico y sus derivados sustituidos en los restos fenilo) con derivados de carbamoilmercapto-ácido graso ó bién derivados de amino-tiocarbonil-mercapto-ácido graso. Los productos de partida mencionados en último lugar se conocen en parte por la literatura y, por ejemplo, se obtienen por reacción de derivados de cloro-carbonil-mercapto-ácido graso, por ejemplo, clorocarbonil-mercaptoacetato de etilo, con amoniaco ó bién de ditio-carbamato de amonio con derivados de halógeno-ácido graso, por ejemplo, bromoacetato de etilo. Los compuestos III se obtienen in situ en presencia ó bajo ausencia de uno de los disolventes arriba mencionados, por ejemplo, en presencia de un hidrocarburo tal como benceno ó tolueno, de un éter tal como THF ó dioxano, ó de una amida tal como DMF ó también mezclas de éstos disolventes. Las temperaturas de reacción se encuentran por regla general entre unos 0 y unos 200°, preferentemente entre 20 y 150°. En algunos casos se realiza la ciclización de los compuestos III formados intermediariamente ya bajo éstas condiciones. En otros casos es necesario, ó conveniente, efectuar a continuación una segunda etapa de ciclización y agregar un agente de ciclización, por ejemplo, un agente de deshidratación tal como POCl<sub>3</sub>, ácido polifosfórico ó ácido sulfúrico ó un agente disociador de sulfuro

403741



de hidrógeno tal como HgO. Además se puede transformar un compuesto dicarbonílico III ( $R^4 = R^3-CO-CHR^2-NH-CO-$ ) con  $P_2S_5$  bajo disociación de 1 mol de agua de un derivado tiazólico I ( $Z = S$ ). Es posible retirar el disolvente  
5 antes de ésta segunda etapa de ciclización y sustituirle, en caso deseado por otro. Como disolvente para la etapa de ciclización son adecuados los mencionados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como benceno ó tolueno. Sin embargo también es posible y frecuentemente conve-  
10 niente efectuar la ulterior ciclización bajo ausencia de un disolvente con un exceso del agente de ciclización. La ciclización se efectua a temperaturas entre unos 0 y unos 200° y ha terminado después de aproximadamente 1/2 a 48 horas.

15 En caso dado se puede transformar en un producto de fórmula I obtenido uno ó varios de los restos  $R^1$ ,  $R^2$  y/ó  $R^3$  en uno ó varios otros restos  $R^1$ ,  $R^2$  y/ó  $R^3$ .

20 Especialmente es posible transformar un resto  $R^1$  en otro resto  $R^1$ , por ejemplo, mediante tratamiento del producto con medios solvolizantes, termolizantes, esterizantes, reesterificadores, amidantes ó deshidratizantes.

25 Derivados funcionales de los ácidos carboxílicos de fórmula I ( $R^1 = COOH$ ) se pueden solvolizar, especialmente hidrolizar ó bién termolizar según métodos descritos en la literatura a los ácidos carboxílicos libres. Una hidrólisis se puede realizar en medio ácido ó alcalino a temperaturas entre unos -20° y unos 200°, preferentemente entre temperatura ambiente y la temperatura

403741



de ebullición del disolvente seleccionado. Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico ó bromhídrico, como catalizadores básicos, por ejemplo, el hidróxido de sodio, de potasio ó de calcio, el carbonato sódico ó potásico.

5 Como disolvente se selecciona preferentemente agua, alcoholes inferior, éteres, tales como THF, dioxano, amidas, tal como DMF; sulfonas tal como tetrametilensulfona; ó sus mezclas, especialmente las mezclas que contienen

10 agua. Para la saponificación se tratan los ésteres de alquilo inferior, preferentemente durante 1 - 48 horas con  $K_2CO_3$  en metanol, etanol ó isopropanol a temperaturas entre unos 20 y 80°. En caso de saponizar en forma ácida es también adecuado el ácido acético acuoso como disol-

15 vente. Los derivados de ácido, se pueden transformar en ácidos carboxílicos de fórmula I ( $R^1 = COOH$ ), por ejemplo, también en éter ó benceno bajo adición de bases fuertes tales como carbonato potásico ó sin disolventes mediante fusión con alcalis, tal como KOH y/ó NaOH ó

20 alcalis terreos.

Otra forma de ejecución de la invención es la saponificación de amidas (I,  $R^1 = CONH_2$ ,  $CONHR^7$  ó bien  $CONR^7R^8$ ) ó bien tioamidas (I,  $R^1 = CSNR^7R^8$ ). Las tioamidas ó bien amidas se hidrolizan preferentemente por

25 calentamiento en ácido mineral acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Mediante calentamiento seco de, especialmente, ésteres de alquilo terciarios de fórmula I ( $R^1 = COO\text{-terc.}\text{-alquilo}$ ) a temperaturas entre unos 50 y 350°

403741



se obtienen ácidos de fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ). La termólisis se puede realizar también en disolventes inertes tales como benceno, agua, DMF, etilenglicol, glicerina, sulfóxido dimetílico, ciclohexanol, preferentemente bajo  
5 adición de cantidades catalíticas de ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico.

Otra forma de ejecución de la invención es la hidrólisis de nitrilos (I,  $R^1 = \text{CN}$ ) que se puede realizar en medio ácido (por ejemplo, con HCl en agua, dioxano  
10 acuoso ó ácido acético) ó alcalino (por ejemplo, con KOH en alcoholes inferiores acuosos ó en ciclohexanol).

De otros compuestos de fórmula I se pueden obtener los ésteres de fórmula I ( $R^1 =$  grupo carboxilo esterificado) según métodos descritos en la literatura.  
15 Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, un ácido de fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ) con el correspondiente alcohol en presencia de un ácido inorgánico ú orgánico, tal como HCl, HBr, HI,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , ácido trifluoracético, ácido bencenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico ó de un intercambiador de iones ácido, en caso dado en presencia  
20 de un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, benceno, tolueno ó xileno, a temperaturas entre unos  $0^\circ$  y preferentemente a temperatura de ebullición. El alcohol se emplea preferentemente en exceso. Alcoholes preferentes  
25 son aquellos de fórmula  $R^5\text{OH}$  y  $R^6\text{OH}$  (donde  $R^5$  y  $R^6$  tienen los significados arriba señalados pero no significan H). Además se puede trabajar en presencia de agentes aceptores de agua, por ejemplo, de sulfatos de metal pesado anhídrico ó de tamices moleculares. El agua de reacción



403741

5 se puede retirar también aceotrópicamente, agregandose  
ventajosamente hidrocarburos (por ejemplo, benceno ó  
tolueno) ó hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloroformo ó 1,2-dicloroetano). La esterificación se desarrolla  
10 bajo condiciones benignas sí el agua de reacción se liga  
químicamente mediante adición de carbodiimidias (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida), empleandose disol-  
ventes inertes, tales como éter, dioxano, benceno ó 1,2-  
dimetoxietano y pudiendose agregar bases tales como  
15 piridina. Los ésteres de metilo (ó bién de etilo ó de  
bencilo) se pueden obtener también por reacción de los  
ácidos libres con diazometano (ó bién diazoetano ó fenil-  
diazometano) en un disolvente inerte tal como éter, ben-  
ceno ó metanol. También se pueden obtener los ésteres de  
20 fórmula I ( $R^1$  = grupo COOH esterificado) mediante adosa-  
miento de los ácidos carboxílicos (I,  $R^1$  = COOH) a olefi-  
nas (por ejemplo, isobutileno, ciclohexeno) ó a acetile-  
nos, preferentemente en presencia de catalizadores (por  
ejemplo,  $ZnCl_2$ ,  $BF_3$ ,  $H_2SO_4$ , ácidos arilsulfónicos, ácido  
25 pirofosfórico, ácido bórico, ácido oxálico) a temperaturas  
entre unos 0 y unos  $200^\circ$ , presiones entre 1 y 300 atm.  
y en disolventes inertes tales como éter, THF, dioxano,  
benceno, tolueno ó xileno.

25 Además los ésteres de fórmula I ( $R^1$  = grupo  
COOH esterificado) se pueden obtener por reacción de sa-  
les metálicas de los ácidos carboxílicos de fórmula I  
( $R^1$  = COOH), preferentemente de las sales de metal alcali-  
no, de plomo ó de plata, con alquilhaluros, por ejemplo,  
aquellos de fórmula  $R^5Cl$  ó  $R^6Cl$  en caso dado en un disol-

403741



vente inerte, por ejemplo, éter, benceno, DMF ó éter de petróleo ó con alquilclorosulfitos, por ejemplo, aquellos de fórmula  $R^7OSOCl$  y ulterior termólisis de los productos de adición obtenidos.

5                   También se pueden transformar los haluros de ácido, anhídridos ó nitrilos de fórmula I ( $R^1 = COCl$ ,  $COBr$ ,  $COOacilo$  ó  $CN$ ) por reacción con un alcohol, por ejemplo, un alcohol de fórmula  $R^5OH$  ó  $R^6OH$ , en caso dado en presencia de un catalizador ácido ó de una base tal como  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  ó piridina, en ésteres de  
10                   fórmula I ( $R^1 = COOH$  esterificado). Preferentemente se emplea un exceso de alcohol correspondiente y se trabaja a temperaturas entre  $0^\circ$  y temperatura de ebullición. Los terc.-alquilésteres se obtienen, por ejemplo, de los  
15                   cloruros de ácido y potasio terc.-alcoholato en presencia de un disolvente inerte.

                  Finalmente se pueden obtener los ésteres de fórmula I ( $R^1 =$  grupo  $COOH$  esterificado) por reacción de otros ésteres de fórmula I ( $R^1 = COOR^{11}$ ;  $R^{11} =$  un resto orgánico arbitrario, preferentemente  $R^7$ ) con un exceso del alcohol correspondiente ó por reacción de los ácidos carboxílicos I ( $R^1 = COOH$ ) con otros ésteres arbitrarios del alcohol correspondiente que preferentemente se emplea en exceso. Se trabaja según los métodos de re-esterificación descritos en la literatura, especialmente en presen-  
20                   cia de catalizadores básicos ó ácidos, por ejemplo, etilato de sodio ó ácido sulfúrico, a temperaturas entre unos  $0^\circ$  y preferentemente temperatura de ebullición.

25                   De interés son entre los ésteres de fórmula I

4037411



(R<sup>1</sup> = COOH esterificado) aquellos que se disocian fácilmente bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo, el éster de vinilo, de terc.-butilo, de tetrahidro-2-furilo y de tetrahidro-2-piraniilo, que se obtienen, por ejemplo, por reacción se los ácidos carboxílicos libres con acetileno, isobutileno, 2,3-dihidrofurano y 2,3-dihidropirano, especialmente bajo adición de catalizadores tales como ZnCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ácidos arilsulfónicos, ácido pirofósforico, ácido bórico ó ácido oxálico a unos 0 - 120° en disolventes inertes, tales como éter, THF, dioxano, benceno ó xileno.

Además los ésteres de fórmula I (R<sup>1</sup> = COOH esterificado) se pueden obtener solvolizando los compuestos de fórmula I, donde R<sup>1</sup> significa un grupo tioéster, iminoéster, oximinoéster, hidrazonéster, tiamida, amidina, amidoxima ó amidohidrazona con agua ó bases acuosas diluidas ó ácidos, por ejemplo, amoniaco, NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bajo adición del alcohol correspondiente y disociación de sulfuro de hidrógeno, amoniaco, aminas, derivados de hidrazina ó hidroxilamina. Mientras, por ejemplo, la mayoría de los hidroclozuros de iminoéster en solución acuosa se descomponen yá a temperatura ambiente inmediatamente en los ésteres y cloruros amónicos, se efectua la solvolísis de otros derivados, por ejemplo, de algunas amidooximas ó tioamidas a temperaturas hasta 100°.

Los ácidos de fórmula I (R<sup>1</sup> = COOH) se pueden transformar en presencia ó bajo ausencia de un disolvente inerte, mediante tratamiento con haluros de ácido inor-

403741



gánicos, por ejemplo,  $\text{SOCl}_2$  ó  $\text{SOBr}_2$ , en los correspondientes haluros de ácido I ( $\text{R}^1 =$  por ejemplo,  $\text{COCl}$  ó  $\text{COBr}$ ). Los hidroccloruros de los iminoéteres (I,  $\text{R}^1 = \text{C}(=\text{NH})\text{OR}^7$ ) se obtienen de los nitrilos (I,  $\text{R}^1 = \text{CN}$ ) con alcoholes  $\text{R}^7\text{OH}$  en éter en presencia de  $\text{HCl}$ .

Además también es posible transformar los ácidos de fórmula I ( $\text{R}^1 = \text{COOH}$ ) ó bién sus derivados funcionales preferentemente sus haluros y ésteres (I,  $\text{R}^1 = \text{COCl}$ ,  $\text{COBr}$  ó bién grupo  $\text{COOH}$  esterificado) mediante tratamiento con medios amidizantes, por ejemplo, con amoniaco aminas de fórmula  $\text{R}^7\text{NH}_2$  ó  $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$  en las correspondientes amidas. Como aminas entran por ejemplo, en consideración las monoalquilaminas, por ejemplo, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina; dialquilaminas, por ejemplo, dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, diisobutilamina; las aril- y aralquilaminas, por ejemplo, anilina, bencilamina; las hidroxialquilaminas, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina; además las aminas cíclicas tales como pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, N-alquilpiperazinas, por ejemplo, N-metil- ó N-etilpiperazina; las N-hidroxialquilpiperazinas, por ejemplo, N-2-hidroxi-etil-piperazina. Para la obtención de las amidas es posible, pero no necesario la adición de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol tal como metanol ó etanol, así como el empleo de presión (hasta unas 200 atm.). Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos  $-20$  y  $+100^\circ$ , preferentemente entre  $0$  y  $30^\circ$ .

403741



Además se pueden deshidratar las amidas de fórmula I ( $R^1 = \text{CONH}_2$ ) en caso deseado a los nitrilos (I,  $R^1 = \text{CN}$ ), por ejemplo, con agentes de deshidratación tales como  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{POCl}_3$ , cloruro p-toluenosulfónico/piridina, a temperaturas entre unos 0 y  $200^\circ$ , preferentemente 20 y  $100^\circ$ .

Además se puede transformar en un producto obtenido de fórmula I uno ó ambos restos  $R^2$  y/ó  $R^3$  por reacciones de sustitución y/ó ulteriores transformaciones de los sustituyentes introducidos ó yá existentes en uno ó varios otros restos  $R^2$  y/ó  $R^3$ .

Por ejemplo es posible, mediante halogenización, nitración, sulfonación, etc. introducir átomos de halógeno, grupos nitro, grupos ácido sulfónico, etc. en los anillos aromáticos. Los grupos amino se pueden diazotar y los compuestos diazóticos obtenidos seguir transformando en otros grupos funcionales.

Así se puede según métodos descritos en la literatura introducir uno ó varios de los siguientes sustituyentes en uno ó ambos núcleos aromáticos; aquí es fácilmente posible regular el número de los sustituyentes a introducir mediante selección adecuada de las condiciones de reacción (cantidad del agente de sustitución, duración y temperatura de la reacción, disolvente, catalizadores) en el sentido deseado:

a) cloro,

por ejemplo, mediante reacción directa con cloro elemental en un disolvente inerte, tal como agua, éter, tetraclorometano, ácido acético sin ó bajo adición de

403741



catalizadores específicos tales como, por ejemplo,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$  ó  $\text{SnCl}_4$ , preferentemente entre  $-10^\circ$  y  $100^\circ$  ó por reacción en solución fuertemente ácido clorhídrica con  $\text{H}_2\text{O}_2$  ó con  $\text{NaClO}_3$ , produciéndose la cloración por el cloro que se forma "in statu nascendi" ó por reacción con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  en un disolvente inerte tal como clorobenceno, en presencia de catalizadores formadores de radicales, por ejemplo, peróxidos, a temperaturas preferentemente de  $80^\circ - 180^\circ$ ;

5

10

b) bromo,

por ejemplo, por reacción directa con bromo elemental en un disolvente inerte, tal como sulfuro de carbono, ácido acético, cloroformo, tetraclorometano ó dioxano, especialmente bajo adición de catalizadores que actúan como transmisores de bromo, por ejemplo, virutas de hierro,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ , yodo ó piridina, preferentemente entre  $-30^\circ$  y  $90^\circ$  ó por reacción con ácido subbromico, hipobromitos acílicos, N-bromoimidias tales como N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida ú otros medios cededores de bromo tales como 1,3-dibromo-5, 5-dimetilhidantoina en disolventes inertes, tales como nitrobenzeno ó sulfuro de carbono, preferentemente a  $-10^\circ$  a  $150^\circ$ ;

15

20

c) yodo,

25

por ejemplo, por reacción directa con yodo elemental, especialmente en presencia de  $\text{HgO}$  en un disolvente inerte, tal como alcohol, ácido acético ó benceno, preferentemente a temperaturas entre  $0^\circ$  y  $120^\circ$  ó por reacción con soluciones de yodo, yoduro de metal alcalino

403741



5 en presencia de carbonatos, acetatos, soluciones de hidróxido de metal alcalino, amoniaco ó aminas, ó por reacción de mezclas de yoduros de metal alcalino y agentes de oxidación, tales como yodatos de metal

10 alcalino, nitratos de metal alcalino ó  $H_2O_2$  en disolventes inertes, tales como agua, ácido acético ó etanol, reaccionando el yodo que se libera "in statu nascendi", ó por reacción con  $ClI$  en ácido acético diluido, preferentemente a  $50^\circ$  a  $100^\circ$  ó después de mercurización, por ejemplo en medio acuoso ó ácido acético con acetato de mercurio II al  $Hg-O-COCH_3$  e intercambio del resto metal-orgánico por yodo, por ejemplo, por reacción con yodo ó soluciones de yodo-hidróxido de metal alcalino;

15 d) nitro, por ejemplo, mediante los siguientes agentes: una mezcla de ácido nítrico anhidro con  $BF_3$ ; nitratos de metal, tales como nitrato de Cu, Fe, Mn, Co, Ni, en mezcla con ácido acético ó anhídrido acético; nitratos de metal, tales como nitrato de Ag, Ba, Na, K,  $NH_4$

20 ó Pb en mezcla con catalizadores de Friedel-Crafts tales como  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $BF_3$  ó  $SiCl_4$ ; nitratos alquílicos, tales como nitrato de etilo en mezcla con ácido sulfúrico concentrado,  $HBF_4$  ó ácidos Lewis, tales como  $BCl_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $PCl_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $SiCl_4$ ,  $SbCl_5$  ó  $FeCl_3$ ; fluoruro, cloruro, bromuro, perclorato ó tetrafluorborato de nitrilo, preferentemente en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts, tales como  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $ZrCl_4$  ó  $AlBr_3$ , en disolventes tales como

25

403741



5 sulfuro de carbono, n-pentano ó  $\text{CHCl}_3$ ; óxidos de  
nitrógeno, tales como  $\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $\text{N}_2\text{O}_4$  ó  $\text{N}_2\text{O}_3$ , en presencia  
de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, HF ó catalizadores de Friedel-  
Crafts, tales como  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  ó  $\text{FeCl}_3$  en caso dado en  
10 disolventes tales como tetrametilensulfona ó ácido  
acético; ácido nítrico concentrado; mezcla de ácido  
sulfúrico concentrado con ácido nítrico concentrado  
ó bien anhidro; nitrato de metal alcalino, tales como  
nitrato de sodio ó de potasio, en mezcla con ácido  
15 sulfúrico concentrado; mezclas de ácido nítrico con-  
centrado con ácido piro-sulfúrico, ácido sulfúrico fu-  
mante, ácido acético ó bien anhídrido acético; mez-  
clas de ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido acé-  
tico; nitrato de acetilo ó de benzoilo; ácido nitro-  
sulfónico, obtenible por introducción de  $\text{SO}_2$  en  $\text{HNO}_3$   
20 fumante; ácido nitrosulfúrico; nitroguanidina;  
ácido nítrico altamente concentrado en presencia de  
agentes deshidratadores tales como  $\text{P}_2\text{O}_5$  ó ácido  
fluorhídrico anhidro, en caso dado en disolventes ta-  
les como nitrobenceno ó policloroetanos; una reacción  
de nitración especial consiste en disolver la sus-  
tancia a nitrar en un disolvente, tal como  $\text{CHCl}_3$ ,  
25  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ó  $\text{CCl}_4$  introducción de ácido sulfúrico concen-  
trado y después adición de ácido nítrico anhidro en  
 $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ó bien  $\text{CCl}_4$ . Por lo general no se tra-  
baja a temperaturas altas para evitar reacciones se-  
cundarias, por regla general entre  $-20^\circ$  y  $+50^\circ$ , pre-  
ferentemente entre  $-10$  y  $+20^\circ$ ;  
e) alquilo, alquilmecapto, alquilsulfinilo, alquilsul-

403741



5 fonilo, amino, alquilamino ó dialquilamino,  
por ejemplo, por reacción con los correspondientes  
compuestos de cloro, bromo, yodo, hidroxilo ó aciloxi,  
tales como, por ejemplo, yoduro etílico, bromuro n-  
propílico, n-butanol, acetato de etilo, sulfocloruro  
de isopropilo, sulfinilbromuro de isobutilo, sulfo-  
cloruro de sec.-butilo, hidroxilamina, cloramina ó  
dietilcloramina, según las condiciones de una reacción  
de Friedel-Crafts, tal y como se describen con más de-  
10 talle en la literatura. Como catalizadores se emplean  
convenientemente ácidos Lewis, tales como  $AlCl_3$ ,  
 $AlBr_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $ZnCl_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $SbCl_5$  ó  $HF$  y como disol-  
ventes n-hexano, sulfuro de carbono, nitrobenzeno,  
tetrametilensulfona ó nitroetano. La reacción se rea-  
15 liza preferentemente entre 70 y 180°. En lugar de de-  
rivados de alquilo se pueden reaccionar también las  
correspondientes olefinas según Friedel-Crafts.

f) sulfo,  
por ejemplo, por sulfonación con ácido sulfúrico con-  
20 centrado ó fumante ó  $SO_3$  (por ejemplo, en forma del  
complejo de piridina- $SO_3$  ó dioxano- $SO_3$ ) en presen-  
cia ó bajo ausencia de un disolvente inerte adicional  
(por ejemplo, dioxano, tricloroetileno ó  $CCl_4$ ) a tem-  
peraturas entre unos 0 y unos 250°.

25 En los compuestos de fórmula I, que contienen  
grupos nitro, se pueden reducir éstos según los métodos  
descritos en la literatura a grupos amino. Es posible hi-  
drogenar los grupos nitro catalíticamente ó también re-  
ducirlos por vía química.

- 30  
403741



Además es posible disociar hidrogenolíticamente las agrupaciones de benciléter contenidas en los compuestos de fórmula I.

5 Para las hidrogenaciones catalíticas y/o hidrogenólisis son adecuados como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, níquel y cobalto. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes, (por ejemplo, paladio sobre carbón, carbonato de calcio ó carbonato de estroncio) como catalizadores de óxido (por ejemplo, óxido de platino) ó como catalizadores de metal finamente particulados. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales de Raney, el níquel también sobre gel de sílice ó piedra pomez como soporte. La hidrogenación se puede realizar a temperatura ambiente y presión normal ó también a temperatura más elevada y/o presión más alta. Preferentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atm. y a temperaturas entre  $-80^{\circ}$  y  $200^{\circ}$ , ante todo entre temperatura ambiente y  $+100^{\circ}$ . La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, acetato de etilo, dioxano, ácido acético ó THF; también se pueden emplear las mezclas de éstos disolventes entre sí. En la hidrogenación y en la hidrogenólisis se trabaja preferentemente a presión normal de manera que se interrumpa la reacción después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. Se puede trabajar fundamentalmente en medio ácido, neutro ó básico.

10

15

20

25

De aplicación general como método de reducción



403741

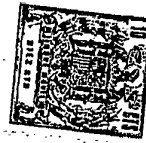
5 es además la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos ó bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de zinc con ácido ó lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico ó ácido acético ó de estaño con ácido clorhídrico.

10 Además se puede emplear una aleación de aluminio-niquel en solución alcalino-acuosa, en caso dado bajo adición de etanol. También es adecuado la amalgama de sodio ó de aluminio en solución acuosa-alcohólica ó acuosa, para la producción del hidrógeno nascente. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empleandose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica ó toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.

15 Como agente de reducción son además adecuados los hidruros complejos de metal, tales como el borohidruro de sodio, por ejemplo, en presencia de cloruro de aluminio ó de bromuro de litio, además el diborano. Las condiciones de reacción se deberán seleccionar de manera que el grupo  $R^1$  se mantenga intacto. Se trabaja convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, etilenglicoldimetiléter. La reacción se termina ventajosamente hirviendo la mezcla de reacción. La descomposición de los complejos de metal formados se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, con una solución acuosa de cloruro amónico.

Otros medios de reducción adecuados son, por

403741



ejemplo: ditionita de sodio en solución alcalina ó amonia-  
co-alcalina; hidróxido de hierro-(II); cloruro de estaño-  
(II), especialmente en medio acuoso-ácido clorhídrico a  
temperaturas entre unos 0 y 60°; sulfuro de hidrógeno,  
5 sulfuro de hidrógeno, sulfuros y polisulfuros; ácido yod-  
hídrico; sulfito sódico; hidrazina.

Además es posible sustituir los átomos de cloro,  
bromo ó yodo que están contenidos en los restos R<sup>2</sup> y/ó  
R<sup>3</sup> por hidrógeno transformando los correspondientes com-  
puestos de halógeno en los compuestos organometálicos,  
10 por ejemplo, compuestos de Grignard correspondientes e  
hidrolizando éstos con agua ó ácidos diluidos.

Los compuestos de fórmula I que en los res-  
tos R<sup>2</sup> y/ó R<sup>3</sup> contienen grupos hidroxilo, mercapto, amino  
ó monoalquilamino libres se pueden alquilar a los corres-  
pondientes compuestos de alcoxi, alquilmercapto, monoalquil-  
15 amino ó dialquilamino ó bien acilan a los correspondientes  
compuestos aciloxi, acilmercaptopo ó acilamido. La alquila-  
ción se puede efectuar según los métodos descritos en la  
literatura mediante tratamiento con un agente de alquila-  
ción. Para la O- y S-alquilación se transforman los pro-  
ductos de partida convenientemente primero mediante adi-  
ción de una base, por ejemplo, NaOH, en las sales corres-  
pondientes. Como agentes de alquilación son adecuados,  
20 por ejemplo, los haluros de alquilo, tales como el cloru-  
ro, bromuro ó yoduro de metilo, el cloruro, bromuro ó  
yoduro de etilo, el cloruro, bromuro ó yoduro de n-pro-  
pilo, el cloruro, bromuro ó yoduro de isopropilo, el clo-  
ruro, bromuro ó yoduro de n-butilo y los correspondientes



403741

ésteres de ácido dialquilsulfúrico ó alquilsulfónico, por ejemplo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, éster de ácido metil-p-toluenosulfónico. También los compuestos diazónicos, tal como el diazometano entran en consideración para la O- ó bien S-alquilación. Los compuestos amino se pueden alquilar también con los correspondientes alcoholes, por ejemplo, metanol ó etanol, en presencia de níquel Raney ó reductivamente con formaldehido ó acetaldehido en presencia de hidrógeno ó ácido fórmico. Si se trabaja en presencia de hidrógeno entonces es conveniente la presencia de uno de los catalizadores arriba mencionados.

Como disolventes se emplean por ejemplo, agua ó bien lejía sódica acuosa; alcoholes, tales como metanol, etanol, n-butanol; hidrocarburos, tales como benceno, xileno, éteres, tales como THF; ó sus mezclas. Las alquilaciones se efectúan convenientemente a temperaturas entre -10 y unos 4150°, especialmente entre temperatura ambiente y temperatura de ebullición. En caso de emplearse productos de partida con grupos carboxilo libres ( $R^1 = COOH$ ) entonces éstos se pueden esterificar simultáneamente siempre que la mezcla de reacción no se mantenga demasiado fuertemente alcalina.

Una acilación se efectúa convenientemente con ácidos carboxílicos ó derivados de ácido carboxílico. Como derivados de ácido carboxílico entran por ejemplo en consideración los ésteres, anhídridos (por ejemplo, anhídrido acético) ó haluros, tales como cloruros, bromuros ó yoduros (por ejemplo, cloruro, bromuro ó yoduro de acetilo) de ácido carboxílico. Se puede emplear un

403741



5 exceso del derivado de ácido carboxílico como disolvente ó se trabaja en presencia de un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, THF, dioxano ó cloroformo. Durante la acilación se agrega preferentemente una base, tal como NaOH, KOH, carbonato de sodio ó de potasio, piridina, trietilamina.

10 En los compuestos de fórmula I que contienen una ó varias agrupaciones diazónicas se pueden éstas intercambiar según métodos descritos en la literatura, por fluor, cloro, bromo, yodo, CN, NO<sub>2</sub>, OH, SH, alcoxi ó alquilmercapto. Los compuestos diazónicos se obtienen según los métodos descritos en la literatura por diazotación de los correspondientes compuestos amino, por ejemplo, en solución acuosa ácido clorhídrica ó bromhídrica mediante  
15 adición de la cantidad calculada de un nitrito inorgánico, preferentemente NaNO<sub>2</sub> ó KNO<sub>2</sub> a temperaturas entre unos -20° y +10° ó en disolventes orgánicos inertes, tales como dietiléter, diisopropiléter, THF, dioxano, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, dietilenglicoldimetiléter ó dietilenglicoldietiléter mediante adición  
20 de un nitrito orgánico, tal como n-butilnitrito, n-amilnitrito ó isoamilnitrito a temperaturas entre -20° y +5°.

25 Para la introducción de un átomo de fluor se diazota por ejemplo en ácido fluorhídrico anhidro y se calienta a continuación ó las sales diazónicas se hacen reaccionar con HBF<sub>4</sub> a los diazotetrafluorboratos de difícil solubilidad, que se aíslan y térmicamente, por ejemplo, mediante calentamiento en un disolvente inerte, se

403741



pueden transformar los compuestos de fluor deseados.

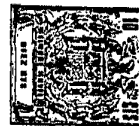
El grupo diazónico se intercambia por cloro, preferentemente en solución acuosa en presencia de  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  según el método de Sandmeyer. El intercambio por bromo se puede realizar por ejemplo en solución acuosa en presencia de  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  según Sandmeyer ó por reacción con bromo en el perbromuro diazónico y ulterior hervor en disolventes, tales como agua ó alcoholes inferiores. También se logra transformar los bromuros diazónicos con  $\text{HgBr}_2$  en los bromuros de mercurio diazónico y éstos descomponer térmicamente a los compuestos de bromo deseados.

El intercambio de un grupo de yoduro diazónico por yodo se logra ya bajo reducido calentamiento. También se pueden agregar catalizadores, tales como  $\text{CuI}$ ,  $\text{CuBr}$  ó  $\text{CuCl}$ , para acelerar la reacción (tal y como se describe en la literatura.

Además se logra intercambiar la agrupación de sal diazónica, por ejemplo, mediante calentamiento en solución acuoso-alcohólica por el correspondiente grupo alcoxi. El intercambio por grupos alquilmcaptó se efectúa, por ejemplo, por reacción con alquilmcaptanos, preferentemente en solución alcalina por calentamiento ó ya en frío bajo adición de catalizadores tales como polvos de cobre. Los sulfuros diazónicos formados intermedariamente no necesitan ser aislados.

Mediante calentamiento sí es necesario mediante hervor, se pueden hidrolizar las soluciones acuosas de las sales diazónicas también a los correspondientes fenoles. La reacción de los compuestos diazónicos con

403741



sales de metal alcalino de ésteres de ácido xantogénico conduce a los correspondientes derivados de alquilxantógeno que alcalinamente se pueden hidrolizar a los correspondientes compuestos mercapto.

5                   Un compuesto de fórmula I básico (sustituido como mínimo por un grupo amino) se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Para ésta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así  
10                   son adecuados los ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos carboxílicos ó sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ó heterocíclicos mono ó polibásicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimelínico, ácido fumárico, ácido maléico,  
15                   ácido láctico, ácido tártrico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido  
20                   glucólico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido  $\beta$ -hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalinmono- y -disulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales  
25                   como ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico ó ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico.

Por otra parte se pueden transformar los ácidos carboxílicos libres de fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ) por reacción con una base en una de sus sales metálicas ó bien



403741

amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además las sales de amonio sustituidas, tales como, por ejemplo, las sales de dime-  
5 til- y dietilamonio, monoetanol-, dietanol- y trietanol- amonio, ciclohexilamonio, dicitlohexilamonio y dibencil- etilendiamonio.

A la inversa los compuestos básicos ó bién ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales de  
10 adición de ácido mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido de sodio ó de potasio, carbonato de sodio ó de potasio ó bién de sus sales metálicas y amónicas, mediante tratamiento con ácidos, ante todo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico ó sulfúrico.

15 En caso de que los compuestos de fórmula I contengan un centro asimétrico se presentarán generalmente en forma racémica.

Los racematos se pueden separar en sus antípoda  
20 das ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura. El método de la separación química tendrá preferencia. Según éste se forman de la mezcla racémica por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo los diastereómeros. Así se puede reaccionar en caso dado una base ópticamente activa  
25 con el grupo carboxilo ó un ácido ópticamente activo con el grupo amino de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo se pueden formar las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ) con amins ópticamente activas, tales como quinina, cinconidina, brucina, cinconina,

403741



hidroxihidrindamina, morfina, l-feniletilamina, l-naftil-  
etilamina, feniloxinaftilmetilamina, quinidina, estri-  
c-  
nina, aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina,  
ésteres de aminoácidos ó sales diastereómeras de compues-  
5 tos básicos de fórmula I con ácidos ópticamente activos  
tales como el ácido (+)- y (-)-tártrico, ácido dibenzoil-  
(+)- y -(-)-tártrico, ácido diacetil-(+)- y -(-)-tártrico,  
ácido canférico, ácido  $\beta$ -canfersulfónico, ácido (+) y  
(-)-mandélico, ácido (+)- y (-)-málico, ácido (+)- y  
10 (-)-2-fenilbutírico, ácido (+)- y (-)-dinitrodifénico ó  
ácido (+)- y (-)-láctico. En forma similar se pueden ob-  
tener los ésteres-diastereómeros por esterificación de  
compuestos de fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ) con alcoholes ópti-  
camente activos, tales como borneol, mentol, 2-octanol.  
15 Las mezclas de sales diastereómeras obtenidas ó bién los  
ésteres se pueden separar por cristalización selectiva.  
Mediante descomposición hidrolítica del compuesto dias-  
tereómero aislado se obtienen los compuestos ópticamente  
activos deseados de fórmula I.

20 Además es naturalmente posible obtener compues-  
tos ópticamente activos según los métodos descritos em-  
pleando productos de partida que ya sean ópticamente ac-  
tivos.

25 Los compuestos de fórmula I y/ó en caso dado  
sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear  
en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos  
y/ó semi-líquidos como medicamentos en la medicina humana  
ó veterinaria. Como sustancias excipientes entran en con-  
sideración aquellas materias orgánicas ó inorgánicas que

403741



5 son adecuadas para una aplicación parenteral, enteral ó  
topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos,  
tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoh-  
les bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa,  
10 fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesté-  
rina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente  
las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas  
ó acuosas, así como las suspensiones, emulsiones ó im-  
plantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las  
15 tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos ó supositorios,  
para la aplicación topical los ungüentos, cremas ó pol-  
vos. Los preparados indicados pueden estar en caso dado  
esterilizados ó contener adyuvantes, tales como lubri-  
cantes, agentes de conservación, estabilización ó humec-  
tación, emulsionantes, sales para influenciar la presión  
15 osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonantes  
y/ó aromatizantes.

20 Las sustancias se administran preferentemente  
en dosificaciones entre 10 y 2000 mg por unidad de do-  
sificación.

25 En lo anterior y a continuación se indican las  
temperaturas en grados centígrados. "La elaboración usual"  
significa: En caso necesario se agrega agua, se extrae  
con acetato de etilo, éter ó cloroformo, se separa, el  
extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato  
de sodio, se filtra, el disolvente se separa por des-  
tilación y el residuo se destila y/ó cristaliza el disol-  
vente indicado entre paréntesis. DMF = dimetilformamida,  
THF = tetrahidrofurano.



403741

Ejemplo 1

5 a) 12 g de 2-mercapto-4,5-difenil-oxazol (p.f. 252 - 254<sup>o</sup>, en metanol; obtenible de 4,5-difenil-2-oxazolona y pentasulfuro de fósforo en xileno hirviendo 6 por reacción de benzoina con HSCN) se disuelven en 100 cc de DMF y se agregan 1,2 g de NaH. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después se gotean 5,6 cc de bromoacetato de etilo en 20 cc de DMF  
10 y se agita durante 2 horas a 80<sup>o</sup>. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, p.eb. 207 - 210<sup>o</sup>/0,1 mm; p.f. 54 - 56<sup>o</sup> (hexano).

15 En forma análoga se obtiene de 2-mercapto-4,5-difenil-oxazol por reacción con 2-bromo-propionato de etilo, 2-bromo-butirato de etilo, 2-bromo-isobutirato de etilo, 3-bromo-propionato de etilo, 4-bromo-butirato de etilo ó bién 7-bromo-heptanato de etilo: 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionato de etilo, 2-(4,5-difenil-oxazolil-mercapto)-butirato de etilo, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-2-metil-propionato de etilo, p.eb. 20  
20 210 - 215<sup>o</sup>/0,1 mm, 3-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionato de etilo, p.f. 62 - 64<sup>o</sup>, 4-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butirato de etilo, 7-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-heptanato de etilo.  
25

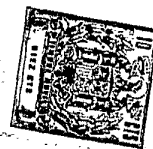
Análogamente se obtiene de 2-mercapto-4-fenil-5-p-tolil-oxazol, 2-mercapto-4-p-tolil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-tolil-oxazol (p.f, 253 - 255<sup>o</sup>), 2-mercapto-4,5-bis-p-isopropilfenil-oxazol

403741



(p.f. 181 - 183<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-fenil-5-o-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-m-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4-o-fluorfenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-m-fluorfenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-fluorfenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-o-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-m-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-tolil-5-p-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-fluorfenil-5-p-tolil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-o-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-m-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-o-clorofenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-m-clorofenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-o-clorofenil-oxazol (p.f. 208 - 210<sup>o</sup>), 2-mercapto-4,5-bis-m-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol (p.f. 229 - 232<sup>o</sup>; obtenible de 4,5-bis-p-clorofenil-oxazolona y P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> ó de 4,4'-diclorobenzoina y HSCN), 2-mercapto-4-p-tolil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-tolil-oxazol, 2-mercapto-4-p-fluorfenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-fluorfenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-o-bromofenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-m-bromofenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-bromofenil-oxazol, 2-mercapto-4-o-bromofenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-m-bromofenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-bromofenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-o-bromofenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-m-bromofenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-bromofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-tolil-5-p-bromofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-bromofenil-

403741



5-p-tolil-oxazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-bromo-  
fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-bromofenil-5-p-clorofenil-  
oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-yodofenil-oxazol, 2-mer-  
capto-4-p-yodofenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-  
5 p-yodofenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-trifluormetil-  
fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-trifluormetilfenil-5-fenil-  
oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-trifluormetilfenil-oxazol,  
2-mercapto-4-p-trifluormetilfenil-5-p-clorofenil-oxazol,  
2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-trifluormetilfenil-oxazol,  
10 2-mercapto-4-fenil-5-p-hidroxifenil-oxazol, 2-mercapto-  
4-p-hidroxifenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-  
hidroxifenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-hi-  
droxifenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-hidroxifenil-5-p-  
clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-o-metoxifenil-  
15 oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-m-metoxifenil-oxazol, 2-  
mercapto-4-fenil-5-p-metoxifenil-oxazol, 2-mercapto-4-  
o-metoxifenil-5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-m-metoxifenil-  
5-fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-metoxifenil-5-fenil-oxa-  
zol (p.f. 170 - 171<sup>o</sup>), 2-mercapto-4,5-bis-o-metoxifenil-  
20 oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-m-metoxifenil-oxazol (p.f.  
182 - 184<sup>o</sup>), 2-mercapto-4,5-bis-p-metoxifenil-oxazol (p.f.  
202 - 203<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-metoxifenil-  
oxazol, 2-mercapto-4-p-metoxifenil-5-o-clorofenil-oxazol,  
(p.f. 220 - 222<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-p-metoxifenil-5-m-cloro-  
25 fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-metoxifenil-5-p-clorofenil-  
oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-oxazol,  
2-mercapto-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-oxazol, 2-  
mercapto-4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-oxazol (p.f. 175 -  
177<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-

403741



oxazol, 2-mercapto-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-p- clorofenil-  
oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-  
oxazol, 2-mercapto-4-(3,4-metilendioxifenil)-5-fenil-  
oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-(3,4-metilendioxifenil)-oxazol  
5 (p.f. 261 - 263<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-(3,4-me-  
tilendioxifenil)-oxazol, 2-mercapto-4-(3,4-metilendioxi-  
fenil)-5-o-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-(3,4-metilen-  
dioxifenil)-5-m-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-(3,4-  
metilendioxifenil)-5-p-clorofenil-oxazol (p.f. 258 -  
10 260<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-fenil-5-p-metilmercaptofenil-oxazol,  
2-mercapto-4-p-metilmercaptofenil-5-fenil-oxazol, 2-mer-  
capto-4,5-bis-p-metilmercaptofenil-oxazol, 2-mercapto-4-  
p-clorofenil-5-p-metilmercaptofenil-oxazol, 2-mercapto-  
4-p-metilmercaptofenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-  
15 4-fenil-5-p-dimetilaminofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-  
dimetilaminofenil-5-fenil-oxazol, (p.f. 205 - 209<sup>o</sup>)  
2-mercapto-4,5-bis-p-dimetilaminofenil-oxazol, 2-mercapto-  
4-p-clorofenil-5-p-dimetilaminofenil-oxazol, 2-mercapto-  
4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-oxazol (p.f. 229 -  
20 231<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-p-dimetilaminofenil-5-m-clorofenil-  
oxazol, 2-mercapto-4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-  
oxazol (p.f. 254 - 256<sup>o</sup>), 2-mercapto-4-fenil-5-p-nitro-  
fenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-nitrofenil-5-fenil-oxazol,  
2-mercapto-4,5-bis-p-nitrofenil-oxazol, 2-mercapto-4-  
25 p-clorofenil-5-p-nitrofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-nitro-  
fenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-  
aminofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-aminofenil-5-fenil-  
oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-aminofenil-oxazol, 2-mercapto-  
4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-oxazol, 2-mercapto-4-p-

<sup>44</sup>  
403741



aminofenil-5-p-clorofenil-oxazol, por reacción con los correspondientes derivados de halógeno-ácido graso los correspondientes derivados de 4,5-diaril-2-oxazolil-mercapto-ácido graso, por ejemplo: 4-fenil-5-p-tolil-  
5 2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-tolil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, p.f. 106 - 108<sup>o</sup>, 2-(4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-butirato de etilo, 4,5-bis-p-isopropilfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de  
10 etilo, 4-fenil-5-o-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-m-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-o-fluorfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-m-fluorfenil-5-fenil-2-  
15 oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-fluorfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-o-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-m-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
20 4-p-tolil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-fluorfenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-clorofenil-2-  
25 oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-o-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-m-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,

403741



- 4,5-bis-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo  
(p.f. 122 - 124<sup>o</sup>), 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propionato de etilo, 3-(4,5-bis-p-clorofenil-  
5 2-oxazolil-mercapto)-propionato de etilo, (p.f. 85 - 87<sup>o</sup>),  
2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butirato de  
etilo (p.f. 98 - 99<sup>o</sup>), 4-p-tolil-5-p-clorofenil-2-oxa-  
zolid-mercapto-acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-tolil-  
2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-fluorfenil-5-  
10 p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-  
p-clorofenil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acetato  
de etilo, 4-fenil-5-o-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-fenil-5-m-bromofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-bromofenil-2-oxa-  
15 zolid-mercapto-acetato de etilo, 4-o-bromofenil-5-fenil-  
2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-m-bromofenil-5-  
fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-bromo-  
fenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-  
bis-o-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
20 4,5-bis-m-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4,5-bis-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4-p-tolil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-p-bromofenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-  
25 mercapto-acetato de etilo, 4-p-bromofenil-5-p-clorofenil-  
2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-yodo-  
fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-yodo-  
fenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-  
bis-p-yodofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,

403741



5 4-fenil-5-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mercpto-acetato  
de etilo, 4-p-trifluormetilfenil-5-fenil-2-oxazolil-  
mercpto-acetato de etilo, 4,5-bis-p-trifluormetilfenil-  
2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-p-trifluormetil-  
fenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de eti-  
lo, 4-p-clorofenil-5-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mer-  
capto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-hidroxifenil-2-  
oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-p-hidroxifenil-5-  
5-fenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4,5-bis-  
10 p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-  
p-clorofenil-5-p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercpto-acetato  
de etilo, 4-p-hidroxifenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercpto-acetato de etilo, 4-fenil-5-o-metoxifenil-2-  
oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-fenil-5-m-metoxi-  
15 fenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-  
metoxifenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-o-  
metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo,  
4-m-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de  
etilo, 4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercpto-  
20 acetato de etilo, 4,5-bis-o-metoxifenil-2-oxazolil-mer-  
capto-acetato de etilo, 4,5-bis-m-metoxifenil-2-oxazolil-  
mercpto-acetato de etilo, 4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazo-  
lil-mercpto-acetato de etilo (p.f. 76<sup>o</sup>), 2-(4,5-bis-  
p-metoxifenil-2-oxazolil-mercpto)-butirato de etilo,  
25 4-p-clorofenil-5-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercpto-aceta-  
to de etilo, 4-p-metoxifenil-5-o-clorofenil-2-oxazolil-  
mercpto-acetato de etilo, 4-p-metoxifenil-5-m-clorofenil-  
2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-p-metoxifenil-5-  
p-clorofenil-2-oxazolil-mercpto-acetato de etilo, 4-

403741



fenil-5-(3,4-dimetoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acetato-  
de etilo, 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-2-oxazolil-  
mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-  
2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo (p.f. 103 - 105<sup>o</sup>),  
5 4-p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-p-clorofenil-  
2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-(3,4-  
metilendioxfenil)-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
10 4-(3,4-metilendioxfenil)-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4,5-bis-(3,4-metilendioxfenil)-2-oxa-  
zolil-mercapto-acetato de etilo (p.f. 93 - 95<sup>o</sup>), 4-p-  
clorofenil-5-(3,4-metilendioxfenil)-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-(3,4-metilendioxfenil)-5-o-clorofenil-  
2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-(3,4-metilen-  
15 dioxifenil)-5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-(3,4-metilendioxfenil)-5-p-clorofenil-2-oxazo-  
lil-mercapto-acetato de etilo (p.f. 118 - 120<sup>o</sup>), 4-fenil-  
5-p-metilmercaptofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-p-metilmercaptofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
20 acetato de etilo, 4,5-bis-p-metilmercaptofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-metil-  
mercaptofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-  
metilmercaptofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-fenil-5-p-dimetilaminofenil-2-oxa-  
25 zolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-dimetilaminofenil-5-  
fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-p-  
dimetilaminofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4-p-clorofenil-5-p-dimetilaminofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-

403741



2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo (p.f. 95 - 97°),  
4-p-dimetilaminofenil-5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-  
2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo (p.f. 106 - 107°)  
5 4-fenil-5-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-p-nitrofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato  
de etilo, 4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-2-oxazo-  
lil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-nitrofenil-5-p-cloro-  
10 fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-  
aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-  
aminofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato  
15 de etilo, 4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acetato de etilo.

b) 19,5 g de 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetato de etilo se hierven en 200 cc de etanol con 25 g  
de carbonato potásico pulverizado, bajo agitación durante  
20 2 horas. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se  
mezcla con agua y la fase acuosa se extrae con éter. Se  
ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 6, se elabora en  
la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-difenil-2-oxa-  
zolil-mercapto-acético, p.f. 137 - 138° (hexano/etil-  
25 acetato), sal sódica, p.f. 270 - 272°.

En forma análoga se obtiene por saponificación  
de los ésteres correspondientes  
ácido 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico  
(p.f. 89 - 91°), ácido 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-



403741

- butírico (p.f. 123 - 124°), ácido 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercaptop)-2-metil-propiónico (p.f. 118 - 120°), ácido 3-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercaptop)-propiónico (p.f. 135 - 137°), ácido 4-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercaptop)-butírico (p.f. 94 - 96°), ácido 7-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercaptop)-heptánico (p.f. 68°), ácido 4-fenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-p-tolil-5-fenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercaptop-acético (p.f. 142 - 144°), ácido 2-(4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercaptop)-butírico, ácido 4,5-bis-p-isopropilfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético (p.f. 76 - 78°), ácido 4-fenil-5-o-fluorfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-fenil-5-m-fluorfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-fenil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-o-fluorfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-m-fluorfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-p-fluorfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4,5-bis-o-fluorfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4,5-bis-m-fluorfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-p-tolil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-p-fluorfenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-fenil-5-o-clorofenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-fenil-5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-fenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-o-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-m-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercaptop-acético,



403741

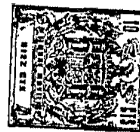
- ácido 4,5-bis-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético (p.f. 97 - 99°), ácido 4,5-bis-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, (p.f. 114 - 115°), ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, (p.f. 151 - 153°),
- 5 ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-propiónico (p.f. 138 - 140°), ácido 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico (p.f. 130 - 132°),
- 10 ácido 4-p-tolil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-fluorfenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-o-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-m-bromofenil-
- 15 2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-o-bromofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-m-bromofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-bromofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-o-
- 20 bromofenil-2-oxazólico-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-m-bromofenil-2-oxazólico-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, (p.f. 168 - 170°), ácido 4-p-tolil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-
- 25 acético, ácido 4-p-bromofenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-bromofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-p-yodofenil-2-oxazolil-mercapto, ácido 4-p-yodofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-

403741



yodofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-  
5-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-p-trifluormetilfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
5 acético, ácido 4,5-bis-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-trifluormetilfenil-5-p-  
clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-cloro-  
fenil-5-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-fenil-5-p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-p-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mer-  
10 capto-acético, ácido 4,5-bis-p-hidroxifenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-hidroxifenil-2-  
oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-hidroxifenil-5-p-  
clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-  
o-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-  
15 5-m-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-  
fenil-5-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido  
4-o-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-m-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acé-  
tico, ácido 4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
20 acético (p.f. 152 - 154°), ácido 4,5-bis-o-metoxifenil-  
2-oxazolil-mercapto-acético, (p.f. 110 - 112°), ácido  
4,5-bis-m-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético, sal  
ciclohexilamínica, p.f. 95 - 98°, ácido 4,5-bis-p-me-  
toxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético (p.f. 140 - 141°),  
25 ácido 2-(4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-  
butírico, ácido 4-p-clorofenil-5-p-metoxifenil-2-oxa-  
zolil-mercapto-acético, ácido 4-p-metoxifenil-5-o-  
clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético (p.f. 135 - 137°),  
ácido 4-p-metoxifenil-5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-

403741



acético, ácido 4-fenil-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-  
mercapto-acético, 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-2-  
oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-(3,4-dimetoxi-  
fenil)-2-oxazolil-mercapto-acético (p.f. 118 - 120°),  
5 ácido 4-p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-p-cloro-  
fenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-(3,4-  
metilendioxifenil)-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido  
4-(3,4-metilendioxifenil)-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
10 acético, ácido 4,5-bis-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxazolil-  
mercapto-acético (p.f. 143 - 145°), ácido 4-p-clorofenil-  
5-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-(3,4-metilendioxifenil)-5-o-clorofenil-2-oxa-  
zolil-mercapto-acético, ácido 4-(3,4-metilendioxifenil)-  
15 5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-  
(3,4-metilendioxifenil)-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-fenil-5-p-metilmercaptofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-metilmercaptofenil-5-fenil-  
2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-metilmercap-  
20 tofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-cloro-  
fenil-5-p-metilmercaptofenil-2-oxazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-p-metilmercaptofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-p-dimetilaminofenil-2-  
oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-dimetilaminofenil-  
25 5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético (p.f. 128 - 130°),  
ácido 4,5-bis-p-dimetilaminofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-2-  
oxazolil-mercapto-acético, sal ciclohexilamínica, p.f.  
154 - 156°, ácido 4-p-dimetilaminofenil-5-m-clorofenil-

403741



2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-dimetilaminofenil-  
5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 130 -  
132°, ácido 4-fenil-5-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-p-nitrofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
5 acético, ácido 4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-nitrofenil-5-p-clorofenil-  
2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-aminofenil-  
2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-aminofenil-5-fenil-  
10 2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-aminofenil-  
2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-  
aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-amino-  
fenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

c) 1 g de 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetato  
15 de etilo se calienta en 10 cc de ácido clorhídrico al  
15 %, bajo agitación, durante 90 minutos a 50°. Se enfría,  
se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-  
difenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 137 - 138°.

En forma análoga se pueden saponificar los  
20 demás ésteres de fórmula I ( $R^1$  = grupo carboxilo esteri-  
ficado) a los ácidos correspondientes ( $R^1$  = COOH).

### Ejemplo 2

25 a) 2,65 g de NaH se suspenden en 200 cc de DMF.  
En porciones y bajo agitación se introducen 26,9 g de  
2-mercapto-4,5-difenil-tiazol (p.f. 219°; obtenible de  
1,2-difenil-2-cloro-etanona y ditiocarbamato amónico en  
etanol), a continuación se agita durante 1,5 horas a

403741



5 temperatura ambiente, se gotean 18,4 g de bromoacetato de etilo en 50 cc de DMF en la solución de reacción, ésta se agita durante 8 horas a 80°, se vierte sobre agua de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo como aceite.

10 En forma análoga se obtiene por reacción con los correspondientes derivados de halógeno-ácido graso: 2-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-2-metil-propionato de etilo, 4-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-butirato de etilo, 7-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-heptanato de etilo.

15 Análogamente se obtiene de: 2-mercapto-4-fenil-5-p-tolil-tiazol, 2-mercapto-4-p-tolil-5-fenil-tiazol (p.f. 203 - 205°), 2-mercapto-4,5-bis-p-tolil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-isopropilfenil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-fluorfenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-fluorfenil-5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-fluorfenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-tolil-5-p-fluorfenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-fluorfenil-5-p-tolil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-tiazol (p.f. 245 - 250°), 2-mercapto-4-p-tolil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-tolil-tiazol, 2-mercapto-4-p-fluorfenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-fluorfenil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-bromofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-bromofenil-5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-bromofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-tolil-5-p-bromofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-bromofenil-5-p-tolil-tiazol, 2-mercapto-4-p-

403741



5 clorofenil-5-p-bromofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-bromo-  
fenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-tri-  
fluormetilfenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-trifluormetilfenil-  
5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-trifluormetilfenil-  
5 5-tiazol, 2-mercapto-4-p-trifluormetilfenil-5-p-clorofenil-  
tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-trifluormetilfenil-  
tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-hidroxifenil-tiazol, 2-  
mercapto-4-p-hidroxifenil-5-fenil-tiazol, 2-mercapto-  
4,5-bis-p-hidroxifenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-  
10 5-p-hidroxifenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-hidroxifenil-  
5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-metoxife-  
nil-tiazol, 2-mercapto-4-p-metoxifenil-5-fenil-tiazol,  
2-mercapto-4,5-bis-p-metoxifenil-tiazol, 2-mercapto-4-  
p-clorofenil-5-p-metoxifenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-  
15 metoxifenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-  
5-(3,4-dimetoxifenil)-tiazol, 2-mercapto-4-(3,4-dimeto-  
xifenil)-5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-(3,4-dime-  
toxifenil)-tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-(3,4-  
dimetoxifenil)-tiazol, 2-mercapto-4-(3,4-dimetoxifenil)-  
20 5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-(3,4-metilen-  
dioxifenil)-tiazol, 2-mercapto-4-(3,4-metilendioxifenil)-  
5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-(3,4-metilendioxi-  
fenil)-tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-(3,4-metilen-  
dioxifenil)-tiazol, 2-mercapto-4-(3,4-metilendioxifenil)-  
25 5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-metil-  
mercaptofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-metilmercaptofenil-  
5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-metilmercaptofenil-  
tiazol, 2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-metilmercaptofenil-  
tiazol, 2-mercapto-4-p-metilmercaptofenil-5-p-clorofenil-



403741

5 tiazol, 2-mercapto-4-fenil-5-p-dimetilaminofenil-tiazol,  
2-mercapto-4-p-dimetilaminofenil-5-fenil-tiazol, 2-  
mercapto-4,5-bis-p-dimetilaminofenil-tiazol, 2-mercapto-  
4-p-clorofenil-5-p-dimetilaminofenil-tiazol, 2-mercapto-  
4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-  
4-fenil-5-p-nitrofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-nitrofenil-  
5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-nitrofenil-tiazol,  
2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-tiazol, 2-  
mercapto-4-p-nitrofenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-mercapto-  
10 4-fenil-5-p-aminofenil-tiazol, 2-mercapto-4-p-aminofenil-  
5-fenil-tiazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-aminofenil-tiazol,  
2-mercapto-4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-tiazol, 2-mer-  
capto-4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-tiazol  
por reacción con los correspondientes derivados de haló-  
15 geno-ácido graso:  
4-fenil-5-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4-p-tolil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo  
(p.f. 67 - 69°), 4,5-bis-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4,4-bis-p-isopropilfenil-2-tiazolil-  
20 mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-fluorfenil-2-  
tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-fluorfenil-5-  
fenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-  
p-fluorfenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-  
tolil-5-p-fluorfenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo,  
25 4-p-fluorfenil-5-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-fenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato  
de etilo, 4-p-clorofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-  
acetato de etilo (p.f. 90 - 91°), 2-(4,5-bis-p-cloro-

403741



fenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-tolil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-tolil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-fluorfenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-fluorfenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-fenil-5-p-bromofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-bromofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4,5-bis-p-bromofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-tolil-5-p-bromofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-bromofenil-5-p-tolil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-bromofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-bromofenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-fenil-5-p-trifluormetilfenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-trifluormetilfenil-5-fenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4,5-bis-p-trifluormetilfenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-trifluormetilfenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-trifluormetilfenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-fenil-5-p-hidroxifenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-hidroxifenil-5-fenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4,5-bis-p-hidroxifenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-hidroxifenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-hidroxifenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-fenil-5-p-metoxifenil-2-tiazolil-mercaptopropionato de etilo, 4-p-metoxi-

403741



- fenil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4,5-bis-p-metoxifenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-p-clorofenil-5-p-metoxifenil-2-tiazolil-mercap-  
to-acetato de etilo, 4-p-metoxifenil-5-p-clorofenil-2-  
5 tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-(3,4-di-  
metoxifenil)-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-  
(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acetato  
de etilo, 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2-tiazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-  
10 2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-(3,4-dimetoxifenil)-  
5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4-fenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2-tiazolil-mercapto-  
acetato de etilo, 4-(3,4-metilendioxifenil)-5-fenil-2-  
tiazolil-mercapto-acetato de etilo, ácido 4,5-bis-(3,4-  
15 metilendioxifenil)-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo,  
4-p-clorofenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2-tiazolil-mer-  
capto-acetato de etilo, 4-(3,4-metilendioxifenil)-5-  
p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-  
fenil-5-p-metilmercaptofenil-2-tiazolil-mercapto-ace-  
20 tato de etilo, 4-p-metilmercaptofenil-5-fenil-2-tiazolil-  
mercaptoacetato de etilo, 4,5-bis-p-metilmercaptofenil-  
2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-clorofenil-  
5-p-metilmercaptofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-p-metilmercaptofenil-5-p-clorofenil-tiazolil-  
25 mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-dimetilaminofenil-  
2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-dimetilaminofe-  
nil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-  
bis-p-dimetilaminofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de  
etilo, 4-p-clorofenil-5-p-dimetilaminofenil-2-tiazolil-

403741



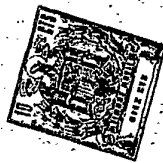
5 mercapto-acetato de etilo, 4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-nitrofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-nitrofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-p-nitrofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-nitrofenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-fenil-5-p-aminofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-aminofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4,5-bis-p-aminofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, 4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo.

15 b) 25 g de 4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo se disuelven en 250 cc de etanol. Se agregan 12 g de  $K_2CO_3$ , se hierve durante 15 horas, se evapora, el residuo se disuelve en agua, la fase acuosa se lava con éter, se ajusta a un pH de 5, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto-acético, p.f. 133 - 134° (acetato de etilo).

20 En forma análoga se obtiene por saponificación de los ésteres correspondientes:

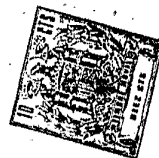
25 ácido 2-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-2-metil-propiónico (p.f. 148 - 149°), ácido 4-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-butírico (p.f. 115 - 116°), ácido 7-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-heptánico (p.f. 79 - 80°), ácido 4-fenil-5-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido

- 60 -  
403741



4-p-tolil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acético (p.f. 208 -  
210°), ácido 4,5-bis-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-acé-  
tico, ácido 4,5-bis-p-isopropilfenil-2-tiazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-fenil-5-p-fluorfenil-2-tiazolil-mercapto-  
5 acético, ácido 4-p-fluorfenil-5-fenil-2-tiazolil-mercap-  
to-acético (p.f. 142 - 144°), ácido 4,5-bis-p-fluorfenil-  
2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-tolil-5-p-fluor-  
fenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-fluorfenil-  
5-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-  
10 p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-  
clorofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido  
4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acético, (p.f.  
144 - 146°), ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-  
mercapto-propiónico, (p.f. 158 - 160°), ácido 2-(4,5-  
15 bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto)-butírico, ácido  
4-p-tolil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-p-clorofenil-5-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-p-fluorfenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-fluorfenil-2-tiazolil-  
20 mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-p-bromofenil-2-tia-  
zolil-mercapto-acético, ácido 4-p-bromofenil-5-fenil-2-  
tiazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-bromofenil-2-  
tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-tolil-5-p-bromo-  
fenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-bromofenil-  
25 5-p-tolil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-cloro-  
fenil-5-p-bromofenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido-  
4-p-bromofenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-fenil-5-p-trifluormetilfenil-2-tiazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-p-trifluormetilfenil-5-fenil-2-tiazolil-

403741



- mercpto-acético, ácido 4,5-bis-p-trifluormetilfenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-trifluormetilfenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-trifluormetilfenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-fenil-5-p-hidroxifenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-hidroxifenil-5-fenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4,5-bis-p-hidroxifenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-hidroxifenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-hidroxifenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-fenil-5-p-metoxifenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-metoxifenil-5-fenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4,5-bis-p-metoxifenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-metoxifenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-metoxifenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-fenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-(3,4-metilendioxifenil)-5-fenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4,5-bis-(3,4-metilendioxifenil)-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-(3,4-metilendioxifenil)-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-fenil-5-p-metilmercaptofenil-2-tiazolil-mercpto-acético, ácido 4-p-metilmercaptofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercpto-



403741

acético, ácido 4,5-bis-p-metilmercaptofenil-2-tiazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-metilmercapto-  
fenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-metilmercapto-  
fenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido  
5 4-fenil-5-p-dimetilaminofenil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-p-dimetilaminofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-  
acético, ácido 4,5-bis-p-dimetilaminofenil-2-tiazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-dimetilamino-  
fenil-2-tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-dimetil-  
10 aminofenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-fenil-5-p-nitrofenil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-p-nitrofenil-5-fenil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4,5-bis-p-nitrofenil-2-tiazolil-mercapto-acético,  
ácido 4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-2-tiazolil-mercapto-  
15 acético, ácido 4-p-nitrofenil-5-p-clorofenil-2-tiazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-fenil-5-p-aminofenil-2-tiazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-aminofenil-5-fenil-2-tiazolil-  
mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-tiazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-2-  
20 tiazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-aminofenil-5-p-  
clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acético.

Ejemplo 3

25 a) 16,1 g de sodio se disuelven en 2,1 litro  
de etanol y consecutivamente se introducen en la solu-  
ción 112,7 g de 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol y  
33,2 g de ácido cloroacético (ó 48,5 g de ácido bromoacé-  
tico). La mezcla de reacción se hierve bajo agitación

403741



5 durante 6 horas. Después se enfría, la sal sódica precipitada se separa por succión, se disuelve en agua, la fase acuosa se lava con éter, se acidifica débilmente con HCl diluido y se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercaptoacético, p.f. 151 - 153° (acetato de etilo).

10 En forma análoga se obtiene por reacción de los correspondientes 2-mercapto-oxazoles ó bien 2-mercapto-tiazoles con ácido cloroacético, ácido 2-cloro-propiónico, ácido 3-cloro-propiónico, ácido 2-clorobutírico, ácido 3-clorobutírico, ácido 4-clorobutírico, ácido 2-cloro-2-metil-propiónico, ácido 2-clorovaleriánico, ácido 5-clorovaleriánico, ácido 2-cloroisovaleriánico, ácido 2-clorocapróico, ácido 6-clorocapróico, ácido 2-cloroheptánico, ácido 7-cloroheptánico, ácido 2-clorooctánico, ácido 8-clorooctánico, ácido 2-clorononánico, ácido 9-clorononánico, ácido 2-clorodecánico, ácido 10-clorodecánico, ácido 2-cloroundecánico, ácido 11-cloroundecánico ó  
15 bien con los correspondientes compuestos de bromo ó de yodo, los correspondientes ácidos oxazolil- ó bien tiazolil-mercapto-alcánicos, por ejemplo, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 4-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-2-metil-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-valeriánico, ácido  
20  
25



403741

5-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-valeriánico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-isovaleriánico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-caprónico, ácido 6-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-caprónico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-heptánico, ácido 7-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-heptánico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-octánico, ácido 8-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-octánico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-nonánico, ácido 9-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-nonánico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-decánico, ácido 10-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-decánico, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-undecánico, ácido 11-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-undecánico.

b) Se disuelve 1 g de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético en 10 cc de THF y bajo agitación se gotea tanta solución etérica de diazometano hasta que no se observe ningún desarrollo de nitrógeno. Después de 20 minutos se evapora y se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de metilo, p.f. 79 - 82° (hexano).

En forma análoga se obtiene de los correspondientes ácidos con diazometano:

4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de metilo, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butirato de metilo, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-2-metil-propionato de metilo, 3-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionato



de metilo, 4-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butirato  
 de metilo, 7-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-heptanato  
 de metilo, 4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-acetato  
 de metilo, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-  
 5 propionato de metilo, 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
 mercapto)-propionato de metilo, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-  
 2-oxazolil-mercapto)-butirato de metilo, 4-p-metoxifenil-  
 5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de metilo, 4,5-bis-  
 p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de metilo,  
 10 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-mercapto-acetato  
 de metilo, 4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-2-oxa-  
 zolil-mercapto-acetato de metilo, 4-p-dimetilaminofenil-  
 5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de metilo,  
 15 4,5-bis-(3,4-metilendioxfenil)-2-oxazolil-mercapto-  
 acetato de metilo, 4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto-  
 acetato de metilo, 2-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-  
 2-metil-propionato de metilo, 4-(4,5-difenil-2-tiazolil-  
 mercapto)-butirato de metilo, 7-(4,5-difenil-2-tiazolil-  
 mercapto)-heptanato de metilo, 4,5-bis-p-clorofenil-2-  
 20 tiazolil-mercapto-acetato de metilo

Con diazoetano ó bién fenildiazometano se ob-  
 tiene en forma análoga los correspondientes esterés de  
 etilo ó bién de bencilo, por ejemplo, 4,5-bis-p-cloro-  
 fenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de bencilo.

25 c) 1 g de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
 mercapto-acético en 15 cc de ácido clorhídrico etanó-  
 lico se deja reposar durante 24 horas a temperatura  
 ambiente. Se evapora, se elabora en la forma usual y se  
 obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-



acetato de etilo, p.f. 122 - 124°.

En forma análoga (tiempos de reacción hasta 3 días) se obtiene de los correspondientes ácidos por reacción con HCl en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec.-butanol, n-pentanol, isopentanol, n-hexanol, n-heptanol, n-octanol, 2-etilhexanol, n-nonanol, n-decanol ó bien n-dodecanol los correspondientes ésteres de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, n-nonilo, n-decilo ó bien n-dodecilo, por ejemplo, 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de metilo, p.f. 79 - 82°, de n-propilo, de isopropilo, de n-butilo, de isobutilo, de sec.-butilo, de n-pentilo, de isopentilo, de n-hexilo, de n-heptilo, de n-octilo, de 2-etilhexilo, de n-nonilo, de n-decilo ó bien n-dodecilo; p.eb. 265 - 270°/0,05 mm, así como 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionato de metilo, de n-propilo, de isopropilo, de n-butilo, de isobutilo, de sec.-butilo, de n-pentilo, de isopentilo, de n-hexilo, de n-heptilo, de n-octilo, de 2-etilhexilo, de n-nonilo, de n-decilo ó bien de n-dodecilo.

d) 3,8 g de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético y 0,9 g de ciclopentanol se disuelven en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto, y se mezcla con 2,06 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente, la dicitclohexilúrea precipitada se separa por filtración, se evapora y se obtiene 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-

403741



mercapto-acetato de ciclopentilo.

5 e) 7 g de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético y 4 g de hidrocloreto de cloruro de 2-dietilamino-etilo se hierven durante 8 horas en una solución preparada de 1,07 g de Na y 70 cc de isopropanol. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato 2-dietilamino-etilo.

10 En forma análoga se obtiene con cloruro de 2-dimetilaminoetilo, cloruro de 2-pirrolidinoetilo, cloruro de 2-piperidinoetilo, cloruro de 2-morfolinoetilo, cloruro de 3-dimetilaminopropilo, cloruro de 3-dietilamino-propilo, cloruro de 3-pirrolidinopropilo, cloruro de 3-piperidinopropilo ó bien cloruro de 3-morfolinopropilo:  
15 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de 2-dimetilamino-etilo, de 2-pirrolidino-etilo, de 2-piperidino-etilo, de 2-morfolino-etilo, de 3-dimetilamino-propilo, de 3-dietilamino-propilo, de 3-pirrolidino-propilo, de 3-piperidino-propilo, de 3-morfolino-propilo,  
20 así como con los otros ácidos de fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ) arriba mencionados los ésteres correspondientes.

25 f) Se suspenden 5 g de metilato de sodio en 100 cc de DMF, se introducen 9,5 g de hidrocloreto de cloruro de 2-dietilaminoetilo y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después se agregan 16,7 g de sal sódica del ácido 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acético. Bajo agitación se calienta la mezcla de reacción durante 40 horas a 80°. Se diluye con agua, se agrega ácido clorhídrico diluido hasta un pH de

403741



2 - 3 se lava con acetato de etilo. Después se ajusta el pH de la solución acuosa a 9. Se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de 2-dietilaminoetilo; hidrocioruro, p.f. 160 - 162°.

5

Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de

10

2-mercapto-4,5-bis-p-terc.-butilfenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-n-propoxifenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-n-butoxifenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-dietilaminofenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-etilmercaptofenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-p-n-propilmercaptofenil-oxazol,

15

2-mercapto-4,5-bis-p-n-butylmercaptofenil-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-(1-naftil)-oxazol, 2-mercapto-4,5-bis-(2-naftil)-oxazol, por reacción con ácido cloroacético el

20

ácido 4,5-bis-p-terc.-butilfenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-n-propoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-n-butoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-dietilaminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-etilmercaptofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-n-propilmercaptofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido

25

4,5-bis-p-n-butylmercaptofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-(1-naftil)-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-(2-naftil)-2-oxazolil-mercapto-acético.

403741



Ejemplo 5

Una solución de 34,4 g de sal sódica del 2-  
mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol en 600 cc de iso-  
5 propanol se mezcla con 17,5 g de sal sódica del ácido  
2-bromopropiónico y bajo agitación se hierve durante  
5 horas. Se evapora, se disuelve en agua, se lava con  
acetato de etilo, la fase acuosa se acidifica, se elabora  
en la forma usual y se obtiene el ácido 2-(4,5-bis-p-  
10 clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, p.f. 138 -  
140° (acetato de etilo), sal sódica, p.f. 267 - 268°.

En forma análoga se obtiene por reacción de  
las sales sódicas de los correspondientes 2-mercapto-4,5-  
diariloxazoles ó bien -tiazoles con las sales sódicas  
15 de los correspondientes halógeno-ácidos grasos:  
ácido 2-(4-fenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-p-tolil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
(p.f. 148 - 150°), ácido 2-(4,5-bis-p-isopropilfenil-2-  
20 oxazolil-mercapto)-propiónico (p.f. 96 - 98°), ácido  
2-(4-fenil-5-o-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-fenil-5-m-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-  
propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-o-fluorfenil-5-fenil-  
25 2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-m-fluorfenil-  
5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-  
fluorfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido  
2-(4,5-bis-o-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4,5-bis-m-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-propióni-

403741



co, ácido 2-(4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-  
propiónico, ácido 2-(4-p-tolil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-fluorfenil-5-p-tolil-  
2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-o-  
5 clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-  
fenil-5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-fenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-  
propiónico, ácido 2-(4-o-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-m-clorofenil-5-fenil-  
10 2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-  
5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-  
bis-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido  
2-(4,5-bis-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
(p.f. 135 - 136°), ácido 2-(4-p-tolil-5-p-clorofenil-2-  
15 oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-  
5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-  
(4-p-fluorfenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-  
propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-fluorfenil-2-  
oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-o-  
20 bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-  
(4-fenil-5-m-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-fenil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-  
propiónico, ácido 2-(4-o-bromofenil-5-fenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-m-bromofenil-5-fenil-  
25 2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-bromofenil-  
5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-  
bis-o-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido  
2-(4,5-bis-m-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4,5-bis-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-

403741



propiónico, ácido 2-(4-p-tolil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-bromofenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-bromofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-p-yodofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-yodofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-yodofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-trifluormetilfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-trifluormetilfenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-hidroxifenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-o-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-m-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-o-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-m-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-

403741



mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-o-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-m-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico ( p.f. 96 - 98°), ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-metoxifenil-5-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-metoxifenil-5-m-clorofenil-2-oxazolilo-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-metoxifenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ ,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetoxifenil)-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -fenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-metilendioxifenil)-5-fenil-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ ,5-bis-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico (p.f. 112 - 114°), ácido 2- $\sqrt{4}$ -p-clorofenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-metilendioxifenil)-5-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-metilendioxifenil)-5-m-clorofenil-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-metilendioxifenil)-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto $\sqrt{7}$ -propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-p-metilmercaptofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-

- 73  
403741



metilmercaptofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4,5-bis-p-metilmercaptofenil-2-oxazolil-mer-  
capto)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-metil-  
mercaptofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido  
5 2-(4-p-metilmercaptofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-fenil-5-p-dimetilamino-  
fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-  
dimetilaminofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4,5-bis-p-dimetilaminofenil-2-oxazolil-mercapto)-  
10 propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-dimetilaminofenil-  
2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-dimetil-  
aminofenil-5-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-p-dimetilaminofenil-5-m-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-dimetilaminofenil-5-  
15 p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-  
(4-fenil-5-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-p-nitrofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-  
propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-p-  
20 nitrofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-  
p-nitrofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-fenil-5-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto)-  
propiónico, ácido 2-(4-p-aminofenil-5-fenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-aminofenil-  
25 2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4-p-cloro-  
fenil-5-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 2-(4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mer-  
capto)-propiónico.



403741

Ejemplo 6

5 3,44 g de sal sódica del 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol se mezclan con 1,89 g de sal sódica del ácido 2-bromobutírico, se calienta durante 1 hora a 250° y se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, p.f. 130 - 132°.

10 En forma análoga se obtiene por calentamiento de las sales sódicas de los correspondientes 2-mercapto-4,5-diaril-oxazoles ó bién -tiazoles con las sales sódicas de los correspondientes halógeno-ácidos grasos los correspondientes 2-oxazolil- ó bién 2-tiazolil-ácidos grasos, por ejemplo:

15 ácido 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-fenil-5-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-p-tolil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-butírico (p.f. 98 - 100°), ácido 2-(4,5-bis-p-isopropilfenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, (p.f. 72 - 74°), ácido 2-(4-fenil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-p-fluorfenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-fenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-p-clorofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-fenil-5-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-p-bromofenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4,5-bis-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico

20

25

405741



5 ácido 2-(4-fenil-5-p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-  
mercapto)-butírico, ácido 2-(4-p-trifluormetilfenil-5-  
fenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4,5-bis-  
p-trifluormetilfenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido  
2-(4-fenil-5-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico,  
10 ácido 2-(4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-  
butírico, ácido 2-(4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-  
mercapto)-butírico, ácido 2-(4-fenil-5-(3,4-metilendioxi-  
fenil)-2-oxazolil-mercapto)-butírico, ácido 2-(4-(3,4-  
metilendioxifenil)-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico,  
15 ácido 2-(4,5-bis-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxazolil-  
mercapto)-butírico, (p.f. 111 - 114°).

Ejemplo 7

15

A una solución de 25,3 g de 4,5-difenil-2-  
mercapto-oxazol y 0,5 g de metilato de sodio en 300 cc  
de THF se gotean 10 g de acrilato de etilo. Después  
de la adición se calienta la mezcla de reacción durante  
20 30 minutos a 50° y después se deja reposar durante 2  
horas a temperatura ambiente. Se retira el disolvente,  
se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-(4,5-  
difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionato de etilo, p.f.  
62 - 64° (hexano/acetato de etilo).

25

En forma análoga se obtiene con acrilnitrilo  
el 3-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionitrilo.

403741



Ejemplo 8

5                    En una solución de 16,1 g de 2-mercapto-  
4,5-bis-p-clorofenil-oxazol en 150 cc de dioxano absoluto  
se gotea a 80° 6 g de diazoacetato de etilo. Terminado  
el desarrollo de nitrógeno se hierve la solución de  
reacción aún durante 10 minutos. Después de retirar el  
disolvente, elaboración usual y purificación del pro-  
ducto en bruto mediante cromatografía de columna con  
10 gel de sílice se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxa-  
zolidil-mercapto-acetato de etilo, p.f. 122 - 124°.

Ejemplo 9

15                    16,4 g de 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-  
tiazol, 8,4 g de bromoacetato de etilo y 25 g de óxido  
de plata se hierven durante 15 horas en 300 cc de THF.  
Después de enfriar se separa el óxido de plata, el fil-  
trado se evapora y el residuo se purifica por cromatogra-  
20 fía en columna con gel de sílice. Se obtiene el 4,5-bis-  
p-clorofenil-2-tiazolidil-mercaptoacetato de etilo, p.f.  
90 - 91°.

Ejemplo 10

25

a)                    0,6 g de NaH se suspenden en 80 cc de THF y  
se agregan 8 g de 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol.  
Se agita durante 1 hora a 25° y después se agregan 1,9 g  
de cloroacetonitrilo. Se vuelve a agitar durante 5 horas

403741



a 25° hasta que cromatograficamente no se pueda demostrar ningún producto de partida más. La mezcla de reacción se mezcla con H<sub>2</sub>O y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, p.f. 105 - 106° (diisopropiléter).

5

En forma análoga se obtiene de los correspondientes 2-mercapto-oxazoles ó bién -tiazoles con bromoacetonitrilo, 2-bromobutironitrilo, 2-bromoisobutironitrilo, 2-bromo-propionitrilo, 3-bromopropionitrilo, 4-bromobutironitrilo, 7-bromoheptanonitrilo ó bién los correspondientes compuestos de cloro:

10

4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butironitrilo, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-2-metil-propionitrilo, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionitrilo, 3-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionitrilo, 4-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butironitrilo, 7-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-heptanonitrilo, 4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionitrilo, 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionitrilo, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butironitrilo, 4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, 4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, 4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, 4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, 4,5-bis-(3,4-metilendioxfenil)-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo,

15

20

25



403741

4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto-acetonitrilo, 2-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-2-metil-propionitrilo, 4-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-butironitrilo, 7-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-heptanonitrilo, 4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetonitrilo.

5

b) 14 g de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo se hierven en 200 cc de etanol y 20 cc de agua con 20 g de KOH durante 40 horas, el disolvente se separa por destilación y el residuo se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 151 - 153°.

10

En forma análoga se obtiene por hidrólisis alcalina de los demás nitrilos de fórmula I ( $R^1 = CN$ ) los correspondientes ácidos carboxílicos.

15

c) 14 g de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo se hierven con 60 cc de ácido acético y 60 cc de ácido clorhídrico concentrado durante 2 horas bajo nitrógeno. Se evapora, se disuelve en NaOH diluido, se lava con acetato de etilo, se elabora en la forma usual

20

y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 151 - 153°.

En forma análoga se obtiene por hidrólisis ácida de los demás nitrilos de fórmula I ( $R^1 = CN$ ) los correspondientes ácidos carboxílicos.

25

d) 5,6- g de cloruro de tionilo y 15,2 g de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercaptoacético en 100 cc de benceno se dejan reposar durante 24 horas a 25°. Se retira el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida y como residuo se obtiene el cloruro de 4,5-

403741



bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetilo.

En forma análoga se obtiene mediante tratamiento de los restantes ácidos de fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ) con  $\text{SOCl}_2$  los correspondientes cloruros de ácido de fórmula I ( $R^1 = \text{COCl}$ ), por ejemplo: cloruro de 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetilo, cloruro de 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionilo, cloruro de 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butirilo.

5

e) 10 g de cloruro 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetilo en bruto se calientan con 100 cc de n-propanol absoluto durante 3 horas a  $95^\circ$ . Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de n-propilo.

10

En forma análoga se obtiene de los cloruros de ácido correspondientes a la fórmula I ( $R^1 = \text{COCl}$ ) con los alcoholes correspondientes los ésteres correspondientes de fórmula I ( $R^1 = \text{grupo COOH esterificado}$ ), por ejemplo, 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de n-propilo, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionato de n-propilo, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butirato de n-propilo.

15

20

f) 9 g de cloruro de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetilo se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla con 3 g de potasio-terc.-butilato. Se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se separa por succión, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de terc.-butilo.

25

En forma análoga se obtiene de los demás clo-

403741



ruros de ácido de fórmula I ( $R^1 = COCl$ ) con potasio-terc.-butilato los correspondientes ésteres terc.-butilicos de fórmula I ( $R^1 = COO\text{-terc.-}C_4H_9$ ).

5 g) 36,1 g de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo y 4,6 g de etanol absoluto se disuelven en 300 cc de éter absoluto y a  $0^\circ$  se satura con gas de HCl. El hidrocloruro del iminoetiléter del ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético precipitado después de reposar durante 8 días a  $0^\circ$  se separa por filtración.

10 h) 10 g de hidrocloruro del iminoetiléter del ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético se hierven con 250 cc de agua durante 1 hora. Después de la elaboración usual se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo (p.f. 122 - 124 $^\circ$ ).

15 i) Una solución de 1 g de cloruro de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetilo en 10 cc de THF se gotea bajo enfriamiento, gota a gota, a 15 cc de solución acuosa concentrada de  $NH_3$ . Se agita aún durante 20 2 horas, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene la 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetoamida (p.f. 167 - 168 $^\circ$ ).

25 Ejemplo 11

a) Análogo al ejemplo 2 se obtiene de 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol y bromoacetamida ó bién cloroacetamida la 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-

403741



acetamida (p.f. 167 - 168°),

En forma análoga se obtiene de los correspondientes 2-mercapto-oxazoles ó bien -tiazoles con las correspondientes amidas de halógeno-ácido graso, por ejemplo, con bromacetamida, 2-bromopropionamida, 2-bromobutiroamida, 2-bromoisobutiroamida, 3-bromopropionamida, 4-bromobutiroamida, 7-bromoheptanoamida ó bien los correspondientes compuestos de cloro, las demás amidas de fórmula I ( $R^1 = \text{CONH}_2$ ), por ejemplo, 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetamida, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionamida, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butiroamida, 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-2-metil-propionamida, 3-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propionamida, 4-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butiroamida, 7-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-heptanoamida, 4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-acetamida, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionamida, 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionamida, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butiroamida, 4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto-acetoamida, 4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acetoamida, 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-mercapto-acetoamida, 4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetoamida, 4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetoamida, 4,5-bis-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-oxazolil-mercapto-acetoamida, 4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto-acetoamida, 2-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-2-metil-propionamida, 4-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-butiroamida, 7-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-

403741



heptanoamida, 4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetoamida.

5 b) 3,8 g de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetoamida y 5 g de KOH se hierven en 100 cc de etanol bajo nitrógeno durante 3 horas. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 151 - 153°.

10 En forma análoga se obtiene por hidrólisis alcalina de las demás amidas de fórmula I ( $R^1 = CONH_2$ ): los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula I ( $R^1 = COOH$ ).

15 c) 3,8 g de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetoamida y 3 g de sulfocloruro de p-tolueno, se dejan reposar en 20 cc de piridina durante 24 horas a 25°. Se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetonitrilo, p.f. 105 - 106°.

20 Ejemplo 12

25 A 12,0 g de 2-mercapto-4,5-difenil-oxazol en 150 cc de THF absoluto se agregan 1,2 g de NaH. Se agita hasta que se haya terminado la formación de la sal sódica, a 5° se gotean 8,4 g de cloro-carbonil-oxiacetato de etilo en la solución de reacción y se agita durante 3 horas a 25°. Después de introducir HCl gaseoso en la mezcla de reacción, que contiene 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-carboniloxi-acetato de etilo, se sigue hirviendo

403741



hasta que haya terminado el desarrollo de CO<sub>2</sub>. Después de purificar cromatográficamente el producto de reacción en gel de sílice se obtiene el 4,5-difenil-2-oxazolil-mercaptoacetato de etilo, p.f. 54 - 56° (hexano).

5

Ejemplo 13

12 g de tioglicolato de etilo se vierten en una suspensión de 2,4 g de NaH en 200 cc de DMF recién destilado y se agita hasta terminar el desarrollo de hidrógeno. Después se introducen 25,5 g de 2-cloro-4,5-difenil-oxazol ó 30 g de 2-bromo-4,5-difenil-oxazol. Se agita durante 5 horas a 80°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, p.eb. 207 - 210°/0,1 mm; p.f. 54 - 56° (hexano).

10

15

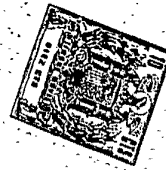
En forma análoga se obtiene de

20

25

2-cloro-4-fenil-5-p-tolil-oxazol, 2-cloro-4-p-tolil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-tolil)-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-isopropilfenil)-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-o-fluorfenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-m-fluorfenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-fluorfenil-oxazol, 2-cloro-4-o-fluorfenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-m-fluorfenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-p-fluorfenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(o-fluorfenil)-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(m-fluorfenil)-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-fluorfenil)-oxazol, 2-cloro-4-p-tolil-5-p-fluorfenil-oxazol, 2-cloro-4-p-fluorfenil-5-p-tolil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-o-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-m-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-o-

403741



clorofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-m-clorofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(o-clorofenil)-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(m-clorofenil)-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-clorofenil)-oxazol, 5 2-cloro-4-p-tolil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-tolil-oxazol, 2-cloro-4-p-fluorfenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-fluorfenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-o-bromofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-m-bromofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-10 bromofenil-oxazol, 2-cloro-4-o-bromofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-m-bromofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-p-bromofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(o-bromofenil)-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(m-bromofenil)-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-bromofenil)-5-fenil-oxazol, 15 2-cloro-4-p-tolil-5-p-bromofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-bromofenil-5-p-tolil-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-bromofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-bromofenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-yodofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-yodofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-yodo-20 fenil)-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-trifluormetilfenil-oxazol, 2-cloro-4-p-trifluormetilfenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-trifluormetilfenil)-oxazol, 2-cloro-4-p-trifluormetilfenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-trifluormetilfenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-hidroxifenil-oxazol, 2-cloro-4-p-hidroxi-25 fenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-hidroxifenil)-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-hidroxifenil-oxazol, 2-cloro-4-p-hidroxifenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-o-metoxifenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-m-

403741



metoxifenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-metoxifenil-oxazol, 2-cloro-4-o-metoxifenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-m-metoxifenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4-p-metoxifenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(o-metoxifenil)-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(m-metoxifenil)-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-metoxifenil-oxazol, 2-cloro-4-p-metoxifenil-5-o-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-metoxifenil-5-m-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-metoxifenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-oxazol, 2-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-oxazol, 2-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-(3,4-metilendioxi-fenil)-oxazol, 2-cloro-4-(3,4-metilendioxi-fenil)-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(3,4-metilendioxi-fenil)-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-(3,4-metilendioxi-fenil)-oxazol, 2-cloro-4-(3,4-metilendioxi-fenil)-5-o-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-(3,4-metilendioxi-fenil)-5-m-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-(3,4-metilendioxi-fenil)-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-metilmercaptofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-metilmercaptofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-p-metilmercaptofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-metilmercaptofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-metilmercaptofenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-dimetilaminofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-(p-dimetilamino-fenil)-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-dimetilamino-oxazol, 2-cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-

403741



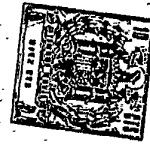
5 oxazol, 2-cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-m-clorofenil-  
oxazol, 2-cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-  
oxazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-nitrofenil-oxazol, 2-cloro-  
4-p-nitrofenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-p-nitro-  
fenil-oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-  
oxazol, 2-cloro-4-p-nitrofenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-  
cloro-4-fenil-5-p-aminofenil-oxazol, 2-cloro-4-p-amino-  
fenil-5-fenil-oxazol, 2-cloro-4,5-bis-p-aminofenil-  
oxazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-oxazol,  
10 2-cloro-4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-oxazol, 2-cloro-  
4,5-difenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-tolil-tiazol,  
2-cloro-4-p-tolil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-  
tolil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-isopropilfenil-tiazol,  
2-cloro-4-fenil-5-o-fluorfenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-  
15 5-m-fluorfenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-fluorfenil-  
tiazol, 2-cloro-4-o-fluorfenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-  
4-m-fluorfenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4-p-fluorfenil-  
5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-o-fluorfenil-tiazol,  
2-cloro-4,5-bis-m-fluorfenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-  
20 fluorfenil-tiazol, 2-cloro-4-p-tolil-5-p-fluorfenil-  
tiazol, 2-cloro-4-p-fluorfenil-5-p-tolil-tiazol, 2-cloro-  
4-fenil-5-o-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-m-cloro-  
fenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-  
cloro-4-o-clorofenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4-m-cloro-  
25 fenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-fenil-  
tiazol, 2-cloro-4,5-bis-o-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4,5-  
bis-m-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-clorofenil-  
tiazol, 2-cloro-4-p-tolil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-  
cloro-4-p-clorofenil-5-p-tolil-tiazol, 2-cloro-4-p-

403741



5 fluorfenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-  
5-p-fluorfenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-o-bromofenil-  
tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-m-bromofenil-tiazol, 2-cloro-  
4-fenil-5-p-bromofenil-tiazol, 2-cloro-4-o-bromofenil-5-  
fenil-tiazol, 2-cloro-4-m-bromofenil-5-fenil-tiazol, 2-  
cloro-4-p-bromofenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-o-  
bromofenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-m-bromofenil-  
5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-bromofenil-5-fenil-  
tiazol, 2-cloro-4-p-tolil-5-p-bromofenil-tiazol, 2-cloro-  
10 4-p-bromofenil-5-p-tolil-tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-  
5-p-bromofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-bromofenil-5-p-  
clorofenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-yodofenil-tia-  
zol, 2-cloro-4-p-yodofenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-  
bis-p-yodofenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-trifluorme-  
15 tilfenil-tiazol, 2-cloro-4-p-trifluometilfenil-5-fenil-  
tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-trifluometilfenil-tiazol, 2-clo-  
ro-4-p-trifluometilfenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-cloro-  
4-p-clorofenil-5-p-trifluometilfenil-tiazol, 2-cloro-  
4-fenil-5-p-hidroxifenil-tiazol, 2-cloro-4-p-hidroxife-  
20 nil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-hidroxifenil-tiazol,  
2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-hidroxifenil-tiazol, 2-cloro  
-4-p-hidroxifenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4-  
fenil-5-o-metoxifenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-m-me-  
toxifenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-metoxifenil-tiazol,  
25 2-cloro-4-o-metoxifenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4-m-  
metoxifenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4-p-metoxifenil-5-  
fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-o-metoxifenil-tiazol, 2-  
cloro-4,5-bis-m-metoxifenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-

403741



metoxifenil-tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-metoxife-  
nil-tiazol, 2-cloro-4-p-metoxifenil-5-o-clorofenil-tiazol,  
2-cloro-4-p-metoxifenil-5-m-clorofenil-tiazol, 2-cloro-  
4-p-metoxifenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-  
5-(3,4-dimetoxifenil)-tiazol, 2-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-  
5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-  
tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-  
tiazol, 2-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-p-clorofenil-  
tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-tiazol,  
10 2-cloro-4-(3,4-metilendioxifenil)-5-fenil-tiazol, 2-  
cloro-4,5-bis-(3,4-metilendioxifenil)-tiazol, 2-cloro-  
4-p-clorofenil-5-(3,4-metilendioxifenil)-tiazol, 2-cloro-  
4-(3,4-metilendioxifenil)-5-o-clorofenil-tiazol, 2-cloro-  
4-(3,4-metilendioxifenil)-5-m-clorofenil-tiazol, 2-cloro-  
15 4-(3,4-metilendioxifenil)-5-p-clorofenil-tiazol, 2-  
cloro-4-fenil-5-p-metilmercaptofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-  
metilmercaptofenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-  
metilmercaptofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-  
metilmercaptofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-metilmercaptofenil-  
5-p-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-dimetilamino-  
fenil-tiazol, 2-cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-fenil-  
tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-dimetilaminofenil-tiazol, 2-  
cloro-4-p-clorofenil-5-p-dimetilaminofenil-tiazol, 2-  
cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-tiazol, 2-  
20 cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-m-clorofenil-tiazol, 2-  
cloro-4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-  
cloro-4-fenil-5-p-nitrofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-  
nitrofenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-nitrofenil-  
tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-tiazol,

403741



5 2-cloro-4-p-nitrofenil-5-p-clorofenil-tiazol, 2-cloro-4-fenil-5-p-aminofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-aminofenil-5-fenil-tiazol, 2-cloro-4,5-bis-p-aminofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-tiazol, 2-cloro-4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-tiazol ó de los correspondientes compuestos de bromo, por ejemplo, 2-bromo-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol, 2-bromo-4,5-bis-p-clorofenil-tiazol con tioglicolato de etilo, 2-mercapto-propionato de etilo, 2-mercapto-butirato de etilo, 2-mercapto-isobutirato de etilo, 3-mercapto-propionato de etilo, 4-mercapto-butirato de etilo ó bien 7-mercaptoheptanato de etilo los correspondientes oxazolil- ó bien tiazolil-mercapto-alcanatos de etilo.

15 Ejemplo 14

20 3,24 g de 2-cloro-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol ó 3,69 g de 2-bromo-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol y 1,36 g de sal disódica de ácido tioglicólico se hierven en 20 cc de n-butanol durante 4 horas. Se evapora, se mezcla con agua y éter, se separa, la fase acuosa se acidifica, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercaptoacético, p.f. 151 - 153°.

25 En forma análoga se obtiene de los demás 2-cloro- ó bien 2-bromo-oxazoles ó bien -tiazoles de fórmula II ( $X^1 = Cl \text{ ó } Br$ ) con las sales sódicas de los correspondientes sodio-mercapto-ácidos grasos, por ejemplo, de las sales disódicas del ácido tioglicólico (ácido

403741

- 90 -



5 mercaptoacético), ácido 2-mercapto-propiónico, ácido 3-  
mercapto-propiónico, ácido 2-mercapto-butírico, ácido  
3-mercapto-butírico, ácido 4-mercapto-butírico, ácido  
2-mercapto-isobutírico, ácido 2-mercapto-valeriánico,  
10 ácido 5-mercapto-valeriánico, ácido 2-mercapto-isovaleriá-  
nico, ácido 2-mercapto-caprónico, ácido 6-mercapto-ca-  
prónico, ácido 2-mercapto-heptánico, ácido 7-mercapto-  
heptánico, ácido 2-mercapto-octánico, ácido 8-mercapto-  
octánico, ácido 2-mercapto-nonánico, ácido 9-mercapto-  
10 nonánico, ácido 2-mercapto-decánico, ácido 10-mercapto-  
decánico, ácido 2-mercapto-undecánico, ácido 11-mercapto-  
undecánico los correspondientes ácidos dicarboxílicos de  
fórmula I ( $R^1 = \text{COOH}$ ).

15 Ejemplo 15

A una solución de 6 g de tioglicolato de etilo  
en 100 cc de THF absoluto se agregan 1,2 g de NaH. La  
mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a tem-  
20 peratura ambiente; después se gotean 19,2 g de 2-bromo-  
4,5-bis-p-clorofenil-tiazol (obtenible por reacción de  
2-hidroxi-4,5-bis-p-clorofenil-tiazol con  $\text{POBr}_3$ ), disuel-  
tos en 40 cc de THF. La mezcla de reacción se hierve du-  
rante 12 horas bajo agitación. Después de enfriar se se-  
25 para el NaBr precipitado y el filtrado se evapora. Des-  
pués de la elaboración usual se obtiene el 4,5-bis-p-  
clorofenil-2-tiazolil-mercaptoacetato de etilo (p.f.  
90 - 91°).



Ejemplo 16

403741

5 Se disuelven 8,15 g de tioglicolato de ciclohexilo en 80 cc de THF absoluto y se agregan 2,6 g de metilato de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. Después se gotean 12 g de 2-cloro-4,5-difenil-oxazol (p.eb. 170°/0,05 mm; obtenible por reacción de 4,5-difenil-2-oxazolona con POCl<sub>3</sub>) en 20 cc de THF. La mezcla de reacción se hierve durante 9 horas bajo agitación. El NaCl precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora. Se obtiene el 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de ciclohexilo como residuo oleaginoso. Este residuo (16 g) se hierve en 150 cc de etanol con 8 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pulverizado durante 2 horas. 15 Después de la elaboración usual se obtiene el ácido 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 137 - 138°.

Ejemplo 17

20 15 g de 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acetaldehído (obtenible por reacción de 2-mercapto-4,5-difenil-oxazol con bromoacetaldehído-dietilacetal y ulterior hidrólisis ácida), se vierten bajo agitación a una solución de 25 g de nitrato de plata en 200 cc de agua y 140 cc de etanol. Bajo agitación se gotean en el 25 plazo de 2 horas 360 cc de NaOH 0,5-n, se agita durante 6 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se separa por filtración, el filtrado se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-



acético, p.f. 137 - 138°.

En forma análoga se obtiene de los demás aldehidos de fórmula II ( $X^1 = S-A-CHO$ ), por ejemplo,

2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-butanal, 2-(4,5-  
5 difenil-2-oxazolil-mercapto)-2-metil-propanal, 3-(4,5-  
difenil-2-oxazolil-mercapto)-propanal, 4-(4,5-difenil-  
2-oxazolil-mercapto)-butanal, 7-(4,5-difenil-2-oxazolil-  
mercapto)-heptanal, 4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto-  
acetoaldehido, 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-  
10 acetoaldehido, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propanal, 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propanal, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-butanal, 4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-  
mercapto-acetoaldehido, 4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-  
15 mercapto-acetoaldehido, 4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxa-  
zolil-mercapto-acetoaldehido, 4-p-dimetilaminofenil-5-o-  
clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetoaldehido, 4-p-  
dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acetoaldehido, 4,5-bis-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxa-  
20 zolil-mercapto-acetoaldehido, 4,5-difenil-2-tiazolil-  
mercapto-acetoaldehido, 2-(4,5-difenil-2-tiazolil-mer-  
capto)-2-metil-propanal, 4-(4,5-difenil-2-tiazolil-  
mercapto)-butanal, 7-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-  
heptanal, 4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-aceto-  
25 aldehido por oxidación con óxido de plata los correspon-  
dientes ácidos carboxílicos.

403741

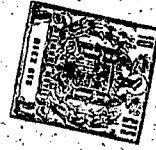


Ejemplo 18

5 8,7 g de 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-etanol (obtenible por reacción de 2-mercapto-  
4,5-bis-p-clorofenil-oxazol con 2-bromoetanol) se disuel-  
ven en 40 cc de  $H_2SO_4$  al 10 %. Se agregan 2,5 g de  
 $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$  se agita durante 2 horas a  $60^\circ$ , se en-  
fría, se elabora en la forma usual y después de purificar  
10 cromatograficamente con gel de sílice se obtiene el ácido  
4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f.  
151 -  $153^\circ$ .

En forma análoga se obtiene de los demás al-  
coholes de fórmula II ( $X^1 = -S-A-CH_2OH$ ), por ejemplo,  
2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercato)-etanol, 2-(4,5-di-  
15 fenil-2-oxazolil-mercapto)-butanol, 2-(4,5-difenil-2-  
oxazolil-mercapto)-2-metil-propanol, 3-(4,5-difenil-2-  
oxazolil-mercapto)-propanol, 4-(4,5-difenil-2-oxazolil-  
mercapto)-butanol, 7-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-  
heptanal, 2-(4,5-bis-p-tolil-2-oxazolil-mercapto)-etanol,  
20 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propanol,  
3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propanol,  
2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butanol,  
2-(4-p-metoxifenil-5-fenil-2-oxazolil-mercapto)-etanol,  
2-(4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto)-etanol,  
25 2-(4,5-bis-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolil-mercapto)-etanol,  
2-(4-p-dimetilaminofenil-5-o-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-etanol, 2-(4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofe-  
nil-2-oxazolil-mercapto)-etanol, 2-(4,5-bis-(3,4-me-  
tilendioxfenil)-2-oxazolil-mercapto)-etanol, 2-(4,5-

403741



5 difenil-2-tiazolil-mercapto)-etanol, 2-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-2-metil-propanol, 4-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-butanol, 7-(4,5-difenil-2-tiazolil-mercapto)-heptanol, 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto)-etanol por oxidación los correspondientes ácidos carboxílicos.

Ejemplo 19

10 a) Una solución de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-malónico en bruto (obtenible por reacción de 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol con bromomalonato de dietilo y saponificación de 20 g del 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-malonato de dietilo obtenido con KOH etanólico bajo N<sub>2</sub>) en 200 cc de ácido acético y 200 cc de HCl al 15 % se hierve bajo N<sub>2</sub> hasta terminar el desarrollo de CO<sub>2</sub>. Después de enfriar y la elaboración usual se obtiene el ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 151 - 153°.

20 b) 7,5 g de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético y 15 g de acetato de vinilo se agitan durante 40 minutos con 0,15 g de acetato de mercurio. Después se calienta hasta hervir, se agrega una gota de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se hierve durante 3 horas, se agregan 200 mg de acetato de sodio, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de vinilo.

25 c) A una solución de 7,5 g de ácido 4,5-bis-

- 95 -  
403741



5 p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético en 120 cc de THF absoluto se agregan 1,5 g de NaH, Se agita durante 30 minutos a 25°, se enfría, a 5° se gotea una solución de 3,6 g de bromuro de arilo en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto y se agita nuevamente durante 24 horas a 25°. Después de evaporar y elaborar en la forma usual se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de alilo.

10 Ejemplo 20

15 19,5 g de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-malonato de monoetilo (obtenible por saponificación parcial del dietiléster con 1 mol de KOH en etanol y acidificación) se calientan a 18 torr lentamente hasta terminar el desarrollo de CO<sub>2</sub> a 100 - 130°. Se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo, p.f. 122 - 124°.

20 Ejemplo 21

25 a) 17,5 g de 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butan-3-onato de etilo (obtenible por reacción de 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol con 2-bromo-acetoacetato de etilo) se agitan con 250 cc de KOH al 50 % durante 45 minutos a 90° bajo N<sub>2</sub>. Se enfría, se agrega agua y HCl hasta un pH de 10, se lava con éter, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f.

403741



151 - 153°.

b) 3 g de ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercaptop-acético se disuelven en 50 cc de etanol y se mezcla con la cantidad calculada de NaOH etanólico.

5 Después de agregar 50 cc de dietiléter y filtrar se obtiene la sal sódica del ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercaptop-acético, p.f. aproximadamente 295°.

Ejemplo 22

10

23 g de 1,2-difenil-2-cloro-etanona se calientan junto con 18 g de carbamoilmercaptop-acetato de etilo en 150 cc de DMF absoluto durante 3 horas a 70°. Después se retira el DMF y el residuo, que contiene el N-(1,2-difenil-2-oxoetil)-carbamoilmercaptopacetato de etilo se hierve con una mezcla de 100 g de POCl<sub>3</sub> y 200 cc de benceno durante 5 horas. Se evapora bajo presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y se obtiene el 4,5-difenil-2-oxazolil-mercaptop-acetato de etilo, p.f. 54 - 56°.

15

20

En forma análoga se obtiene de las correspondientes 1,2-diaril-2-cloroetanonas, por ejemplo, 1,2-difenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-tolil-2-cloro-etanona, 1-p-tolil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-p-tolil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-p-isopropilfenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-o-fluorfenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-m-fluorfenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-fluorfenil-2-cloro-etanona, 1-o-fluorfenil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1-m-fluorfenil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1-p-

25

403741



fluorfenil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-o-fluorfenil-  
2-cloro-etanona, 1,2-bis-m-fluorfenil-2-cloro-etanona,  
1,2-bis-p-fluorfenil-2-cloro-etanona, 1-p-tolil-2-p-  
fluorfenil-2-cloro-etanona, 1-p-fluorfenil-2-p-tolil-  
5 2-cloro-etanona, 1-fenil-2-o-clorofenil-2-cloro-etanona,  
1-fenil-2-m-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-  
clorofenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-o-clorofenil-2-cloro-  
etanona, 1,2-bis-m-clorofenil-2-cloro-etanona, 1,2-  
bis-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-p-tolil-2-p-cloro-  
10 fenil-2-cloro-etanona, 1-p-clorofenil-2-p-tolil-2-cloro-  
etanona, 1-p-clorofenil-2-p-fluorfenil-2-cloro-etanona,  
1-fenil-2-o-bromofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-m-  
bromofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-bromofenil-2-  
cloro-etanona, 1-o-bromofenil-2-fenil-2-cloro-etanona,  
15 1-m-bromofenil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1-p-bromofenil-  
2-fenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-o-bromofenil-2-cloro-  
etanona, 1,2-bis-m-bromofenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-  
p-bromofenil-2-cloro-etanona, 1-p-tolil-2-p-bromofenil-  
2-cloro-etanona, 1-p-bromofenil-2-p-tolil-2-cloro-etanona,  
20 1-p-clorofenil-2-p-bromofenil-2-cloro-etanona, 1-p-  
bromofenil-2-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-  
yodofenil-2-cloro-etanona, 1-p-yodofenil-2-fenil-2-  
cloro-etanona, 1,2-bis-p-yodofenil-2-cloro-etanona, 1-  
fenil-2-p-trifluormetilfenil-2-cloro-etanona, 1-p-  
25 trifluormetilfenil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-p-  
trifluormetilfenil-2-cloro-etanona, 1-p-trifluormetil-  
fenil-2-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-p-clorofenil-  
2-p-trifluormetilfenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-  
hidroxifenil-2-cloro-etanona, 1-p-hidroxifenil-2-fenil-

403741



2-cloro-etanona, 1,2-bis-p-hidroxifenil-2-cloro-etanona,  
1-p-clorofenil-2-p-hidroxifenil-2-cloro-etanona, 1-p-  
hidroxifenil-2-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-  
o-metoxifenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-m-metoxifenil-  
5 2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-metoxifenil-2-cloro-etanona,  
1-o-metoxifenil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1-m-metoxifenil-  
2-fenil-2-cloro-etanona, 1-p-metoxifenil-2-fenil-2-  
cloro-etanona, 1,2-bis-o-metoxifenil-2-cloro-etanona,  
1,2-bis-m-metoxifenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-p-metoxi-  
10 fenil-2-cloro-etanona, 1-p-clorofenil-2-p-metoxifenil-2-  
cloro-etanona, 1-p-metoxifenil-2-o-clorofenil-2-cloro-  
etanona, 1-p-metoxifenil-2-m-clorofenil-2-cloro-etanona,  
1-p-metoxifenil-2-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-  
fenil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-cloro-etanona, 1-(3,4-  
15 dimetoxifenil)-2-fenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-(3,4-  
dimetoxifenil)-2-cloro-etanona, 1-p-clorofenil-2-(3,4-  
dimetoxifenil)-2-cloro-etanona, 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-  
clorofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-(3,4-metilendioxi-  
fenil)-2-cloro-etanona, 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-  
20 fenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-(3,4-metilendioxifenil)-  
2-cloro-etanona, 1-p-clorofenil-2-(3,4-metilendioxifenil)-  
2-cloro-etanona, 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-o-cloro-  
fenil-2-cloro-etanona, 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-m-  
clorofenil-2-cloro-etanona, 1-(3,4-metilendioxifenil)-  
25 2-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-metilmercapto-  
fenil-2-cloro-etanona, 1-p-metilmercaptofenil-2-fenil-  
2-cloro-etanona, 1,2-bis-p-metilmercaptofenil-2-cloro-  
etanona, 1-p-clorofenil-2-p-metilmercaptofenil-2-cloro-  
etanona, 1-p-metilmercaptofenil-2-p-clorofenil-2-cloro-

403741



5 etanona, 1-fenil-2-p-dimetilaminofenil-2-cloro-etanona,  
1-p-dimetilaminofenil-2-fenil-2-cloro-etanona, 1,2-bis-  
(p-dimetilaminofenil)-2-cloro-etanona, 1-p-clorofenil-  
2-p-dimetilaminofenil-2-cloro-etanona, 1-p-dimetilamino-  
fenil-2-o-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-p-dimetilamino-  
fenil-2-m-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-p-dimetilamino-  
fenil-2-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-  
nitrofenil-2-cloro-etanona, 1-p-nitrofenil-2-fenil-2-  
cloro-etanona, 1,2-bis-p-nitrofenil-2-cloro-etanona,  
10 1-p-clorofenil-2-p-nitrofenil-2-cloro-etanona, 1-p-  
nitrofenil-2-p-clorofenil-2-cloro-etanona, 1-fenil-2-p-  
aminofenil-2-cloro-etanona, 1-p-aminofenil-2-fenil-2-clo-  
ro-etanona, 1,2-bis-p-aminofenil-2-cloro-etanona, 1-p-  
clorofenil-2-p-aminofenil-2-cloro-etanona, 1-p-aminofe-  
15 nil-2-p-clorofenil-2-cloro-etanona ó bién de las corres-  
pondientes 1,2-diaril-2-bromoetanonas, por reacción  
con carbamoilmercaptoacetatos (por ejemplo, carbamoil-mer-  
captoacetato de metilo ó de etilo) y ulterior cicliza-  
ción con  $\text{POCl}_3$  los correspondientes derivados oxazólicos  
20 de fórmula I ( $Z = \text{O}$ ,  $R^1 =$  grupos  $\text{COOH}$  esterificado).

Ejemplo 23

25 Una solución de 11 g de ditiócarbamato amó-  
nico en 300 cc de etanol absoluto se calienta después  
de agregar 16,7 g de bromoacetato de etilo durante  
1 1/2 horas a  $60^\circ$ . En la solución se forma el amino-  
tiocarbonil-mercapto-acetato de etilo. Después se agregan  
12 g de 1,2-bis-p-clorofenil-2-cloro-etanona y la mezcla



403741

de reacción se hierve durante 12 horas. Intermediariamente se forma una mezcla que contiene el S-(1,2-bis-p-clorofenil-2-oxoetil)-mercapto-carbonimidoil-mercapto-acetato de etilo.

5 El disolvente se evapora. Se elabora en la forma usual y se obtiene, después de purificar cromatográficamente en gel de sílice el 4,5-bis-p-clorofenil-2-tiazolil-mercapto-acetato de etilo, p.f. 90 - 91°.

10 En forma análoga se obtiene de las correspondientes 1,2-diaril-2-cloro- ó bién -2-bromo-etanohas por reacción con amino-tiocarbonil-mercapto-acetatos (por ejemplo, amino-tiocarbonil-mercapto-acetato de metilo ó de etilo) los correspondientes derivados tiazólicos de fórmula I (Z = S, R<sup>1</sup> = grupos COOH esterificado).

15

Ejemplo 24

20 2 g de ácido 4,5-difenil-oxazolil-2-mercapto-acético se introducen a 0 a 45° en porciones en 10 cc de HNO<sub>3</sub> fumante. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0 a 45°, después se vierte en agua de hielo y se separa por succión. El residuo se lava con agua, se seca, se limpia por cromatografía en gel de sílice (benceno:metanol 8:2) y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

25

En forma análoga se obtiene por nitración de los correspondientes compuestos sin sustituir los correspondientes compuestos nitro de fórmula I, por ejemplo, ácido 4-p-nitrofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-

403741



5 mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 2-(4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 3-(4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, (p.f. 203 - 207°), ácido 2-(4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico.

Ejemplo 25

10 Se disuelven 90 g de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 225 cc de ácido clorhídrico concentrado, se agregan 15 g de ácido 4,5-bis-p-nitrofenil-2-oxazolilmercapto-acético, se agita durante breve tiempo y se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtra, el residuo  
15 aún húmedo se vierte en 300 cc de agua, se neutraliza con solución acuosa de amoníaco y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El residuo se separa por filtración, se lava con agua, se seca y con acetato de etilo se extrae en un aparato de extracción.

20 Del extracto se obtiene el ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

En forma análoga se obtiene por reducción de los correspondientes compuestos nitro los correspondientes compuestos amino de fórmula I, por ejemplo,  
25 ácido 4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 2-(4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 3-(4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-p-

403741



aminofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico.

Ejemplo 26

5 Una solución de 3,5 g de  $\text{NaNO}_2$  en 10 cc  
de agua se gotea a  $0^\circ$  a una solución de 8,5 g de ácido  
4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético en 125 cc  
de ácido clorhídrico al 15 %. A continuación se gotean  
10 12 cc de una solución de  $\text{HBF}_4$  al 40 %. Se tampona a un  
pH de 5 - 6, el tetrafluorborato diazótico precipitado  
se separa por succión, se lava con agua, se seca y se  
introduce en porciones en 100 cc de xileno hirviendo.  
Terminada la descomposición se evapora, se elabora en  
la forma usual (adición de carbón) y después de purificar  
15 cromatográficamente en gel de sílice se obtiene el ácido  
4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

En forma análoga se obtiene de los corres-  
pondientes compuestos amino por diazotación y reacción  
con  $\text{HBF}_4$  los correspondientes compuestos de fluor de  
20 fórmula I, por ejemplo, ácido 4-p-fluorfenil-5-p-  
clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p- cloro-  
fenil-5-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido  
2-(4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico,  
ácido 3-(4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolilmercapto)-  
25 propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-fluorfenil-2-oxazolil-  
mercapto)-butírico.

403741



Ejemplo 27

13 g de ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético se disuelven en 150 cc de agua y  
5 50 cc de HCl concentrado, a 0 - 5° se mezcla con 5,3 g  
de NaNO<sub>2</sub> en 12 cc de agua, se gotea lentamente a una  
solución caliente de Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (obtenida por reducción  
de 16 g de CuSO<sub>4</sub> con SO<sub>2</sub> en 100 cc de agua en presencia  
de 20 g de NaCl) se calienta durante otros 30 minutos  
10 a 90 - 95°, se enfría, se satura con H<sub>2</sub>S y se filtra.  
El filtrado se elabora en la forma usual. Se obtiene el  
ácido 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético,  
p.f. 151 - 153°.

En forma análoga se obtiene de los correspon-  
15 dientes compuestos amino por diazotación y reacción Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
los correspondientes compuestos de cloro de fórmula I,  
por ejemplo, ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto)-propiónico, ácido 3-(4,5-bis-p-clorofenil-2-  
oxazolil-mercapto)-propiónico, ácido 2-(4,5-bis-p-  
20 clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-butírico.

Ejemplo 28

8,5 g de ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazo-  
25 lil-mercapto-acético se disuelven en 60 cc de agua y 6 cc  
de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, a 0 - 5° se mezcla gota a gota con  
una solución de 3,5 g de NaNO<sub>2</sub> en 10 cc de agua, se  
gotea a una solución hirviendo de 3,3 g de CuSO<sub>4</sub>.  
5H<sub>2</sub>O, 7,7 g de NaBr y 1 g de polvo de cobre (hervido



403741

5 previamente durante 4 horas y después mezclado con 0,13 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ) se calienta durante 30 minutos a  $95^\circ$ , se enfría, se satura con  $\text{H}_2\text{S}$ , se filtra y el filtrado se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 4,5-bis-p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos amino por diazotación y reacción con  $\text{NaBr}$  en presencia de sulfato de cobre los correspondientes compuestos de bromo de fórmula I.

10

Ejemplo 29

15 8,5 g de ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético se disuelven en 60 cc de ácido sulfúrico al 18 % y a  $0 - 5^\circ$  se diazota con 3,7 g de  $\text{NaNO}_2$  en 6 cc de agua. Esta solución se vierte bajo agitación en una mezcla de 12,5 g de  $\text{KJ}$  en 25 cc de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1-n. Se agita durante la noche, se calienta durante 30 minutos en el baño María, se decolora con carbón, se elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-yodofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

20

En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos amino por diazotación y reacción con  $\text{HJ}$  los correspondientes compuestos de yodo de fórmula I.

25



403741

Ejemplo 30

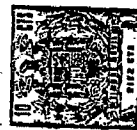
5 8,5 g de ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético se disuelven en 100 cc de ácido clorhí-  
drico al 10 %. Se enfría a 5° y se gotea una solución de  
3,5 g de NaNO<sub>2</sub> en 10 cc de agua. Esta solución de sal  
diazónica se gotea lentamente y bajo agitación a 70°  
por debajo de la superficie de una solución de 2,7 g  
de metilmercaptano en 40 cc de lejía sódica al 20 %.  
10 A continuación se calienta durante 30 minutos, se  
enfría, se acidifica, se filtra y el obtiene el ácido  
4,5-bis-p-metilmercapto-fenil-2-oxazolil-mercapto-acéti-  
co.

15 En forma análoga se obtienen los correspon-  
dientes compuestos amino por diazotación y reacción con  
metilmercaptano los correspondientes compuestos de  
metilmercapto de fórmula I.

Ejemplo 31

20 a) 8,5 g de ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético se disuelven en 100 cc de ácido clorhí-  
drico al 10 %. Se enfría a 5° y se gotea una solución  
de 3,5 g de NaNO<sub>2</sub> en 10 cc de agua. La solución de sal  
25 diazónica obtenida se gotea bajo agitación en una solución  
calentada a 40 - 50° de 8 g de etilxantogenato potásico  
en 50 cc de agua. Terminado el desarrollo de nitrógeno  
se enfría y el pH se ajusta a 4 - 6. El ácido 4,5-bis-p-  
etilxantogenofenil-2-oxazolil-mercapto-acético precipitado

403741



se separa por succión y se disuelve en 75 cc de lejía  
sódica 4-n. Introduciendo nitrógeno se hierve durante  
1 hora, se enfría y con ácido clorhídrico se ajusta a  
un pH de 4 - 6. El ácido 4,5-bis-p-mercaptofenil-2-  
5 oxazolil-mercapto-acético precipitado se separa por fil-  
tración.

b) El ácido en bruto obtenido según a) se  
disuelve en 125 cc de lejía sódica 1-n y bajo nitró-  
geno se mezcla, en porciones, con 13 g de sulfato de di-  
10 metilo. Se agita aún durante 30 minutos a temperatura  
ambiente, se mezcla con 50 cc de NaOH 2-n, se hierve bajo  
agitación durante 1/2 hora se enfría a 0°, se acidifica  
con ácido clorhídrico y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-  
metilmercapto-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

15 En forma análoga se obtiene de los corres-  
pondientes compuestos amino, por diazotación y consecuti-  
vas reacciones con etilxantogenato de potasio, lejía  
sódica y sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, bro-  
muro de propilo ó bien sulfato de diisopropilo los  
20 correspondientes compuestos mercapto ó bien compuestos  
de alquilmcapto de fórmula I, por ejemplo,  
ácido 4,5-bis-p-etilmercapto-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4,5-bis-p-n-propilmercapto-fenil-2-  
oxazolil-mercapto-acético, ácido 4,5-bis-p-isopropil-  
25 mercaptofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

403741



Ejemplo 32

5 a) 8,5 g de ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético se disuelven en 50 cc de ácido sulfúrico al 10 % y a 0 a 5° se diazota mediante adición de 3,5 g de NaNO<sub>2</sub> en 8 cc de agua. La solución de sal diazónica se introduce, bajo agitación, en 250 cc de agua hirviendo, a continuación se hierve aún durante 30 minutos, se enfría, se acidifica y se obtiene el

10 ácido 4,5-bis-p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos amino por diazotación y hervor los correspondientes compuestos hidroxil de fórmula I.

15 b) El ácido 4,5-bis-p-hidroxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético en bruto obtenido según a) se disuelve bajo nitrógeno en 125 cc de lejía sódica 1-n y en porciones se mezcla con 13 g de sulfato de dimetilo. Lentamente se precipita el 4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de metilo que se forma en forma ole-

20 ginosa. Después de agitar durante 1/2 hora se agregan 50 cc de lejía sódica 2-n, se hierve bajo agitación durante 1/2 hora, se enfría a 0°, se acidifica y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-metoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético, p.f. 140 - 141°.

25 En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos hidroxil por reacción con sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, sulfato de di-n-propilo ó bien bromuro de isopropilo los correspondientes compuestos alcoxi de fórmula I, por ejemplo,

403741



ácido 4,5-bis-p-etoxifenil-2-oxazolil-mercapto-acético,  
ácido 4,5-bis-p-n-propiloxifenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4,5-bis-p-isopropiloxifenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético.

5

Ejemplo 33

14 g de ácido 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético se disuelven en una mezcla de 45 cc de dioxano,  
2,8 g de KOH y 20 cc de agua y bajo agitación se mezcla  
a 5 - 7° gota a gota con una solución de 15 g de bromo  
en 160 cc de dioxano (duración aproximadamente 2 horas).  
Se evapora, el residuo se disuelve en 50 cc de agua, se  
elabora en la forma usual y se obtiene el ácido 4,5-bis-  
p-bromofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

10

15

En forma análoga se obtiene de los corres-  
pondientes compuestos sin sustituir por bromación los  
correspondientes compuestos de bromo de fórmula I.

20

Ejemplo 34

Una solución de 3,07 g de 4,5-difenil-2-  
oxazolil-mercapto-acetato de etilo en una cantidad mínima  
de éter se trata con cloro seco; el desarrollo de la  
cloración se sigue mediante cromatografía de capa del-  
gada. Terminada la reacción se filtra la mezcla, el fil-  
trado se evapora y el residuo se cromatografía en gel  
de sílice. Se obtiene el 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-  
mercapto-acetato de etilo (p.f. 122 - 124°).

25

403741



En forma análoga se obtiene por cloración de los correspondientes compuestos sin sustituir los compuestos de cloro de fórmula I.

5

Ejemplo 35

14 g de ácido 4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto-acético se disuelven en 70 cc de ácido acético y bajo agitación se mezcla con 1 g de óxido de mercurio y 20 g de yodo finamente pulverizado. Se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre agua, se filtra, el producto obtenido se recoge en etanol y se trata con solución de tiosulfato de sodio. El etanol se evapora y la solución acuosa se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 4,5-bis-p-yodo-fenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

15

En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos sin sustituir por yodificación los demás compuestos de yodo de fórmula I.

20

Ejemplo 36

30 g de  $\alpha$ -(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)- $\alpha$ -metil-malonato de dietilo (obtenible por reacción del compuesto de sodio de 2-mercapto-4,5-difeniloxazol con bromometilmalonato de dietilo) se saponifican durante 3 horas con 500 cc de solución etanólica de KOH al 10 %. El etanol se separa por destilación, el residuo se vierte en 1 litro de agua y se acidifica con ácido clorhídrico.

25

403741



drico a un pH de 4 - 6. El ácido  $\alpha$ -(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)- $\alpha$ -metil-malónico precipitado se separa por filtración, se seca, se disuelve en acetona, la solución se filtra y se evapora. El residuo se calienta hasta terminar el desarrollo de CO<sub>2</sub> a 100 a 120°/20 mm y se obtiene el ácido 2-(4,5-difenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico (p.f. 89 - 91°).

En forma análoga de los correspondientes oxazolilmercapto- ó bien tiazolilmercapto- $\alpha$ -alquil-malonatos de dietilo, por ejemplo,  $\alpha$ -(4,5-difenil-2-oxazolilmercapto)- $\alpha$ -etil-malonato de dietilo,  $\alpha$ -(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)- $\alpha$ -metil-malonato de dietilo,  $\alpha$ -(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)- $\alpha$ -etil-malonato de dietilo, por saponificación y descarboxilación los correspondientes 4,5-diaril-2-oxazolil-mercapto-ácidos grasos de fórmula I.

Ejemplo 37

4,14 g de dihidrocloruro de ácido 4,5-bis-p-aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético se disuelven en 100 cc de lejía sódica 1-n y bajo fuerte agitación y enfriamiento se mezcla gota a gota con 3 g de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar durante la noche a 25°, se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 3 - 6, se separa del precipitado y se obtiene el ácido 4,5-bis-p-acetamidofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

En forma análoga se obtiene por acilación de los correspondientes compuestos amino con anhídrido

403741



acético ó bién anhídrido de ácido propiónico, de ácido  
butírico ó de ácido isobutírico los correspondientes  
compuestos acilamino de fórmula I, por ejemplo,  
5 ácido 4-fenil-5-p-acetamidofenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4-p-acetamidofenil-5-fenil-2-oxazolil-  
mercapto-acético, ácido 4-p-clorofenil-5-p-acetamido-  
fenil-2-oxazolil-mercapto-acético, ácido 4-p-acetamido-  
fenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético,  
10 ácido 4,5-bis-propionamido-fenil-2-oxazolil-mercapto-  
acético, ácido 4,5-bis-butiramidofenil-2-oxazolil-mer-  
capto-acético, ácido 4,5-bis-isobutiramidofenil-2-  
oxazolil-mercapto-acético.

Ejemplo 38

15

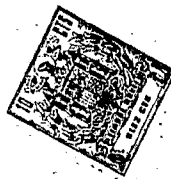
4 g de dihidrocloruro de ácido 4,5-bis-p-  
aminofenil-2-oxazolil-mercapto-acético se mezclan con  
50 cc de piridina bajo agitación y enfriamiento con  
hielo con 3,5 g de cloruro de acetilo. Después de 2 ho-  
20 ras se agregan 50 cc de agua, se deja reposar durante la  
noche, se mezcla con otros 200 cc de agua y se acidifica  
con ácido clorhídrico. Se obtiene el ácido 4,5-bis-p-  
acetamidofenil-2-oxazolil-mercapto-acético.

25

En forma análoga se obtiene por acilación  
de los correspondientes compuestos amino con cloruro de  
acetilo, de propionilo, de butirilo, de isobutirilo ó  
bién de valerilo los correspondientes compuestos acil-  
amido de fórmula I.

Ejemplo 39

403741



5 3,9 g de 4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo se calientan con 3 g de ácido fórmico al 90 % y 2 g de solución al 39 % de formaldehido durante 20 horas a 60°. La mezcla se diluye con agua, se pone alcalina con lejía sódica e inmediatamente se elabora en la forma usual. Se obtiene el 4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acetato de etilo (p.f. 106 - 107°).

10 En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos amino por metilación con formaldehido/ácido fórmico los demás compuestos metilamino de fórmula I.

15

Ejemplo 40

20 3,4 g de ácido 4-p-aminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético se hierven en 20 cc de n-butanol junto con 4 g de yoduro de metilo y 3 g de carbonato potásico pulverizado durante 2 horas. Se mezcla con 10 cc de agua y 0,5 g de KOH, la mezcla se hierve durante 2 horas, se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico, la fase butanol se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora, y se obtiene el ácido 4-p-dimetilaminofenil-5-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto-acético (p.f. 130 - 132°).

25



403741

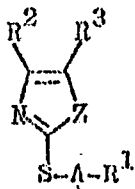
NOTA

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente in-

10 dicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania nº P 21 29 012.0, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden

15 los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España, sobre: Procedimiento para la obtención de derivados azólicos, caracterizándose por lo siguiente:

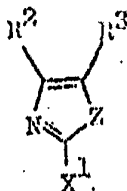
1. Procedimiento para la obtención de derivados azólicos de fórmula general I



25 en la que R<sup>1</sup> significa un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan restos arilo, en caso dado sustituidos, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, A significa C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>, n representa un número entero entre 1 y 10 y Z significa O ó S, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque es un compuesto de fórmula general II

*MM*

403741



II

en la que  $X^1$  significa SH y  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, ó un mercáptido de metal correspondiente, se trata con un compuesto de fórmula general  $X^2-A-R^1$  en la que  $X^2$  significa Cl, Br, J ó un resto análogo al halógeno, y  $R^1$  y A tienen el significado indicado ó porque un compuesto de fórmula general II en la que  $X^1$  significa  $X^2$  y  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado, se trata con un compuesto de fórmula general HS-A- $R^1$  en la que  $R^1$  y A tienen el significado indicado, o un mercáptido de metal correspondiente, o porque se trata un compuesto de fórmula general II en la que  $X^1$  significa -S-A- $CH_2OH$  ó -S-A-CHO y A tienen el significado indicado, o porque se trata un compuesto de fórmula general II en la que  $X^1$  significa -S-C $_m$ H $_{2m}$ -CR $^1$ -(C $_p$ H $_{2p+1}$ )-COOH, y m y p representan números enteros entre 0 y 9, cuya suma es (n-1), y  $R^1$  y A tienen el significado indicado, con medios descarboxilantes o se trata un compuesto de fórmula general II en la que  $X^1$  significa -S-C $_m$ H $_{2m}$ -CR $^1$ -(C $_p$ H $_{2p+1}$ )-CO-R $^{10}$ ,  $R^{10}$  significa H, alquilo con hasta 4 átomos de carbono, o fenilo y  $R^1$ , m y p tienen el significado indicado con una base fuerte o porque se trata un compuesto de fórmula general III



III

*Handwritten signature or scribble.*

403741/6



en la que  $R^4$  significa  $R^2-CY-CHR^3-Z-C(=NH)-$  o  $R^3-CY-Cnn$   
 Y significa O ó S y  $R^1, R^2, R^3, A$  y  $Z$  tienen el significado in-  
 dicado, se trata con un agente disociador de agua o disociador  
 de sulfuro de hidrógeno  $H_2Y$ , porque en caso dado en un producto  
 obtenido de fórmula I uno o varios de los restos  $R^1, R^2$  y/o  $R^3$  se  
 transforma en uno o varios otros restos  $R^1, R^2$  y/o  $R^3$ .

2.- Procedimiento para la obtención de derivados  
 azólicos, tal y como queda sustancialmente descrito.

Madrid,

16 MAYO 1975

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJET  
 p. p. Firmador L. Gasta Fernández