

5238



5238

26

## memoria descriptiva

### PATENTE DE INVENCION

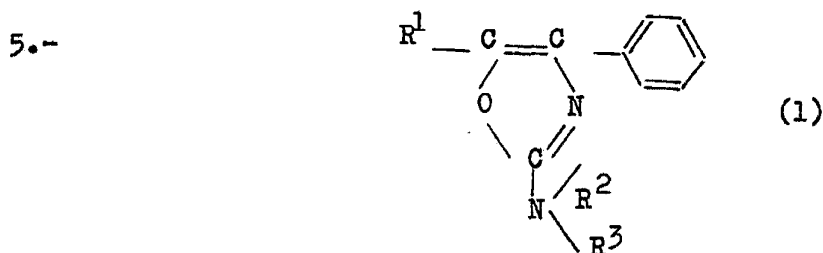
=====

Que se solicita en España, por veinte años, -  
a favor de FARMA-IEPORI, S/A de nacionalidad  
española y D. LUIS IEPORI RENAULT, de nacio -  
nalidad italiana, domiciliados en BARCELONA-  
C/. Osio 7 y 9 por:  
" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUES  
TOS OXAZOLICOS".-

-----

26 MAY 1973  
OFFICE OF THE  
SECRETARY OF AGRICULTURE  
WASHINGTON, D.C. 20250

La presente invención concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos oxazólicos con la siguiente fórmula general:



10.- donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o bien un grupo alqu<sup>l</sup>lico, ar<sup>l</sup>lico o aralqu<sup>l</sup>lico que contiene hasta 8 átomos de carbono; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un grupoalqu<sup>l</sup>lico o hidroxialqu<sup>l</sup>lico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15.- Los compuestos de la fórmula general (I) constituyen agentes terapéuticos muy útiles, en particular agentes anti-inflamatorios, como se ha demostrado por pruebas efectuadas sobre animales de laboratorio. Dichos agentes resultan útiles también como intermedios para la preparación de otros oxazoles sustituidos.

20.- El procedimiento de la presente invención utiliza

26 MAYO 1970



como primer material una  $\alpha$ -hidroxi-aciloilfenona cuyo residuo acilico es derivado de un ácido alquil o aralquilcarboxílico que contiene hasta 10 átomos de carbono.

- 5.- El procedimiento comprende sustancialmente tres fases. La primera de ellas consiste en la ciclación de una  $\alpha$ -hidroxi-aciloilfenona como se ha indicado más arriba, con cloruro de carbamoilo para obtener un intermedio oxazolónico constituido por un 4-fenil-oxazolona-2 que puede ser sustituido en la posición 5 con un grupo alquílico, arilico o aralquílico conteniendo hasta 8 átomos de carbono.

- 10.- En la segunda fase del presente procedimiento el intermedio oxazolónico más arriba mencionado se clora en la posición 2 por mediación de un agente clorante común, como el oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, o cualquier otro clorante. El agente clorante preferido es el oxicloruro de fósforo.
- 15.-
- 20.- fósforo.



5.- La tercera fase del procedimiento consiste -  
en la reacción entre el intermedio oxazolónico clo-  
rado en la posición 2 y una amina que lleve los -  
sustituyentes adecuados para producir el compues-  
to deseado.

10.- La primera fase del procedimiento de la presen-  
te invención que consiste en la ciclación del más  
arriba mencionado  $\alpha$ -hidroxi-acilofenona con clo-  
ruro de carbamoilo, se efectúa poniendo los reacti-  
vos en solución benzénica o etérea, preferiblemen-  
te en presencia de piridina.

15.- Normalmente, la reacción es exotérmica y resul-  
ta suficiente una enérgica agitación para que se -  
complete en algunas horas. Es preferible usar sol-  
ventes anhidros.

20.- La segunda fase, o sea la cloración del inter-  
medio oxazolónico tiene lugar por reacción direc-  
ta entre el intermedio más arriba mencionado y un  
agente clorante. Generalmente, la oxazolona se di-  
suelve en un exceso del agente añadiendo un aceptor



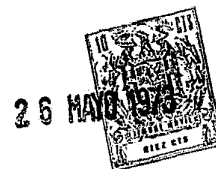
del ácido clorhídrico, como por ejemplo, la trietilamina. Normalmente, la reacción se efectúa en caliente durante algunas horas bajo fuerte agitación.

- 5.- La tercera fase que permite llegar a los compuestos finales deseados del tipo 1, se lleva a cabo generalmente calentando a reflujo los reactivos disueltos en un solvente común. Para este fin, son particularmente útiles los solventes aromáticos, como por ejemplo, benzol, toluol, xilol y similares.

Los ejemplos siguientes, facilitados unicamente a fin ilustrativo y no limitativo, sirven para describir más detalladamente el procedimiento de la presente invención.-

15.- EJEMPLO 1.-

- A una solución obtenida disolviendo 56 g. de  $\alpha$ -hidroxi-butirofenona en 200 ml. de éter se añaden, enfriando, 35 g. de cloruro de carbomilo, continuando enfriando, se añaden 70 g. de piridina y la mezcla de reacción se deja durante una hora aproximadamente a temperatura ambiente.



La mezcla de reacción es sometida bajo agitación durante 4 horas en presencia de ácido polifosfórico, luego echada sobre agua, se lleva a pH débilmente alcalino y se filtra.

5.-

El residuo sólido, recristalizado de benzol, proporciona 20 g. de 5-etil-4-fenil-oxazolona-2- con punto de fusión 128°C.

EJEMPLO 2.-

10.-

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar 35 g. de  $\alpha$ -hidroxi-caprinofenona disueltos en 300 ml. de benzol con 16 g. de cloruro de carbamoilo para obtener 17 g. de 5(n-octil) -4- fenil-oxazolona-2 con punto de ebullición 193°C. a 0,01 mm. de mercurio.

15.-

EJEMPLO 3.-

20.-

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar 40 g. de benzoina disueltos en 600 ml. de benzol con 15 g. de cloruro de carbamoilo para obtener 36g. de 4,5-difenil-oxazolona-2 con punto de fusión 211°C.



EJEMPLO 4.-

5.-

Se disuelven 48 g. de 4,5-difenil-oxazolona-2, (obtenido como se ha descrito anteriormente en el ejemplo nº 3) en 165 ml. de oxicloruro de fósforo. A esta solución se añaden gota a gota, 20,5 g. de trietilamina. La mezcla de reacción que se obtiene se calienta a reflujo durante aproximadamente 10 horas y luego se enfría, se vierte sobre hielo y se neutraliza con hidróxido de sodio. Se extrae con éter, se lava la fase orgánica antes con una solución de carbonato de sodio y luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se destila.

10.-

15.-

Se obtiene de este modo un aceite amarillento que cristaliza en cristales de color amarillo claro con punto de fusión 44º C. Los resultados del análisis están de acuerdo con la estructura del 2-cloro-4,5 difeniloxazol.

20.-

<u>Análisis.-</u>	C	H	Cl
Calculado	70,47	3,94	13,97
Hallado	70,82	3,89	14,03



EJEMPLO 5.-

5.- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 4, -  
se hacen reaccionar 10 g. de 5-etil-4-fenil-oxazolona -  
2 con 50 ml. de oxicloruro de fósforo y con 6 g. de -  
trietilamina para obtener después de aproximadamen -  
te dos horas de calentamiento a reflujo, 7,8 g. de 2 -  
cloro-5-etil-4-fenil-oxazol con punto de ebullición -  
93-94°C. a 0,2 mm. de mercurio.

EJEMPLO 6.-

10.- Se disuelven 5,1 g. de 2-cloro-4,5-difenil-oxazol, -  
obtenido como se ha descrito en el ejemplo 4, en 50 ml. -  
de benzol y a esta solución se añaden 4,4 g. de n-bu-  
tilamina. La mezcla de reacción es calentada a reflu -  
jo durante 5 horas, luego lavada y llevada a sequedad -  
por evaporación del solvente.

15.- El residuo así obtenido, sólido, se disuelve en -  
etanol. Por enfriamiento se cristalizan 4,7 g. de 2-  
(n-butilamina)-4,5-difenil-oxazol con punto de fusión -  
91-93°C.

EJEMPLO 7.-

20.- Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 5,



se hacen reaccionar 5,1 g. de 2-cloro -4,5-difenil-oxazol, disueltos en 50 ml. de etanol anhidro, con 6,3 g. de dietanolamina, para obtener 4,5 g. de 2- [ bis (β-hidroxietil)- amino ] -4,5-difenil-oxazol con punto de fusión 96,8°C.

5.-

Una vez descrita convenientemente la naturaleza del invento se hace constar a los efectos oportunos que el mismo no queda limitado a los detalles exactos de ésta exposición, sino que por el contrario, en él, se podrán introducir aquellas modificaciones de detalle que las circunstancias y la práctica pudieran aconsejar, siempre y cuando no se alteren las características esenciales del mismo que se resumen en las siguientes:

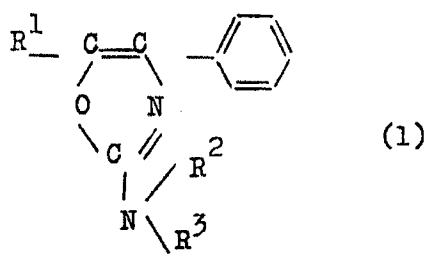
10-

15.-

REIVINDICACIONES  
=====

1ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS OXAZOLICOS", caracterizado porque consta de la fórmula general:

20.-





donde  $R^1$  representa hidrógeno o bien un grupo alquílico, arílico o aralquílico conteniendo hasta 8 átomos de carbono y  $R^2$  y  $R^3$  que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo alquílico o hidroxialquílico conteniendo de

5.-

1 a 4 átomos de carbono, caracterizado por el hecho que se cicla con cloruro de carbamoilo una  $\alpha$ -hidroxi-aciloilfenona cuyo residuo acílico deriva de un ácido alquil o aralquil-carboxílico conteniendo -

10.-

hasta 10 átomos de carbono para obtener un intermedio oxazolónico constituido por un 4-fenil-oxazolona-2 que puede ser sustituido en la posición 5 con un grupo alquílico, arílico o aralquílico conteniendo hasta 8 átomos de carbono. Se clora entonces dicho

15.-

intermedio oxazolónico en la posición 2 mediante un agente clorante para obtener un segundo intermedio constituido por el correspondiente 2-cloro-oxazol, y finalmente se hace reaccionar el susodicho segundo intermedio con una amina adecuada para obtener un compuesto oxazólico de fórmula 1.

20.-



2.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS OXAZOLICOS", según la reivindicación 1,  
caracterizado por el hecho de que la ciclación -  
del susodicho 4-hidroxi-aciloilfenona para obte-  
5.- ner el intermedio oxazolónico se efectúa en un sol-  
vente anhidro como el benzol o el éter, en presen-  
cia de piridina.

3.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS OXAZOLICOS", según la reivindicación 1,  
10.- caracterizado por el hecho que la cloración del  
susodicho intermedio oxazolónico se efectúa disol-  
viendo la oxazolona en un exceso de cloruro de fós-  
foro, en presencia de trietilamina como aceptor -  
del ácido clorhídrico.

15.- 4.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS OXAZOLICOS", según la reivindicación 1,  
caracterizado por el hecho de que la reacción en-  
tre la susodicha oxazolona clorada en posición 2  
y la amina se efectúa en un solvente aromático -  
20- como el benzol, toluol, xilol y similares.

5.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS OXAZOLICOS", concretamente para prepa



reacción de composiciones terapéuticas, caracterizado por el hecho de que se mezcla por lo menos un compuesto de fórmula general 1 con por lo menos un vehículo sólido o líquido tradicional.

5.- 6a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COM  
PUESTOS OXAZOLICOS", según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de - doce hojas mecanografiadas por una sola de sus caras.

10.-

MADRID, 26 MAYO 1973

EL AGENTE OFICIAL.-  
DE LA HERRAN