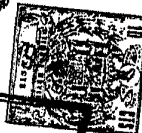


PATENTE DE INVENCION

Lp. 483.

417638



Int. Cl.: C07D 1/A61K

F. C. 13-6-75

Memoria Descriptiva

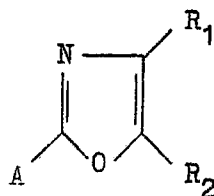
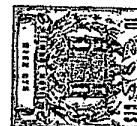
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR OXAZOLES 2,4,5-TRISUSTITUIDOS

Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Durando 38, 20158 MILAN, Italia.

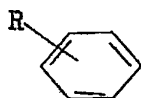
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos farmacologicamente activos. Más particularmente, esta invención se relaciona con la producción de oxazoles 2,4,5-trisustituídos, de fórmula general:

5.



417638

en la que A es ciclohexilo, tienilo o un radical



5. en la que R representa uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, ciano, amino, carbamilo, acetamino o carboxi; uno de los radicales R_1 y R_2 representa un grupo alquilo inferior y el otro un grupo $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$, en donde R_3 se elige independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, hidroxil, amino, alquilidenamino inferior, cicloalquilidenamino, aralquilidenamino, R_4 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, o R_3 y R_4 tomadas conjuntamente pueden formar también, con el átomo de nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener otros heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 10.
- 15.
- 20.

Generalmente, los grupos alquilo inferior y alquenilo inferior pueden ser rectos o ramificados y pueden contener de 1 a 6 átomos de carbono. Las mitades cicloalquilo son

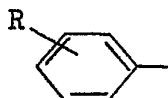


generalmente anillos de 5 a 8 miembros.

Los grupos arilo y aralquilideno están representados esencialmente por radicales fenilo sustituidos con fenilo o halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, y sus homólogos bencilidénicos.

5.

Un grupo preferido de compuestos, comprende aquellos en los cuales A es ciclohexilo, tienilo o un grupo:



en donde R es hidrógeno o representa de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, cloro, fluor, metoxi o trifluorometilo. Es evidente que cuando solamente está presente un sustituyente, éste puede estar en las posiciones orto, meta o para del anillo fenilo, y que cuando está presente más de un sustituyente, deben tomarse en cuenta todas las posiciones mutuas posibles.

10.

15.

Otro grupo preferido de compuestos, comprende aquellos en donde R_3 representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, ciclopentilo, ciclohexilo, amino, isopropilidenamino y p-metilbencilidenamino, mientras que R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior.

20.

Otro grupo preferido de compuestos, comprende aquellos en los cuales R_1 o R_2 son grupos alquilo inferior que contienen de 1 a 3 átomos de carbono.

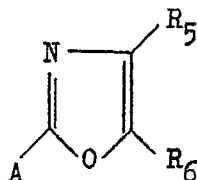
25.

Los compuestos de la presente invención exhiben una notable actividad anti-inflamatoria y en algunos casos están dotados también con propiedades analgésicas. En adición, dichos compuestos poseen una toxicidad muy baja.

El procedimiento de la invención para preparar estos



nuevos compuestos, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



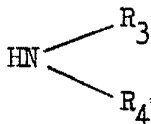
II

5. en la que A se define como anteriormente, y uno de los grupos R_5 o R_6 es alquilo inferior y el otro es un grupo de fórmula:



III

en la cual R_7 puede ser un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, con una amina de fórmula:



IV

10. en la que R_3 y R_4 se definen como anteriormente.

La presencia de un disolvente puede no ser necesaria. Cuando se emplea como sustancia de partida un oxazol de fórmula II en la que R_5 o R_6 representa el grupo:



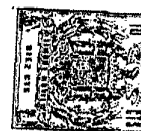
15. y R_7 es un átomo de halógeno, es necesario la presencia de una base orgánica terciaria o de un exceso de la misma amina IV para bloquear el haluro de hidrógeno que se forma durante la reacción. Sin embargo, el modo preferido de realizar la invención implica el empleo de disolventes. Así, por ejemplo,
20. si en el compuesto de fórmula III R_7 es un grupo alcoxi infe-



- rior, los disolventes preferidos se eligen entre alcanoles inferiores o un exceso de la misma amina de fórmula IV. Por otro lado, cuando R_7 representa un átomo de halógeno, el disolvente se elige generalmente entre líquidos orgánicos inertes, tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetrahidrofurano. La temperatura a la cual se realiza la reacción no constituye un factor crítico y en general se elige en la gama comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de la invención en donde R_3 representa un grupo alquilideno inferior, cicloalquilideno o aralquilideno amino se preparan más convenientemente a partir de los correspondientes derivados cuando el radical anterior es un grupo amino, mediante una condensación con un aldehído o cetona determinado, mediante métodos convencionales; los compuestos en los cuales R_3 o R_4 son grupos aciloxi-alquilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos hidroxí mediante los procedimientos de acilación usuales.
- Los compuestos de la invención son generalmente solubles en medios orgánicos tales como ácido acético, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Aquellos compuestos en los cuales R_3 y R_4 son hidrógeno son claramente solubles en alcanoles inferiores o cloroformo y en general tienen una solubilidad muy baja en agua. Los disolventes adecuados para la cristalización de estos productos consisten en agua y dimetilformamida, agua y alcanoles inferiores, alcanoles inferiores y en ciertos casos agua o hexano, en función de la naturaleza de los sustituyentes de la posición 4 ó 5.
- Como anteriormente se ha establecido, los compuestos de la invención han resultado ser particularmente activos como
5. tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetrahidrofurano. La temperatura a la cual se realiza la reacción no constituye un factor crítico y en general se elige en la gama comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de la invención en donde R_3 representa un grupo alquilideno inferior, cicloalquilideno o aralquilideno amino se preparan más convenientemente a partir de los correspondientes derivados cuando el radical anterior es un grupo amino, mediante una condensación con un aldehído o cetona determinado, mediante métodos convencionales; los compuestos en los cuales R_3 o R_4 son grupos aciloxi-alquilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos hidroxí mediante los procedimientos de acilación usuales.
10. tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetrahidrofurano. La temperatura a la cual se realiza la reacción no constituye un factor crítico y en general se elige en la gama comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de la invención en donde R_3 representa un grupo alquilideno inferior, cicloalquilideno o aralquilideno amino se preparan más convenientemente a partir de los correspondientes derivados cuando el radical anterior es un grupo amino, mediante una condensación con un aldehído o cetona determinado, mediante métodos convencionales; los compuestos en los cuales R_3 o R_4 son grupos aciloxi-alquilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos hidroxí mediante los procedimientos de acilación usuales.
15. tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetrahidrofurano. La temperatura a la cual se realiza la reacción no constituye un factor crítico y en general se elige en la gama comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de la invención en donde R_3 representa un grupo alquilideno inferior, cicloalquilideno o aralquilideno amino se preparan más convenientemente a partir de los correspondientes derivados cuando el radical anterior es un grupo amino, mediante una condensación con un aldehído o cetona determinado, mediante métodos convencionales; los compuestos en los cuales R_3 o R_4 son grupos aciloxi-alquilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos hidroxí mediante los procedimientos de acilación usuales.
20. tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetrahidrofurano. La temperatura a la cual se realiza la reacción no constituye un factor crítico y en general se elige en la gama comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de la invención en donde R_3 representa un grupo alquilideno inferior, cicloalquilideno o aralquilideno amino se preparan más convenientemente a partir de los correspondientes derivados cuando el radical anterior es un grupo amino, mediante una condensación con un aldehído o cetona determinado, mediante métodos convencionales; los compuestos en los cuales R_3 o R_4 son grupos aciloxi-alquilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos hidroxí mediante los procedimientos de acilación usuales.
25. tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetrahidrofurano. La temperatura a la cual se realiza la reacción no constituye un factor crítico y en general se elige en la gama comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de la invención en donde R_3 representa un grupo alquilideno inferior, cicloalquilideno o aralquilideno amino se preparan más convenientemente a partir de los correspondientes derivados cuando el radical anterior es un grupo amino, mediante una condensación con un aldehído o cetona determinado, mediante métodos convencionales; los compuestos en los cuales R_3 o R_4 son grupos aciloxi-alquilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos hidroxí mediante los procedimientos de acilación usuales.
30. tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos clorados, dioxano y tetrahidrofurano. La temperatura a la cual se realiza la reacción no constituye un factor crítico y en general se elige en la gama comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos de la invención en donde R_3 representa un grupo alquilideno inferior, cicloalquilideno o aralquilideno amino se preparan más convenientemente a partir de los correspondientes derivados cuando el radical anterior es un grupo amino, mediante una condensación con un aldehído o cetona determinado, mediante métodos convencionales; los compuestos en los cuales R_3 o R_4 son grupos aciloxi-alquilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos hidroxí mediante los procedimientos de acilación usuales.



- sustancias anti-inflamatorias. Se ha descubierto que las dosis comprendidas entre 1/20 a 1/5 de los valores LD₅₀ p.o. son altamente eficaces en el ensayo del edema inducido por carragenina en las ratas. Los compuestos se administraron oralmente a dosis que variaban entre 10 y 200 mg/kg y los porcentajes de disminución observados del edema inducido oscilaban en general entre 30 y 90 aproximadamente. La toxicidad aguda de estos compuestos es ordinariamente muy baja, ya que casi siempre es superior a 1.000 mg/kg.
- 5.
10. En adición, los compuestos de esta invención han resultado ser mucho menos ulcerogénicos que otras sustancias conocidas y ampliamente utilizadas, tal como, por ejemplo, fenilbutazona.
15. Los siguientes ejemplos no limitativos describen con detalle los compuestos de la invención y el procedimiento para su fabricación.
- EJEMPLO 1
- 5-carbamil-4-metil-2-feniloxazol
20. Se añaden, gota a gota, 150 ml de hidróxido amónico concentrado a una solución de 10 g de 5-carbetoxi-2-fenil-4-metiloxazol en 150 ml de etanol anhidro. La mezcla se agita tres días a temperatura ambiente, se concentra entonces a 50 ml por evaporación del etanol y se enfría. Precipita un producto el cual se filtra, se lava, se seca sobre sulfato sódico y se recristaliza en metanol. Rendimiento, 3,7 g del compuesto del título. P.f. 187 - 190°C.
25. EJEMPLO 2
- 4-carbamil-5-metil-2-feniloxazol
30. Se añaden, en pequeñas porciones, 9,4 g de cloruro de ácido 5-metil-2-fenil-4-oxazolcarboxílico a 200 ml de hi-



5. dróxido amónico concentrado. La mezcla se agita vigorosamente y la temperatura se mantiene en 0°C aproximadamente durante la etapa de adición. Después de la adición, se deja aumentar la temperatura hasta la temperatura ambiente y la mezcla se deja reposar durante la noche. El sólido formado se recoge por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en metanol. Se obtienen 6,35 g del producto del título. P.f. 154 - 157°C (en metanol).

EJEMPLOS 3 - 5

10. De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:

- 3) 4-carbamil-5-metil-2-(2-tienil)-oxazol, por reacción de 4-carbetoxi-5-metil-2-(2-tienil)-oxazol con hidróxido amónico. Rendimiento 66 %. P.f. 159-161°C (en metanol).
15. 4) 4-ciclohexilcarbamil-5-metil-2-(2-tienil)-oxazol, por reacción de 4-carbetoxi-5-metil-2-(2-tienil)-oxazol con ciclohexilamina. Rendimiento 61 %. P.f. 128-28°C (en dietiléter).
20. 5) 4-carbamil-5-metil-2-(p-fluorfenil)-oxazol, por reacción de 4-carbetoxi-5-metil-2-(p-fluorfenil)-oxazol con hidróxido amónico. Rendimiento 70 %. P.f. 177-180°C (en dietiléter).

EJEMPLOS 6 - 18

- De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, se preparan los siguientes compuestos:

25. 6) 4-carbamil-2-(p-clorofenil)-5-metiloxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-(p-clorofenil)-5-metil-4-oxazolcarboxílico con hidróxido amónico. Rendimiento 82 %. P.f. 199-201°C (en metanol).
30. 7) 2-(P-clorofenil)-4-etilcarbamil-5-metiloxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-(p-clorofenil)-5-metil-4-oxazolcarboxílico con etilamina. Rendimiento 77 %. P.f. 98-100°C (en

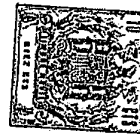
417638



- dietiléter).
5. 8) 2-(p-clorofenil)-4-ciclohexilcarbamil-5-metiloxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-(p-clorofenil)-5-metil-4-oxazolcarboxílico con ciclohexilamina. Rendimiento 84 %. P.f. 150-152°C (en dietiléter).
- 9) 4-carbamil-5-metil-2-(p-tolil)-oxazol, por reacción de cloruro de ácido 5-metil-2-(p-tolil)-4-oxazolcarboxílico con hidróxido amónico. Rendimiento 75 % P.f. 169-170°C (en metanol).
10. 10) 4-etilcarbamil-5-metil-2-(p-tolil)oxazol, por reacción de cloruro de ácido 5-metil-2-(p-tolil)-4-oxazolcarboxílico con etilamina. Rendimiento 80 %. P.f. 99-101°C (en dietiléter).
15. 11) 4-ciclohexilcarbamil-5-metil-2-(p-tolil)-oxazol, por reacción de cloruro de ácido 5-metil-2-(p-tolil)-4-oxazolcarboxílico con ciclohexilamina. Rendimiento 75 %. P.f. 146-149°C (en dietiléter).
20. 12) 4-carbamil-2-ciclohexil-5-metil-oxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-ciclohexil-5-metil-4-oxazolcarboxílico con hidróxido amónico. Rendimiento 72 %. P.f. 131-133°C (en dietiléter).
25. 13) 2-ciclohexil-4-etilcarbamil-5-metil-oxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-ciclohexil-5-metil-4-oxazolcarboxílico con etilamina. Rendimiento 87 %. P.e. 160/0,6 mmHg.
30. 14) 2-ciclohexil-4-ciclohexilcarbamil-5-metil-oxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-ciclohexil-5-metil-4-oxazolcarboxílico con ciclohexilamina. Rendimiento 82 %. P.f. 52-54°C (en dietiléter).
- 15) 4-carbamil-2-(o-fluorfenil)-5-metiloxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-(o-fluorfenil)-5-metil-4-oxazolcarboxí-



- lico con hidróxido amónico. Rendimiento, 78 %. P.f. 162-164°C (en metanol).
5. 16) 4-etilcarbamil-2-(o-fluorfenil)-5-metiloxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-(o-fluorfenil)-5-metil-4-oxazolcarboxílico con etilamina. Rendimiento, 86 %. P.f. 53-55°C (en dietiléter).
10. 17) 4-ciclohexilcarbamil-2-(o-fluorfenil)-5-metiloxazol, por reacción de cloruro de ácido 2-(o-fluorfenil)-5-metil-4-oxazolcarboxílico con ciclohexilamina. Rendimiento, 78 %. P.f. 69-72°C (en dietiléter).
15. 18) 5-ciclohexilcarbamil-4-metil-2-feniloxazol, por reacción de cloruro de ácido 4-metil-2-fenil-5-oxazolcarboxílico con ciclohexilamina. Rendimiento, 81 %. P.f. 144-146°C (en dietiléter).
- Otros compuestos típicos que pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito en los ejemplos, se indican más abajo, sin que por ésto se intente establecer límites a la invención:
- Hidrazida de ácido 5-metil-2-fenil-4-oxazolcarboxílico
20. 5-metil-2-fenil-4-pentilcarbamil-oxazol
5-metil-2-fenil-4-n-propil-oxazol
4-bencilcarbamil-5-metil-2-fenil-oxazol
4-alilcarbamil-5-metil-2-fenil-oxazol
4-(2-hidroxiethylcarbamil)-5-metil-2-fenil-oxazol
25. 4-(3-hidroxi-propilcarbamil)-5-metil-2-fenil-oxazol
4-isopropilcarbamil-5-metil-2-(p-tolil)-oxazol
4-isobutilcarbamil-5-metil-2-fenil-oxazol
4-ciclohexilcarbamil-5-metil-2-fenil-oxazol
5-metil-4-morfolinocarbonil-2-fenil-oxazol
30. 4-carbamil-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-oxazol



- 4-carbamil-5-metil-2-(m-tolil)-oxazol
 4-carbamil-5-metil-2-(o-tolil)-oxazol
 4-carbamil-5-metil-2-(m-trifluormetilfenil)-oxazol
 4-carbamil-2-(m-clorofenil)-5-metil-oxazol
 5. 4-carbamil-2-(o-fluorfenil)-5-metil-oxazol
 4-ciclohexilcarbamil-2-(p-fluorfenil)-5-metil-oxazol
 4-carbamil-2-(o-clorofenil)-5-metiloxazol
 4-carbamil-5-etil-2-(p-terc.butilfenil)-oxazol
 4-carbamil-5-etil-2-(m-trifluormetilfenil)-oxazol
 10. 4-ciclohexilcarbamil-2-(m-metoxifenil)-5-propil-oxazol
 2-(m-clorofenil)-4-(2-hidroxi-propilcarbamil)-5-isopropil-oxazol
 4-(2-acetoxietilcarbamil)-5-metil-2-fenil-oxazol
 4-(2-acetoxipropilcarbamil)-5-metil-2-fenil-oxazol
 4-dipropilcarbamil-5-metil-2-fenil-oxazol
 15. 4-diciclohexilcarbamil-5-etil-2-(p-metoxifenil)-oxazol
 4-dietilcarbamil-5-(3,5-dimetilfenil)-5-propil-oxazol
 Acido 5-metil-2-fenil-4-oxazolcarbohidroxámico
 Acido 5-metil-2-(p-tolil)-4-oxazolcarbohidroxámico
 Acido 2-(p-clorofenil)-5-metil-4-oxazolcarbohidroxámico
 20. Acido 5-etil-2-(p-metoxifenil)-4-oxazolcarbohidroxámico
 Acido 2-(p-fluorfenil)-5-metil-4-oxazolcarbohidroxílico
 Isopropilidenedhidrazida de ácido 5-metil-2-fenil-4-oxazolcarboxílico
 4-metilbencilidenedhidrazida de ácido 5-metil-2-fenil-4-oxazolcarboxílico
 25. Ciclohexilidenedhidrazida de ácido 2-fenil-5-propil-4-oxazolcarboxílico
 Hidrazida de ácido 4-metil-2-fenil-5-oxazolcarboxílico
 4-metil-2-fenil-5-pentilcarbamil-oxazol
 30. 5-bencilcarbamil-4-metil-2-(p-metoxifenil)-oxazol



- 5-alilcarbamil-4-metil-2-fenil-oxazol
- 5-(3-hidroxi-propilcarbamil)-4-metil-2-fenil-oxazol
- 5-isobutilcarbamil-4-metil-2-fenil-oxazol
- 5-ciclohexilcarbamil-4-etil-2-(m-metoxifenil)-oxazol
5. 5-carbamil-4-metil-2-(m-trifluormetilfenil)-oxazol
- 5-carbamil-2-(o-fluorfenil)-4-metil-oxazol
- 5-ciclohexilcarbamil-2-(p-fluorfenil)-4-metil-oxazol
- 5-carbamil-2-(o-clorofenil)-4-metil-oxazol
- 4-metil-5-(4-metil-1-piperazinilcarbonil)-2-fenil-oxazol
10. 5-carbamil-4-etil-2-(p-ter. butilfenil)-oxazol
- 5-carbamil-4-etil-2-(m-trifluormetilfenil)-oxazol
- 5-ciclohexilcarbamil-2-(m-metoxifenil)-4-propil-oxazol
- 5-(2-acetoxipropilcarbamil)-4-metil-2-fenil-oxazol
- 5-diciclohexilcarbamil-4-etil-2-(p-metoxifenil)-oxazol
15. Acido 4-metil-2-fenil-5-oxazolcarbohidroxámico
- Acido 4-metil-2-(p-tolil)-5-oxazolcarbohidroxámico
- Acido 2-(p-clorofenil)-4-metil-5-oxazolcarbohidroxámico
- Acido 4-etil-2-(p-metoxifenil)-5-oxazolcarbohidroxámico
- Isopropilidenedhidrazida de ácido 2-fenil-4-propil-5-oxazol-
20. carboxílico
- 4-metilbencilidenedhidrazida de ácido 4-metil-2-fenil-5-oxazol-
- carboxílico
- Ciclohexilidenedhidrazida de ácido 2-fenil-4-propil-5-oxazol-
- carboxílico
25. 4-carbamil-5-metil-2-(m-nitrofenil)-oxazol
- 4-carbamil-5-metil-2-(p-nitrofenil)-oxazol
- 4-carbamil-2-(p-cianofenil)-5-isopropil-oxazol
- 5-carbamil-2-(p-carboxifenil)-4-etil-oxazol
- 4-carbamil-2-(p-carboxifenil)-5-etil-oxazol
30. 2-(p-carbamilfenil)-4-carbamil-5-metil-oxazol



- 2-(o-aminofenil)-4-carbamil-5-etil-oxazol
 2-(m-aminofenil)-4-carbamil-5-etil-oxazol
 2-(m-aminofenil)-5-carbamil-4-etil-oxazol
 2-(p-aminofenil)-5-carbamil-4-metil-oxazol
 5. 2-(o-acetaminofenil)-4-carbamil-5-metil-oxazol
 2-(m-acetaminofenil)-4-carbamil-5-metil-oxazol
 2-(p-acetaminofenil)-4-carbamil-5-metil-oxazol
 2-(o-acetaminofenil)-5-carbamil-4-metil-oxazol
 4-carbamil-5-metil-2-(m-sulfamoilfenil)-oxazol
 10. 4-carbamil-5-metil-2-(p-sulfamoilfenil)-oxazol

Los derivados 4- y 5-carbalcoxioxazol de partida se preparan siguiendo los métodos descritos por Chiaki Tanaka y Norio Saito en *Yakugaku Zasshi* 82, 136, 1962 (*Chem. Abs.* 58, 3407 d, 1962 y *Chem. Abs.* 58, 3407 h, 1962). A partir de estos derivados carbalcoxioxazol, se obtienen los correspondientes haluros de acilo por medio de los procedimientos usuales, es decir, por hidrólisis del grupo carbalcoxi y ulterior reacción con un haluro de tionilo o de fósforo.

A continuación, se indican los puntos de fusión de los derivados de ácidos oxazolcarboxílicos de partida de los ejemplos 1-14:

<u>COMPUESTO DE PARTIDA</u>	<u>P.F. °C (DISOLVENTE DE CRISTALIZACIÓN)</u>
<u>DEL EJEMPLO</u>	
1	52-54 (petróleo ligero)
25. 2	133-35 (dietiléter/hexano)
3-4	91-93 (hexano)
5	70-73 (hexano)
6-7-8	141-44 (dietiléter/hexano)
9-10-11	118-21 (dietiléter/hexano)
30. 12-13-14	159-62 (dietiléter/hexano)

417638



NOTA

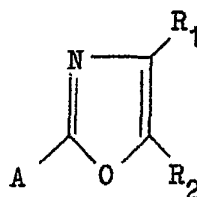
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Italia con el nº 27958 A/72 de 7 de agosto de 1972; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden 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 PREPARAR OXAZOLES 2,4,5-TRISUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

5.

10.

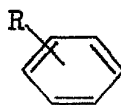
15.

1.- Procedimiento para preparar oxazoles 2,4,5-trisustituídos, de fórmula:



I

en la que A es ciclohexilo, tienilo o un radical



20.

en la que R representa uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, ciano, amino, carbamilo, acetamino o carboxi; uno de los radicales R₁ y R₂ representa un grupo alquilo

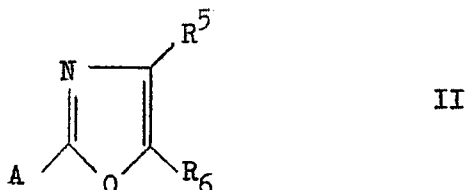
25.

inferior y el otro un grupo $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{matrix}$, en donde R₃ se elige

ME



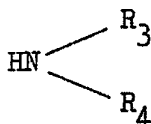
- independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino, alquilidenamino inferior, cicloalquilidenamino, aralquilidenamino, R_4 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, o R_3 y R_4 tomadas conjuntamente pueden formar también, con el átomo de
10. nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener otros heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15. en la que A se define como anteriormente, y uno de los grupos R_5 o R_6 es alquilo inferior y el otro es un grupo de fórmula:



20. en la cual R_7 puede ser un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, con una amina de fórmula:



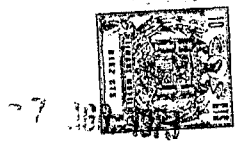
en la que R_3 y R_4 se definen como anteriormente.

2.- Procedimiento para preparar oxazoles 2,4,5-tri-

mCe

417638

- 15 -



sustituídos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 27 ABO. 1973

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y RUDEI
p. p. Firmador L. Gorta Ferrández

A large, stylized handwritten signature in dark ink, written over the typed name of the signatory.

ACE