

431268

P.- 58.838

SB.nm.2763/
BB.23795

19 NOV. 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

C. 07D // A 6/K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SHIONOGI & CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku,
Osaka, Japón

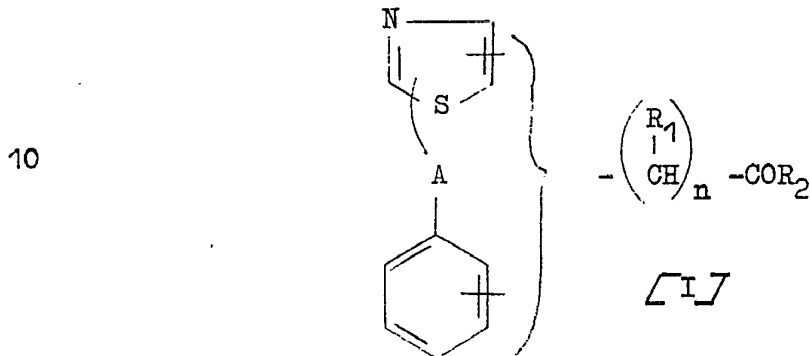
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIA-
ZOL"

(Clase Internacional C07d)

11-11-74.

Este invento se refiere a nuevos derivados de tiazol y sus sales. Además, se refiere a procedimientos para su preparación.

Los mencionados derivados de tiazol y sus sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres correspondientes se representan por la fórmula general:



15 en la que A es oxígeno, azufre, imino, ó NR₃; R₃ es un grupo alcoholo, alqueno, alquino, cicloalcoholalcoholo o aralcoholo;

R₁ es hidrógeno, alcoholo, alqueno, alquino, cicloalcoholalcoholo o aralcoholo;

20 R₂ es hidroxí, un residuo éster u OM; M es un metal alcalino, un equivalente de metal alcalino-térreo, catión cúprico o alumínico;

n es un número entero de 0 ó 1

y el anillo de tiazol puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alcoholo o halógeno y el an

25

11-11-74.

llo bencénico puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoholo, alcoxi o trifluorometilo.

El término "alcoholo", tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, se refiere tanto a los grupos alcoholos de C_{1-5} de cadena recta como a los de ramificada, incluyendo metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, i-pentilo y similares. El término "alquenilo" se refiere a grupos alquenilos de C_{1-5} incluyendo vinilo, alilo, metalilo, 1-pentenilo, 2-isopentenilo y similares. El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de C_{3-5} incluyendo 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-pentini-
nilo y similares. El término "cicloalcoholalcoholo" se refiere a un alcoholo sustituido con un cicloalcoholo de C_{3-6} incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "arilalcoholo" se refiere a bencilo, feniletilo y similares. El residuo éster es, por ejemplo, alcoxi de C_{1-5} (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, butoxi, t-butoxi), aralcoholoxi (por ejemplo, fenoxi, toliloxi, naftiloxi), cicloalcoholoxi (por ejemplo ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi), anilino, N-alcoholanilino de C_{1-5} (por ejemplo N-metilanilino, N-etilanilino, N-propil-
anilino, N-butilanilino) y similares. El término "haló-

11-11-74.

geno" incluye cloro, flúor, bromo y yodo. La expresión "metal alcalino" se refiere a sodio, potasio y litio. La expresión "metal alcalino-térreo" se refiere a calcio, magnesio y bario. Estos significados se aplican a la descripción que figura a continuación. En la fórmula general anterior \boxed{I} , $-\begin{pmatrix} R_1 \\ | \\ CH \end{pmatrix}_n -COR_2$ puede estar sustituido bien sea en el anillo de tiazol o en el anillo de benceno. Dichos derivados de tiazol de la fórmula \boxed{I} son nuevos y tienen excelentes actividades anti-inflamatorias, anti-reumáticas y analgésicas así como actividades anti-lipémicas. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios o lipémicos en animales mamíferos.

Por consiguiente, un objeto básico de este invento es crear nuevos derivados de tiazol de la fórmula \boxed{I} . Otro objeto del invento es crear derivados de tiazol y sus sales farmacéuticamente aceptables que muestran actividades anti-inflamatorias, anti-reumáticas, analgésicas, y anti-lipémicas. Un objeto adicional del invento es crear procedimientos para preparar los nuevos derivados de tiazol.

Como ilustrativos de los compuestos objetos del invento de fórmula \boxed{I} están:
ácido 2-fenoxi-4-tiazolcarboxílico,
ácido 2-fenoxi-5-tiazolcarboxílico,

11-11-74.

ácido 2-fenoxi-5-metil-4-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-fenoxi-4-metil-5-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-(4-clorofenoxi)-4-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-(4-clorofenoxi)-5-tiazolcarboxílico,
 5 ácido 2-(4-clorofenoxi)-5-metil-4-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-(4-clorofenoxi)-4-metil-5-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-(4-metilfenoxi)-4-metil-5-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-(3-trifluorometilfenoxi)-4-metil-5-tiazolcarboxílico,
 10 ácido 2-(2,3-dimetilfenoxi)-4-metil-5-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-feniltio-5-metil-4-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-feniltio-4-metil-5-tiazolcarboxílico,
 ácido 2-(2-fenoxi-4-tiazolil)acético,
 15 ácido 2-(2-fenoxi-4-metil-5-tiazolil)acético,
 ácido 2-(2-feniltio-4-tiazolil)acético,
 ácido 2-(2-feniltio-4-metil-5-tiazolil)acético,
 ácido 2-(2-anilino-4-tiazolil)acético,
 ácido 2- $\underline{\underline{2}}$ -(N-metilanilino)-4-tiazolil $\underline{\underline{7}}$ acético,
 20 ácido 2- $\underline{\underline{2}}$ -(N-metilanilino)-5-tiazolil $\underline{\underline{7}}$ acético,
 ácido 2- $\underline{\underline{2}}$ -(N-metilanilino)-4-metil-5-tiazolil $\underline{\underline{7}}$ acético,
 ácido 2- $\underline{\underline{2}}$ -(N-alilanolino)-4-tiazolil $\underline{\underline{7}}$ acético,
 ácido 2- $\underline{\underline{2}}$ -(N-alilanolino)-5-tiazolil $\underline{\underline{7}}$ acético,
 ácido 2- $\underline{\underline{2}}$ -(N-alilanolino)-4-metil-5-tiazolil $\underline{\underline{7}}$ acético,
 25 ácido 2- $\underline{\underline{2}}$ -(N-ciclopropilmetilanilino)-4-tiazolil $\underline{\underline{7}}$ acé-
 11-11-74.

tico,
 ácido 2-2-(N-bencilanilino)-4-tiazolil7acético,
 ácido 2-(2-fenoxi-4-tiazolil)propiónico,
 ácido 2-(2-fenoxi-5-tiazolil)propiónico,
 5 ácido 2-(2-fenoxi-5-metil-4-tiazolil)propiónico,
 ácido 2-(2-fenoxi-4-metil-5-tiazolil)propiónico,
 ácido 2-2-(4-clorofenoxi)-4-tiazolil7propiónico,
 ácido 2-2-(4-clorofenoxi)-5-tiazolil7propiónico,
 ácido 2-2-(4-clorofenoxi)-5-metil-4-tiazolil7propióni
 10 co,
 ácido 2-2-(4-clorofenoxi)-4-metil-5-tiazolil7propió-
 nico,
 ácido 2-2-(4-metilfenoxi)-4-metil-5-tiazolil7propió-
 nico,
 15 ácido 2-2-(3-trifluorometilfenoxi)-4-metil-5-tiazo-
 lil7propiónico,
 ácido 2-2-(2,3-dimetilfenoxi)-4-metil-5-tiazolil7pro-
 piónico,
 ácido 2-(2-feniltio-4-metil-5-tiazolil)propiónico,
 20 ácido 2-(2-anilino-4-metil-5-tiazolil)propiónico,
 ácido 2-2-(3-trifluorometilanilino)-4-metil-5-tiazo-
 lil7propiónico,
 ácido 2-2-(N-metilanilino)-4-tiazolil7propiónico,
 ácido 2-2-(N-metilanilino)-5-tiazolil7propiónico,
 25 ácido 2-2-(N-metilanilino)-4-metil-5-tiazolil7propió-
 11-11-74.

nico,
 ácido 2-2-(N-ciclopropilmetilanilino)-4-tiazolil7propiónico,
 ácido 2-2-(N-ciclopropilmetilanilino)-4-metil-5-tiazolil7propiónico,
 5 ácido 2-2-(N-alilanilino)-4-tiazolil7propiónico,
 ácido 2-2-(N-alilanilino)-5-tiazolil7propiónico,
 ácido 2-2-(N-alilanilino)-4-metil-5-tiazolil7propiónico,
 10 ácido 2-2-(N-bencilanilino)-4-tiazolil7propiónico,
 ácido 4-(2-tiazoliloxi)benzoico,
 ácido 3-flúor-4-(2-tiazoliloxi)benzoico,
 ácido 2-cloro-3-metil-4-(2-tiazoliloxi)benzoico,
 ácido 2-4-(2-tiazoliloxi)fenil7acético,
 15 ácido 2-4-(N-tiazol-2-ilamino)fenil7acético,
 ácido 2-4-(N-metil-N-tiazol-2-ilamino)-fenil7acético,
 ácido 2-4-(N-alil-N-tiazol-2-ilamino)fenil7acético,
 ácido 2-3-(2-tiazoliloxi)fenil7propiónico,
 ácido 2-4-(2-tiazoliloxi)fenil7propiónico,
 20 ácido 2-4-(2-tiazoliltio)fenil7propiónico,
 ácido 2-3-flúor-4-(2-tiazoliloxi)fenil7propiónico,
 ácido 2-2-cloro-3-metil-4-(2-tiazoliloxi)fenil7propiónico,
 nico,
 ácido 2-2-metil-4-(2-tiazoliloxi)-5-clorofenil7propiónico,
 25 nico,
 11-11-74.

ácido 2- \square 4-(4-metil-2-tiazoliloxi)fenil \square propiónico,
 ácido 2- \square 4-(4,5-dimetil-2-tiazoliloxi)fenil \square propiónico,
 ácido 2- \square 2-cloro-4-(2-tiazoliloxi)fenil \square propiónico,
 ácido 2- \square 3-cloro-4-(2-tiazoliloxi)fenil \square propiónico,
 5 ácido 2- \square 2-metil-4-(tiazoliloxi)fenil \square propiónico,
 ácido 2- \square 3-metil-4-(2-tiazoliloxi)fenil \square propiónico,
 ácido 2- \square 3-metoxi-4-(2-tiazoliloxi)fenil \square propiónico,
 ácido 2- \square 4-(N-metil-N-tiazol-2-ilamino)fenil \square propióni-
 co,
 10 ácido 2- \square 4-(N-alil-N-tiazol-2-ilamino)fenil \square propiónico,
 ácido 4-(2-tiazoliloxi)fenilbutírico,
 ácido 2- \square 4-(2-tiazoliloxi)fenil \square -4-penténico,
 ácido 2- \square 4-(2-tiazoliloxi)fenil \square -4-pentínico,
 ácido 2- \square 4-(2-tiazoliloxi)fenil \square -3-ciclopropilpropióni-
 15 co,
 ácido 2- \square 4-(2-tiazoliloxi)fenil \square -4-metil-4-penténico,
 ácido 2- \square 4-(2-tiazoliloxi)fenil \square -3-fenilpropiónico,
 y los ésteres y las sales correspondientes.

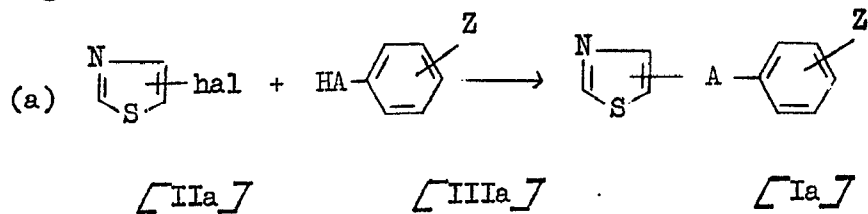
Los compuestos del presente invento pue-
 20 den ser preparados por diversos métodos. Algunos de los
 métodos preferidos se presentan a continuación.

A. Preparación por condensación

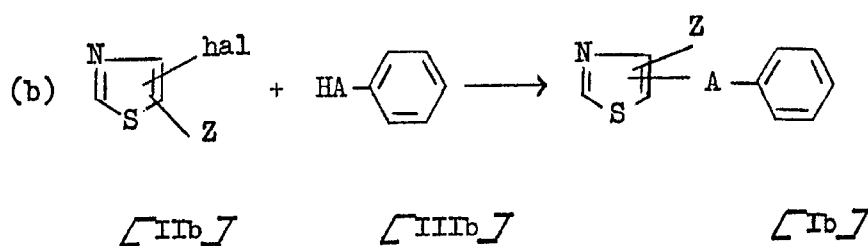
Los derivados de tiazol objeto del invento
 de la fórmula \square I \square pueden ser preparados por condensa-
 25 ción de halogenotiazoles con compuestos fenílicos como

11-11-74.

sigue:



5



10

en donde A tiene los mismos significados anteriormente designados; hal representa cloro, bromo o yodo; Z representa un grupo que puede convertirse en $-COOH$ ó $-CHCOOH$ por hidrólisis; R_1 tiene el mismo significado antes designado y el anillo de tiazol puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre alcoholo o halógeno y el anillo bencénico puede estar sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alcoholo, alcoxi o trifluorometilo.

15

20

El compuesto [I] objeto del procedimiento del invento puede prepararse por condensación del derivado de halogenotiazol [IIa] con el compuesto fenílico [IIIa] (esquema(a)) o del derivado de halogenotiazol [IIb] con el compuesto fenílico [IIIb] (esquema(b)).

25

11-11-74.

zol [IIb] con el compuesto fenílico [IIIb] (esquema (b)). Z en el compuesto [IIIa] y en el compuesto [IIb] es un grupo que puede convertirse en $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -CHCOOH \end{matrix}$ por hidrólisis. Estos grupos están ilustrados mediante ejemplos correspondientes con nitrilo, amida o ésteres. El compuesto de partida [IIa] o [IIb] puede prepararse por el método descrito en las páginas 539-541 y 545-547 de "Heterocyclic Compound, Vol. 5" de Elderfield.

10 La reacción representada por cualquiera de los esquemas (a) o (b) puede realizarse en las mismas condiciones. El compuesto [IIa] o [IIb] se condensa con el compuesto [IIIa] o [IIIb] en presencia de una base. Generalmente, la reacción puede realizarse a una temperatura que oscila entre aproximadamente 15 20°C y aproximadamente 200°C, principalmente desde la temperatura ambiente hasta la del punto de ebullición de los disolventes, si se emplean, en presencia de una base. Las bases que han de usarse son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico), acetatos de metal alcalino (por ejemplo acetato sódico,

25
11-11-74.

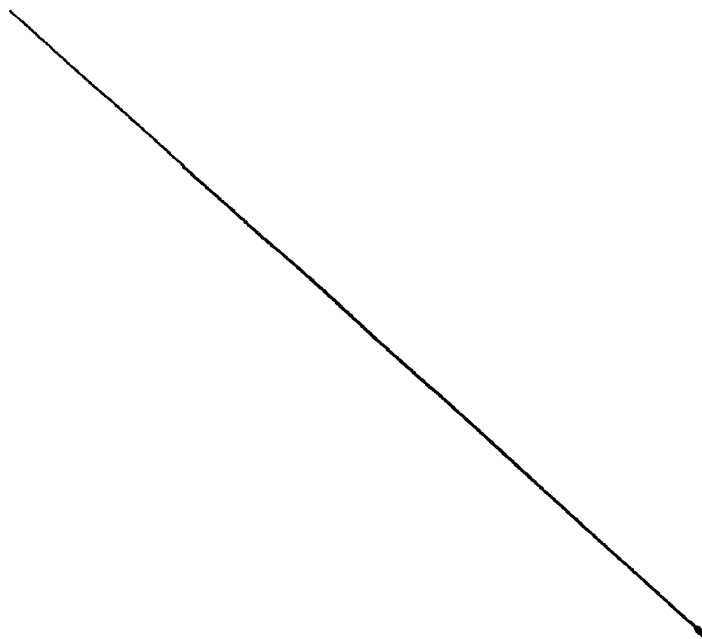
acetato potásico). Pueden emplearse catalizadores metá-
licos (por ejemplo polvo de cobre, óxido cúprico) para
acelerar la reacción, cuando se emplean derivados fenó-
licos en calidad de compuestos de partida de las fórmu-
5 las [IIIa] o [IIIb]. Además, la reacción puede rea-
lizarse sin una base, si se utiliza un material de par-
tida básico, tal como un derivado de anilina. El disolven-
te de la reacción no se requiere necesariamente, pero
puede seleccionarse de disolventes inertes, por ejemplo,
10 hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno,
xileno, piridina), hidrocarburos alifáticos (por ejem-
plo pentano, hexano, heptano), alcoholes (por ejemplos
metanol etanol, propanol), sulfóxido de dimetilo, dime-
tilformamida, dimetilacetoamida y similares. Dichos di-
15 solventes pueden emplearse solos o en mezcla, teniendo
en consideración la solubilidad de los compuestos de
partida así como otras condiciones de reacción emplea-
das. La reacción puede efectuarse sin otro disolvente
mediante el uso de un exceso de un compuesto de partida
20 líquido.

El producto puede someterse a hidrólisis,
si es necesario. La hidrólisis puede realizarse por el
método usual utilizado para hidrólizar nitrilos, ami-
das o ésteres a los ácidos carboxílicos correspondien-
25 tes. Principalmente, el producto se hidroliza con áci-

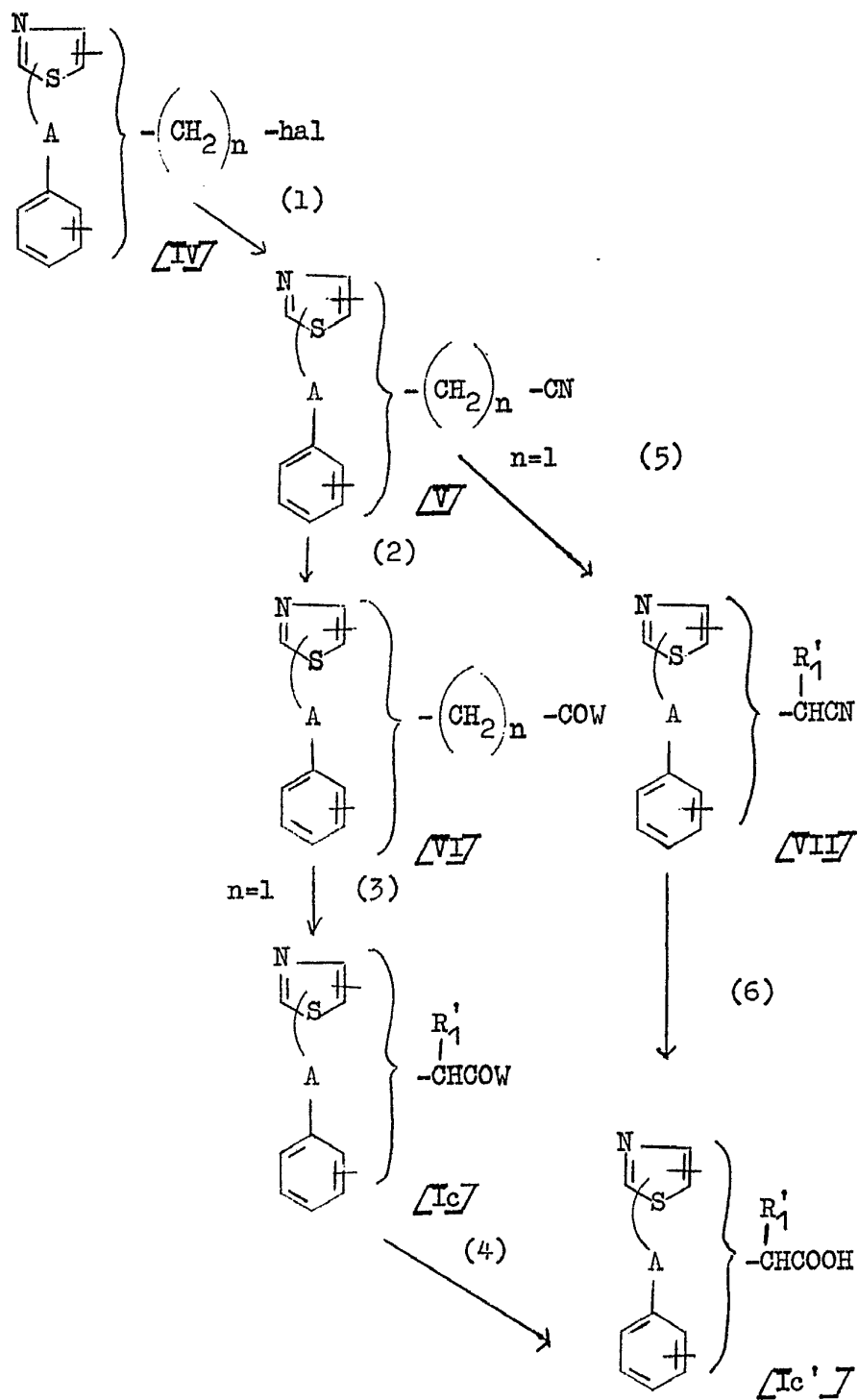
5 dos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido acético) o bases (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico) en agua u otros disolvente orgánicos que contenga agua. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

B. Preparación por carboxilación

10 Otro método para obtener el compuesto [I] objeto del invento se ilustra mediante el siguiente esquema:



11-11-74.



11-11-74.

en donde \bar{A} , hal y n tienen los mismos significados anteriormente designados, R'_1 es alcoholilo de C_{1-5} , alquenoilo de C_{1-5} , alquinilo de C_{3-5} , cicloalcoholalcoholilo o aralcoholilo de C_{3-6} ; W es hidroxilo o un residuo éster y el anillo de tiazol y el anillo bencénico pueden tener los sustituyentes anteriormente designados.

El método del presente invento comienza con la cianación del compuesto de halógeno-(metilo) [IV] . La cianación (Procedimiento 1) puede realizarse del modo usual con un agente de cianación (por ejemplo cianuro cuproso, cianuro sódico, cianuro potásico, cianuro de benciltrimetilamonio) en un disolvente inerte (por ejemplo piridina, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1-metil-2-pirrolidona, agua, metanol, etanol) con calentamiento. La temperatura de reacción puede variar desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 200°C , preferiblemente aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C ($n=0$) o desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C , preferiblemente aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C ($n=1$). La reacción puede acelerarse por la adición de yoduro sódico o yoduro de yodo-potasio. El compuesto de ciano(metilo) [V] así obtenido se somete a hidrólisis y esterificación, si se desea, (Procedimiento 2) para dar el compuesto [VI] o a condensación con un hidrocarburo halogenado (Procedimiento 5)

11-11-74.

para dar el compuesto [VII]. La hidrólisis (Procedimiento 2) puede efectuarse del mismo modo que se ha descrito en el método anterior A; la hidrólisis puede realizarse con ácidos (por ejemplos ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido acético) o bases (por ejemplo hidróxido sódico, hidroxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico) en agua o en un disolvente orgánico inerte que contiene agua. La reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o bajo calentamiento. La hidrólisis efectuada en condiciones relativamente suaves da el compuesto de carbamoil-(metilo) (compuesto [VI] del cual W es amino), que puede emplearse para continuar el Procedimiento 3. La alcoholisis o aminolisis efectuada en un alcohol alifático o aromático adecuado o en una anilida puede proporcionar derivados del ácido carboxílico, los ésteres y las anilidas correspondientes. El método de hidrólisis y esterificación pueden efectuarse simultáneamente. Pueden emplearse después de la hidrólisis modos usuales para la esterificación. Estas esterificaciones dan los ésteres deseados del compuesto [VI], de los cuales W es, por ejemplo, alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi) aralcoholoxi (por ejemplo benciloxi, feniletiloxi), ariloxi (por ejemplo fenoxi, tolioxi, naftiloxi),

11-11-74.

cicloalcoholoxi (por ejemplo ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi), anilino, N-alcoholanilino (por ejemplo N-metilanilino, N-etilanilino)-y similares.

La condensación del compuesto [VI] con
5 un hidrocarburo halogenado (Procedimiento 3) se efectúa en presencia de un agente de condensación o sin dicho agente en un medio adecuado. El hidrocarburo halogenado que ha de emplearse es un yoduro, bromuro o cloruro de un alcano (por ejemplo metano, etano, propano, i-propano, 10 butano, pentano, i-pentano), alquenos (por ejemplo eteno, propeno, buteno, i-buteno, penteno) y alquinos (por ejemplo propino, butino-1, pentino-2), cicloalcoholalcanos (por ejemplo ciclopropilmetano, ciclopropiletano, 15 ciclobutilmetano, ciclopentiletano, ciclohexilmetano), arilalcano (por ejemplo tolueno, metilnaftaleno). Existen ilustrados en ejemplos metales alcalinos como agentes de condensación (por ejemplo sodio, potasio), alcóxidos de metal alcalino, (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, etóxido potásico), alcóxido de magnesio 20 (por ejemplo etóxido de magnesio), amiduro de metal alcalino (por ejemplo amiduro sódico, amiduro potásico), alcoholamino-metal alcalino (por ejemplo diisopropilamino-litio), butil-litio, fenil-litio, hidruro sódico, 25 trifenilmetilo-sodio y similares. El disolvente de reacción se selecciona de entre alcoholes (por ejemplo eta-

11-11-74.

nol, propanol, i-propanol, butanol), éteres (por ejemplos éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter dialcohílico de etilenglicol, diglime), bencenos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), triamida hexametilfosfórica, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, amoníaco líquido y similares. Dichos disolventes se usan solos o en mezclas. La reacción puede efectuarse a una temperatura que varía entre aproximadamente -70°C y aproximadamente 200°C .

5

También son asequibles los ésteres de los ácidos sulfónicos aromáticos (por ejemplo alcoholbencenosulfonato, alcohol-p-toluensulfonato) en lugar de los hidrocarburos halogenados en las mismas condiciones que se emplean los hidrocarburos halogenados.

10

El método del Procedimiento 3 puede emplearse completamente para la condensación del compuesto [VII] con un hidrocarburo halogenado (Procedimiento 5) para dar el compuesto [Ic'].

15

El rendimiento del procedimiento del presente invento puede aumentarse protegiendo el metileno del grupo cianometilo del compuesto [V] o el grupo $-\text{CH}_2\text{COW}$ del compuesto [VI] con carbonato de dietilo antes de la condensación con el hidrocarburo halogenado.

20

25

La protección del grupo amino con cloro-

11-11-74.

carbonato de etilo, si el compuesto de partida es un derivado anilínico, también proporciona rendimientos más elevados. Los Procedimientos 4 y 6 consisten cada uno de ellos en hidrólisis. La hidrólisis puede realizarse del mismo modo que se ha descrito anteriormente para el Procedimiento 2.

El compuesto [Ia], [Ib], [Ic] o [Ic'] así obtenido puede convertirse en las sales del modo convencional de acuerdo con los requerimientos para la separación, purificación, formulación y similares. El producto anterior se trata con una base para dar las sales de metal alcalino (por ejemplo la sal sódica, la sal potásica, la sal de litio, y la sal cuprosa), sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo la sal cálcica, la sal magnésica, la sal bárica), u otras sales (por ejemplo la sal cúprica, la sal alumínica).

Además, algunos de los compuestos [I] son compuestos ópticamente activos y pueden desdoblarse en el isómero dextro y en el isómero levo. La resolución óptica puede realizarse de un modo convencional y ambos isómeros pueden emplearse solos o en mezclas dependiendo de las necesidades terapéuticas.

El compuesto [I] así obtenido que incluye las sales no tóxicas es útil como medicamento que tiene actividades anti-inflamatorias, analgésicas

11-11-74.

y anti-lipémicas. El compuesto [I] es útil en el tratamiento de diversos trastornos reumáticos, inflamaciones o dolores y lipemias, solos o en combinación con un excipiente farmacéutico sólido o líquido. Los ejemplos prácticos de preparaciones farmacéuticas adecuadas del compuesto [I] son tabletas, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, supositorios, o soluciones inyectables.

Los siguientes ejemplos se dan solo con el fin de ilustración y no han de entenderse como limitativos del presente invento.

Ejemplo 1

Una mezcla de 2-clorotiazol (5,0 g), 2-(4-hidroxifenil)propionato de etilo (8,1 g), carbonato de potasio en polvo (8,65 g) y dimetilformamida (80 ml) se agita a 150-155°C durante 2,5 horas. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Al residuo se añade agua y se extrae con éter. El extracto se lava con solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y agua y se seca. El éter se evapora. El residuo se somete a cromatografía empleando gel de sílice y se eluye con benceno-hexano al 50%, benceno y 10% de éter-benceno para dar 2-[4-(2-tiazoliloxi)fenil]propionato de etilo (5,8 g). IR $\left. \begin{array}{l} \text{max} \\ \text{CCl}_4 \end{array} \right\} 1740, 1240, 700 \text{ cm}^{-1}$.

El producto se disuelve en una mezcla de solución acuosa al 20% de hidróxido potásico (30 ml) y

25
11-11-74.

etanol del 95% (30 ml). La solución se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evapora el disolvente. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico después de la adición de agua, y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separa por destilación. El residuo se recrystaliza en éter-hexano dando ácido 2-4-(2-tiazoliloxi)fenilpropiónico (4,8 g). IR ν_{max} Nujol 2520, 1715 cm^{-1} Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{NS}$: C, 57,81; H, 4,45; N, 5,62; S, 12,86 Encontrado: C, 57,72; H, 4,50; N, 5,69; S, 12,70.

El producto (5,0 g) se disuelve en una solución acuosa (30 ml) de hidróxido sódico (0,82 g). A la solución lavada con éter se añade una solución acuosa (5 ml) de cloruro cálcico dihidratado (1,6 g) para formar precipitado. El precipitado lavado con agua da 2-4-(2-tiazoliloxi)fenilpropionato cálcico (5,5 g) que funde a 143-145°C.

IR ν_{max} Nujol 3400, 1570 cm^{-1} Anal. Calcd. para $(\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_5)_2\text{Ca}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 50,33; H, 4,22; N, 4,89; Ca, 7,00 Encontrado: C, 50,07; H, 4,37; N, 4,91; Ca, 7,18.

Ejemplo 2

Una mezcla de 2-clorotiazol (2,0 g), 4-hidroxibenzoato de etilo (2,8 g), carbonato potásico 11-11-74.

5 en polvo (3,5 g) y dimetilformamida (30 ml) se agita a 135-140°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se trata del mismo modo que en el Ejemplo 1. Del eluato de eter (30%)-benceno se obtiene 4-(2-tiazoliloxi)benzoato de etilo (1,16 g). IR $\left. \begin{array}{l} \text{CCl}_4 \\ \text{max} \end{array} \right\} 1730, 1280 \text{ cm}^{-1}$.

El producto se hidroliza del mismo modo que en el Ejemplo 1 y se recristaliza en etanol para dar ácido 4-(2-tiazoliloxi)benzoico (1,00 g) que funde a 162-163°C. IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{max} \end{array} \right\} 1680, 1240, \text{ cm}^{-1}$ Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{NS}$: C, 54,29; H, 3,19; N, 6,33; S, 14,49. Encontrado: C, 54,48; H, 3,13; N, 6,34; S, 14,24.

Ejemplo 3

15 Una suspensión de 2-bromotiazol (8,3 g), 3-fluor-4-hidroxibenzoato de etilo (7,7 g), carbonato potásico en polvo (8,7 g) y óxido cúprico (1 g) en piridina (100 ml) se agita a 160°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra y el precipitado se lava con benceno.

20 El filtrado y los líquidos de lavado bencénicos se combinan. El disolvente se separa por destilación. El residuo se disuelve en benceno. La solución bencénica se lava con solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y sucesivamente con agua, se seca sobre sulfato potásico y se evapora el disolvente. El residuo se

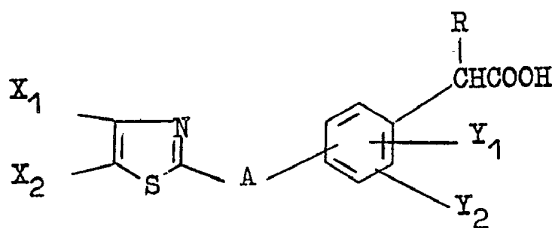
25
11-11-74.

eluatos bencénico y de éter(2%)-benceno se obtiene 3-flúor-4-(2-tiazoliloxi)benzoato de etilo (2,2 g).

El producto se disuelve en una mezcla (22 ml) de solución acuosa al 20% de hidróxido potásico y etanol (1:1). La solución se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separa por destilación. Al residuo se añade agua. La solución se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico y luego se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evapora proporcionando ácido 3-flúor-4-(2-tiazoliloxi)-benzoico (1,7 g) que funde 129-132°C. La recrystalización en éter da cristales que funde a 133-134°C. Anal. Calc'd. para $C_{12}H_6O_3NSF$: C, 50,21; H, 2,53; N, 5,86; S, 13,40; F, 7,94 Encontrado: C, 50,44; H, 2,66; N, 5,71; S, 13,73; F, 7,62.

Ejemplos 4-21

Tratamientos análogos a los del Ejemplo 1 dan los compuestos ilustrados en la fórmula general siguiente:



25

Ejemplo Nº	X ₁	X ₂	A	Y ₁	Y ₂	•	R	p. de f. (°C)
4	H	H	O	H	H	4	H	150-151
5	H	H	NH	H	H	4	H	195-196
6	H	H	N-CH ₃	H	H	4	H	202-204
7	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	4	H	139-140
8	H	H	O	H	H	4	CH ₃	88 -89
9	CH ₃	CH ₃	O	H	H	4	CH ₃	122-124
10	CH ₃	H	O	H	H	4	CH ₃	87 -88
11	H	H	S	H	H	4	CH ₃	85 -87
12	H	H	N-CH ₃	H	H	4	CH ₃	123-124
13	H	H	O	3-OCH ₃	H	4	CH ₃	Ca. H ₂ O 175(d)
14	H	H	O	3-CH ₃	H	4	CH ₃	93 -94
15	H	H	O	2-CH ₃	H	4	CH ₃	120-121
16	H	H	O	2-Cl	H	4	CH ₃	86 -87
17	H	H	O	3-Cl	H	4	CH ₃	115-116
18	H	H	O	3-F	H	4	CH ₃	107-108
19	H	H	O	2-Cl	3-CH ₃	4	CH ₃	147-148
20	H	H	O	2-CH ₃	5-Cl	4	CH ₃	130-131
21	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	4	CH ₃	118-119

Nota: Las cifras en las columnas Y_1 e Y_2 representan la posición en la que se encuentra presente el sustituyente; por ejemplo 3-CH₃ en la columna Y_1 significa que el grupo metilo está sustituido en la posición 3 del núcleo bencénico.

5

e : La posición del anillo bencénico sustituido por un residuo de -A-tiazol.

Ca: Sal cálcica

H₂O: Hidrato

10

d: descomposición

Los significados anteriores se emplean en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 22

2-bromo-5-tiazolcarboxilato de etilo (10 g), fenol (4,38 g) y carbonato de potasio en polvo (11,7 g) se ponen en suspensión en dimetilformamida (50 ml) y la suspensión se agita durante 3 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se lava con benceno. El filtrado y los líquidos de lavado se combinan y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en benceno, se lava con agua y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico, y se seca sobre carbonato potásico. La solución se somete a cromatografía empleando alúmina eluida con benceno. El disolvente se evapora proporcionando 2-fenoxi-

25

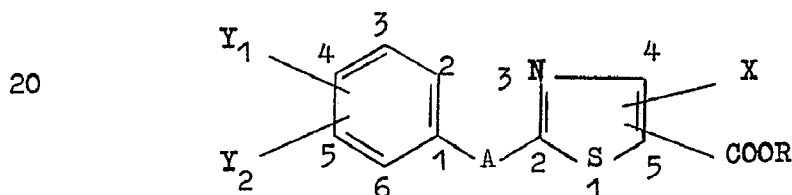
11-11-74.

5-tiazolcarboxilato de etilo (10,2 g) que hierve a 127-128°C a 1 mm de Hg.

A una solución del producto en etanol (30 ml) se añade una solución acuosa (3,5 ml) de hidróxido sódico (6 g). La solución se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se destila y se añade agua al residuo. La solución se lava con éter y se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico. Los cristales resultantes se filtran, lavan, secan y recristalizan en acetona dando ácido 2-fenoxi-5-tiazolcarboxílico (8,56 g) que funde a 172-173°C. IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{max} \end{array} \right\} 2400, 1840, 1710 \text{ cm}^{-1}$ Anal. Calcd. para $C_{10}H_7O_3NS$: C, 54,29; H, 3,19; N, 6,33; S, 14,49 Encontrado: C 54,32; H, 3,12; N, 6,25; S, 14,48.

15 Ejemplos 23-34

Tratamientos análogos a los del Ejemplo 22 dan los compuestos ilustrados en la fórmula general siguiente:



Ej. No.	Y ₁	Y ₂	A	X	R	P. de eb. ° P. de f. (°C)	R	P. de f. (°C)
23	H	H	O	4-OH ₃	C ₂ H ₅	P. eb. 1,5 154	H	227-228(d)
24	2-CH ₃	3-CH ₃	O	"	"	P. de f. 65-66	H	178-180
25	3-CH ₃	H	O	"	"	P. eb. 1 120	H	145-146
26	4-CH ₃	H	O	"	"	P. eb. 1 129	H	211-212
27	4-Cl	H	O	"	"	P. eb. 1 140	H	219-220
28	H	H	S	"	"	P. eb. 1 160-161	H	187-188
29	4-Cl	H	O	H	"	P. de f. 66-67	H	210-211
30	H	H	O	H	"	P. eb. 0,3 133-135	H	177-178
31	4-Cl	H	O	5-CH ₃	CH ₃	P. de f. 82-82,5	H	158-159
32	H	H	O	5-CH ₃	C ₂ H ₅	P. eb. 1 160	H	92 -94
33	4-Cl	H	O	H	"	P. de f. 92-93	H	214-215
34	H	H	S	H	"	P. de f. 84-85	H	226-227

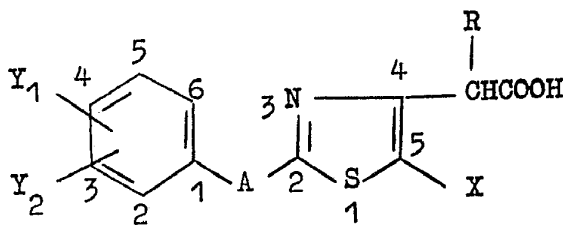
11-11-74.

Ejemplo 35

Una mezcla de 2-bromo-4-tiazolilacetato de etilo (2,5 g) y N-etilanilina (2,1 g) se agita a 150-155°C durante 30 minutos. La solución resultante se trata del mismo modo que en el Ejemplo 22 para dar el 2-(N-metilanilino)-4-tiazolilacetato de etilo (2,5 g). El producto se hidroliza del mismo modo que en el Ejemplo 22 y se recristaliza en acetato de etilo-hexano para dar ácido 2-(N-metilanilino)-4-tiazolilacético (1,5 g) que funde a 99-100°C (con descomposición). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ -2500, -1970, 1730 cm^{-1} Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 58,06; H, 4,87; N, 11,29; S, 12,89 Encontrado: C, 57,94; H, 4,90; N, 11,17; S, 12,62.

Ejemplos 36-48

Tratamientos análogos a los de los Ejemplos 22 ó 34 dan los compuestos ilustrados por la fórmula general siguiente:



11-11-74.

11-11-74.

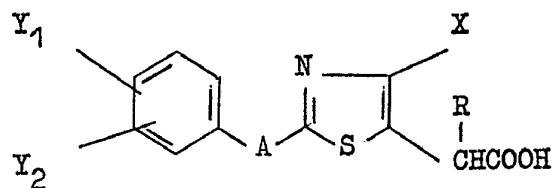
Ejem- plo No	Y ₁	Y ₂	A	X	R	P. de f. (°C)
36	H	H	O	H	H	Ca. 1/2 H ₂ O 120-122
37	H	H	S	H	H	112-113
38	H	H	NH	H	H	1/4 CH ₃ COCH ₃ 140(d)
39	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	Ca. 2H ₂ O 113-115
40	H	H	N-CH ₂ -C ₃ H ₅	H	H	Ca. 2H ₂ O 133-136(d)
41	H	H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	Ca. 1/2 H ₂ O 140-145(d)
42	H	H	O	H	CH ₃	Ca. 2 1/2 H ₂ O 142(d)
43	H	H	O	CH ₃	CH ₃	Ca. 2 1/2 H ₂ O 142(d)
44	4-Cl	H	O	H	CH ₃	Ca. 2 1/2 H ₂ O 133-135
45	4-Cl	H	O	CH ₃	CH ₃	Ca. 2 1/2 H ₂ O 134-136(d)
46	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	H	CH ₃	Ca. 2H ₂ O 173-178(d)
47	H	H	N-CH ₂ -C ₃ H ₅	H	CH ₃	Ca. 3H ₂ O 180-183
48	H	H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	CH ₃	Ca. H ₂ O 120-125(d)

Nota: C₃H₅ significa ciclopropilo.

Ejemplos 49-66

Tratamientos análogos a los de los Ejemplos 22 ó 34 dan los compuestos ilustrados por la fórmula general siguiente:

5



Ejem- plo No	Y ₁	Y ₂	A	X	R	P. de f. (°C)
49	H	H	O	CH ₃	H	Ca.2 1/2H ₂ O 124(d)
50	H	H	S	CH ₃	H	195-196
51	H	H	N-CH ₃	H	H	186-187
52	H	H	N-CH ₃	CH ₃	H	Ca.2H ₂ O 181 (d)
53	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	119-120
54	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	116-117
55	H	H	O	H	CH ₃	Ca.1 1/2H ₂ O 169-170(d)
56	H	H	O	CH ₃	CH ₃	111,5-112,5
57	4-Cl	H	O	H	CH ₃	Ca.H ₂ O 145(d)
58	4-Cl	H	O	CH ₃	CH ₃	Ca.2 1/2H ₂ O 133(d)
59	4-CH ₃	H	O	CH ₃	CH ₃	Ca.2 1/2H ₂ O 146(d)
60	3-Cl	H	O	CH ₃	CH ₃	Ca.1 1/2 H ₂ O 106(d)
61	2-CH ₃	3-CH ₃	O	CH ₃	CH ₃	142-143
62	H	H	S	CH ₃	CH ₃	128-130

- continúa -

(Continuación)

Ejem plo No	Y ₁	Y ₂	A	X	R	P. de f. (°C)
63	H	H	NH	CH ₃	CH ₃	1/20 C ₂ H ₅ OH 145(a)
64	3-CF ₃	H	NH	CH ₃	CH ₃	1/4 CH ₃ COOCH ₃ 195(a)
65	H	H	N-CH ₂ -C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃	120-121
66	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	H	CH ₃	134-135
67	H	H	N-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	106-107

Nota: C₃H₅ significa ciclopropilo.

Ejemplo 68

Una mezcla de 2-(2-metil-3-cloro-4-bromo-
fenoxi)-tiazol (19,75 g), dimetilformamida anhidra (70
ml) y cianuro cuproso (12,2 g) se lleva a reflujo a
5 180°C durante 2 horas y 45 minutos. A la mezcla de reac-
ción enfriada a 65-70°C se añade una solución acuosa
(50 ml) de cianuro sódico (7,7 g) y benceno (100 ml).
La solución se agita a 60-70°C durante 20 minutos. La
capa de benceno se separa y las aguas madres se extraen
10 con benceno. La capa bencénica y el extracto se combi-
nan, se lavan con una solución acuosa al 10% de cianuro
sódico y agua y se secan sobre sulfato sódico. El disol-
vente se evapora proporcionando un residuo aceitoso. El
residuo se somete a cromatografía empleando gel de síli-
15 ce. Del eluato bencénico se obtiene 2-(2-metil-3-cloro-
-4-cianofenoxi)tiazol (14 g). La recristalización en
etanol del 95% y en benceno-hexano da cristales que fun-
den a 104-105°C. IR $\left. \begin{array}{l} \text{max} \\ \text{max} \end{array} \right\} \text{CCl}_4$ 2240, 700 cm^{-1} .

El producto se disuelve en una mezcla de
20 solución acuosa al 20% (57 ml) de hidróxido potásico y
etanol (57 ml) y la solución se lleva a reflujo durante
7 horas. El disolvente se separa por destilación. Al re-
siduo se añade agua. La solución se acidifica con ácido
clorhídrico. El precipitado aceitoso formado se disuel-
25 ve en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico.

11-11-74.

La solución se lava con diclorometano, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora proporcionando ácido 2-cloro-3-metil-4-(2-tiazoliloxi)benzoico (8,5 g). La recristalización en etanol da cristales que funden a 150-152°C.

IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{max} \end{array} \right\} 1695 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calcd. para $C_{11}H_8O_3NSCl$: C, 48,98; H, 2,93; N, 5,19; S, 11,89; Cl, 13,15 Encontrado: C, 49,09; H, 3,00; N, 5,30; S, 11,94; Cl, 12,91.

El producto se disuelve en una solución etérea de diazometano. El disolvente se evapora. El residuo se disuelve en benceno. La solución se lava con solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y agua, y se seca sobre carbonato potásico. El disolvente se evapora proporcionando 2-cloro-3-metil-4-(2-tiazoliloxi)benzoato de metilo (10,0 g).

Ejemplo 69

A una solución de 2-fenoxi-4-metil-5-clorometiltiazol (1,08 g) en dimetilformamida anhidra (6 ml) se añaden cianuro sódico (340 mg) y yoduro sódico (60 mg). La mezcla se agita a 50-55°C durante 1 hora. La dimetilformamida se evapora bajo presión reducida. El residuo se extrae con éter después de la adición de agua. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato

11-11-74.

to magnésico y el disolvente se evapora proporcionando un residuo aceitoso. El residuo se somete a una cromatografía en columna utilizando gel de sílice dando 2-fenoxi-4-metil-5-cianometiltiazol (800 mg) de los eluatos de benceno y de éter(5%)-benceno.

P. de eb. 0,1 148-155°C.

IR $\begin{matrix} \vee \\ \text{max} \end{matrix}$ $\begin{matrix} \text{CCl}_4 \\ \text{max} \end{matrix}$ 1240, 1220, 2230 cm^{-1} .

RMN $\begin{matrix} \vee \\ \text{CDCl}_3 \end{matrix}$ -2,7 (Aromático, 5H), 6,3 (s, 2H), 7,8 (s, 3H)

El producto anterior (1,5 g) disuelto en una mezcla de solución acuosa al 20% de hidróxido potásico y etanol del 95% (15 ml) se lleva a reflujo durante 2 horas con agitación. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua, y se acidifica con ácido clorhídrico para formar un precipitado aceitoso. El precipitado se recoge y disuelve en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La solución se lava con cloroformo, se trata con carbón activo, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora proporcionando ácido 2-fenoxi-4-metil-5-tiazolilacético (1,20 g) que funde a 112-116°C. El rendimiento es 74%. La recristalización en éter-hexano da cristales que

11-11-74.

funden a 120-121°C.

Ejemplo 70

(1) A una solución de diisopropilamina (430 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) se añade una solución (2,96 ml) de butil-litio-hexano por debajo de 0°C en atmósfera de nitrógeno. Una solución de ácido 2-fenoxi-4-metil-5-tiazolilacético (450 mg) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se añade gota a gota a la mezcla anterior a una temperatura inferior a 0°C con agitación. A la solución amarilla transparente resultante se añade triamida hexametilfosfórica (0,77 ml) a 3-5°C y la mezcla se agita a 3-5°C durante 15 minutos. Después de la adición de yoduro de metilo (1,3 g) a 0°C, la mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción acidificada por adición gota a gota de ácido clorhídrico al 10% se extrae con éter. El extracto lavado con agua se extrae con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Después del lavado con éter, el extracto se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae de nuevo con éter. El extracto étereo se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora proporcionando ácido 2-(2-fenoxi-4-metil-5-tiazolil)propiónico (464 mg). El rendimiento es 98%. La recristalización en éter-hexano da cristales que funden a 109-110°C.

11-11-74.

(2) Una solución de 2-fenoxi-4-metil-5-cianometiltiazol (5,6 g) en etanol anhidro (56 ml) se satura con cloruro de hidrógeno seco. Después de agitar durante 30 minutos, el etanol y el cloruro de hidrógeno se evapora. Después de la adición de algunos trozos de hielo, el residuo se alcaliniza con hidrogenocarbonato sódico y se extrae con éter. El extracto se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua, y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora proporcionando un residuo aceitoso (6,7 g). La destilación bajo presión reducida da 2-fenoxi-4-metil-5-tiazolilacetato de etilo (6,57 g) que hierve a 138-140°C bajo una presión de 0,1 mm de Hg. El rendimiento es 97%.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1745, 685 cm^{-1} RMN ν_{CDCl_3} -2,7 (Aromático, 5H), 5,8 (q, 2H), 8,75 (t, 3H), 4,4 (s, 2H), 7,8 (s, 3H).

El producto (6,5 g) se disuelve en carbonato de dietilo (22 ml) y se calienta a 85-90°C con agitación. A la solución se añade gota a gota una solución etanólica de etóxido sódico, preparada a partir de sodio (600 mg) y etanol (13 ml), durante 2 horas y la mezcla se agita adicionalmente durante 2 horas. El carbonato de dietilo se separa por destilación. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter.

11-11-74.

El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora proporcionando un residuo aceitoso (8,4 g). La cromatografía en columna utilizando gel de sílice da 2-(2-fenoxi-4-metil-5-tiazolil)malonato de dietilo (7,4 g) a partir de los eluatos de benceno y de etanol (5%)-benceno.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1760, 1745 cm^{-1} RMN ν_{CDCl_3} -2,7 (Aromático, 5H), 5,2 (s, 1H), 5,8 (q, 2H), 8,75 (t, 3H), 7,7 (s, 3H).

10 A una solución del producto (7,4 g) en isopropanol (15 ml) se añade gota a gota una solución de isopropóxido sódico, preparada a partir de sodio (536 mg) e isopropanol (30 ml), a temperatura ambiente con agitación. Después de 10 minutos se añade gota a
15 gota yoduro de metilo (5 g) a 75-80°C. Después de otros 10 minutos se añade yoduro de metilo (10 mg) y la mezcla se mantiene en reacción durante 1 hora. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo se extrae con éter después de la adición de
20 agua. El extracto se lava con ácido clorhídrico diluido y agua y se seca sobre sulfato magnésico. El éter se evapora proporcionando un residuo aceitoso. La cromatografía en columna utilizando gel de sílice da [2-metil-2-(2-fenoxi-4-metil-5-tiazolil)]malonato de dietilo
25 (6,73 g) que funde a 65-67°C a partir de eluatos de ben

11-11-74.

ceno y de éter(5%)-benceno. El rendimiento es 87%. El lavado con hexano da cristales que funden a 73-73,5°C. IR) $\overset{\text{max}}{\text{CCl}_4}$ 1740, 685 cm^{-1} RMN $\overset{\vee}{\text{CDCl}_3}$ 2,7 (Aromático, 5H), 5,8 (q, 4H), 8,7 (t, 6H), 7,8 (s, 3H), 8,2 (s, 3H)

5

El producto (5,9 g) se añade una mezcla de solución acuosa al 20% de hidróxido potásico y etanol del 95% (59 ml) y se lleva a reflujo durante 20 minutos con agitación. El etanol se separa por destilación. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico para formar un precipitado siruposo. Se disuelve en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico por calentamiento. La solución se lava con cloruro de metileno, se trata con carbón activo, se acidifica con ácido clorhídrico y luego se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. El éter se separa por destilación. El residuo se trata con carbón activo para dar ácido 2-(2-fenoxi-4-metil-5-tiazolil)propiónico (4,2 g). El rendimiento es 98%. La recristalización en éter-hexano da cristales que funden a 110-111°C.

10

15

20

(3) A una solución de 2-fenoxi-4-metil-5-cianometiltiazol (460 mg) en carbonato de dietilo (3,4 ml) se añade gota a gota una solución de etóxido sódico en etanol al 85-90°C con agitación durante 4 horas bajo presión reducida. Después de que la mezcla se mantie

25

11-11-74.

ne durante 1 hora, el carbonato de dietilo se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El disolvente se evapora proporcionando un residuo aceitoso (620 mg). Por cromatografía utilizando gel de sílice eluido con acetato de etilo:benceno (1:9), se obtiene 2-ciano-2-(2-fenoxi-4-metiltiazolil)-acetato (385 mg). El rendimiento es 63%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1760, 1240, 685 cm^{-1}
RMN ν_{CDCl_3} 2,7 (Aromático, 5H), 5,1 (s, 1H), 5,7 (q, 2H), 8,7 (t, 3H), 7,7 (s, 3H)

A una solución del producto (168 mg) en isopropanol (3 ml) se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución en isopropanol (2 ml) de isopropóxido sódico, preparada a partir de sodio (14 mg) y luego yoduro de metilo (129 mg). La mezcla se calienta a 75-80°C durante 10 minutos y se lleva a reflujo durante 30 minutos más después de otra adición de yoduro de metilo (129 mg). El disolvente se separa por destilación. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El disolvente se evapora proporcionando un residuo aceitoso (155 mg). La cromatografía eluida con acetato de etilo-benceno-cloroformo (1:1:3) da 2-ciano-2-metil-2-(2-fenoxi-4-metiltiazolil)acetato de etilo (104 mg). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1755, 1240, 685 cm^{-1} .

El producto se disuelve en una mezcla de

25
11-11-74.

solución acuosa al 20% (2 ml) de hidróxido potásico y etanol del 95% (2 ml). La solución se lleva a reflujo durante 1,5 horas. El etanol se evapora. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter.

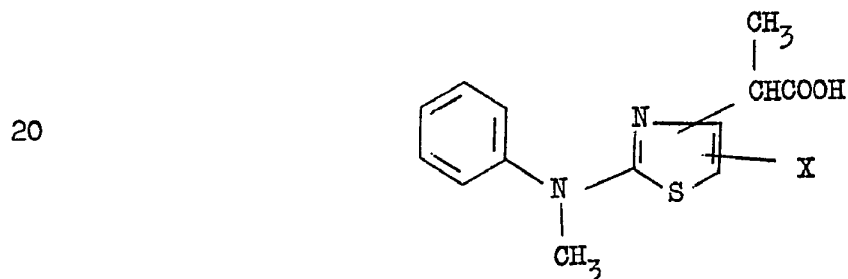
5 El éter se evapora proporcionando ácido 2-(2-fenoxi-4-metil-5-tiazolil)propiónico (83 mg). La recristalización en éter-hexano da cristales que funden a 110-112°C.

El producto se trata con cloruro cálcico del mismo modo que en el Ejemplo 1 dando 2-(2-fenoxi-4-
10 -metil-5-tiazolil)propionato cálcico 2,5 hidratado.

IR ν_{max} Nujol 3680, 3380 cm^{-1} . Anal. Calcd. para $(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NS})_2\text{Ca} \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 51,23; H, 4,80; N, 4,60
Encontrado: C, 51,46; H, 4,69; N, 4,53.

Ejemplos 71-79

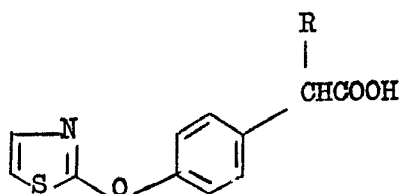
15 Tratamientos análogos a los del Ejemplo 69 dan los compuestos ilustrados en la fórmula general siguiente:



25

11-11-74

Ej. N ^o	X	Posición del residuo de ácido propiónico	P. de f. (°C)
71	H	4	Ca. 2H ₂ O 145-147
72	H	5	198-200
73	CH ₃	5	141-142



Ej. N ^o	R	P. de f. (°C)
74	C ₂ H ₅	115-116
75	CH ₂ -CH=CH ₂	Ca. H ₂ O 134(d)
76	CH-C≡CH	99-100
77	CH ₂ -C ₃ H ₅	85-86
78	CH-C(CH ₃)=CH ₂	111-112
79	CH ₂ -C ₆ H ₅	121-122

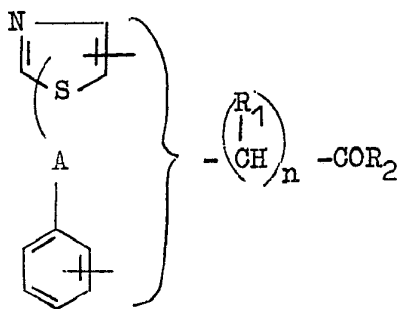
Nota: C₃H₅ significa ciclopropilo.

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Japón, el 24 de Octubre de 1973, bajo el Nº 119583/73; 29 de Octubre de 1973, bajo el Nº 121534/73 y 27 de Diciembre de 1973, bajo el Nº 247/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

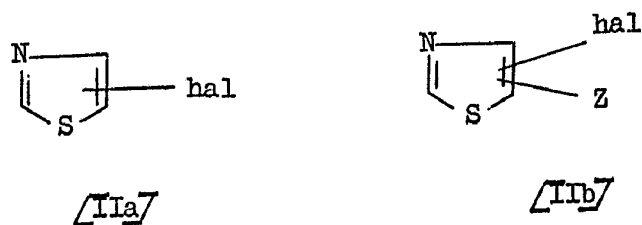
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Un procedimiento para preparar derivados de tiazol de la fórmula general:



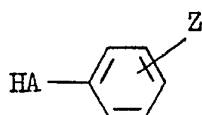
11-11-74.

en la que A es oxígeno, azufre, imino ó NR_3 ; R_3 es al-
 cohilo de C_{1-5} , alqueno de C_{1-5} , alquino de C_{3-5} ,
 cicloalcoholalcoholo o aralcoholo de C_{3-6} ; R_1 es hidró-
 geno, alcoholo de C_{1-5} , alqueno de C_{1-5} , alquino de
 5 C_{3-5} cicloalcoholalcoholo o aralcoholo; R_2 es hidroxí,
 un residuo éster u OM; M es un metal alcalino, un equi-
 valente de un metal alcalino-térreo, el catión cúprico
 o aluminico; n es un número entero de 0 ó 1 y el anillo
 de tiazol puede tener uno o dos sustituyentes seleccio-
 10 nados de alcoholo de C_{1-5} o halógeno y el anillo bencé-
 nico puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados
 de halógeno, alcoholo de C_{1-5} , alcoxi de C_{1-5} o trifluoro-
 metilo, que comprende: (A) someter a condensación un com-
 puesto representado por la fórmula general [IIa] o [IIb]:

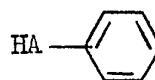


15 en donde hal es cloro, bromo o yodo y Z es un grupo que
 puede convertirse en $-COOH$ o $-CHCOOH$ por hidrólisis;
 R_1 es hidrógeno, alcoholo de C_{1-5} , alqueno de C_{1-5} ,
 alquino de C_{3-5} , cicloalcoholalcoholo o aralcoholo
 19 de C_{3-6} y el anillo de tiazol puede tener uno o dos sus-
 11-11-74.

tituyentes seleccionados de alcoholo de C₁₋₅ o halógeno
 y el anillo bencénico puede tener uno o dos sustituyen-
 tes seleccionados de halógeno, alcoholo de C₁₋₅, alcoxi
 de C₁₋₅ o trifluorometilo, con un compuesto fenílico re
 5 presentado por la fórmula general [IIIa] o [IIIb],
 respectivamente:

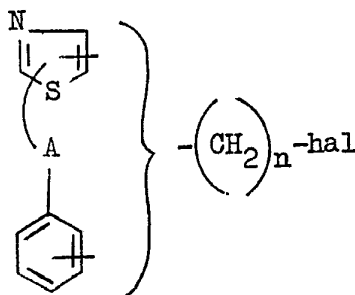


[IIIa]



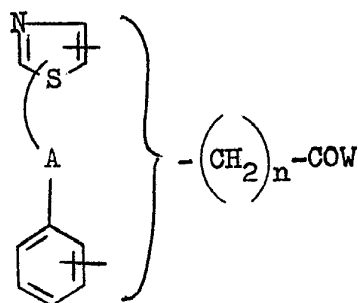
[IIIb]

en las que A es oxígeno, azufre, imino ó NR₃; R₃ es al
 cohilo de C₁₋₅, alqueno de C₁₋₅, alquino de C₃₋₅,
 cicloalcoholalcoholo o aralcoholo de C₃₋₆, Z tiene el
 10 mismo significado designado anteriormente y el anillo
 bencénico puede tener uno o dos sustituyentes seleccio
 nados de halogeno, alcoholo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₅ o
 trifluorometilo; y, si es necesario, someter adicional-
 mente a hidrólisis o (B) someter cianación (1) un com-
 15 puesto representado por la fórmula general [IV]:

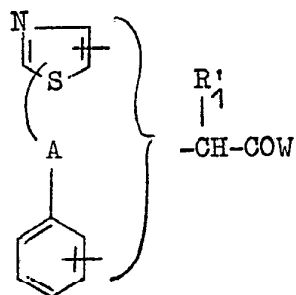


11-11-74.

en la que hal, A y n tienen los mismos significados designados anteriormente y el anillo de tiazol y el anillo bencénico pueden tener los sustituyentes designados anteriormente y (2) hidrolizar luego con o sin esterificación para obtener un compuesto representado por la fórmula general [VI] :



en la que W es hidroxí o un residuo éster; A y n tienen los mismos significados designados anteriormente y el anillo bencénico y el anillo de tiazol pueden tener los sustituyentes anteriormente designados o (3) condensación con un hidrocarburo halogenado antes o después de la hidrólisis anterior, si es necesario, para obtener un compuesto representado por la fórmula general [I'] :



5 en la que R'_1 es alcoholo es C_{1-5} , alqueno de C_{1-5} , alquino de C_{3-5} , cicloalcoholalcoholo o aralcoholo es C_{3-6} , A y W tienen cada uno de ellos los mismos significados designados anteriormente y el anillo bencénico y el anillo de tiazol pueden tener los sustituyentes designados anteriormente, y someter además a un procedimiento para obtener sus sales, si es necesario.

10 2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en el que la condensación con un compuesto fenílico se efectúa a una temperatura que varía entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C en presencia de una base.

15 3a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en el que la condensación con un compuesto fenílico se efectúa en presencia de cobre en polvo u óxido cúprico.

18 4a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en el que la cianación se efectúa

11-11-74.

a una temperatura que varía entre aproximadamente 50°C y 200°C cuando n=0 o aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C cuando n=1.

5 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la condensación con el hidrocarburo halogenado puede efectuarse con un éster de ácido sulfónico aromático en lugar con hidrocarburo halogenado.

10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la condensación con el hidrocarburo halogenado puede efectuarse en presencia de un agente de condensación.

15 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la condensación con el hidrocarburo halogenado se efectúa a una temperatura que varía entre aproximadamente -70°C y aproximadamente 200°C.

8ª.- Un procedimiento para preparar derivados de tiazol.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

11-11-74.

Esta Memoria consta de cuarenta y ocho
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 NOV. 1974

P. A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



11-11-74.

G. D. S.