

3. COPIA

439448

PATENTE DE INVENCION

sg- 21 29 012/I

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| Int. Cl.: | C.07 D // A.61K |
|-----------|-----------------|

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO 2-(4,5-bis-p-  
CLOROFENIL-2-OXAZOLILMERCAPTO)-PROPIONICO Y SUS SALES.

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG, entidad alemana, residente en Darms-  
tadt, República Federal Alemana.

La invención se refiere a un procedimiento para la  
obtención de ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolilmer-  
capto)-propiónico (I), sus sales fisiológicamente compati-  
bles y ésteres de alquilo inferior (donde el grupo alqui-  
lo tiene 1 - 4 átomos de carbono), caracterizado porque

2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol (II) o un mercáptido de metal correspondiente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula  $\text{CH}_3\text{-CHX-COOR}$  (III; donde R significa H ó alquilo con 1 - 4 átomos de carbono y X significa Cl, Br ó I) o una sal de un compuesto de estos, y porque, en caso  
5 dado, un éster obtenido se saponifica y/ó un ácido obtenido se esterifica ó se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles.

Los productos del procedimiento muestran, con buena  
10 compatibilidad, un efecto antiflogístico excelente y, por lo tanto, se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria.

Como sales de I entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además, las sales amónicas sustituidas, tales como, por ejemplo, las sales de dimetil- y dietilamonio, monoetanol-, dietanol- y trietanolamonio, ciclohexilamonio, dicitclohexilamonio y dibenciletilendiamonio. Como ésteres de alquilo I son  
15 adecuados, preferentemente, el éster de metilo y de etilo.

La reacción de II con un compuesto de fórmula III se puede realizar bajo ausencia o, preferentemente, en presencia de un disolvente o agente de suspensión inerte. Como tales son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como benceno, tolueno o xileno; los alcoholes, tales como  
20 metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ó terc. butanol; los éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano o dietilenglicoldimetiléter; las amidas, tales como acetamida, dimetilformamida; los nitrilos, tales como acetonitrilo; los sulfóxidos, tales como sulfoxido dimetílico; agua; además, las mezclas de los disolventes  
30

mencionados. La reacción se efectúa 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  
5 trabajar sin disolvente, tal como al fundir conjuntamente un mercáptido de sodio de II con una sal de ácido bromopropiónico, por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{-CHBr-COONa}$ , entran también en consideración temperaturas más elevadas, hasta unos 300°.

En lugar del compuesto II se pueden emplear también  
10 los correspondientes mercáptidos de metal, por ejemplo, los mercáptidos de metal alcalino, alcalino-térreo o de metal pesado, preferentemente los mercáptidos de sodio, potasio, plata, plomo, zinc o mercurio. Los mercáptidos se pueden producir también in situ agregándole a la mezcla de reacción  
15 una base.

Si se desea se puede saponificar un éster de I obtenido, convenientemente por calentamiento con carbonato sódico o potásico en un alcohol tal como etanol. Por otra parte, en caso deseado, se puede esterificar el ácido I obtenido,  
20 convenientemente por calentamiento con el alcohol correspondiente, por ejemplo, metanol o etanol, en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico.

Además, si se desea, el ácido I se puede transformar en una de sus sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo,  
25 por reacción con la base correspondiente.

#### Ejemplo 1

Se disuelven 16,9 g de 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol (II; obtenible de 4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolona y pentasulfuro de fósforo en xileno hirviendo) en 200 cc  
30 de dimetilformamida y se agregan 2,4 g de NaH. La mezcla de

reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después se gotea una solución de 18,1 cc de 2-bromopropionato de etilo en 40 cc de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 80°. La mezcla de reacción se mezcla con agua, la mezcla se extrae con cloroformo y el extracto se evapora. Se obtiene el 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propionato de etilo que, en estado en bruto, se disuelve en 250 cc de etanol. Se agregan 12 g de carbonato potásico, se hierve durante 15 horas, se evapora, el residuo se disuelve en agua, la fase acuosa se lava con éter, se acidifica y se obtiene el ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico del p.f. 138 - 140°.

Mediante disolución del ácido en etanol y adición de la cantidad calculada de lejía sódica etanólica se obtiene la correspondiente sal sódica. P.f. 267 - 268°.

#### Ejemplo 2

Una solución de 34,4 g de sal sódica del 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol en 600 cc de isopropanol 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 y se obtiene el ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolil-mercapto)-propiónico (I) del p.f. 138 - 140° (en acetato de etilo).

#### NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo 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 la República Federal Alemana con el número P 21 29 012.0 de 11 de junio de 1971 (como desglose y con prioridad de la patente principal nº 403.741 presentada el 10 de junio 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 y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO 2-(4,5-bis-p-CLOROFENIL-2-PXAZOLILMERCAPTO)-PROPIONICO Y SUS SALES; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-2-oxazolilmercapto)-propiónico, sus sales, psicológicas aceptables y ésteres de alquilo inferior en los que el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar 2-mercapto-4,5-bis-p-clorofenil-oxazol, o un mercaptido de metal correspondiente, con un compuesto de fórmula  $CH_3-CHX-COOR$  en donde R es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y X significa cloro, bromo e iodo, o con una sal de tales compuestos y que, en caso dado, el éster obtenido se saponifica y/o el ácido obtenido se esterifica o se transforma en una de sus sales fisiológicamente aceptables.

2.- Procedimiento para la obtención de ácido 2-(4,5-

bis-p-clorofenil-2-oxazolilmercapto)-propiónico y sus sales, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 6 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 JUL 1975

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT  
BEGRANZTER HAFTUNG.

GOMEZ ACEBO Y GODEF  
p. p. Firmado: L. García Fernández

