

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	439.909	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		31 Julio 1975	

PATENTE DE INVENCION

A1 439909 770816 C07D 26/346

90 PRIORIDADES:	92 FECHA	93 PAIS
31 NUMERO		
34673/74	6 Agosto 1974	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICACION	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS S-2-TIOL-4,5-DIFENIL OXAZOL"

71 SOLICITANTE (S)
SERONO LABORATORIES, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Boston, 607, Bolyston Street, Massachusetts 02116 (E.E.U.U.)

72 INVENTOR (ES)
Gabriele Mattalia

73 TITULAR (ES)
La misma solicitante

74 REPRESENTANTE
D. PABLO AGUDO OBREGON



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

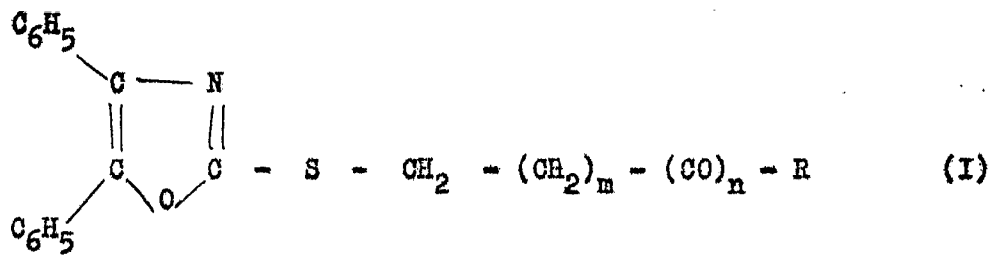
SERONO LABORATORIES INC., de nacionalidad norteamericana, residente en Boston 607, Boylston Street, Mass. 02116, Estados Unidos, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS S-2-TIOL-4,5-DIFENILOXAZOL".

- - - - -

Memoria descriptiva

Esta invención se refiere a ciertos derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol, a procedimientos para su preparación y a las composiciones terapéuticas que los contienen.

De acuerdo con esta invención se proporciona un derivado S-2-tiol-4,5-difeniloxazol de fórmula:



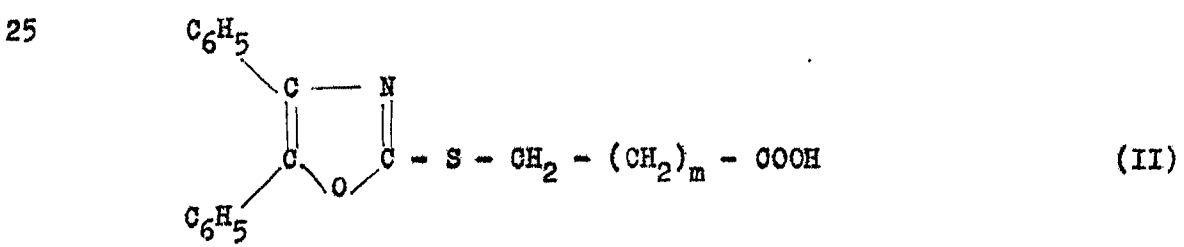
10 donde m es 0, 1 ó 2, n representa 0 ó 1 y R representa un radical hidroxí, alcoxi, amino, alquilamino, amino heterocíclico, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi o un radical aminoalcoxi heterocíclico en donde las cadenas alquílicas tienen de 1 a

15 4 átomos de carbono y los anillos amino heterocíclicos tienen 5 ó 6 elementos de anillo y están ligados por el átomo de nitrógeno. Dentro del alcance de esta invención se encuentran también incluidas las sales de los compuestos anteriormente

20 mencionados de fórmula (I), particularmente sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

20 Ejemplos de sub-clases específicas de compuestos incluidos en la presente invención y cubiertos por el alcance de la fórmula general (I) son como siguen:

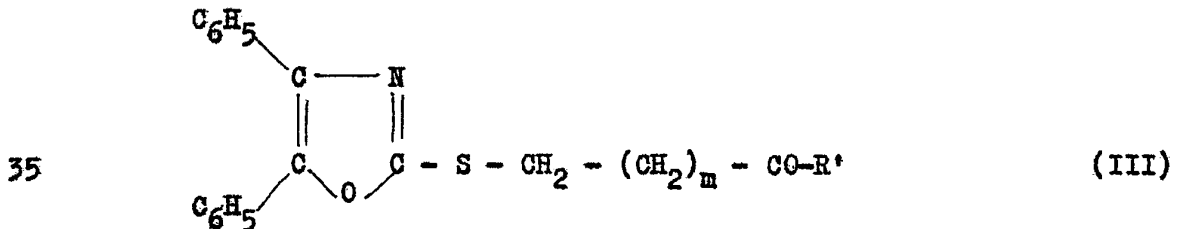
Acidos S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptocarboxílicos de fórmula:



30 donde m representa 0, 1 ó 2, y las sales y ésteres de alquilo inferior farmacéuticamente aceptables del mismo.

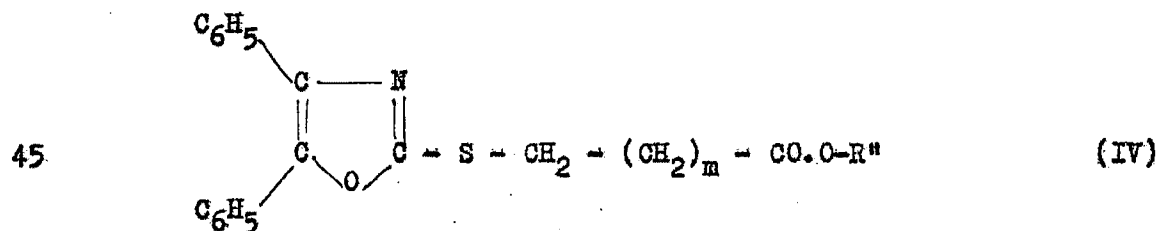


Amidas de ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptocarboxílico de fórmula:



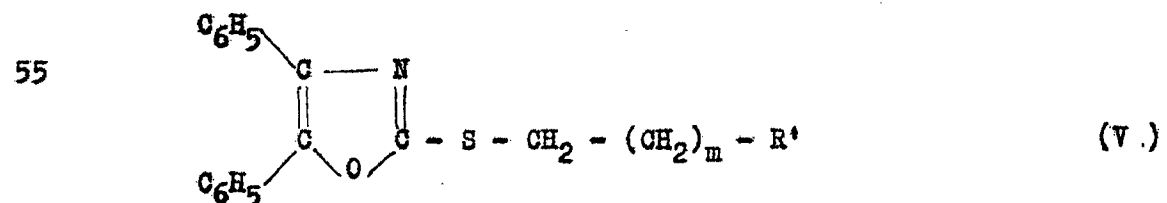
40 donde m representa 0, 1 ó 2 y R<sup>\*</sup> representa un radical amino, alquilamino o amino heterocíclico como se ha definido anteriormente con referencia a la fórmula general (I), y a sus sa

45 Esteres del ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptocarboxílico de fórmula:



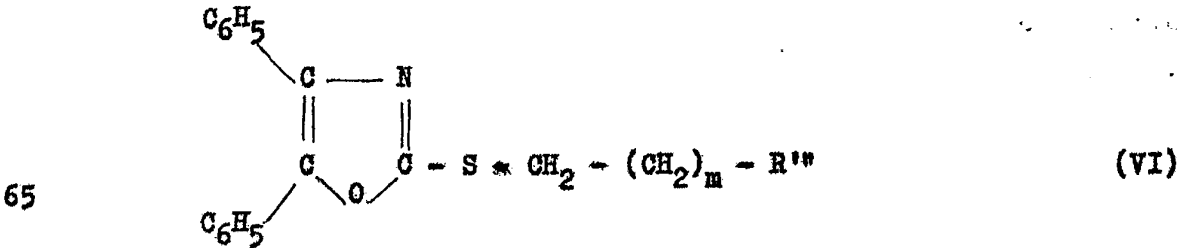
50 donde m representa 0, 1 ó 2 y R'' representa un radical aminoalquilo, alquilaminoalquilo o un radical alquilamino heterocíclico donde las cadenas alquilo y los anillos amino heterocíclicos tienen el significado dado anteriormente con referencia a la fórmula general (I), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables;

2-aminoalquiltio-4,5-difeniloxazoles de fórmula:





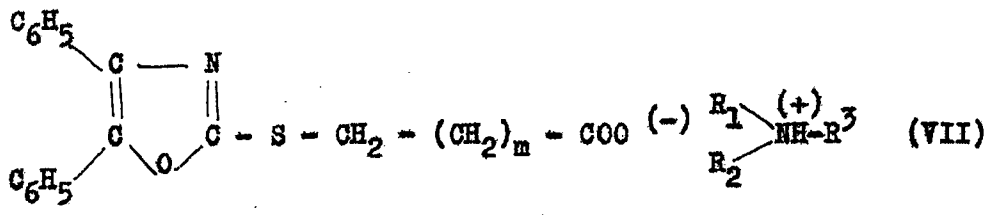
60 donde m representa 0, 1 ó 2 y R' tiene el significado dado anteriormente con referencia a la fórmula (III), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; 2-oxialquiltio-4,5-difeniloxazoles de fórmula:



70 donde m representa 0, 1 ó 2 y R'' representa hidroxí o alcoxi tal y como se ha definido anteriormente con referencia a la fórmula general (I).

75 Una clase de compuestos particularmente preferida es la que se define por la fórmula (II) anteriormente mencionada. Los compuestos de fórmula (II) no solamente muestran una fuerte actividad farmacológica como se indica a continuación, sino que también son útiles como productos intermedios en la síntesis de otros compuestos de fórmula (I), especialmente los representados por las fórmulas (III) y (IV).

80 Para fines terapéuticos se prefieren especialmente las sales de adición de los ácidos S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptocarboxílicos de fórmula (II) con bases orgánicas, teniendo dichas sales la fórmula general:





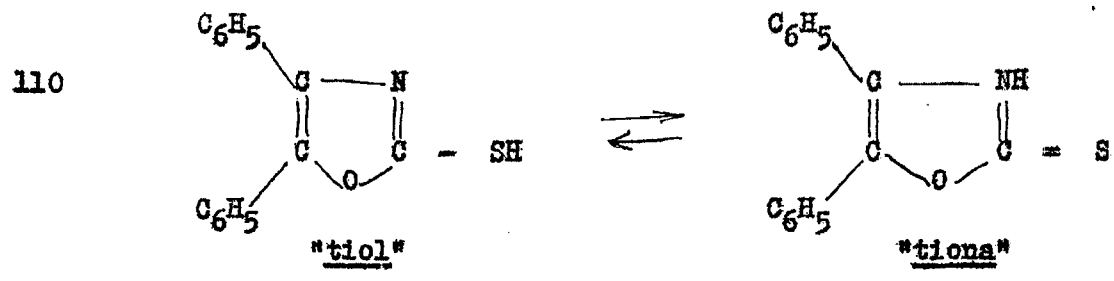
85            donde  $m$  representa 0, 1 ó 2 y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

              En contraste con la insolubilidad de la mayoría de los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de fórmula (VII) son más adecuadas para ser solubles y, por lo general,  
90            se prefieren para la administración como agentes terapéuticos. Algunos de los ésteres de fórmula (IV) han mostrado también ser solubles.

              Tal y como se ha mostrado por los ensayos realizados sobre animales de laboratorio, los compuestos de esta invención se caracterizan principalmente por una fuerte acción inhibitoria en la formación de plaquetas, a menudo asociada con  
95            otras actividades terapéuticas.

              Por consiguiente, la invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o más de los  
100            compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal o sales de los mismos, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

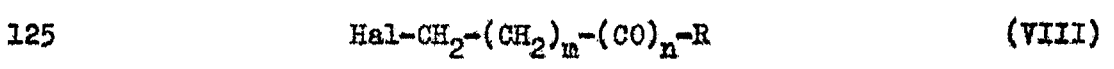
              El material de partida para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) es el 2-tiol-4,5-difeniloxazol o la 4,5-difenil-4-oxazolin-2-tiona. Este compuesto presenta tautomeria,  
105            es decir, que reacciona en estructuras isoméricas que difieren entre sí en la posición de un átomo de hidrógeno y un doble enlace;



115     Todos los compuestos de fórmula (I) dada anteriormente son derivados de la forma "thiol". Por lo tanto, como material de partida en el procedimiento de esta invención, puede utilizarse una sal de metal alcalino del 2-thiol-4,5-difeniloxazol en lugar del thiol o de la tiona libre, cambiándose el equilibrio tautomérico hacia la forma "thiol" debido a la formación de sal.

120

Así, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un 2-thiol-4,5-difeniloxazol o una sal de metal alcalino del mismo con un compuesto de fórmula:



donde m y n tienen el significado dado anteriormente con referencia a la fórmula general (I), Hal representa un átomo de halógeno y R tiene el significado dado en relación con la fórmula (I), con la condición de que cuando n representa 1, R puede no representar hidroxilo y cuando se requiere un compuesto de fórmula (I) en el cual n representa 1 y R representa alcoxi se hidroliza, si procede, al ácido libre.

130

Detalles operacionales, tales como la elección del



135 disolvente y la temperatura de reacción y tiempo, pueden seleccionarse por aquellos que son entendidos en la materia. Una persona entendida en la materia será capaz de seleccionar las condiciones más apropiadas para una reacción específica a partir de una lectura de los Ejemplos específicos dados a continuación.

140 La Invención también proporciona un procedimiento que permite preparar directamente un ácido de fórmula (II). Como se ha mencionado anteriormente, los ácidos de fórmula (II) pueden prepararse por hidrolización de un éster por la puesta en práctica del procedimiento general de la invención.

145 Sin embargo, la hidrólisis del éster no siempre es deseable o incluso posible. Por ejemplo, la hidrólisis alcalina del S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropionato de etilo proporciona el 2-tiol-4,5-difeniloxazol en vez del ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropiónico deseado. En tales casos, la síntesis directa de los ácidos libres parece, en la práctica, ser el único medio disponible para prepararlos.

150 Así, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II), cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar una sal alcalina de 2-tiol-4,5-difeniloxazol con una sal de metal alcalino de un ácido haloalquilcarboxílico de fórmula:



donde  $m$  tiene el significado dado anteriormente y Hal representa halógeno.



160 Aunque la reacción no parece precisar un disolvente específico, los mejores resultados se han obtenido utilizando N,N-dimetilformamida como medio de reacción.

Se pueden disponer de algunos procedimientos alternativos para preparar los compuestos de fórmula general (I).

165 Algunos de estos procedimientos se relacionan a continuación y se ilustran específicamente en los Ejemplos siguientes, incluyendo tales procedimientos en la presente invención:

- a) Preparación de las amidas de fórmula (III) por reacción de un ácido de fórmula (II) con la amina apropiada;
- 170 b) Preparación de los ésteres de fórmula (IV) por esterificación de un ácido de fórmula (II) con el aminoalcohol apropiado;
- c) Preparación de los ésteres de fórmula (IV) por condensación de un ácido de fórmula (II) con el aminoalcohol apropiado en presencia de N,N'-díciclohexilcarbodiimida; y
- 175 d) Utilización del 2-cloro-4,5-difeniloxazol como material de partida para la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (I) en lugar del 2-tiol-4,5-difeniloxazol o una sal de metal alcalino del mismo, y hacer reaccionar el cloro-oxazol con el mercaptano adecuado.
- 180

Los siguientes Ejemplos se dan para ilustrar y describir más la presente invención.

EJEMPLO 1

S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETATO DE ETILO



185

En un matraz de 500 ml de tres cuellos, provisto de un condensador de reflujo y un agitador mecánico, se sometieron a reflujo durante 5 horas bajo agitación vigorosa, 25,3 g de 4,5-difenil-4-oxazolin-2-tiona, 27,6 g. de carbonato potásico anhidro, 14,5 ml de bromoacetato de etilo y 200 ml de etanol absoluto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y lavó con etanol absoluto sobre el filtro. El filtrado se evaporó a sequedad a vacío y el resto se suspendió en 150 ml de éter y 150 ml de agua. La fase etérea se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro,

190

se filtró y evaporó a sequedad a vacío para dar 23 g de S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetato de etilo como un aceite que se recristalizó a partir de una mezcla anhidra de éter de petróleo-éter: p.f. 53-55°C; rendimiento = 67,9 %.

195

se filtró y evaporó a sequedad a vacío para dar 23 g de S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetato de etilo como un aceite que se recristalizó a partir de una mezcla anhidra de éter de petróleo-éter: p.f. 53-55°C; rendimiento = 67,9 %.

EJEMPLO 2

200

ACIDO S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETICO

Se mezclaron 10 g de S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetato de etilo disueltos en 30 ml de etanol con 30 ml al 40% de NaOH y se dejó durante 1 hora a temperatura ambiente. La sal sódica que se separó de la mezcla de reacción se disolvió de nuevo mediante adición de 200 ml de agua destilada. La solución alcalina se vertió lentamente en 300 ml de HCl al 15% enfriado con hielo. El ácido precipitado S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacético se filtró, se lavó con agua y se cristalizó a partir de etanol acuoso para dar 7,4 g de un producto que funde a

205

210



137-139°C (rendimiento = 80,7 %).

Análisis para  $C_{17}H_{15}O_3NS$

Calculado: C = 65,58 %; H = 4,21 %

Encontrado: C = 65,51 %; H = 4,30 %

215

EJEMPLO 3

SAL DEL 2-DIMETILAMINOETANOL DEL ACIDO S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETICO.

220

En 10 ml de etanol absoluto se disolvieron 6,2 g de ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacético y 8,9 g de 2-dimetilaminoetanol y la solución se mantuvo durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se evaporó a sequedad a vacío. Se suspendió el residuo oleoso en éter anhidro, por medio del cual se separó lentamente un sólido cristalino de la mezcla. El sólido se filtró y cristalizó a partir de una mezcla etérea de metanol anhidro para dar 6,5 g de una sal de 2-dimetilaminoetanol del ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacético soluble en agua, que funde a 66-68°C (rendimiento 81,2 %).

225

El análisis indicó una relación de 1:1 entre el ácido y el 2-dimetilaminoetanol.

230

Análisis para  $C_{21}H_{24}O_4N_2S$

Calculado : C = 62,97 %; H = 6,04 %

Encontrado : C = 62,99%; H = 5,87 %

EJEMPLO 4

SAL DE METILAMINOETANOL DEL ACIDO S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETICO.

235



240 Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, se obtuvo la sal de metilaminoetanol del ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacético del ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacético y del 2-metilaminoetanol. El producto se recristalizó a partir de una mezcla de metano-éter anhidro y mostró un punto de fusión de 69-71°C.

Análisis para  $C_{20}H_{22}O_4N_2S$

Calculado : C = 62,15 %; H = 5,74 %

Encontrado : C = 61,89 %; H = 5,84 %

245

EJEMPLO 5

2-DIMETILAMINOETIL S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETATO.

250 En 24 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 6,2 g de ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacético y 1,8 g de 2-dimetilaminoetanol, se mezclaron con 4,73 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se mantuvo durante 15 horas a temperatura ambiente bajo agitación en un matraz hermético.

255 Se formó un precipitado consistente en N,N'-díciclohexilurea, el cual se separó por filtración y se lavó sobre el filtro con 40 ml de tetrahidrofurano. El filtrado se evaporó a sequedad a vacío, el residuo se trituró cuidadosamente en presencia de 200 ml de éter anhidro y se filtró para eliminar cuantitativamente la N,N'-díciclohexilurea, después de lo cual el filtrado se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en 14 ml de etanol absoluto. La solución se trató con 4 ml

260



de una solución de alcohol HCl al 30% y luego con 100 ml de éter anhidro para dar 4,6 g de hidrocloreto de 2-dimetilaminoetil S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetato que se purificó por cristalización a partir de una mezcla de metanol-éter anhidro. El producto soluble en agua se fundió a 137-139°C (rendimiento = 55,2%).

265

Análisis para  $C_{21}H_{23}O_3N_2S$

Calculado : C = 60,20 %; H = 5,53%

Encontrado : C = 60,27 %; H = 5,60%

270

EJEMPLO 6

2-MORFOLINOETIL S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETATO

275

Se prepararon primeramente 95,2 g de 2-morfolino-etanol por reacción de 87,12 g de morfolina y 80,5 g de etilenclorohidrina en presencia de 151,8 g. de trietilamina y 200 ml de benceno anhidro.

280

En un matraz de tres cuellos de 500 ml. se disolvieron en 200 ml de benceno anhidro 3,1 g de ácido S-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-mercaptoacético y 3,9 g de etanol 2-morfolino. 10 ml de concentrado  $H_2SO_4$  se vertieron gota a gota en la mezcla que se sometió luego a reflujo durante 8 horas. Después de enfriamiento, se añadieron 200 ml de agua y la fase acuosa se separó de la fase de benceno en un embudo de separación.

285

La fase acuosa se alcalinizó con NaOH al 5% y se extractó con éter. La fase de benceno se lavó con NaOH al 5%



y luego se lavó dos veces con agua, después de lo cual se se-  
có sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. La fase bencénica lavada  
y secada se mezcló con el extracto etéreo de la fase acuosa,  
y toda la mezcla se evaporó a sequedad para dar un residuo  
290 aceitoso que se calentó durante una hora sobre un baño de va-  
por a vacío. El residuo se disolvió de nuevo entonces en 10  
ml de metanol, se filtró y trató con 3 ml de una solución al-  
coholica de HCl al 30% y luego con éter anhidro. Se obtuvo un  
sólido cristalino consistente en un hidrocioruro de 2-morfo-  
295 linoetil S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetato. Después  
de recristalización a partir de una mezcla de metanol-éter  
anhidro el producto fundió a 155-156°C. Rendimiento = 47,8%.

Análisis para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$

Calculado : C = 59,92 %; H = 5,46 %

300 Encontrado : C = 59,31 %; H = 5,56 %

El compuesto del título se preparó también por un  
procedimiento alternativo consistente primeramente en prepa-  
rar 24,4 g de un hidrocioruro de 2-morfolinoetil cloroacetato  
a partir de 26,2 g de 2-morfolinoetanol y 22,6 g de cloruro  
de cloroacetilo.  
305

Una parte alicuota de 7,3 g del hidrocioruro de 2-  
morfolinoetil cloroacetato así preparado se hizo entonces  
reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 con  
7,6 g de 4,5-difenil-4-oxazolin-2-tiona para dar 2,4 g del  
310 compuesto del título.



EJEMPLO 7

3-S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOPROPIONATO DE ETILO.

315 La sal potásica del 2-tiol-4,5-difeniloxazol se preparó primeramente mediante disolución en caliente del oxazol (70 g) en 700 ml de  $K_2CO_3$  al 10%. La sal se cristalizó a partir de la solución y se recuperó por filtración.

320 58,2 g de la sal potásica así preparada del 2-tiol-4,5-difeniloxazol se suspendieron en 300 ml de N,N-dimetilformamida y se trataron con 72,4 g de 3-bromopropionato de etilo. La mezcla de reacción se mantuvo durante 12 horas a temperatura ambiente bajo vigorosa agitación y luego se vertió en 1000 ml de agua con hielo machacado. El 3-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropionato de etilo se cristalizó rápidamente a partir de la solución. Después de la filtración y recristalización a partir de etanol acuoso, se obtuvo un producto que funde a 66-67°C. Rendimiento = 89,9 %.

325 Análisis para  $C_{20}H_{19}O_3NS$

Calculado : C = 67,95%; H = 5,42 %

Encontrado : C = 67,65%; H = 5,36 %

330

EJEMPLO 8

ACIDO 3-S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOPROPIONICO

335 Primeramente se preparó la sal sódica del ácido  $\beta$ -cloro-propiónico mediante reacción en una solución de metanol de 94,7 g de ácido  $\beta$ -cloropropiónico y 34,9 g de NaOH durante dos horas a temperatura ambiente.

17 MAY 1978

-15-

También se preparó, por un procedimiento separado, tal y como se ha descrito en el primer párrafo del Ejemplo 7 anteriormente citado, la sal potásica del 2-tiol-4,5-difeniloxazol.

340

En 200 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 57,3 g de sal potásica del 2-tiol-4,5-difeniloxazol y 30 g de sal sódica del ácido  $\beta$ -cloropropiónico y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla de reacción se llevó entonces a 100°C durante 20 minutos. Después del enfriamiento, se añadieron 2000 ml de agua destilada y la mezcla se acidificó con HCl para obtener un precipitado aceitoso que se extrajo con éter.

345

La fase etérea se extrajo dos veces con 200 ml de NaOH al 5%, se recogieron los extractos alcalinos, se filtraron y acidificaron con HCl al 50% para obtener un aceite que se cristalizó lentamente. Después de la recristalización a partir de un metanol acuoso, se obtuvo un producto que funde a 110-112°C ó 128-130°C (la diferencia en los puntos de fusión se debió probablemente al alotropismo). Rendimiento = 62,4 g (64%).

350

355

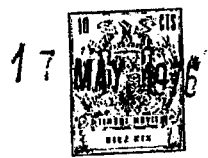
Análisis para  $C_{18}H_{15}O_3NS$

Calculado : C = 66,44%; H = 4,65 %

Encontrado : C = 66,35%; H = 4,67 %

360

Utilizando las técnicas de los Ejemplos anteriores, se sintetizaron e identificaron los siguientes compuestos.



- a) 2-morfolinoetil 3-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropionato. p.f. 145-147°C.
- b) 2-dimetilaminoetil 3-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropionato. p.f. 98-101°C.
- 365 c) Sal de metilaminoetanol del ácido 3-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropiónico (relación de ácido a alcohol = 2:1). p.f. 68-70 °C.
- d) Sal de 2-dimetilaminoetanol del ácido 3-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropiónico (relación de ácido a alcohol = 2:1). p.f. 72-73°C.
- 370

EJEMPLO 9

S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETAMIDA

En un matraz de tres cuellos de 500 ml con un condensador de reflujo y un agitador mecánico, se cargaron 12,6 g de 2-tiol-4,5-difeniloxazol y 4,67 g de cloroacetamida junto con 27,6 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y 200 ml de etanol absoluto.

La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas con agitación vigorosa y luego se filtró estando aún caliente. El material recogido en el filtro se lavó con 50 ml de etanol absoluto caliente y el filtrado caliente se diluyó con un volumen igual de agua destilada. El compuesto titular se cristalizó rápidamente y después de recristalización con etanol se recuperó la cantidad de 9,7 g. Rendimiento = 63 %; p.f. : 123-124°C.

385 Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S

Calculado : C = 65,78 % ; H = 4,55 %  
Encontrado : C = 65,84 % ; H = 4,79 %

EJEMPLO 10

N-(2-DIMETILAMINOETIL)-S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOACETAMIDA.

390

395

400

405

9,3 g de ácido S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacético y 2,64 g de N,N-dimetiletildiamina disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano se trataron con 7,4 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se mantuvo durante 15 horas a temperatura ambiente en un matraz hermético bajo agitación vigorosa. A continuación se filtró la mezcla para eliminar la N,N'-díciclohexilurea formada y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso se disolvió de nuevo en 5 ml de metanol, la solución se trató con 8 ml de una solución alcohólica de HCl al 30 % y luego se añadieron gradualmente 150 ml. de éter anhidro. Después de cristalizaciones repetidas se obtuvieron 2,5 g. de hidrocloreuro de N-(2-dimetilaminoetil)-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetamida a partir de una mezcla de metanol-éter anhidro ;  
p.f. 179-182°C. Rendimiento = 20 %.

EJEMPLO 11

3-S-(4,5-DIFENILOXAZOL-2-IL)-MERCAPTOPROPIONAMIDA

410

Se suspendieron 14,5 g de la sal potásica del 2-tiol-4,5-difeniloxazol en 80 ml de N,N-dimetilformamida que se mezclaron con 5,4 g de β-cloropropionamida y la mezcla se mantuvo



durante 8 horas a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Después de la filtración y dilución del filtrado con 200 ml de agua, recuperando el sólido separado y purificando mediante cristalizaciones repetidas a partir de benceno, se obtuvieron

415 5,7 g de 3-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptopropionamida que funde a 156-157°C. Rendimiento 35,2 %.

Análisis para  $C_{18}H_{16}O_2N_2S$

Calculado : C = 66,64 % ; H = 4,97 %

Encontrado : C = 66,60 % ; H = 5,05 %

420 Se prepararon las siguientes amidas, de acuerdo con esta invención, utilizando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 9 a 11 anteriormente mencionados.

e) S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetomorfolida p.f. 135-137°C.

425 f) S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetopiperidida p.f. 102-104°C.

g) N,N-dietyl-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetamida p.f. 72-73°C.

430 h) N-propil-S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetamida p.f. 96-98°C.

#### EJEMPLO 12

a) 2-(2-DIETILAMINOETIL)-TIO-4,5-DIFENILOXAZOL

En un matraz de tres cuellos de 1000 ml con un condensador de reflujo y un agitador mecánico, se cargaron 30,3 g de 2-tiol-4,5-difeniloxazol, 66,3 g de  $K_2CO_3$  anhidro y 300 ml

435



de etanol absoluto. 25,8 g de hidrocioruro de 2-dietilamino-  
etilcloruro se disolvieron en 150 ml de etanol absoluto y se  
añadieron gradualmente a la mezcla anterior la cual se some-  
tió después a reflujo durante 4 horas bajo vigorosa agitación.

440

La mezcla de reacción se filtró entonces mientras  
estaba aún caliente y el material recogido en el filtro se  
lavó con 100 ml de etanol absoluto. Los filtrados recogidos  
se evaporaron a sequedad a vacío para dar un residuo aceito-  
so el cual se disolvió de nuevo en una mezcla de 200 ml de éter  
y 200 ml de agua destilada. La mezcla se colocó en un embudo

445

de separación en el cual se separó la fase etérea, se secó so-  
bre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó a sequedad a vacío,  
para dar nuevamente un residuo aceitoso que se disolvió en  
250 ml de éter anhidro. Mediante adición de 25 ml de una solu-

450

ción alcohólica de HCl al 30 % se obtiene un precipitado con-  
sistente en hidrocioruro de 2-(2-dietilaminoetil)-tio-4,5-di-  
feniloxazol. La recristalización a partir de una mezcla de me-  
tanol-éter anhidro proporcionó 41,17 g de un producto que fun-  
de a 164-166°C. Rendimiento 88,5 %.

455

Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ON}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$

Calculado : C = 64,84 % ; H = 6,48 %

Encontrado : C = 64,62 % ; H = 6,56 %

b) EL YODOMETILATO DEL COMPUESTO 12 a) ANTES CITADO

450

Se disolvieron 12 g de hidrocioruro de 2-(2-dietila-  
minoetil)-tio-4,5-difeniloxazol en 36 ml de etanol absoluto y



la solución así obtenida se trató con 14,5 g de  $\text{CH}_3\text{I}$  y se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas en un matraz hermético. La sal cuaternaria cristalina separada de la solución se diluyó con 36 ml de éter anhidro antes de la filtración. El producto de reacción se purificó por recristalización a partir de etanol absoluto para dar 15,1 g de un producto que funde a 203-205°C. Rendimiento = 89,9%.

465

Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ON}_2\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{I}$

Calculado : C = 53,44 % ; H = 5,50 %

470

Encontrado : C = 53,02 % ; H = 5,46 %

EJEMPLO 13

2-(2-AMINOETIL)-TIO-4,5-DIFENILOXAZOL

475

Durante 6 horas se sometieron a reflujo 2,55 g de 2-cloro-4,5-difeniloxazol, 1,56 g de cisteamina, y 3,03 g de trietilamina en 20 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se enfrió y el producto de reacción se precipitó con agua.

480

La masa cristalina se purificó por recristalización a partir de metanol acuoso, añadiéndose una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida para ayudar a la solución del producto en el disolvente metanólico. Rendimiento = 2,1 g (70,9 %) p.f.: 192-193°C.

Análisis para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$

Calculado : C = 68,89 %; H = 5,44 %

Encontrado : C = 69,10 %; H = 5,04 %

485

De acuerdo con esta invención se prepararon las si-

17  
11 23 5 111  
MAY 1978  
BIBLIOTECA  
NACIONAL

gulentas aminas utilizando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 12 y 13 anteriores:

- i) 2-(2-morfolinoetil)-tio-4,5-difeniloxazol p.f. 226-230°C.
- j) 2-(2-pirrolidinoetil)-tio-4,5-difeniloxazol p.f. 192-195°C.
- 490 k) hidrocioruro de 2-(2-dimetilaminoetil)-tio-4,5-difeniloxazol. p.f. 206-208°C.
- l) hidrocioruro de 2-(3-dimetilaminopropil)-tio-4,5-difeniloxazol. p.f. 159-162°C.
- m) El yodometilato del compuesto l) anterior. p.f. 168-170°C.
- 495 n) 2-(2-acetilaminoetil)-tio-4,5-difeniloxazol. p.f. 108-110°C.

EJEMPLO 14

2-(2-HIDROXIETIL)-TIO-4,5-DIFENILOXAZOL

En 150 ml de acetona anhidra se disolvieron 25,5 g de 2-cloro-4,5-difeniloxazol, 15,6 g de 2-mercaptoetanol y 500 30,3 g de trietilamina. La solución se mantuvo durante dos horas a temperatura ambiente, luego se sometió a reflujo durante tres horas y se enfrió.

Mediante adición de 500 ml de agua destilada se separó un aceite que se extractó con éter. El extracto etéreo se 505 lavó dos veces con HCl al 5%, una vez con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%, dos veces con agua destilada y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro.

El residuo aceitoso se disolvió de nuevo en 100 ml de éter anhidro y se filtró. Mediante adición de 80 ml de éter de petróleo se separó a partir del filtrado un producto cristalino consistente en 2-(2-hidroxietil)-tio-4,5-difeniloxazol y 510



1976

-22-

luego se recristalizó a partir de una mezcla etérea anhidra de éter-petróleo. Rendimiento = 22,5 g (75,8%); p.f. 54-56°C.

Análisis para  $C_{17}H_{15}O_2NS$

Calculado : C = 68,66 % ; H = 5,08 %

515 Encontrado : C = 68,77 % ; H = 4,72 %

EJEMPLO 15

2-(3-HIDROXIPROPIL)-TIO-4,5-DIFENILOXAZOL

En 100 ml de etanol absoluto se sometieron a reflujo durante 6 horas 8,73 g de sal potásica de 2-tio-4,5-difeniloxazol u 8,34 g de 3-bromo-1-propanol.

520

Se añadieron 300 ml de agua destilada a la solución etanólica para disolver de nuevo el KBr precipitado, el producto aceitoso se extractó con éter y el extracto etéreo se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó a sequedad a vacío.

525

El residuo aceitoso se disolvió de nuevo en éter anhidro. Mediante adición de éter de petróleo, el 2-(3-hidroxi-propil)-tio-4,5-difeniloxazol se cristalizó lentamente. Después de la recristalización a partir de una mezcla etérea anhidra de éter-petróleo, se obtuvieron 6,41 g de producto que funde a 64-65°C. Rendimiento 68,7 %.

530

Análisis para  $C_{18}H_{17}O_2NS$

Calculado : C = 69,22 %; H = 5,50 %

Encontrado : C = 68,98 %; H = 5,28 %

La toxicidad aguda de algunos de los compuestos de fórmula (I) se determinó como aproximada  $LD_{50}$  de acuerdo con

535



el método descrito en el Acta Pharmacol, y toxicol, 25, 345 (1967), sobre tres grupos de tres ratones "Suizos".

Los resultados se resumieron en la Tabla I.

TABLA I

540	Compuesto del Ejemplo.	DL <sub>50</sub> aproximada mg/kg i.p.
	2	220
	3	220
	9	1200
545	5	220
	4	220

550 La actividad inhibitoria sobre la formación de plaquetas se determinó para los mismos compuestos in vitro sobre plasma de conejo rico en plaquetas preparado por recogida de la sangre en un tubo centrífugo de plástico conteniendo no más del 3,8 % de citrato sódico para dar una concentración de 0,38 g/100 ml cuando se mezcla con la sangre, y luego centrifugación a 100 x g durante 20 minutos.

555 Una parte alicuota de un ml del plasma así preparado se colocó en un medidor de formación de plaquetas conectado a un registrador potenciométrico y ensayado según Born, Nature (London), 194, 927 (1962).

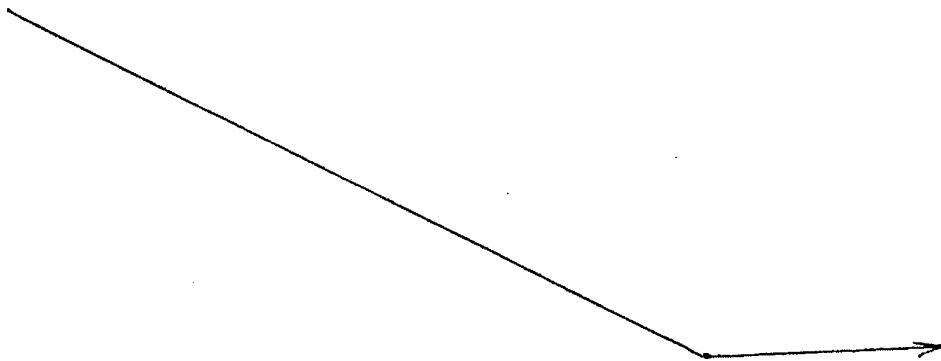
560 Las mezclas de compuesto de ensayo de plasma se incubaron durante 10 minutos a 37°C antes de la adición a los agentes de formación, es decir, Difosfato de Adenosina (ADP)



o colágeno.

565 Las curvas se leyeron siguiendo el método descrito por O'Brien y otros., *Thromb. Diath. Haemorrhag.* 16, 751 (1966). La inclinación y transmisión máximas se registraron y expresaron como cambio de porcentaje con respecto a los controles. En el caso de formación de plaquetas inducidas de colágeno, el tiempo de retardo ("tiempo de reacción") en segundos a partir de la adición del agente de formación a la inflexión de la curva se midió también y expresó como cambio de porcentaje como anteriormente. Para fines de comparación, se ensayó también el ácido acetilsalicílico (ASA) en las mismas condiciones que los compuestos de ensayo.

575 Los resultados se muestran en las tablas II y III dadas a continuación. Las cifras negativas en la curva y los cambios de porcentaje de transmisión máxima indican actividad anti-formadora. Las cifras positivas en los cambios de porcentaje de tiempo de retardo indican que el compuesto es efectivo en la prolongación del "tiempo de reacción" en el ensayo de formación de plaquetas inducidas de colágeno.





580

TABLA II

FORMACION DE PLAQUETAS INDUCIDAS A PARTIR DE ADP (5 µg/ml)

Compuesto del Ejemplo	Concentración µg/ml	Cambio % transmisión máxima.	Curva cambio %.
2	100	-13,5	-14,1
3	100	- 7,2	- 6,3
9	100	- 6,6	- 7,1
5	100	-45,2	-47,2
4	100	+ 1,3	- 1,3
ASA	100	-13,2	-17,4

585

590

TABLA III

FORMACION DE PLAQUETAS INDUCIDAS A PARTIR DE COLAGENO (40 µg/ml)

Compuestos del Ejemplo	Concentración µg/ml	Cambio % transmisión máxima.	Curva cambio %	Tiempo de retardo (tiempo de reacción cambio %)
2	1,25	- 15,6	-21,2	+ 31,4
3	1,25	- 76,6	-78,3	+ 36,2
9	1,25	- 12,3	-18,4	+ 7,2
5	1,25	- 67,7	-72,5	+ 28,3
4	1,25	-73,3	-77,1	+ 26,3
ASA	1,25	-15,2	-22,1	+ 2,4

595

600

Estos compuestos de fórmula general (I) pueden formularse en formas de dosificación farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, tabletas revestidas o no, cápsulas, jarabes, suspensiones, supositorios, etc., mezclándolos con excipien-



605           tes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Estos compuestos, sales o composiciones farmacéuticas pueden ser utilizados todos terapéuticamente.

610           Así, la invención también incluye un método para la inhibición de formación de plaquetas en la sangre, cuyo método comprende añadir a la sangre o administrar a un animal una cantidad efectiva de un compuesto, sal o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

615           El siguiente Ejemplo ilustre una preparación típica de cápsulas de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 16

Se prepararon cápsulas conteniendo 100 mg de sustancia activa y con la siguiente composición:

	S-(4,5-difeniloxazol-2-il)-mercaptoacetamida	100 mg.
620	Glicocol	50 mg.
	Almidón	100 mg.
	Lactosa	100 mg.
	Talco	20 mg.
	Estearato de magnesio	<u>10 mg.</u>
625		<u>380 mg.</u>

En la terapia humana, el modo preferido de administración es oral y la dosis diaria puede encontrarse dentro de la gama de 200-800 mg, preferentemente sobre 600 mg/día.

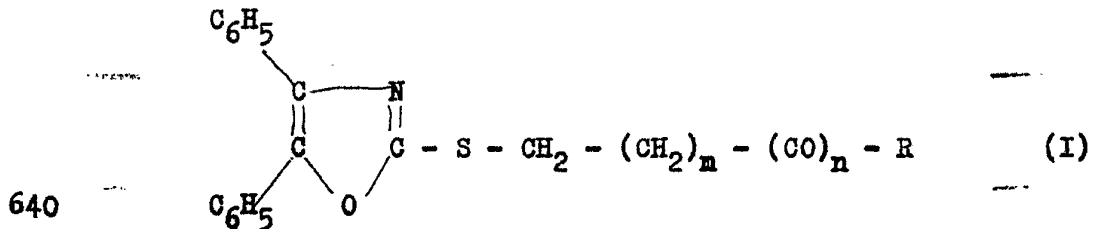
Esta Patente de Invención se corresponde a la de-



630 positada en Gran Bretaña con el número 34673/74 y tiene prioridad de fecha 6. agosto. 1974 por acogerse a los beneficios del artículo 21 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión de París.

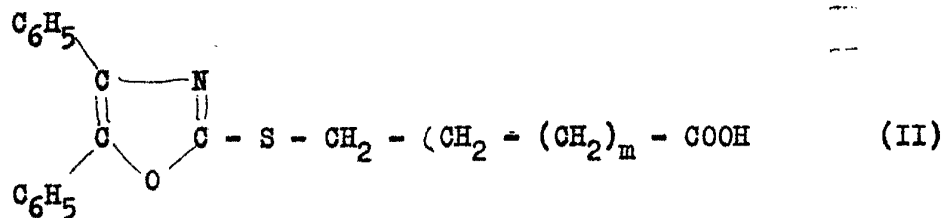
REIVINDICACIONES  
=====

635 1). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol de fórmula general:



645 caracterizado porque m representa 0, 1 ó 2 n significa 0 ó 1 y R representa un radical hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, amino heterocíclico, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi o aminoalcoxi heterocíclico, en donde las cadenas alquilo tienen de 1 a 4 átomos de carbono y los anillos amino heterocíclicos tienen 5 ó 6 elementos de anillo y están ligados por el átomo de nitrógeno; y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

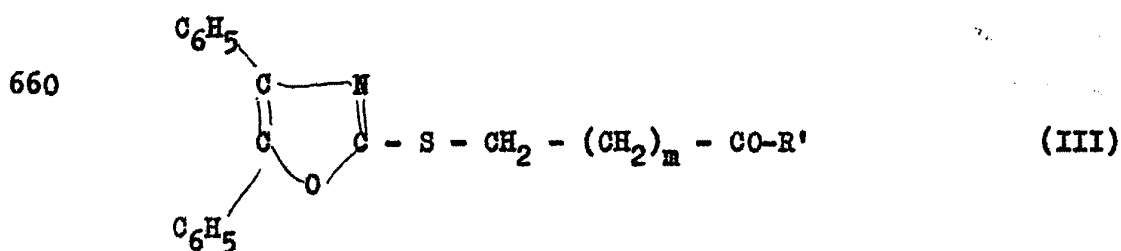
650 2). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol, según la reivindicación 1, de fórmula:





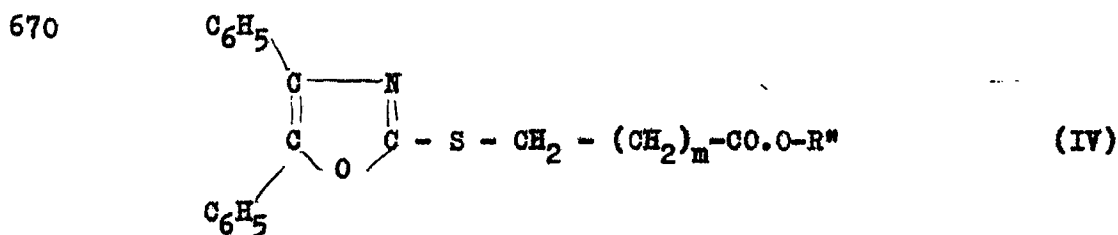
655 caracterizado porque m representa 0, 1 ó 2, y sus sales y ésteres de alquilo inferior farmacéuticamente aceptables.

3). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol, según la reivindicación 1, de fórmula:



665 caracterizado porque m representa 0, 1 ó 2 y R' representa un radical amino, alquilamino o amino heterocíclico según la reivindicación 1, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

4). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol, según la reivindicación 1, de fórmula:

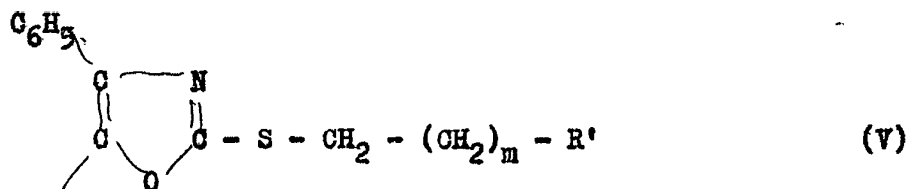


675 caracterizado porque m representa 0, 1 ó 2 y R'' representa un radical aminoalquilo, alquilaminoalquilo o aminoalquilo heterocíclico en donde las cadenas de alquilo y los anillos amino heterocíclicos tienen el significado dado en la reivindicación 1, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

680 5). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-



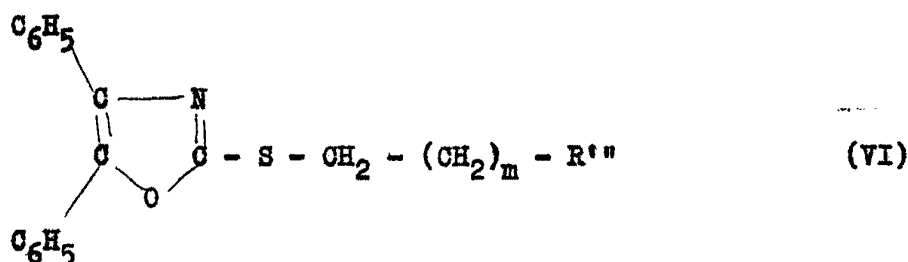
685 4,5-difeniloxazol, según la reivindicación 1, de fórmula:



690

caracterizado porque  $m$  representa 0, 1 ó 2 y  $\text{R}'$  representa un radical amino, alquilamino o amino heterocíclico según la reivindicación 1, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

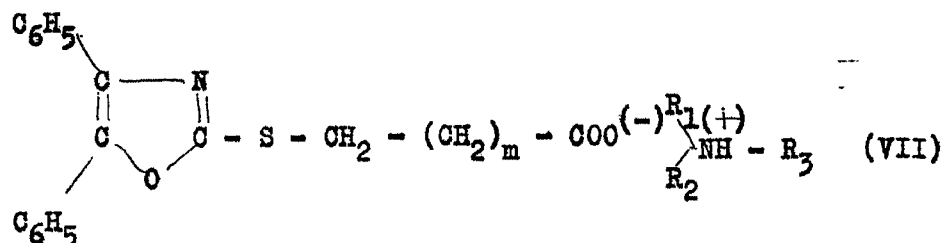
695 6). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol, según la reivindicación 1, de fórmula:



700

caracterizado porque  $m$  significa 0, 1 ó 2 y  $\text{R}''$  representa un radical hidroxilo o alcoxi tal y como se ha definido en la reivindicación 1.

705 7). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol, según la reivindicación 1, de fórmula:

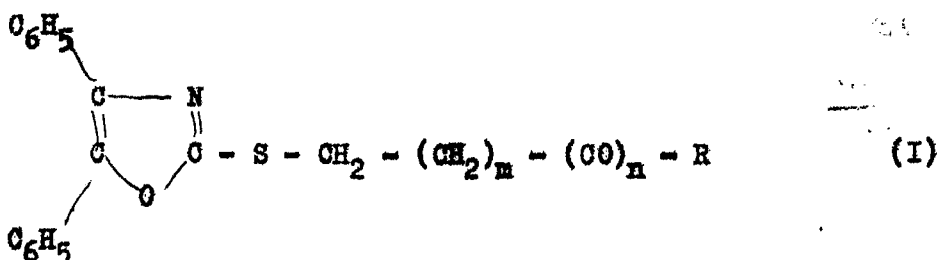


710

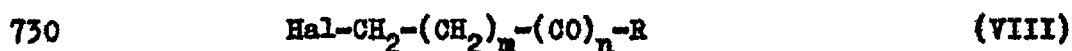


caracterizado porque m significa 0, 1 ó 2 y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno hidrógeno o un alquilo o hidroxialquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

715 8). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol, de fórmula general:



725 caracterizado porque m significa 0, 1 ó 2, n representa 0, ó 1 y R representa un radical hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, amino heterocíclico, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi o aminoalcoxi heterocíclico en donde las cadenas alquilo tienen de 1 a 4 átomos de carbono y los anillos amino heterocíclicos tienen 5 ó 6 elementos de anillo y están ligados por el átomo de nitrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar 2-tiol-4,5-difeniloxazol o una sal alcalina del mismo con un compuesto de fórmula:

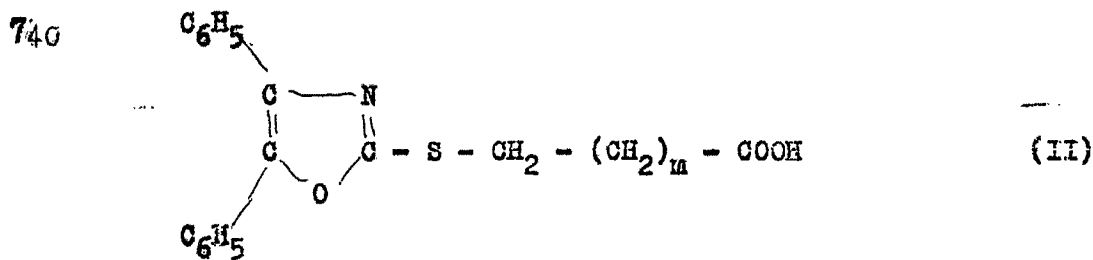


735 donde m y n tienen el significado dado anteriormente, Hal representa un átomo de halógeno y R representa cualquiera de los radicales anteriormente mencionados, con la condición de que cuando n es 1, R puede no ser hidroxilo, y cuando se requiere un compuesto de fórmula (I) en el cual n es 1 y R represen



ta hidroxí, hidrolizar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R representa alcoxi.

9). Procedimiento para la preparación de derivados S-2-tiol-4,5-difeniloxazol de fórmula:



745 donde m es 0, 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar una sal alcalina del 2-tiol-4,5-difeniloxazol con una sal alcalina de un ácido haloalquilcarboxílico de fórmula:



750 donde m tiene el significado dado anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno.

10). Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado porque la reacción se lleva a cabo utilizando N,N-dimetilformamida como medio de reacción.

755 11). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS S-2-TIOL-4,5-DIFENILOXAZOL".

Esta memoria consta de 31 hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 31 de julio de 1.975