



ESPAÑA

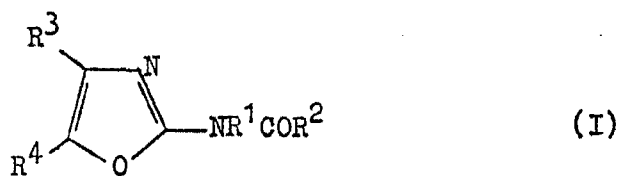
19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		4-6-76	

PATENTE DE INVENCIÓN

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
24552/75	7-6-75	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCIÓN		
UN METODO DE OBTENCION DE UN OXAZOL.		
71 SOLICITANTE (S)		
LILLY INDUSTRIES LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Henrietta House, Henrietta Place, London W1. Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
ROGER GARRICK HARRISON, de nacionalidad británica el cual ha cedido sus derechos a la compañía solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

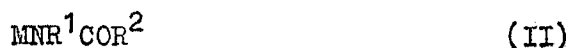
1 Esta invención se refiere a un método de obtención de ciertos derivados del oxazol nuevos con un radical 2-acilamino que posee actividad farmacológica.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un método de obtención de un derivado de oxazol nuevo de fórmula (I):

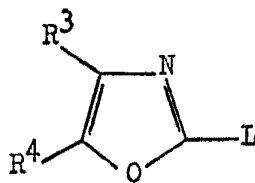


en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₆, alcoxialquilo C₂₋₆, carboxialquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-fenilo opcionalmente sustituido o alquenil C₂₋₆-fenilo opcionalmente sustituido; y R² es alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₆-fenilo opcionalmente sustituido o alquenil C₂₋₆-fenilo opcionalmente sustituido; o R¹ y R² forman juntos un anillo de lactama que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo; y en la que R³ y R⁴ se eligen independientemente de hidrógeno, formilo, carboxilo, hidroxí, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, aciloxialquilo C₃₋₆ o un radical fenilo opcionalmente sustituido;

25 método que comprende la reacción de una sal de fórmula (II):



en la que M es un metal de los grupos IA o IIA y en la que R¹ y R² son según se describió anteriormente, con un derivado del 2-oxazolilo de fórmula (III):



(III)

1
5 en la que L es un radical lábil y en la que R³ y R⁴ son según se definió anteriormente.

El método de la invención es preferido para compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxialquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₆-fenilo opcionalmente sustituido o alqueno C₂₋₆-fenilo opcionalmente sustituido;
10 R² es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, fenilo opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₆-fenilo opcionalmente
15 sustituido o alqueno C₃₋₆-fenilo opcionalmente sustituido, o R¹ y R² juntamente forman un anillo de lactama que tiene 5 o 6 átomos en el que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, acioxialquilo C₃₋₆, o un radical fenilo opcionalmente
20 sustituido.

Clases de compuestos preferidos que caen dentro del campo de los oxazoles definidos en la fórmula (I) anterior son los que tienen una o mas de las características siguientes:

- 25 (a) R¹ es alquilo C₃₋₆, por ejemplo, n-butilo y n-propilo;
(b) R¹ es alqueno C₃₋₄;
(c) R¹ es alquil C₁₋₂-fenilo;
(d) R² es fenilo;
(e) R² es alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, n-propilo e i-
30 propilo;

- 1 (f) R^2 es cicloalquilo C_{3-5} ;
(g) R^1 y R^2 juntos toman forma de un anillo de lactama que
5 tiene 5 átomos de carbono;
(h) una o ambas de las posiciones libres en el núcleo del
oxazol se sustituye con un radical metilo;
(i) una o ambas de las posiciones libres en el núcleo del
oxazol se sustituye con un radical hidroximetilo;
(j) el núcleo del oxazol, no considerando el radical acila-
mino, no está sustituido.

10 El procedimiento de la invención es en el momento pre-
sente sumamente preferido para la obtención del compuesto
de fórmula (I) en la que R^1 es n-butilo, R^2 es i-propilo,
 R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno.

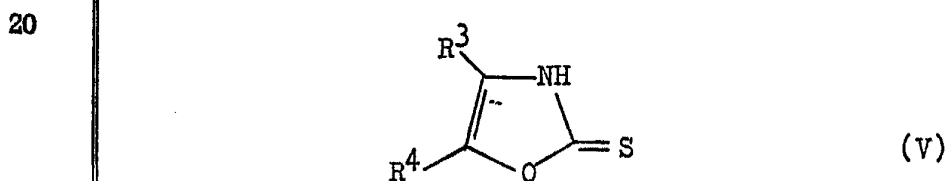
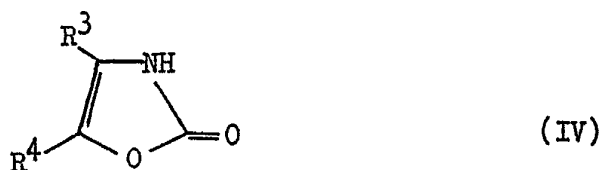
15 La reacción entre la sal de fórmula (II) y el derivado
de 2-oxazolilo de fórmula (III) se puede llevar a cabo uti-
lizando condiciones anhidras. Se puede utilizar cualquier
disolvente inerte adecuado. Son particularmente útiles di-
solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano o te-
trahidrofurano; sin embargo, también se pueden utilizar di-
20 solventes tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona
o la triamida del hexametilfosfórico. La reacción se puede
efectuar normalmente a temperaturas entre 0 y 110°C, prefe-
riblemente entre 0 y 40°C, y mas preferiblemente a la tem-
peratura ambiente. A estas temperaturas la reacción normal-
25 mente será completa después de un tiempo de 1 a 6 horas.

Una sal de fórmula (II) preferida es el derivado de
litio que se puede obtener del modo convencional mediante
la reacción de butil litio con la amida adecuada de fórmula
 HNR^1COR^2 . Esta reacción se debe llevar a cabo en una atmós-
30 fera de gas inerte tal como nitrógeno y preferiblemente a

1 baja temperatura, por ejemplo, menos que -10°C . La presen-
cia de un agente quelante tal como tetrametilendiamina ha
demostrado ser conveniente. La generación de la sal se pue-
de efectuar in situ, si se desea, y procede con desprendi-
5 miento de gas butano.

El radical lábil L en el derivado del oxazolilo de fórmu-
mula (III) es preferiblemente un átomo de cloro, bromo o
yodo, o es un radical de fórmula $-\text{SOR}$ o $-\text{SO}_2\text{R}$, en el que R
es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , bencilo o fenilo. La
10 identidad de los radicales L adecuados se comprenderá por
los entendidos en la materia una vez que se sepa que la
reacción de la invención procede via el desplazamiento nu-
cleofílico del radical L por la especie aniónica $(-)\text{NR}^1\text{COR}^2$.

Los derivados de fórmula (III) se pueden obtener a
15 partir de 2-oxazolonas o 2-oxazoltionas de fórmulas:



25 Tales compuestos son ya conocidos (ver, por ejemplo, Berich-
te 89, 1748, (1956), Acta. Chem. Scan. 23, 2879 (1969) y
Bull. Soc. Chim. Belg. 70, 745 (1961)) o se pueden obtener
a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos
convencionales.

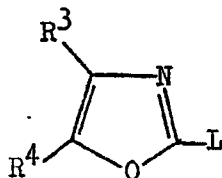
30 Si se desean obtener compuestos de fórmula (III) en
la que L es cloro, bromo o yodo, se puede hacer reaccionar

1 un compuesto de fórmula (IV) o (V) con pentacloruro de fós-
foro, oxiclорuro de fósforo, pentabromuro de fósforo o tri-
yoduro de fósforo, etc. (ver, por ejemplo, Berichte 92,
2 1928 (1959) en presencia de un aceptor de ácidos tal como
5 la trietilamina, para obtener directamente el correspondien-
te derivado de cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de fórmula (III) en los que L es -SOR
o -SO₂R se pueden obtener a partir de los correspondientes
derivados alquiltio, es decir en la que L es -SR, por trata-
10 miento con la cantidad adecuada de agente oxidante, preferi-
blemente ácido 3-cloroperbenzoico. Los derivados se pueden
obtener por alquilación de la correspondiente tiona de fór-
mula (V), preferiblemente produciendo el anión tiolato con
sodio o hidruro sódico.

15 Los compuestos de fórmula (III), excepto en un peque-
ño número de excepciones (ver. por ejemplo, Berichte 92,
1928, (1959), Chemical Abstracts 79, p126485m y 65, 7159h)
son nuevos y se proporcionan en un ulterior aspecto de la
invención.

20 De acuerdo con un ulterior aspecto de la invención
se proporciona un compuesto de fórmula (III):



25 en la que R³ y R⁴ son como se definió anteriormente y en la
que L es bromo o yodo o es un radical de fórmula -SOR o
-SO₂R, en las que R es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, ben-
cilo o fenilo; previendo que cuando L es yodo, R³ y R⁴ no
30 pueden ser ambos fenilo.

1 Se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I)
son útiles en el tratamiento profilático y terapéutico de
enfermedades de hipersensibilidad inmediata incluyendo asma
y en el alivio de status asthmaticus. Se ha encontrado que
5 en ciertos casos los compuestos son útiles en enfermedades
en las que se liberan cantidades excesivas de prostaglandi-
nas y como un estimulante respiratorio. Los compuestos tie-
nen baja toxicidad.

10 Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente
invención se pueden administrar por distintas vías y con
este objeto se pueden formular en una diversidad de formas.
Así los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por
las vías oral y rectal, localmente, parenteralmente, es de-
cir mediante inyección y por infusión intra-arterial conti-
15 nua o discontinua, en forma de, por ejemplo, pastillas, com-
primidos, pastillas sublinguales, polvos olorosos, sellos,
elixires, suspensiones, aerosoles, bálsamos, por ejemplo,
conteniendo de 1 a 10 % en peso de compuesto activo en una
base adecuada, cápsulas de gelatina blanda y dura, suposi-
20 torios, disoluciones y suspensiones inyectables en medios
fisiológicamente aceptables, y polvos en envases estériles
adsorbidos en un material soporte para obtener disoluciones
inyectables. De modo ventajoso con este propósito se pueden
proporcionar composiciones en dosis unitaria, conteniendo
25 preferiblemente cada dosis unitaria de 5 a 500 mg (de 5,0
a 50 mg en el caso de administración parenteral, de 5,0 a
a 50 mg en el caso de inhalación y de 25 a 500 mg en el ca-
so de administración oral o rectal) de un compuesto de fór-
mula (I). Se pueden administrar dosis de desde 0,5 hasta
30 300 mg/kg por día, preferiblemente 0,5 a 20 mg/kg de ingre-

1 diente activo aunque, por supuesto, fácilmente se compren-
derá que la cantidad del compuesto o compuestos de fórmula
(I) que realmente se ha de administrar deberá ser determi-
nado por un médico, a la luz de todas las circunstancias
5 pertinentes que incluyen la situación que se trata, pero,
en cualquier caso la elección del compuesto a administrar
y la elección de la vía de administración y por lo tanto
el intervalo de dosis anterior preferible no está determi-
nado a limitar el alcance de la presente invención.

10 La invención será ilustrada ahora a continuación me-
diante los ejemplos que siguen. Los ejemplos 1 a 4 ilustran
la obtención de distintos intermedios de fórmula (III) mien-
tras que los ejemplos 5 a 131 ilustran la utilización de
estos intermedios en el procedimiento de la invención. Las
15 abreviaturas "THF" y "HMPA" se utilizan para indicar tetra-
hidrofurano y triamida de hexametilfosfórico respectivamente.

EJEMPLO 1

2-cloro-5-feniloxazol

20 Se agitan 19,6 g (0,11 moles) de 5-fenil-2(3H)-oxazol-
tiona (Acta. Chem. Scand. 23, 2879 (1969)) y 70 ml de oxi-
cloruro de fósforo con enfriamiento durante la cuidadosa
adición de 12,4 g (0,123 moles) de trietilamina. A continua-
ción la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas, se
elimina el exceso de reactivos a presión reducida y el re-
25 siduo se destila a vacío para obtener el producto del epí-
grafe en forma de un aceite incoloro que solidifica deján-
dolo en reposo, p.e. 96-8°C/0,6 mm, p.f. 34°C.

EJEMPLO 2

4,5-dimetil-2-metiltiooxazol

30 37,5 g (0,29 moles) de 4,5-dimetil-2(3H)-oxazoltiona

1 [Bull. Soc. Chim. Belg. 70, 745 (1961)] en 150 ml de hidró-
xido sódico acuoso 2N se agita a la temperatura ambiente
mientras se añaden gota a gota 40,0 g (0,317 moles) de sul-
fato de dimetilo. La mezcla se agita durante 4 horas a la
5 temperatura ambiente y a continuación se calienta a 50°C,
se enfria, y la capa acuosa se extrae con éter dietílico.
La evaporación del disolvente y la destilación del residuo
a presión reducida produce 33,85 g (81 %) del producto del
epígrafe en forma de un aceite amarillo pálido, p.e. 82°C/
10 13 mm.

Análisis: Encontrado: C: 50,39; H: 6,20; N: 10,03;
O: 11,30; S: 22,35 %
C₆H₉NOS requerido: C: 50,32; H: 6,33; N: 9,78;
O: 11,17; S: 22,39 %

15

De modo similar se obtienen:

4-metil-2-metiltiooxazol (Arch. Pharm. 301 (3) 186 (1968).
4-etil-2-metiltiooxazol, p.e. 72°C (baño de aire)/14 mm.
5-metil-2-metiltiooxazol, p.e. 66°C (baño de aire)/11 mm.
2-metiltio-4-feniloxazol, [Zh. Obshch. Khim 33, 1507 (1963)]
20 5-etil-2-metiltiooxazol, p.e. 75°C, (baño de aire)/15 mm.
2-etiltiooxazol, [Phytopathology, 56 (8) 929 (1966)].
2-n-butiltio-4-metiloxazol, p.e. 98°C/10 mm.
2-n-hexiltio-4-metiloxazol, p.e. 124°C/10 mm.
2-ciclohexiltio-4-metiloxazol, p.e. 66-68°C/8 mm.
25 4-metil-2-fenilmetiltiooxazol, p.e. 114°C/1 mm.
4,5-difenil-2-feniltiooxazol [Tetrahedron, Suppl. Nº 8 Pt.
1.305 (1966)] se obtuvo por el método de la bibliografía.

EJEMPLO 3

4-metil-2-metilsulfiniloxazol

30

Se enfrían a 0°C con agitación vigorosa 6,06 g (0,047

1 moles de 4-metil-2-metiltiooxazol en 50 ml de cloroformo
seco y se añaden 6,06 g (0,057 moles) de carbonato sódico
anhidro. A continuación se añaden gota a gota, durante 45
5 minutos, 8,90 g (0,0495 moles) de ácido 3-cloroperbenzoico
de 96 % en 100 ml de cloroformo seco y la mezcla se agita
durante otros 45 minutos a 0°C. Se añaden 2,0 g de sulfito
sódico sólido y la mezcla se deja calentar a la temperatura
ambiente. A continuación se filtra la mezcla, se evapora
10 el filtrado y el aceite resultante se destila a vacío para
obtener el compuesto del epígrafe en forma de un aceite in-
coloro, 6,48 g (95 %), p.e. (baño de aire) 76°C/0,1 mm.

Análisis: Encontrado: C: 41,54; H: 5,04; N: 9,89; O: 22,24%
C₅H₇NO₂S: requerido: C: 41,36; H: 4,86; N: 9,65; O: 22,04%

De modo similar se obtuvieron los siguientes:

15 4,5-dimetil-2-metilsulfiniloxazol, p.e. (baño de aire) 96°C/
0,1 mm

4-etil-2-metilsulfiniloxazol, p.e. 82°C/0,1 mm.

5-etil-2-metilsulfiniloxazol, p.e. 85°C/0,1 mm.

5-metil-2-metilsulfiniloxazol, p.e. 79°C/0,1 mm

20 2-metilsulfinil-4-feniloxazol, p.e. 53°C

2-etilsulfiniloxazol, p.e. 68°C/0,1 mm.

2-n-butilsulfinil-4-metiloxazol, p.e. (baño de aire) 82°C/
0,1 mm

2-n-hexilsulfinil-4-metiloxazol, p.e. (baño de aire) 90°C/
0,1 mm

25 2-ciclohexilsulfinil-4-metiloxazol, p.e. (baño de aire)
100°C/0,1 mm

4-metil-2-fenilmetilsulfiniloxazol, p.e. 50°C.

4,5-difenil-2-fenilsulfiniloxazol, p.e. 92°C.

EJEMPLO 4

30 4,5-dimetil-2-metilsulfoniloxazol

1 les) de n-BuLi y la agitación se continua durante 1½ horas.

El desprendimiento de gas es evidente.

5 A continuación se añaden lentamente 0,18 g (0,001 moles) de 2-cloro-5-feniloxazol en THF seco (1 cc) y se deja que la disolución alcance la temperatura ambiente. Se mantiene la agitación durante otras 2 horas y a continuación se aísla el producto en éter en forma de un aceite amarillo pálido, 0,22 g. La cromatografía da el compuesto del epígrafe, que se muestra que es homogéneo mediante cromatografía en capa fina. p.e. 190°C (temperatura de baño de aire)/
10 0,2 mm Hg.

Análisis: $C_{17}H_{22}N_2O_2$ requerido: C: 71,39; H: 7,75;
N: 9,79%

encontrado: C: 71,64; H: 7,59;
N: 9,85 %

15 El infrarrojo, la resonancia magnética nuclear y la cromatografía en capa fina confirman la estructura del producto.

EJEMPLO 6

2-(N-butil-2-metilpropanamido)-4,5-difeniloxazol.

20 2,06 g (0,0144 moles) de n-butil-isobutiramida en THF seco (20 ml) se agitan a la temperatura ambiente mientras se añaden gota a gota 10,0 ml (0,01445 moles) de una disolución 1,445 M de n-butil litio en hexano. Después de la adición la mezcla se agita durante 5 minutos y a continuación se añaden gota a gota 5,0 g (0,0144 moles) de 4,5-difenil-
25 2-yódooxazol (Chemical Abstracts 65 7159h) en 20 ml de THF seco. La mezcla se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente y a continuación se hidroliza con agua. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se extrae con éter dietílico.

30 La destilación da el producto del epígrafe en forma

1 de un aceite incoloro, p.e. (baño de aire)200°C/0,1 mm.
Análisis: encontrado: C: 76,10; H: 7,31; N: 7,62; O:8,92%
C₂₃H₂₆N₂O₂: requerido: C: 76,21; H: 7,23; N: 7,73; O:8,83%

EJEMPLO 7

5 2-(N-butyl-isobutiramido)-oxazol

Se agitan a la temperatura ambiente bajo nitrógeno 4,93 g (0,0344 moles) de n-butyl-isobutiramida en 25 ml de éter dietílico seco durante la adición gota a gota de 23,8 ml (0,0344 moles) de una disolución 1,445 M de n-butyl litio. La mezcla se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente y a continuación se añaden rápidamente 5,0 g (0,0344 moles) de 2-etilsulfinoxazol en 25 ml de éter dietílico seco. La mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente y a continuación se hidroliza con agua. La capa orgánica se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para obtener un aceite amarillo. La destilación da el producto del epígrafe en forma de un aceite incoloro, p.e. (baño de aire)120°C/0,5 mm.

20 Análisis: Encontrado: C: 62,61; H: 8,74; N: 13,14; O:15,32%
C₁₁H₁₈N₂O₂ requerido: C: 62,83; H: 8,63; N: 13,32; O:15,22%

EJEMPLO 8

2-(N-ethyl-acetamido)-4,5-dimethylloxazol

25 Se agitan a la temperatura ambiente bajo nitrógeno 10,0 g (0,115 moles) de N-ethyl-acetamida en 50 ml de éter butyl hexílico durante la adición gota a gota de 79,6 ml (0,115 moles) de una disolución 1,445 M de n-butyl litio en hexano. Después de la adición la mezcla se agita durante 15 minutos y a continuación se añade gota a gota una disolución de 20,0 g (0,114 moles) de 4,5-dimethyl-2-methylsulfo-

30

1 niloxazol en 50 ml de éter butil hexílico seco. La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. El aislamiento del producto y la destilación produce un aceite incoloro, p.e. 61-62°C/0,3 mm.

5 Análisis: Encontrado: C: 56,21; H 8,42; N: 16,41; O: 18,92%
 $C_8H_{14}N_2O_2$ requerido: C: 56,45; H: 8,29; N: 16,46; O: 18,80%

EJEMPLO 9

2-(N-etil-acetamido)-4-metiloxazol

10 1,18 g (0,0135 moles) de N-etilacetamida en 10 ml de dimetilformamida seca se agitan a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la adición en porciones de 0,65 g (0,0135 moles) de dispersión de hidruro sódico/aceite al 50 %. Después de la adición, la mezcla se calienta a 50°C y a continuación se añaden 3,0 g (0,0135 moles) de 4-metil-
15 2-fenilmetilsulfiniloxazol. La mezcla se agita durante 5 horas a 50°C y a continuación se hidroliza con agua. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se extrae con éter dietílico. La cromatografía en columna sobre sílice utilizando éter da un aceite amarillo pálido que produce el producto del epígrafe en forma de un aceite incoloro por destilación, p.e. 50-51°C/0,05 mm.

20 Análisis: Encontrado: C: 53,92; H: 7,62; N: 17,82; O: 20,59%
 $C_7H_{12}N_2O_2$ requerido: C: 53,83; H: 7,74; N: 17,94; O: 20,49%

EJEMPLO 10

25 2-(N-metilacetamido)-4-metiloxazol

30 1,02 g (0,0140 moles) de N-metilacetamida en 10 ml de HMPA se agitan a 50°C bajo nitrógeno durante la adición en porciones de 1,12 g (0,0140 moles) de dispersión de hidruro potásico/aceite al 50 %. Después de la adición, la mezcla se calienta a 100°C y se añaden 3,0 g (0,0139 moles) de

1 2-n-hexilsulfinil-4-metiloxazol en 10 ml de HMPA y la mez-
cla se agita durante 5 horas a 100°C. A continuación la mez-
cla se hidroliza con agua, se elimina a vacío el disolvente
5 y el producto se aísla mediante cromatografía en columna
sobre sílice utilizando éter. La recristalización a partir
de éter dietílico/hexano a -20°C produce el producto del
epígrafe en forma de agujas incoloras, p.f. 27-29°C.

EJEMPLO 11

2-(N-butilfenilacetamido)-4-metiloxazol

10 1,80 g (0,0094 moles) de N-butilfenilacetamida en 10
ml de N-metilpirrolidona se agitan a 80°C bajo nitrógeno
durante la adición en porciones de 0,75 g (0,0094 moles) de
una dispersión de hidruro sódico/aceite al 50 %. Después de
la adición la mezcla se calienta a 100°C y se añaden 2,0 g
15 (0,0094 moles) de 2-ciclohexilsulfinil-4-metiloxazol en 10
ml de N-metilpirrolidona seca. La mezcla se agita durante
5 horas a 100°C y a continuación se hidroliza con agua. El
disolvente se elimina a vacío y el producto se aísla median-
te cromatografía en columna sobre sílice utilizando éter.
20 La destilación produce el producto del epígrafe en forma de
un aceite incoloro. p.e. 126-130°C/0,2 mm.

Análisis: Encontrado: C: 70,62; H: 7,60; N: 10,05; O: 11,62%
C₁₆H₂₀N₂O₂ requerido: C: 70,56; H: 7,40; N: 10,29; O: 11,75%

EJEMPLO 12

2-(N-s-butyl-isobutiramido)-4-metiloxazol

25 2,30 g (0,016 moles) de N-s-butyl-isobutiramida y 1,87
g (0,016 moles) de tetrametiletildiamina se agitan a 40°C
en 20 ml de sulfolano bajo nitrógeno durante la adición de
1,29 g (0,016 moles) de dispersión de hidruro potásico/acei-
te al 50 %. Después de la adición, la mezcla se calienta a
30

1 70°C y se añaden 3,0 g (0,016 moles) de 2-n-butilsulfinil-
4-metiloxazol en 20 ml de sulfolano. La mezcla se agita du-
rante 6 horas a 70°C y a continuación se hidroliza con agua.
La extracción del disolvente a vacío y la cromatografía en
5 columna sobre sílice utilizando éter dietílico produce el
compuesto del epígrafe, que es un aceite incoloro después
de la destilación a vacío, p.e. 82°C/0,8 mm.
Análisis: encontrado: C: 64,04; H: 9,12; N: 12,54; O:14,34%.
C₁₂H₂₀N₂O₂ requerido: C: 64,26; H: 8,99; N: 12,49; O:14,27%

10

EJEMPLO 13

2-(N-s-butyl-butiramido)-4-metiloxazol

15

0,99 g (0,0069 moles) de N-s-butyl-butiramida en 10
ml de dioxano seco se enfrían a 10°C bajo nitrógeno durante
la adición gota a gota de 4,8 ml (0,0069 moles) de una di-
solución 1,445 M de n-butillitio. La mezcla se agita duran-
te 15 minutos a 10°C y a continuación se añade 1,0 g (0,0068
moles) de 4-metil-2-metilsulfiniloxazol en 10 ml de dioxano
seco y se deja que la mezcla se caliente a la temperatura
ambiente. Se agita ésta durante 3 horas y a continuación
20 se hidroliza con agua. El disolvente se elimina a vacío y
el extracto etéreo del residuo se cromatografía sobre síli-
ce utilizando éter. El compuesto resultante (el producto
del epígrafe) se destila a vacío en forma de un aceite inco-
loro; 0,95 g, p.e. 75-76°C/0,5 mm.

20

25

Análisis: Encontrado: C: 64,02; H: 9,21; N: 12,25; O:14,31%.
C₁₂H₂₀N₂O₂ requerido: C: 64,26; H: 8,99; N: 12,49; O:14,27%

EJEMPLO 14

2-(N-n-butyl-2-metilpropanamido)-4-metiloxazol

30

0,99 g (0,0069 moles) de n-butyl-isobutiramida en 10
ml de THF seco se enfrían a -20°C bajo nitrógeno durante la

- 1 adición gota a gota de 4,8 ml (0,0069 moles) de una disolu-
ción 1,445 N de n-butil litio. La mezcla se agita durante
20 minutos a -20°C y a continuación se añade rápidamente
5 1,0 g (0,0068 moles) de 4-metil-2-metilsulfiniloxazol en
10 ml de THF seco y la mezcla se deja calentar a 0°C. Esta-
se agita a esta temperatura durante 1½ horas y a continua-
ción se deja calentar a la temperatura ambiente y se agita
durante otra ½ hora. La mezcla se hidroliza con agua y el
disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se ex-
trae con éter dietílico y el extracto se evapora. El aceite
resultante se cromatografía sobre sílice utilizando éter/
hexano. El compuesto se destila a vacío para obtener el
compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro; 1,21
g, (78 %), p.e. (baño de aire) 70°C a 0,01 mm.
- 15 Análisis: encontrado: C: 64,22; H: 8,76; N: 12,23; O: 14,30%
 $C_{12}H_{20}N_2O_2$ requerido: C: 64,26; H: 8,99; N: 12,49; O: 14,27%

EJEMPLOS 15 a 131

De modo similar se obtienen:

- 2-(N-butil-pentanamido)-4-metiloxazol, p.e. 88-91°C/0,2 mm.
- 20 2-(N-butil-hexanamido)-4-metiloxazol, p.e. 102°C/0,3 mm.
- 2-(N-butil-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 127°C/2,5 mm
- 2-(N-butil-ciclopropanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.e.
97-100°C/0,5 mm
- 2-(N-butil-ciclohexanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.f.
46,5-48,5°C
- 25 2-(N-butil-cicloheptanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.e.
138-141°C/1 mm
- 2-(N-butil-3-fenilpropionamido)-4-metiloxazol, p.e.
137-138°C/0,2 mm
- 2-(N-butil-2-clorobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 130-131°C/
0,2 mm
- 30 2-(N-butil-3-clorobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 145-147°C/
0,4 mm

1	2-(N-butyl-2-metoxibenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 158-160°C/0,8 mm
	2-(N-butyl-4-metoxibenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 162-163°C/1,0 mm
	2-(N-butyl-4-toluamido)-4-metiloxazol, p.e. 139-140°C/0,7 mm
5	2-(N-butyl-3-trifluometilbenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 114-115°C/0,3 mm
	2-(N-butyl-4-nitrobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 178-180°C/ 1,0 mm
	2-(N-metil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 49-50°C/0,35 mm
	2-(N- etil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 63-64°C/0,1 mm
10	2-(N-isopropil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 75°C/3 mm
	2-(N-isopropil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 65°C/0,5 mm
	2-(N-isopropil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 69°C/0,35mm
	2-(N-isopropil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 60-62°C/ 0,4 mm
15	2-(N-s-butyl-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 64°C/0,6 mm
	2-(N-s-butyl-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 82°C/0,8 mm
	2-(N-hexil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 90-92°C/0,08 mm
	2-(N-hexil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 106-109°C/1mm
	2-(N-bencil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 119-120°C/0,3 mm
20	2-(N-bencil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 132-133°C/ 0,3 mm
	2-(N-bencil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 128°C/0,15 mm
	2-(N-propil-pentanamido)-4-metiloxazol, p.e. 83-84°C/0,2 mm
	2-[N-(2-metoxietil)-acetamido]-4-metiloxazol, p.e. 84°C/0,6mm
25	2-[N-(2-metoxietil)-propionamido]-4-metiloxazol, p.e. 88°C/ 0,4 mm
	2-[N-(2-metoxietil)-butiramido]-4-metiloxazol, p.e. 96°C/0,4mm
	2-[N-(2-metoxietil)-2-etilbutiramido]-4-metiloxazol, p.e. 98°C/0,4 mm
	2-[N-(2-metoxietil)-isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e. 84-85°C/0,05 mm
30	2-(N-alil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 67°C/0,8 mm

- 1 2-(N-alil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 75°C/0,8 mm
2-(N-alil-benzamido)-4-metiloxazol, p.e. 119°C/0,7 mm
2-(N-alil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 76°C/0,6 mm
2-(N-alil-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 83°C/0,65 mm
- 5 2-(N-etil-propionamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 68-69°C/0,3mm
2-(N-etil-butiramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 68-70°C/0,25mm
2-(N-etil-isobutiramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 63-65°C/
0,25 mm
2-(N-butil-acetamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 89-91°C/1,0mm
- 10 2-(N-butil-propionamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 86-88°C/
0,4 mm
2-(N-butil-isobutiramido)-4-ciclohexiloxazol, p.e. 165°C/
0,4 mm[‡]
2-(N-butil-isobutiramido)-4-butiloxazol, p.e. 140°C/0,5 mm[‡]
2-(N-butil-acetamido)-5-acetoximetiloxazol, p.e. 170°C/
0,5 mm[‡]
- 15 5-isobutiroximetil-2-(N-butil-isobutiramido)-oxazol, p.e.
180°C/0,5 mm[‡]
5-ciclohexil-2-(N-butil-isobutiramido)-oxazol, p.e. 170°C/
0,5 mm
2-(N-ciclopentil-valeramido)-4-metiloxazol, p.e. 102-104°C/
0,2 mm
- 20 2-(N,2'-metoxietilciclopentanocarboxamido)-4-metiloxazol,
p.e. 117°C/1,0 mm
2-(N,2'-fenetil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 126°C/
0,6 mm
2-(N,2'-fenetil-acetamido)-4-metiloxazol, p.e. 122°C/0,5 mm
2-(N-alil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 68°C/0,5 mm
- 25 2-(N,β-fenetil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 133°C/0,7 mm
2-(N,β-fenetil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 128°C/
0,65 mm
4-isobutiroximetil-2-(N-butil-isobutiramido)-oxazol, p.e.
180°C/0,5 mm[‡]
2-(N-butil-benzamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 125-128°C/
0,5 mm
- 30 2-(N-butil-valeramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 102-105°C/
0,5 mm

- 1 2-(N-butyl-ciclobutanocarboxamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e.
105-107°C/0,5 mm
- 2-(N-butyl-butiramido)-4,5-dimetiloxazol, p.e. 95-98°C/
0,5 mm
- 2-(N-butyl-3-nitrobenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 152-155°C/
0,2 mm
- 5 2-[N-(2-metilbutil)-butiramido]-4-metiloxazol, p.e. 87°C/
0,5 mm
- 2-[N-(2-metilbutil)-propionamido]-4-metiloxazol, p.e.
82-83°C/0,5 mm
- 2-[N-(2-metilbutil)-isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e.
83°C/0,5 mm
- 10 2-(N-pentil-benzamido)-4-metiloxazol, p.e. 130°C/0,7 mm
- 2-(N-ciclohexil-propionamido)-4-metiloxazol, p.e. 101°C/
0,5 mm
- 2-(N-etil-hexanamido)-4-metiloxazol, p.e. 94-96°C/0,7 mm
- 2-(N-butyl-ciclohexanocarboxamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e.
122-126°C/0,5 mm
- 15 2-(N-butyl-ciclopentanocarboxamido)-4,5-dimetiloxazol, p.e.
112-116°C/0,5 mm
- 2-(N-ciclohexil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 118°C/0,7mm
- 2-(N-butyl-3,4-diclorobenzamido)-4-metiloxazol, p.e.
162-165°C/1,0 mm
- 2-(N-pentil-butiramido)-4-metiloxazol, p.e. 98°C/0,8 mm
- 20 2-(N-bencil-benzamido)-4-metiloxazol, p.f. 62°C
- 2-(N-bencil-valeramido)-4-metiloxazol, p.e. 134°C/0,7 mm
- 4,5-dimetil-2-(N-metil-acetamido)-oxazol, p.f. 40-42°C
- 2-(N-butyl-1-adamantanocarboxamido)-4-metiloxazol, p.e.
160°C/0,3 mm
- 25 2-(N-etil-2-etilbutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 71-2°C/0,3mm
- 2-(N-butyl-4-fluorbenzamido)-4-metiloxazol, p.e. 120-2°C/
0,3 mm
- 4-metil-2-(N-propil-hexanamido)-oxazol, p.e. 96-8°C/0,4 mm
- 4-metil-2-[N-(1-etilpropil)-butanamido]-oxazol, p.e.
58-60°C/0,5 mm
- 30 4-metil-2-[N-(1-etilpropil)-pentamido]-oxazol, p.e. 91°C/
0,5 mm

- 1 2-(N-pentil-propanamido)-4-metiloxazol, p.e. 68°C/0,05 mm
2-(N-pentil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 86-7°C/0,4 mm
2-(N-butyl-isobutiramido)-4-etiloxazol, p.e. 140°C/0,5 mm*
2-(N-isopropil-pentanamido)-4-metiloxazol, p.e. 77°C/0,3 mm
- 5 2-(N-butyl-dicloroacetamido)-4-metiloxazol, p.e. 112-4°C/
0,8 mm
2-(N-p-clorobencil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e.
136°C/0,7 mm
2-(N-hexil-propanamido)-4-metiloxazol, p.e. 106-8°C/1,0 mm
2-(N-butyl-cloroacetamido)-4-metiloxazol, p.e. 96-8°C/1,0 mm
- 10 2-(N-butyl-isobutiramido)-4-metil-5-hidroxi-oxazol ±
(-) 2-(N-but-2-il-butanamido)-4-metiloxazol, p.e. 86-9°C/
1,2 mm
(+) 2-(N-but-2-il-butanamido)-4-metiloxazol, p.e. 85-8°C/
1,5 mm
2-(N-butyl-N-isobutiramido)-4-hidroxi-metiloxazol, p.e.
185°C/0,3 mm*
- 15 2-(N-ciclohexil-isobutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 108°C/
0,8 mm
2-(N-bencil-hexanamido)-4-metiloxazol, p.e. 144°C/0,6 mm
2-(N-butyl-4-clorobutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 124-8°C/
1,2 mm
- 20 2-(N-butyl-isobutiramido)-4-p-clorofeniloxazol, p.e. 200°C/
0,5 mm*
2-(N-butyl-isobutiramido)-5-metiloxazol, p.e. 100°C/0,1 mm*
1-(4-metil-oxazol-2-il)-2-oxo-hexahidro-1H-azepina, p.e.
130°C/0,1 mm*
2-(N-ciclopentil-isobutiramido)-4-metiloxazol, p.f. 73°C
- 25 D(-) 2-(N-butyl-2-metilbutanamido)-4-metiloxazol, p.e.
88-92°C/0,6 mm
L(+) 2-(N-butyl-2-metilbutanamido)-4-metiloxazol, p.e.
88-91°C/0,6 mm
2-(N-butyl-2-metilbutanamido)-4-metiloxazol, p.e. 82-5°C/
0,2 mm
- 30 2-N-(butylisobutiramido)-5-feniloxazol, p.e. 190°C/0,2 mm*
2-(N-cinnamil isobutiramido)-4-metiloxazol, p.e. 152-156°C/
1,0 mm

- 1 2-[N-(4-metilbencil)-isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e.
120-4°C/0,3 mm
- 2-[N-(3-metilbencil)-isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e.
118-122°C/0,3 mm
- 2-(N-butil-heptamido)-4-metiloxazol, p.e. 106-8°C/0,05mm
- 5 2-(N-butil-ciclopentilacetamido)-4-metiloxazol, p.e.
124-6°C/0,8 mm
- 2-(N-ciclohexilmetil-isobutanamido)-4-metiloxazol, p.e.
122-4°C/0,8 mm
- 2-[N-(4-metoxibencil)-isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e.
145-8°C/0,4 mm
- 10 2-(N-butil-cinnamamido)-4-metiloxazol, p.e. 200°C/0,2 mm
- 2-[N-(3-carboxipropil)-octanamido]-4-metiloxazol, p.e.
200°C/0,2 mm
- 2-[N-(3-cloropropil)-pentanamido]-4-metiloxazol, p.e.
118-122°C/0,7 mm
- 2-[N-(3-cloropropil)-isobutiramido]-4-metiloxazol, p.e.
99-102°C/0,5 mm
- 15 2-(N-butil-but-2-enamido)-4-metiloxazol, p.e. 150°C/0,02 mm
- 2-(N-butil-isobutiramido)-5-etiloxazol, p.e. 70-72°C/0,2 mm
- 2-(N-butil-trifluoacetamido)-4-metiloxazol, p.e. 67-9°C/0,8mm

± Temperatura registrada en un baño de agua.

- 20 ± El punto de ebullición no se determinó pero los datos de espectrometría de masas están de acuerdo con la estructura.

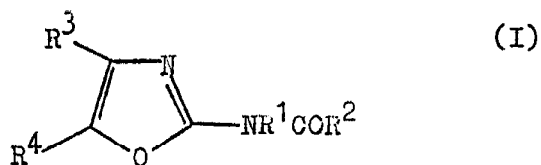
El microanálisis (C,H,N) para cada uno de los compuestos reseñados en los Ejemplos 15 a 131 es igual al resultado teórico esperado (dentro de los límites de error experimental). Además, los espectros I.R., U.V. y de RMN son conformes con las estructuras asignadas.

- 25 Todas las presiones están medidas en mm de mercurio.
- En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

- 30 1. Un método de obtención de un oxazol de fórmula (I):

1



5

10

15

en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₆, alcoxialquilo C₂₋₆, carboxialquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-fenilo opcionalmente sustituido o alqueno C₂₋₆-fenilo opcionalmente sustituido; y R² es alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₆-fenilo opcionalmente sustituido o alqueno C₂₋₆-fenilo opcionalmente sustituido; o R¹ y R² juntos forman un anillo de lactama que tiene 5 a 7 átomos en el anillo; y en la que R³ y R⁴ se eligen independientemente de hidrógeno, formilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, aciloxialquilo C₃₋₆ o un radical fenilo opcionalmente sustituido;

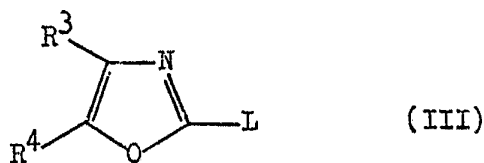
método que consta de la reacción de una sal de fórmula (II):



20

en la que M es un metal del grupo IA o IIA y en la que R¹ y R² son según se definió anteriormente, con un derivado del 2-oxazolilo de fórmula (III):

25



en la que L es un radical lábil y R³ y R⁴ son como se definió anteriormente.

30

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es un átomo de cloro, bromo o yodo o es un radical

1 de fórmula -SOR o SO₂R en las que R es alquilo C₁₋₈, ciclo-
alquilo C₃₋₈, bencilo o fenilo.

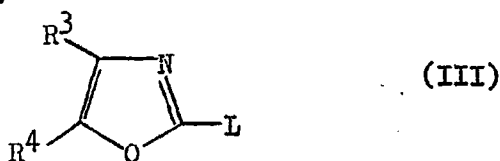
3. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o
2, en el que la reacción se lleva a cabo bajo condiciones
5 anhidras.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en
el que R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alcoxialquilo
C₂₋₄, carboxialquilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ con un átomo de ha-
lógeno, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilmetilo C₃₋₈, bencilo
10 opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₃, fene-
tilo o cinnamilo; y R² es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ susti-
tuido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno, alqueno C₂₋₄, ci-
cloalquilo C₃₋₁₀, fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2
radicales elegidos de halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃,
15 nitro y trifluometilo, alquil C₁₋₂-fenilo o alqueno C₂-fe-
nilo; o R¹ y R² juntos forman un anillo de lactama que tie-
ne de 5 a 7 átomos en el anillo; y en el que R³ y R⁴ se eli-
gen independientemente de hidrógeno, hidróxi, hidroxialqui-
lo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, aciloxialquilo
20 C₃₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de ha-
lógeno;

método que consta de la reacción en condiciones anhidras de
una sal de fórmula (II):



25 en la que M es un metal del grupo IA y en la que R¹ y R² son
como se definió nateriormente, con un derivado del 2-oxazo-
lilo de fórmula (III):



30

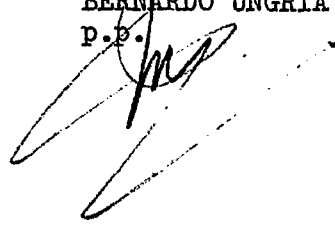
1 en la que R^3 y R^4 son según se definió anteriormente y en
la que L es cloro, bromo o yodo o es un radical de fórmula
-SOR o $-SO_2R$, en las que R es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo
5 C_{3-8} , bencilo o fenilo.

5 5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 4, en el que R^1 es n-butilo, R^2 es i-propilo
 R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno.

10 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN ME-
TODO DE OBTENCION DE UN OXAZOL.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veinticinco pá-
ginas mecanografiadas.

15 Madrid, 4 de Junio de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.B.



20

25

30