



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(23) FECHA DE PRESENTACION	481633	
	18-6-78	

PATENTE DE INVENCION

Fl. 16-2-80

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA:	(33) PAIS:
(31) NUMERO		
78-18500	19-6-78	Francia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D 277 / AGIK 31 46 / 425	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 4-FENIL-2-TIAZOLIL-OXALATO"

(71) SOLICITANTE (S)

PIERRE FABRE S.A. JPD/RH(110)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

125, rue de la Faisanderie, Paris 16ème, Francia

(72) INVENTOR (ES)

Henri Cousse y Gilbert Mouzin

(73) TITULAR (ES)

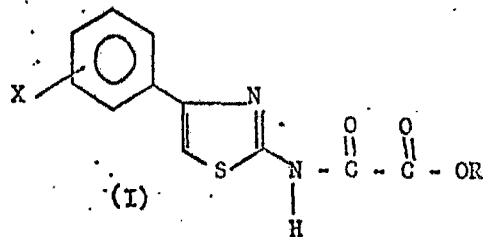
(74) REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.998)

MCG.

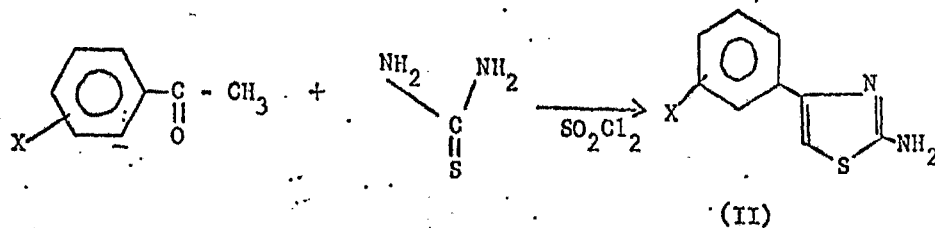
POOR
QUALITY

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de 4-fenil-2-tiazolil-oxamatos que responden a la fórmula general (I):

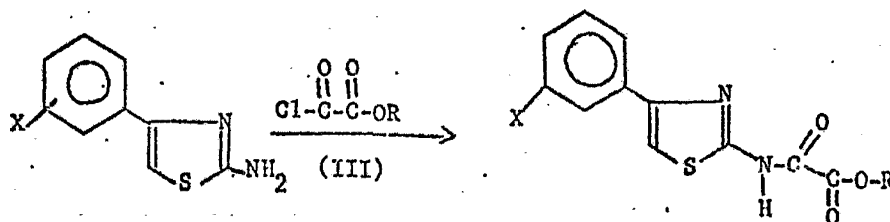


10 en la que: X que se encuentra en posición 2, 3 ó 4 representa un hidrógeno, un halógeno, un alcoholo inferior o un alcoxi; R representa un alcoholo inferior o un bencilo.

15 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I está caracterizado porque se condensa un 4-fenil-2-amino-tiazol de fórmula general (I), preparado según R.M.DODSON - Am. Soc. 68, 871 (1946) y 67, 2242 (1945),



25 con un cloruro de fórmula general (III), según el esquema de reacción siguiente:



1 donde X y R tienen los significados anteriormente dados.

La presente invención se refiere igualmente a la aplicación de los compuestos de fórmula general I obtenidos según el procedimiento, como medicamentos dotados de propiedades inhibidoras sobre la reacción anafiláctica cutánea pasiva, útiles en el tratamiento del asma.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla en su extensión.

Ejemplo 1: (4-Fenil-2-tiazolil)oxamato de etilo (F 1863)

10 a) 4-Fenil-2-amino-tiazol

Se mezclan cuidadosamente 360 g (3 moles) de acetofenona y 455 g (6 moles) de tiourea, y después se añaden en pequeñas fracciones 264 ml (3,3 moles) de cloruro de sulfuro.

15 La reacción es exotérmica y la adición del cloruro de sulfuro dura 2 horas.

El medio de reacción se licúa y después se coagula en una masa; se lleva entonces a 105°C durante 3 horas. Se deja que llegue a la temperatura ambiente, se lava con acetona y después se filtra.

Los cristales obtenidos se recristalizan en 3 litros de agua hirviendo. Se recupera el clorhidrato de la amina que se trata con una solución de amoníaco de pH 12.

25 Se recuperan después de filtración y secado 412 g de producto (rendimiento 78%).

b) (4-Fenil-2-tiazolil)oxamato de etilo (F 1863)

Una suspensión de 168 g (2 moles) de bicarbonato de sodio en una solución de 352 g (2 moles) de 4-fenil-2-amino-tiazol y 2,5 litros de acetona, se agita a temperatura ambiente.

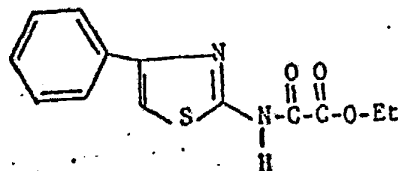
30

07069

1 Se añaden gota a gota 272 g (2 moles) de cloroglicolato de etilo y se mantiene la agitación durante la noche.

Después de filtración, se evapora la fase acetónica hasta sequedad y el residuo amarillo se recristaliza en una mezcla de dioxano-alcohol.

5 Se recuperan 450 g de producto (rendimiento 75%) de fórmula:



Fórmula empírica: $C_{13}H_{12}N_2O_3S$

Peso molecular: 276,31

15 Cristales amarillos

Punto de fusión: 158°C

Cromatografía en capa delgada:

-soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

-disolvente: ácido acético-dioxano-tolueno 2/8/90

20 -revelado: UV y yodo

-Rf: 0,60

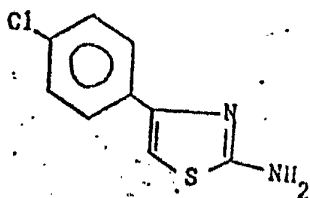
Solubilidades: Insoluble en agua y en etanol. Soluble al 20% en dimetil-acetamida y al 25% en metil-pirrolidona.

25 Ejemplo 2: (4-p-Clórofenil-2-tiazolil)oxamato de etilo (F 1864)

a) 4-Para-clorofenil-2-amino-tiazol

De un modo análogo al descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando la paracloro-acetofenona, se obtiene el producto de fórmula:

1



5

-Fórmula empírica: $C_9H_7ClN_2S$

Peso molecular: 210,67

Cristales: Amarillos

Punto de fusión: 167°C

10

/Cromatografía en capa delgada:

-soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

-disolvente: ácido acético-dioxano-tolueno 2/8/90

-revelado: UV y yodo

-Rf: 0,3

15

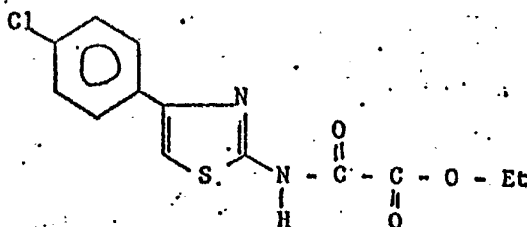
Solubilidades: Insoluble en agua. Soluble al 15%
en etanol

b) (4-p-Clorofenil-2-tiazolil)oxamato de etilo
(F 1864)

20

En una solución helada que contiene 109,5 g de 2-amino-4-paraclorofenil-tiazol en 2750 cm³ de tetrahidrofurano anhidro y 157 cm³ de trietilamina, se añaden gota a gota agitando fuertemente 73 cm³ de clorglioxilato de etilo en 50 cm³ de tetrahidrofurano y se mantiene 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad la fase orgánica y se lava con agua. Se recuperan con un rendimiento del 95% 153,5 g de producto de fórmula:

25



30
07069

F 1864

Fórmula empírica: $C_{13}H_{11}ClN_2O_3S$

Peso molecular: 310,76

Cristales: amarillos

Punto de fusión: 252°C

Cromatografía en capa delgada:

-soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

-disolvente: cloroformo-metanol 95/5

-revelado: UV y yodo

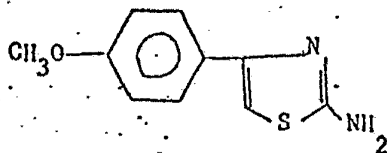
-Rf: 0,85

Solubilidades: Insoluble en agua y en etanol. Soluble en
DMSO al 1% y al 4% en metil-pirrolidona.

Ejemplo 3: (4-Parametoxi-fenil-2-tiazolil)oxamato de etilo
(F 1865)

a) 4-Parametoxifenil-2-amino-tiazol

De un modo análogo al descrito en el ejemplo 1, pero utilizando la parametoxi-acetofenona, se obtiene el producto de fórmula:

Fórmula empírica: $C_{10}H_{10}N_2OS$

Peso molecular: 206,27

Cristales: Amarillos

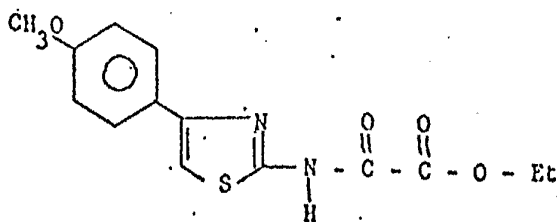
Punto de fusión: 209°C

b) (4-Parametoxifenil-2-tiazolil)oxamato de etilo
(F 1865).

De un modo análogo al descrito en el ejemplo 2, pe-

1 ro utilizando el 4-parametoxifenil-2-amino-tiazol, se ob-
 tiene con un rendimiento del 85, el producto de fórmula:

5



Fórmula empírica: $C_{14}H_{14}N_2O_4S$

10

Peso molecular: 306,34

Cristales: color "beige"

Punto de fusión: 168°C

Cromatografía en capa delgada:

-soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

15

-disolvente: tolueno-dioxano-ácido acético

-revelado: UV y yodo

-Rf: 0,67

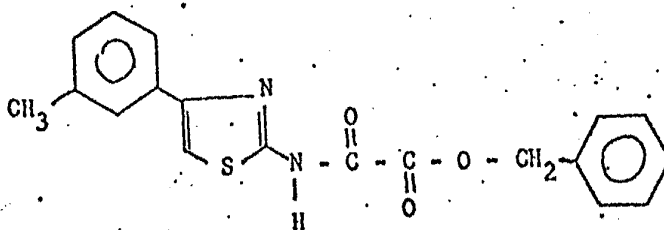
Solubilidades: Insoluble en agua y en etanol. So-
 luble en dimetilsulfóxido al 50% y
 en metil-pirrolidona al 50%.

20

Ejemplo 4: (4-Meta-metilfenil-2-tiazolil)oxamato de bencilo

De un modo análogo al descrito anteriormente pero
 utilizando la meta-metil-acetofenona y el clorglioxilato
 de bencilo, se obtiene el producto de fórmula:

25



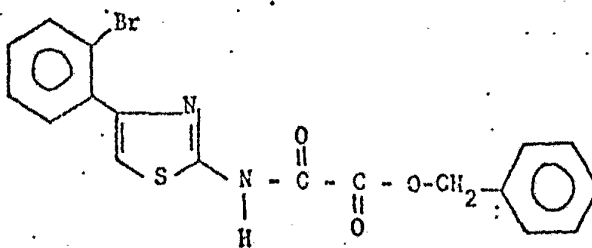
30
 07069

1

Ejemplo 5: (4-Orto-bromofenil-2-tiazolil)oxamato de bencilo

De un modo análogo al descrito en los ejemplos anteriores, pero utilizando la orto-bromo-acetofenona y el cloroglicoxilato de bencilo se obtiene el producto de fórmula:

5



10

15

20

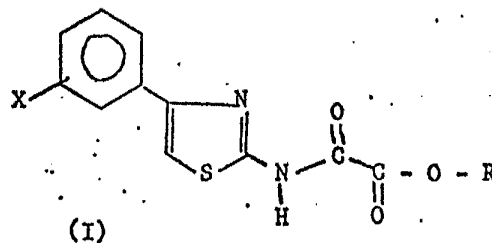
25

30

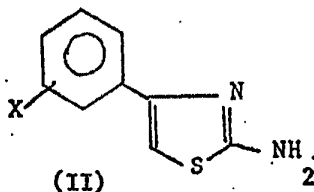
REIVINDICACIONES

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 de preparación de derivados de 4-fenil-2-tiazolil-oxanato que responden a la fórmula general (I):

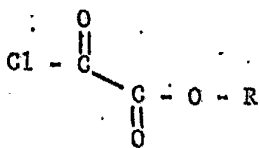


en la que: X que se encuentra en posición 2, 3 ó 4, representa un hidrógeno, un halógeno, un alcoholo inferior o un alcoxi; y R representa un alcoholo inferior o un bencilo; caracterizado porque se condensa un 4-fenil-2-amino-tiazol de fórmula (II):



con un cloruro de fórmula general III:

1



5

donde X y R tienen el significado anteriormente indicado.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el tiazol de fórmula II es el 4-fenil-2-amino-tiazol.

10

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el tiazol de fórmula II es el 4-para-clorofenil-2-amino-tiazol.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el tiazol de fórmula II es el 4-parametoxifenil-2-amino-tiazol.

15

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el tiazol de fórmula II es el 4-metametilfenil-2-amino-tiazol.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el tiazol de fórmula II es el 4-ortobromofenil-2-amino-tiazol.

20

7ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque el cloruro de fórmula III es el cloroglicoxilato de etilo.

25

8ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque el cloruro de fórmula III es el cloroglicoxilato de bencilo.

9ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de 4-fenil-2-tiazolil-oxamato.

30

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


1

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

Madrid, 18 JUN 1979

F.A.

5

Fernando de Elizuru
Por Pedro 

10

15

20

25

30
07069
VAL