

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

204967

13 AGO.



204967

13 AGO. 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de LEPPIT, S.p.A., entidad italiana, estable-
cida en 32 - 34, Vía Carlo Tenca, Milan, Italia, por:

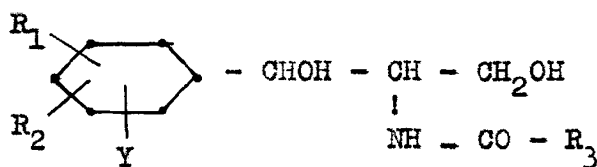
" UN METODO PARA LA PREPARACION DE
N-ACILAMINODIOLES ".

El presente invento se refiere a un método
para la preparación de N-acilaminodíoles que tienen acti-
vidad antibiótica y de compuestos intermedios de valor
para la síntesis de los mismos, que corresponden a la
fórmula:



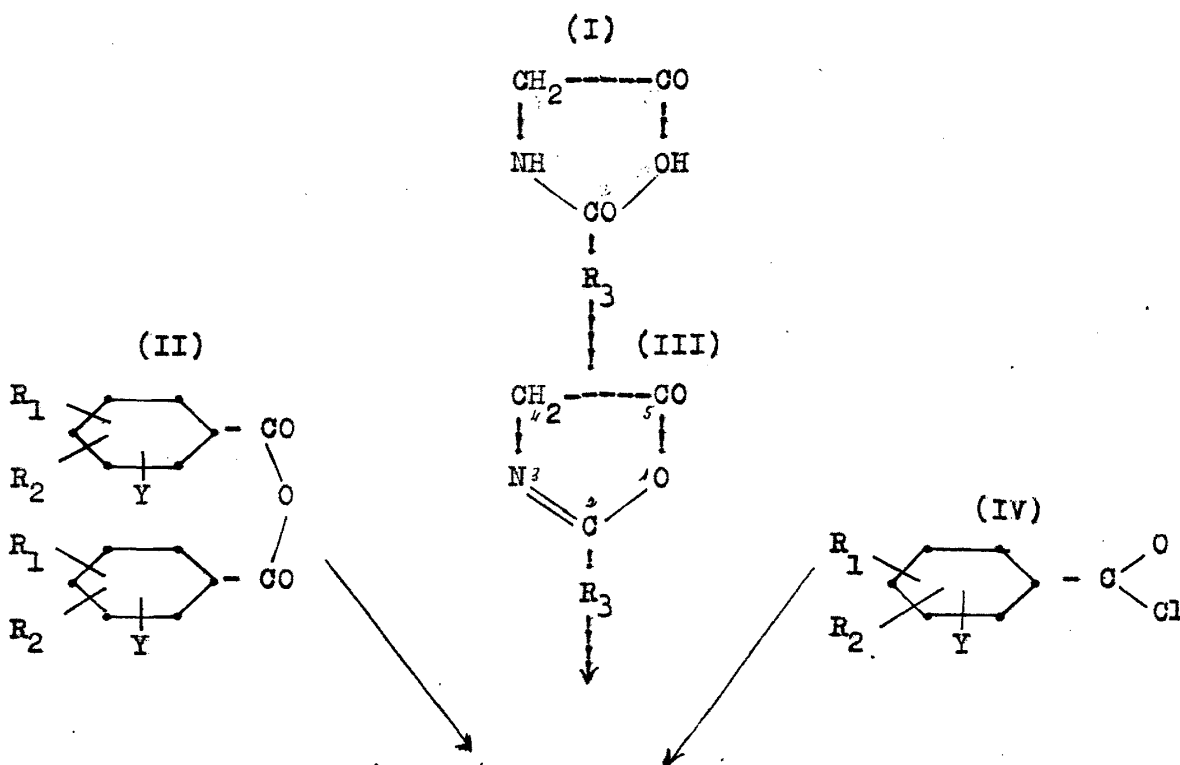
1952

204967



en la que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, Y representa hidrógeno o es un nitro-grupo, y R_3 es un radical fenílico, o un radical alquílico inferior o un radical alquílico inferior halógeno-sustituido.

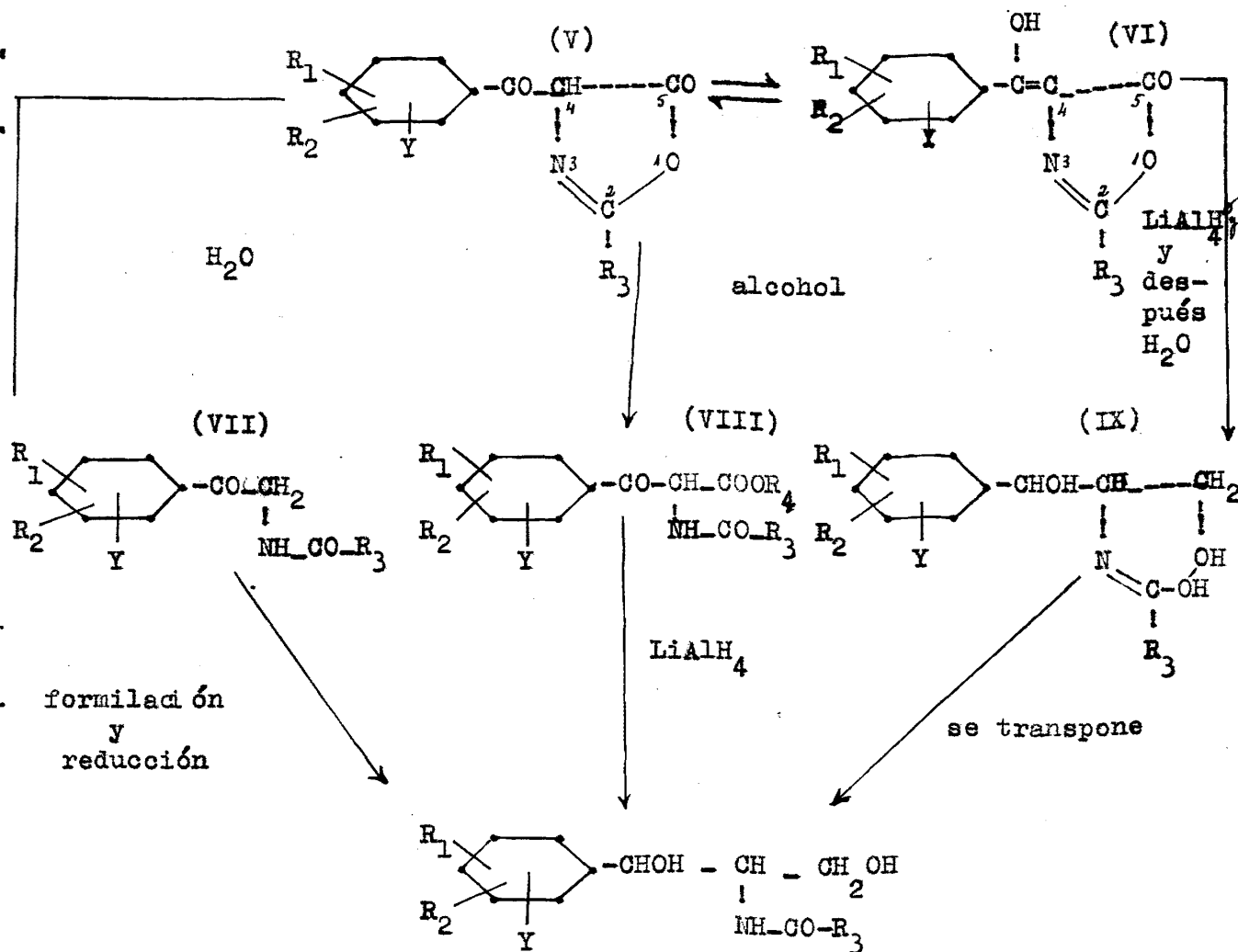
El mecanismo del método de la presente invención puede representarse esquemáticamente como sigue:





70. 1952

204967



N-acilamino-diol

El anh3drido benzoico sustituido o no (II) reacciona f3cilmente por calentamiento con una glicina N-acilada (I), pero no observando precauciones especiales, no se forma el compuesto deseado, porque el 2-fenil (o alquil)-oxazol-5-ona (III) que se forma por anhidrificaci3n



1952

204967

interna de la N-acil-glicina con anhídrido benzoico sustituido o no como agente anhidrificante, se destruye rápidamente por calentamiento ulterior con los reactivos o por un pequeño exceso de un ácido débil.

5 Se ha hallado que la reacción deseada, es decir la anhidrificación interna de la N-acil-glicina y la subsiguiente condensación de tipo Claisen entre el hidrógeno activo en posición 4 del 2-fenil- (o alquil)-oxazol-5-ona y el anhídrido benzoico sustituido o no, o el cloruro de benzoilo sustituido o no (IV), pueden efectuarse
10 sin ninguna destrucción sustancial, también en condiciones suaves, si se emplea una base orgánica como catalizador o si se halla presente un acetato alcalino o una sal alcalina de la N-acil-glicina, o preferentemente, haciendo reaccionar una sal alcalina de la N-acil-glicina con el anhídrido
15 benzoico sustituido o no en presencia de una base orgánica. No todas las bases orgánicas tienen el efecto de catalizadoras. Se obtiene un mejor rendimiento y un producto intermedio más puro, si la reacción se hace en presencia de
20 piridina o beta-picolina.

 El derivado oxazol-5-ona (V, VI) se obtiene agitando durante algunas horas una suspensión de una sal alcalina de la N-acil-glicina con la cantidad calculada o preferiblemente con un exceso de un anhídrido benzoico sustituido o no en presencia de piridina, preferentemente a
25 una temperatura entre 30 y 60° C. La reacción procede más deprisa a temperatura elevada, pero la destrucción del producto y las reducciones secundarias son entonces más evidentes.



204967

Se puede pasar al citado compuesto intermedio (V, VI) partiendo también de una 2-fenil (o alquil)-oxazol-5-ona (III), obtenible mediante procesos ya conocidos, haciendo reaccionar este compuesto en presencia de piridina con un anhídrido benzoico sustituido o no con un cloruro de benzoilo (IV) sustituido o no. Después de efectuarse la reacción se aísla el compuesto intermedio de la mezcla de reacción destruyendo el exceso del anhídrido benzoico sustituido o no, respectivamente el éster, mediante adición de agua y precipitando después el oxazol-5-ona-derivado (V, VI) con ácido. Estos compuestos se separan después del ácido benzoico sustituido o no y del éster, formados durante la operación, por su diferente solubilidad en un éter o en otros disolventes. Los citados compuestos se purifican por cromatografía o también por precipitación desde sus disoluciones alcalinas con un ácido.

Estos compuestos intermedios (V, VI), así obtenidos, son sustancias cristalinas, de color amarillento-rojo, casi insolubles en agua y ligroina, poco solubles en éter etílico y bastante solubles en alcohol etílico, dioxano, acetato de etilo y cloroformo.

De estos intermedios (V, VI) se pasa después fácilmente a los N-acil-amino-dioles (X) por tres vías diferentes:

Via a.) La rotura del anillo oxazol-5-anoico y la subsiguiente descarxilación del ácido formado, que conducen a un fenil-acilaminometil-cetona (VII), se efectúa fácilmente haciendo hervir el oxazol-5-ona-derivado (V, VI)



30. 1952

204967

racematos pueden escindirse después en los isómeros rotatorios dextrogiro y levogiro mediante operaciones ya conocidas. Los siguientes ejemplos ilustran más claramente el alcance de la presente invención:

E J E M P L O 1.

1-renil-2-benzoilamino-1,3-propanodiol.

10 Una suspensión de 35 g. de anhídrido benzoico y 10 g. de hipurato de sodio en 70 c.c. de piridina anhidra, se agita durante 10 horas a la temperatura de 35° -
-40° C. Durante esta operación, la suspensión se vuelve
rojo-oscura y viscosa. Se añaden 10 c.c. de alcohol etílico
15 y después se continúa la agitación durante otra media hora manteniendo la temperatura de 35° C. Después se agregan 500 g. de hielo en pedacitos y la disolución se acidifica al rojo - Congo con ácido clorhídrico (1:1) continuándose siempre la agitación. El precipitado que se separa
20 se extrae con acetato de etilo; se extraen después estos extractos con una disolución de hidrato de sodio al 10% hasta que un ensayo de los extractos alcalinos no de ya una precipitación por adición de un ácido. Los extractos alcalinos se reúnen, después se acidifican al rojo - Congo
25 y el precipitado amarillo así formado se filtra y se lava con pequeñas cantidades de agua y después se enjuga en un secador. El producto seco se trata entonces con una mezcla compuesta de partes iguales de éter etílico y éter de pe-

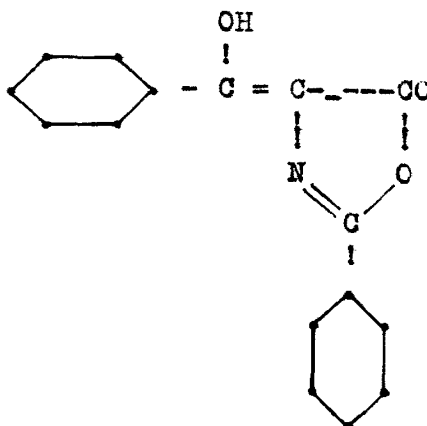


1952 3 AGO 1952

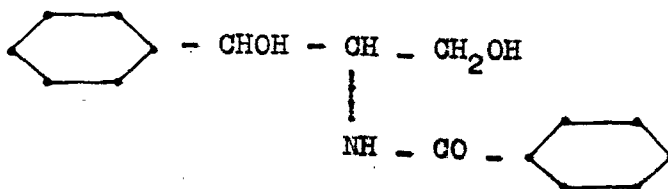
204967

tróleo. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de una disolución de hidrato de sodio, se añade un poco de carbono animal y después se filtra.

Acidificándolo el filtrado se obtiene un precipitado que se separa por filtración, se lava con una pequeña cantidad de agua y se enjuga en el secador. El producto así obtenido es el 2-fenil-4-(1-hidroxi-benzal) oxazol-5-ona, un intermedio que corresponde a la siguiente fórmula:



20 De este compuesto intermedio se pasa al deseado 1-fenil-2-benzoilamino-1,3-propanodiol de la fórmula:



por tres vías diferentes:



1952

204967

5 Vía a.) 28 g. de 2-fenil-4-(1-hidroxi-benzal) oxazol-5-ona se ponen a suspensión en 300 c.c. de agua y la suspensión se hacen hervir después a reflujo durante 2 - 4 horas para romper el anillo oxazol-5-onico y para descarboxilar el ácido formado. Después del enfriamiento se filtra el producto cristalizado, que es el 2-fenil-alfa-benzoilaminometil-aetona. Se seca y después se pasa al 1-fenil-benzoilamino-1,3-propanodiol por formilación conocida y reducción subsiguiente con método también conocido.

10 Vía b.) 28 g. de 2-fenil-4-(1-hidroxi-benzal) oxazol-5-ona y 120 c.c. de alcohol propílico se hierven a reflujo durante 3 horas causando así la rotura del anillo oxazol-5-onico y la formación del ester propílico del ácido alfa-benzoil-amino-beta-oxofenilpropionico; se
15 agrega después agua helada y un poco de bicarbonato de sodio. Después se filtra el éster y se seca en un secador.

Este éster propílico se reduce después según los métodos conocidos con la cantidad calculada de LiAlH_4 ; así se obtiene el deseado 1-fenil-2-benzoilamino-1,3-propa-
20 nodiol.

25 Vía c.) En una suspensión agitada de 5 g. de LiAlH_4 en 120 c.c. de éter etílico anhidro se hace gotear durante una hora una disolución de 8,2 g. de 2-fenil-4-(1-hidroxi-benzal-oxazol-5-ona en 60 c.c. de dioxano anhidro. La temperatura de la mezcla se lleva después a $35^\circ - 40^\circ \text{C}$. y se mantiene así durante 3 horas. Se enfría y se destruye lentamente el exceso del LiAlH_4 con un exceso de agua. Así se forma una suspensión que se neutraliza con



204987

ácido clorhídrico diluido; después se extrae repetidas veces con acetato de etilo. Los extractos se reúnen y después se secan. Evaporando el disolvente se obtiene el deseado 1-fenil-2-benzoilamino-1,3-propanodiol.

EJEMPLO 2.

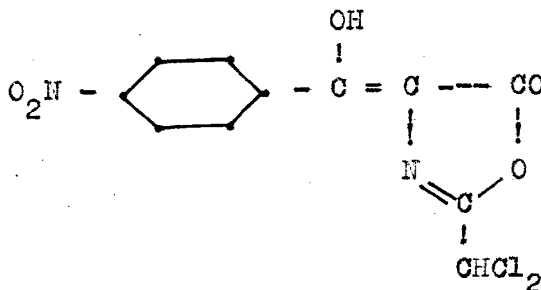
1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol.

10

Una disolución de 8,4 g. de diclorometil-oxazol-5-ona en 20 c.c. de beta-picolina se lleva a la temperatura de 0° C. Agitando vigorosamente y manteniendo la temperatura a 0° C., se añaden en pequeñas cantidades 9 g. de cloruro de p-nitrobenzoilo. La disolución obtenida se mantiene a 0° C. durante otras dos horas. Después se hecha en agua con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico; el precipitado así formado se filtra, se lava con agua destilada y después se seca. Es el compuesto intermedio, el 2-diclorometil-4-(1-hidroxi-p-nitrovenzal)-oxazol-5-ona (p.f. 135° 136° C.), que corresponde a la fórmula:

15

20



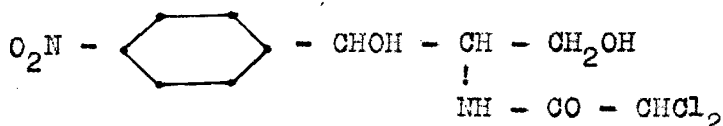
Para la transformación de este intermedio en 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol se prosigue por una de las tres siguientes vías:



AGO. 1952

204967

Vía a.) 30 g. de 2-diclorometil-4-(1-hidroxi-
-p-nitrobenzal) oxazol-5-ona del p.f. 135° - 136° C., se sus-
penden en una mezcla de 250 c.c. de agua y 100 c.c. de al-
cohol etílico al 96%. Después se hierve esta suspensión a
5 reflujo hasta que no se desarrolle más anhídrido carbónico.
Esto tiene lugar durante 1 - 2 horas. De la disolución
resultante precipita por enfriamiento, el 2-p-nitrofenil-
-dicloroacetaminoetil-cetona que se filtra, se lava y des-
pués se seca. El producto seco, por condensación con for-
10 maldehído en presencia de un catalizador alcalino, se trans-
forma en 2-p-nitrofenil-alfa-dicloroacetamino-beta-hidroxi-
etil-cetona, que, por reducción mediante métodos ya conoci-
dos, da el deseado 1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetamino-1,3-
-propanodiol de la fórmula



Vía b.) Se calientan 30 g. de 2-diclorome-
til-4-(1-hidroxi-p-nitrobenzal) oxazol-5-ona y 100 c.c. de
alcohol etílico durante 2 o 3 horas al baño maría. Después
de enfriarse se agregan 200 g. de hielo; así se obtiene una
25 completa precipitación del éster etílico del ácido alfa-di-
cloroacetamino-beta-oxo-p-nitrofenilproponico. Se extrae
este ester con éter etílico y se lava con una disolución de
bicarbonato de sodio. Después se prosigue el aislamiento y



952
204967

el secado, efectuándose la reducción mediante métodos conocidos con LiAlH_4 en disoluciones etérea o de dioxano. Así se obtiene el 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol.

5 Vía c.) Una disolución de 2,4 g. de LiAlH_4 en eter etílico se agrega gota a gota en una hora a una disolución vigorosamente agitada en 10 g. de 2-diclorometil-4-(1-hidroxi-p-nitrobenzal-oxazol-5-ona en 40 c.c. de éter etílico anhidro. Se agita durante 2 o 2,5 horas manteniendo la temperatura a la de ebullición. Después se enfría y se destruye lentamente el exceso de LiAlH_4 con un exceso de agua. Después se neutraliza la suspensión formada con ácido clorhídrico diluido y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se extrae con acetato de etilo; por evaporación del extracto se obtiene el deseado 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol.

10

15

E J E M P L O 3.

20 1-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-acetamino-1,3-propanodiol.

Una mezcla compuesta de 12 g. de N-acetilglicina, 46,5 g. de beta-picolina, 133 g. de anhídrido 3-bromo-4-metoxibenzoica y 8 g. de acetato de sodio, se agita durante unas 8 horas a la temperatura de $30^\circ - 40^\circ \text{C}$. Después se trata el producto de reacción con 15 c.c. de alcohol etílico; se continúa agitando durante otra media hora manteniendo la temperatura a 40°C . Después se añaden 550 g.

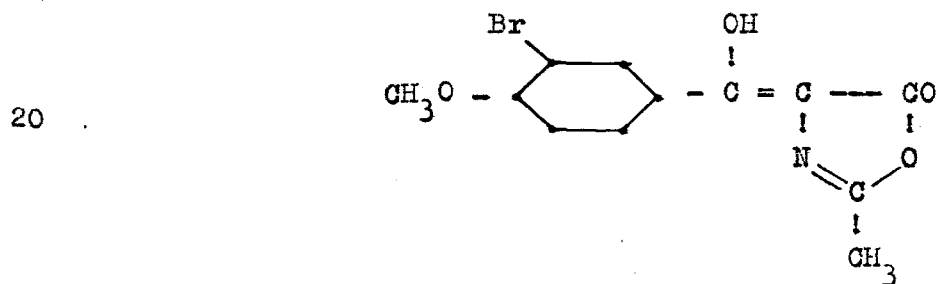
25



1952

204967

de hielo y se acidifica al rojo - Congo con ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado amarillo-parde así formado por acidificación, se lava con pequeñas cantidades de agua. Después se extrae el producto restante en el filtro con acetato de etilo y los extractos reunidos se someten a la extracción con una disolución de hidrato de sodio al 10% hasta que no se tenga más precipitación por adición de un ácido. Se acidifica al rojo-Congo el extracto alcalino con ácido clorhídrico (1:1), se filtra el precipitado, se lava y se enjuga en el secador. El producto seco se trata después con una mezcla a partes iguales de éter etílico y éter de petróleo. El residuo así obtenido se disuelve en la mínima cantidad de una disolución de hidrato de sodio, se añade un poco de carbono animal y se filtra. Por acidificación del filtrado, precipita el compuesto intermedio deseado de la fórmula



25 el 2-metil-4-[1-hidroxi-(3-bromo-4-metoxi)benzal] oxazol-5-ona se filtra, se lava con pequeñas cantidades de agua y después se seca. El deseado compuesto final, al 1-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-acetamino-1,3-propanodiol, se pasa por

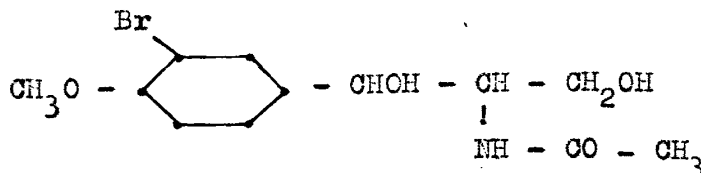


1952

204967

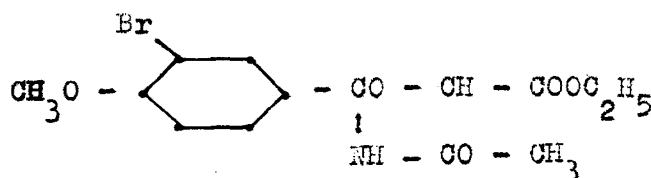
tres vías diferentes:

Vía a.) Se suspenden 5 g. de 2-metil-4-(1-hidroxi-(3-bromo-4-metoxi) benzal) oxazol-5-ona en una mezcla de 180 c.c. de agua y 20 c.c. de alcohol etílico. Se agita esta suspensión y se calienta hasta hervir. Se mantiene a esta temperatura a reflujo en unas tres horas. La rotura del anillo oxazol-5-ónico y la descarboxilación del ácido formado están terminadas entonces. Se enfría y se filtra el compuesto cristalizado así obtenido. Es el 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-acetaminometil-aetona. Después de haber secado este último se pasa a la formilación y subsiguiente reducción con métodos ya conocidos y se obtiene después el deseado producto final, el acilamino-diol de la fórmula:



20

Vía b.) Se calientan a reflujo 5 g. de 2-metil-4-(1-hidroxi-(3-bromo-4-metoxi) benzal) oxazol-5-ona, con 45 c.c. de alcohol etílico durante unas 5 horas. Después se añade agua helada (50 c.c.) y un poco de bicarbonato de sodio. Así se obtiene el ceto-ester de la fórmula





60. 1952

204967

que se filtra y se seca. La reducción de este compuesto se efectúa mediante método conocido con LiAlH_4 . El producto final, obtenido por esta vía, el 1-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-acetamino-1,3-propanodiol, es idéntico al obtenido siguiendo la vía a.

Vía c.) Se agita vigorosamente una suspensión de 3,8 g. de LiAlH_4 en 35 c.c. de eter etílico anhidro, a la cual se añade gota a gota, en una hora, una disolución de 10 g. de 2-metil-4-[1-hidroxi(3-bromo-4-metoxi) benzal]oxazol-5-ona en 100 c.c. de dicxano anhidro. Se continúa la agitación y se calienta durante 2-4 horas a temperatura de ebullición; después se enfría y el LiAlH_4 , que no ha reaccionado, se destruye lentamente con un exceso de agua. Se filtra después la suspensión que se ha formado y se evapora el filtrado en vacío hasta sequedad. El residuo se trata con acetado de etilo y después de evaporación de este último se obtiene el producto final, que es el deseado 1-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-acetamino-1,3-propanodiol.

E J E M P L O 4.

1-(3,5-dimetilfenil)-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol.

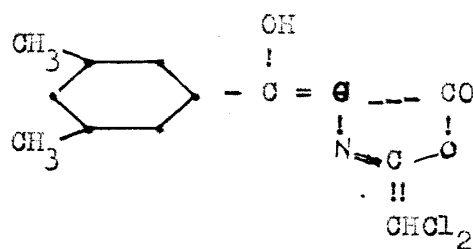
Se agita una mezcla compuesta de 19 g. de N-dicloroacetilglicina, 46 g. de beta-picolina, 84 g. de anhídrido 3,5-dimetil-benzoico y 8 g. de acetato de sodio a la temperatura de $35^\circ - 40^\circ \text{C}$. en unas 9 horas. Se añade un poco de alcohol etílico (15 c.c.) y se agita durante otra media hora a la temperatura de 40°C . Después se añaden



204967

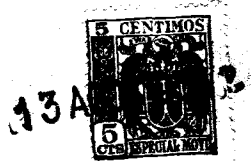
500 g. de hielo en pedacitos, se acidifica al rojo-Congo con ácido clorhídrico diluido, para obtener un precipitado amarillo-oscuro, que se filtra y después se lava con pequeñas cantidades de agua. El residuo que queda en el filtro se extrae con acetato de etilo y el extracto así obtenido se somete después a la extracción con una disolución de hidrato de sodio al 10% hasta que un ensayo de los extractos alcalinos no da más precipitación por acidificación.

Acidificando estos extractos alcalinos al rojo-Congo con ácido clorhídrico (1:1) se obtiene un precipitado, que se filtra, se lava con pequeñas cantidades de agua y se enjuga en el secador. El producto seco se trata después con una mezcla compuesta en partes iguales de éter etílico y éter de petróleo. El residuo se disuelve en la mínima cantidad de una disolución de hidrato de sodio; se añade un poco de carbono animal, se agita y después se filtra. Del filtrado se obtiene por acidificación un precipitado que es el compuesto intermedio de la fórmula



que se filtra, se lava con pequeñas cantidades de agua y después se seca.

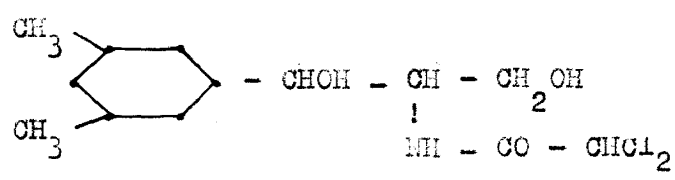
Finalmente se pasa al deseado producto final



204967

de la fórmula:

5



10

al 1-(3,5-dimetilfenil)-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol, siguiendo tres vías diferentes descritas en los ejemplos 1, 2 y 3. La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Italia con fecha 31 de Octubre de 1.951, bajo el número PV. 16.144, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

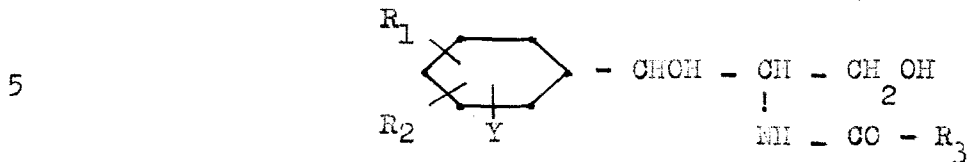
15

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



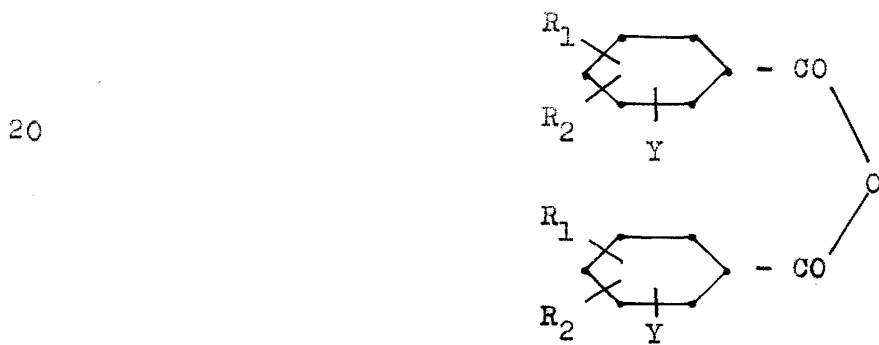
204967

12.- Método para la preparación de N-acilamino-dioles de la fórmula:

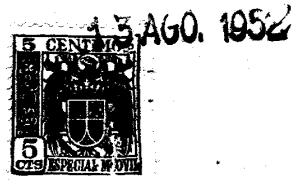


10 en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos, R_3 es un radical fenílico, o un radical alquílico inferior o un radical alquílico inferior halógeno sustituido, e Y representa hidrógeno o un nitrogrupo, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un anhídrido benzoico de la fórmula

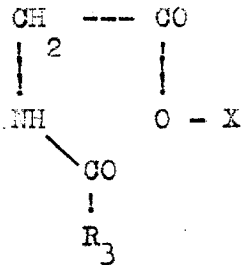
15



en la que R_1 , R_2 e Y tienen igual significado que anteriormente, con un N-acilderivado de la glicina de la fórmula



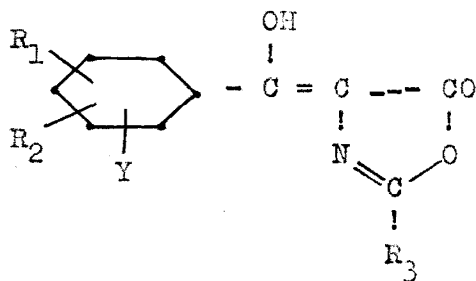
204967



5

10

en la que R_3 representa un radical fenílico, o un radical alquílico inferior o un radical alcohólico inferior halógeno sustituido y X representa hidrógeno o un metal alcalino, en presencia de una base orgánica y de un acetato alcalino a temperatura suave durante varias horas, tratando el producto de reacción con hielo para destruir el exceso del anhídrido benzoico que no ha reaccionado, precipitando el compuesto intermedio de la fórmula



20

25

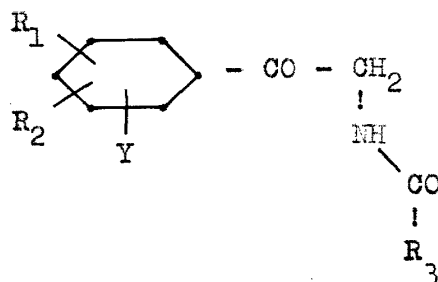
con un ácido, separando este 4-(1-hidroxibenzoil)oxazol-5-ona del ácido benzoico y del ester, formados durante la reacción, por la diferente solubilidad en una mezcla de disolventes orgánicos, haciendo hervir el citado compuesto en un ambiente acuoso para efectuar la rotura del anillo oxazol-5-onico y la subsiguiente descarboxilación del ácido



204967

para obtener una cetona de la fórmula:

5

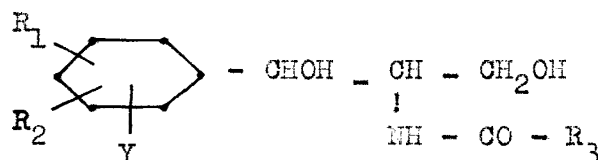


que es formilada y después reducida mediante métodos ya conocidos al N-acilamino-diol de la fórmula anteriormente mencionada.

15

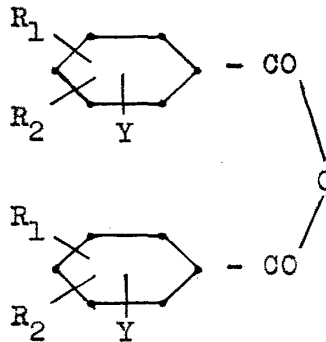
2ª.- Método: para la preparación de N-acilamino-dioles de la fórmula

20



25

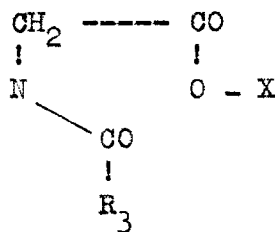
en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, R_3 es un radical fenílico, o un radical alquílico inferior, o un radical alquílico inferior halógeno-sustituido, e Y representa hidrógeno o es un nitrogrupo, caracterizado por el hecho de ~~hacer~~ reaccionar anhídrido benzoico de la fórmula:



5

en la que R_1 , R_2 e Y tienen igual significado que anterior-
 mente, con un N-acetilderivado de la glicina, de la fórmula:

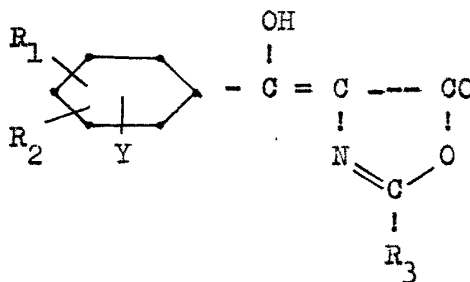
10



15

en la que R_3 representa un radical fenílico, o un radical
 alquílico inferior, o un radical alquílico inferior halóge-
 no-sustituido, y X es hidrógeno o un metal alcalino, en
 presencia de una base orgánica y de un acetato alcalino a
 temperatura suave durante varias horas, tratando el produc-
 to de reacción con hielo para destruir el exceso del anhí-
 drido benzoico que no ha reaccionado, precipitando el com-
 puesto intermedio de la fórmula

25



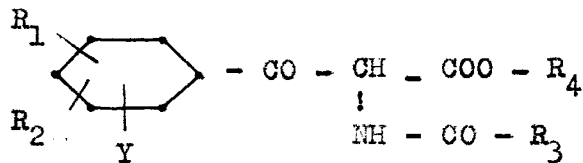
13 AG



204967

con un ácido, separando este 4-(1-hidróxi-benzal) oxazol-5-
 -ona del ácido benzoico y del ester, formados durante la
 reacción, por la solubilidad diferente en una mezcla de di-
 solventes orgánicos, haciendo hervir este intermedio con un
 alcohol alifático inferior durante varias horas, para rom-
 per el anillo oxazol-5-onico y para efectuar la formación
 de un ceto-ester de la fórmula

10



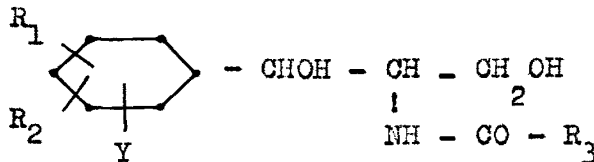
15

en la que R_1 , R_2 e Y tienen igual significado que anterior-
 mente, y R_4 representa un radical alquílico inferior, el
 cual se reduce al N-acilamino-diol de la fórmula arriba men-
 cionada, mediante método ya conocido, con una cantidad cal-
 culada de LiAlH_4 .

20

3e.- Método para la preparación de N-acilami-
 no-dioles de la fórmula

25



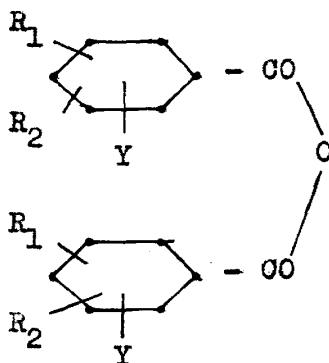
en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan



204967

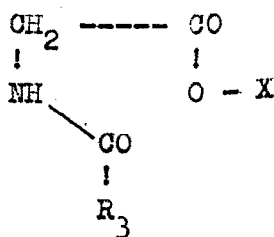
hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, R_3 es un radical fenílico, o un radical alquílico inferior, o un radical alquílico inferior halógeno-sustituído, e Y representa hidrógeno o un nitrogrupo, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un anhídrido benzoico de la fórmula

10



15

en la que R_1 , R_2 e Y tienen igual significado que anteriormente, con un N-acilderivado de la glicina de la fórmula



25

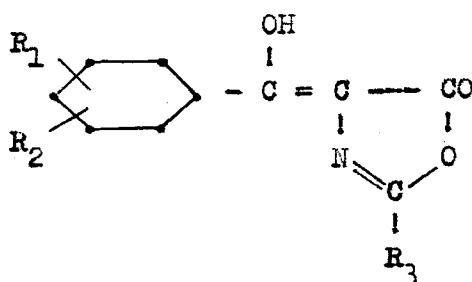
en la que R_3 representa un radical fenílico, o un radical alquílico inferior o un radical alquílico inferior halógeno-sustituído, en presencia de una base orgánica y de un ace-



204967

tato alcalino a temperatura suave durante varias horas, tratando el producto de reacción con hielo para destruir el exceso del anhídrido benzoico que no ha reaccionado, precipitando al compuesto intermedio de la fórmula

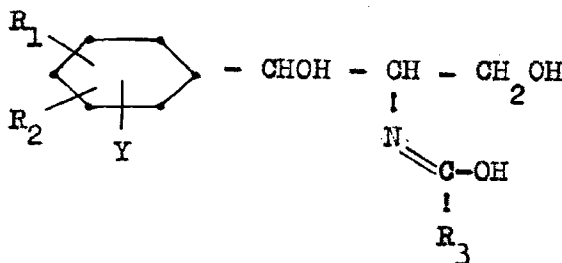
10



15

con un ácido, separando este 4-(1-hidroxi-benzal) oxazol-5-ona del ácido benzoico o del ester, formados durante la reacción, por la diferente solubilidad en una mezcla de disolventes orgánicos, reduciendo este intermedio mediante método conocido en un disolvente anhidro conveniente, con la cantidad calculada de LiAlH_4 , agregando agua al producto que se ha formado, para obtener en fase intermedia un compuesto de la fórmula

25

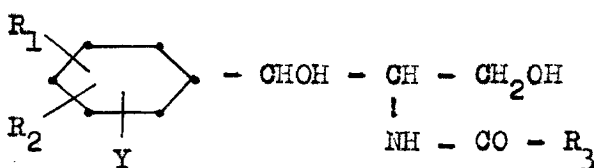




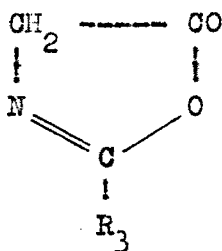
204967

que se transpone espontáneamente en el N-acilamino-diol de la fórmula mencionada anteriormente.

42.- Método para la preparación de N-acilamino-dioles de la fórmula



15 en la que R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, R₃ es un radical fenílico o un radical alquílico inferior o un radical alquílico inferior halógeno-sustituido, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una oxazol-5-ona, de la fórmula:

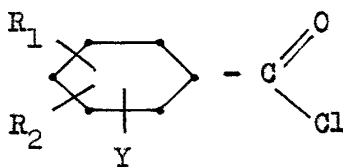


en la que R₃ tiene igual significado que anteriormente, con un cloruro de benzoilo de la fórmula



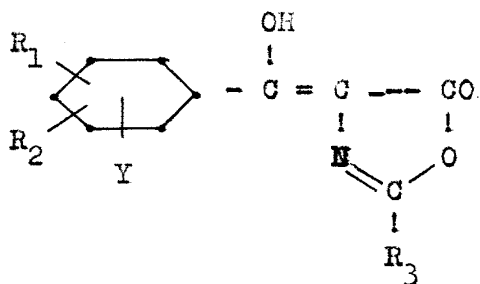
1952

204967



10

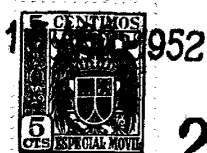
en la que R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, R₃ es un radical fenílico, o un radical alquílico inferior, o un radical alquílico inferior halógeno-sustituído, e Y representa hidrógeno o un nitrogrupo, en presencia de una base orgánica anhidra a baja temperatura durante varias horas, tratando el producto de reacción con hielo y precipitando el compuesto intermedio de la fórmula



20

25

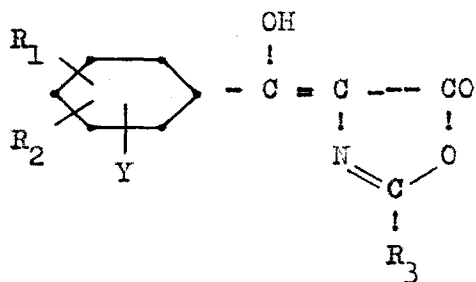
en la que R₁, R₂, R₃ e Y tienen el mismo significado que anteriormente, con un ácido, y transformando este intermedio en el N-acil-amino-diol de la fórmula arriba citada, siguiendo la descripción de la reivindicación 1^a.



952
204967

52.- Método según la reivindicación 4^a,
en el que el compuesto intermedio de la fórmula:

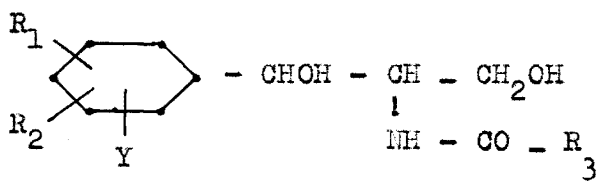
5



donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos interiores o radicales alcoxílicos interiores, R_3 representa un grupo fenílico, o un radical alquílico inferior o un radical alquílico inferior halógeno sustituido, e Y es hidrógeno o representa un nitrogrupo, se transforma en el N-acilamino-diol de la fórmula:

15

20



25

en la que R_1 , R_2 , R_3 e Y tienen igual significado que anteriormente, siguiendo la descripción de la reivindicación 2^a.

62.- Método según la reivindicación 4^a, en

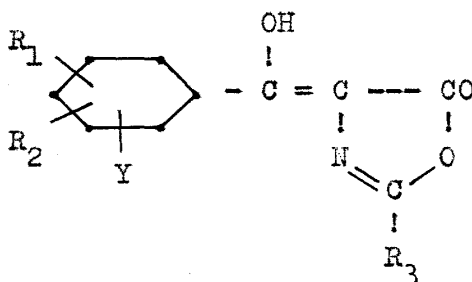
13A



204967

el que el compuesto intermedio de la fórmula

5

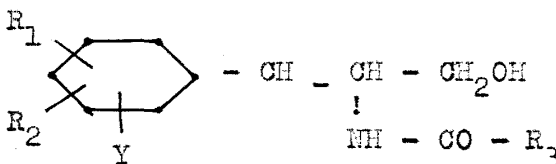


10

en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcóxicos inferiores, R_3 es un radical fenílico, o un radical alquílico inferior, o un radical alquílico inferior halógeno-sustituido, e Y es hidrógeno o representa un nitrogrupo, en el N-acilamino-diol de la fórmula

15

20

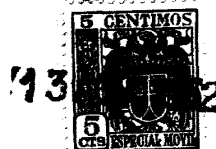


donde R_1 , R_2 , R_3 e Y tienen igual significado que anteriormente, siguiendo la descripción de la reivindicación 3^a.

25

7^o.- Método según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 3^a, en las que los productos de partida son anhídridos benzoicos e hipurato de sodio.

8^o.- Método según las reivindicaciones 1^a,



204967

2ª y 3ª, en el que los productos de partida son anhídridos 3-bromo-4-metoxibenzoico y N-acetil-glicina.

5 9ª.- Método según las reivindicaciones 1ª, 2ª, y 3ª, en el que los productos de partida son N-dicloro-acetil-glicina y anhídrido 3,5-dimetilbenzoico.

10ª.- Método según las reivindicaciones 4ª, 5ª y 6ª, en el que los productos de partida son 2-dicloro-metil-oxazol-5-ona y cloruro de p-nitrobenzoilo.

10 11ª.- Método según las reivindicaciones 1ª - 6ª, en el que la base orgánica es piridina.

12ª.- método según las reivindicaciones 1ª, - 6ª, en el que la base orgánica es beta-picidina.

15 13ª.- Método según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, en el que el acetato de sodio es el acetato alcalino empleado.

14ª.- Método según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, en el que la temperatura suave es la temperatura entre 30° y 60° C.

20 15ª.- Método según las reivindicaciones 4ª, 5ª y 6ª, en el que la baja temperatura es entre 0° y 5° C.

16ª.- Método según las reivindicaciones 1ª - 6ª, en el que el ácido, con el que se efectúa la precipitación, es el ácido clorhídrico.

25 17ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que el ambiente acuoso, en el que se efectúa la rotura del anillo oxazol-5-onico y se descarboxila el ácido, está compuesto solamente de agua.

18ª.- Método según la reivindicación 1ª, en

13 AGO.



204967

el que el ambiente acuoso, en el que se efectúa la rotura del anillo oxazol-5-ónico y la descarboxilación del ácido, está compuesto de una mezcla de agua y alcohol etílico.

5 19º.- Método según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, en el que los productos de partida se hacen reaccionar durante 6 a 12 horas.

20º.- Método según las reivindicaciones 4ª, 5ª y 6ª, en el que los productos de partida se hacen reaccionar durante 2 a 4 horas.

10 21º.- Método según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, en el que la mezcla de disolventes orgánicos está compuesta de partes iguales de éter de petróleo y de éter etílico.

15 22º.- Un método para la preparación de N-acilaminodiolos.

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

La presente Memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

13 AGO. 1952

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburu

Esc. F. J. G.