

286793

286793

PATENTE DE INVENCION

Case 461/495

- 5 ABR.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtencion de
nuevos compuestos heterociclicos"

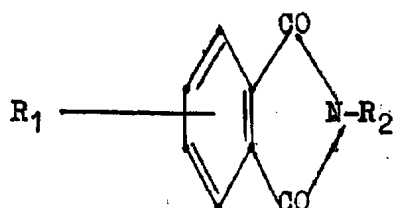
==.==.==.==.==.

Solicitante: MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en:
Dagenham, Essex, Inglaterra.

==.==.==.==.==.

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la obtención de nuevos compuestos hetero-
ciclicos.

Los nuevos compuestos heterociclicos según
5. el invento, corresponden a la fórmula general:



en la que:

R₁ representa un átomo de cloro, de fluor o un radical metilo.

5. R₂ representa un grupo alcenilo inferior, alcinilo inferior, haloalcoholo inferior, hidroxialcoholo inferior, polihidroxialcoholo inferior, aciloxialcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, no substituyéndose el grupo cicloalcoholo o portador de uno o varios substituyentes elegidos en el grupo de los átomos de halógeno, radicales hidróxilo y alcoholo.

10. En el presente texto, el término inferior significa que el radical al que se aplica contiene todo lo más 6 átomos de carbono, los grupos cicloalcoholo pueden contener de 5 a 8 átomos de carbono.

15. Por el término "acilo" se designan en el presente texto los grupos acilos derivados de los ácidos monocarboxílicos (tales como acético o propiónicos), los ácidos polibásicos, carboxílicos y tiecarboxílicos (tales como succínicos, canforíficos, tetrahidroftálicos, tiodiacético, ditioacético, iminodiacético, acetiliminodiacético diglicólico), los ácidos aminocarboxílicos de grupo amino primario, secundario o terciario (tales como aminoacético, metilaminoacético, dietilaminoacéticopiperidicoacético), los ácidos carbónicos y carbámicos que contienen un substituyente amino,



286793

amino sustituido o carboxi (tales como β -dietililamino-
 etilcarbónico, β -carbonilettilcarbónico β -dietilamino-
 etilcarbámico, β -carboxietilcarbámico) los ácidos sul-
 fúricos y fosfóricos así como las sales de metal alcali-
 5. lino, de amonio o de amina de los referidos ácidos poli-
 carboxílicos y también las sales de adición de los refe-
 ridos aminoácidos con un ácido aceptable farmacéutica-
 mente y también los derivados amonio cuaternario de los
 referidos amino ácidos, que contienen un grupo amino
 10. terciario.

Cuando el radical acilo corresponde a un
 ácido polibásico los compuestos de fórmula I son bajo
 la forma de monoesteres tales como hemisuccinato, hemi-
 canforatos, hemitetrahidroftalatos, hemitiodiacetatos,
 15. hemiminodiacetatos, hemiacetiliminodiacetatos, hemidi-
 glicolatos, sulfatos ácidos y fosfatos ácidos.

La presencia de un grupo ácido o amino en el
 residuo acilo de los compuestos de la fórmula I en la
 que R_2 representa un sustituyente aciloxialcoholo aumen-
 ta la solubilidad en el agua de los ésteres de fórmula
 20. I. Esta solubilidad en el agua se aumenta aun más por
 la formación de sales de metal alcalino, de amonio, de
 amina de estos esterres o por la formación de sus sales
 de adición o sus derivados amonio cuaternarios.

Los productos de fórmula I se ha hallado que
 poseen propiedades farmacológicas importantes y en par-
 ticular utilizables para el tratamiento de la hiperten-
 25. sión.

Como compuestos preferibles se pueden citar
 30. los productos de la fórmula I, para los cuales:



R_1 representa un átomo de cloro en posición 4, y R_2 representa un grupo ciclohexilo, hidroxialcohilo o aciloxialcohilo tales como:

cloro-4 N-ciclohexilftalimida

5. cloro-4 N- β -hidroxietilftalimida

cloro-4 N- γ -hidroxipropilftalimida y su hemisuccinato

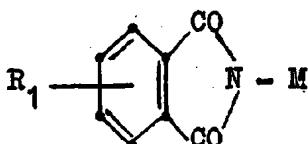
así como la sal de sodio del ester sulfúrico de los cloro-4 N- β -hidroxietilftalimida y cloro-4 N- γ -hidroxipropilftalimida.

10.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por aplicación de los métodos conocidos, particularmente según las variantes siguientes:

Reacción de una ftalimida de la fórmula:

15.



II

en la que R_1 se define como anteriormente y N representa un átomo de un metal alcalino (de preferencia sodio) con un éster reactivo de la fórmula R_2X en la que X representa el resto ácido de un éster reactivo tal como átomo de halógeno o resto sulfúrico o sulfónico, definiéndose R_2 como anteriormente.

20.

La reacción se lleva a cabo convenientemente por calentamiento de los reactivos en un disolvente orgánico polar no hidroxílico tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura comprendida entre 60° y el punto de ebullición del disolvente empleado.

25.

Los derivados alcalinos de las ftalimidias de fórmula II se obtienen a su vez de modo conocido a par

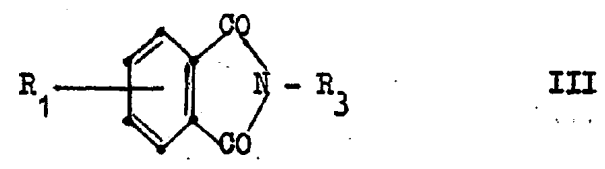
30.



5. tir de las ftalimidas correspondientes, por ejemplo, por reacción con un hidruro de un metal alcalino en un disolvente polar no hidroxílico (de preferencia la dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre la temperatura ordinaria y la de ebullición del disolvente.

Según otra forma de ejecución del invento, se pueden preparar los compuestos de la fórmula I calentando una ftalimida de la fórmula:

10.



(definiéndose R₁ como anteriormente), representando R₃ un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y de preferencia un átomo de hidrógeno, un radical metilo o etilo.

15.

El disolvente empleado es de preferencia un alcohol, tal como el etanol o el alcohol amílico, un hidrocarburo bencénico, tal como benceno, tolueno, sileno o un hidrocarburo halógeno, tal como cloroformo. La reacción se efectúa de preferencia a la ebullición del disolvente.

20.

Como variante, se puede hacer reaccionar una ftalimida de la fórmula II con un carbonato de un hidroxialcano tal como carbonato de glicol etilénico o un óxido de alcoholeno tal como el óxido de etileno u óxido de propileno de modo que se obtenga el derivado de la fórmula I en el que R₂ representa un radical hidroxialcohilo.

25.

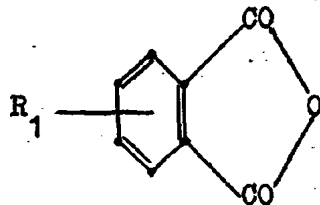
30.

Según otra forma de ejecución del invento,



286793

se puede preparar el compuesto de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



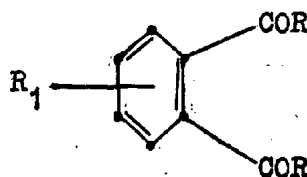
IV

en la que R_1 se define como anteriormente con una amina primaria de la fórmula R_2NH_2 o uno de sus derivados convenientes tal como una urea o un uretano a temperatura elevada en presencia o no de un disolvente orgánico inerte no hidroxílico tal como benceno. Se efectúa de preferencia, la reacción por encima de 100° y convenientemente entre 130 y 180° .

5.

10.

Según otra forma de ejecución del invento, los compuestos de fórmula general I pueden prepararse haciendo reaccionar un ftalato dialcohílico de la fórmula:



V

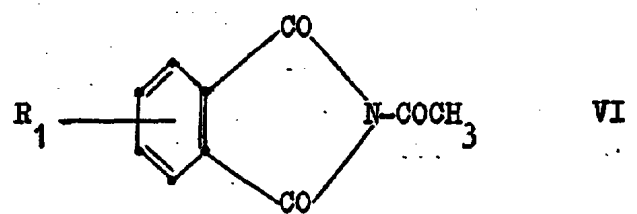
representando R un átomo de halógeno o un grupo alcohiloxilo con un equivalente de una amina primaria R_2NH_2 , definiéndose R_2 como anteriormente. La reacción se efectúa de preferencia por calentamiento de los reactivos juntos, en ausencia o en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo de un disolvente no hidroxílico tal como benceno, tolueno o xileno. Cuando se emplea un disolvente, es conveniente operar al punto de ebullición de éste.

15.

20.

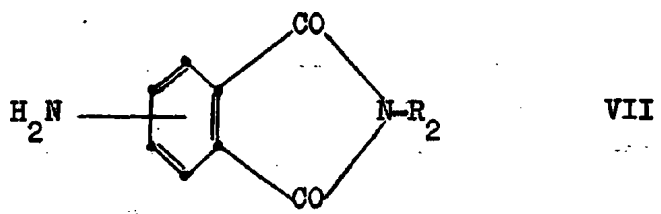


Según otra forma de ejecución del invento, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



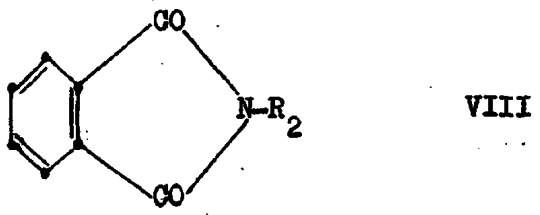
5. con una amina primaria de la fórmula R_2NH_2 a temperatura elevada con o sin disolvente.

Según otra forma de ejecución del invento, se pueden preparar los compuestos de fórmula general I en los cuales R_1 representa un átomo de halógeno por diazotación de un compuesto de la fórmula:

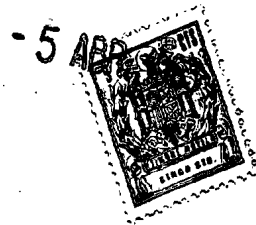


10. y reacción de este compuesto diazotado con un halogenuro metálico tal como el cloruro cuproso, o con el fluoborato de sodio o de potasio y calentamiento del fluoboruro de diazonio, así obtenido.

15. Los compuestos de la fórmula I en los que R representa un átomo de cloro pueden prepararse por cloración directa de una ftalimida de la fórmula:



según los métodos conocidos para la monocloración de los compuestos de ftalimida.



5. Por ejemplo, para los compuestos de fórmula VIII en los que R_2 es un grupo aciloxialcohilo que contiene un grupo solubilizante con agua, tal como grupo carboxilo (por ejemplo el hemisuccinato de N- β hidroxi-etil ftalimida), cloración de la ftalimida en medio acuoso por reacción del cloro.

10. La transformación de un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I cuyos grupos no tienen la misma significación entran igualmente en el área de la presente invención. Esta transformación puede efectuarse según los métodos conocidos.

15. Así pues, un producto de la fórmula I en el que R_2 es un grupo haloalcohilo puede convertirse en compuestos según la fórmula I en los cuales R_2 es un grupo hidroxialcohilo por reacción con una solución básica tal como solución acuosa de sosa o de una amina.

20. A la inversa, los compuestos de fórmula I en los que R_2 es un grupo hidroxialcohilo pueden convertirse en compuestos en los cuales R_2 representa un grupo haloalcohilo inferior por reacción con un agente de halogenación tal como pentacloruro o tribromuro de fósforo.

25. Los productos de la fórmula I en los que R_2 representa un grupo yodoalcohilo pueden prepararse a partir de productos correspondientes N-cloroalcohilo o N-bromoalcohilo según los métodos conocidos; por ejemplo, por reacción con el yoduro de sodio en la acetona.

30. Se pueden preparar los productos de la fórmula I en los que R_2 es un grupo aciloxialcohilo según los métodos conocidos a partir de los productos corres



5. pondientes para los cuales R_2 representa un grupo haloalcoholo o hidroxialcoholo. Por ejemplo, un producto N-haloalcoholo de la fórmula I tal como un yodoalcoholo puede tratarse con una sal metálica por ejemplo sal de sodio o de plata del ácido conveniente para dar el compuesto N-aciloxialcoholo correspondiente.

10. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto N-yodoalcoholo con acetato de sodio o de fosfato monoargéntico y obtener el acetato o el fosfato diácido correspondiente.

15. Los compuestos en los que R_2 representa un grupo aciloxialcoholo definido como anteriormente, pueden prepararse por esterificación del compuesto hidroxialcoholo correspondiente según los métodos conocidos de preparación de ésteres de alcoholes comprendidos en ellos los métodos conocidos para la monoesterificación de los alcoholes con los ácidos dibásicos.

20. Por ejemplo, los ésteres de los ácidos monobásicos tales como el ácido acético o propiónico pueden prepararse por reacción de un alcohol de la fórmula I con el ácido o el anhídrido apropiado en presencia de un agente de condensación tal como el ácido sulfúrico concentrado o el cloruro de cinc, o también por reacción con el cloruro de ácido apropiado. Los ésteres de di ó poliácidos pueden prepararse a partir de los compuestos N-hidroxialcoholo de fórmula I por reacción con una cantidad equimolecular del ácido o del anhídrido apropiado di ó polibásico en presencia de piridina.

30. Los derivados de los metales alcalinos de los ésteres sulfúricos ácidos pueden prepararse haciendo



- 10 - 286793

reaccionar un alcohol de la fórmula I con un cloro-sulfonato alcalino tal como el clorosulfonato de sodio en un disolvente conveniente tal como el cloroformo.

5. Los fosfatos ácidos de fórmula I pueden prepararse por reacción del compuesto N-hidroxi de fórmula I con un halogenuro fosforodimorfolídico y convirtiendo el fósforodimorfolidato que corresponde en el fosfato ácido deseado.

10. Los compuestos aciloxialcoholo de fórmula I derivados de los amino ácidos tal como el ácido aminoacético pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes hidroxialcoholo de fórmula I por reacción con un halogenuro de un ácido halogenado tal como el cloruro de cloracetilo de modo que dé el haloéster correspondiente que, por reacción ulterior con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria, da los ésteres deseados, respectivamente amino, alcoholamino o dialcoholamina, por ejemplo, por reacción con un halogenuro de alcoholo.

20. Se pueden preparar de modo similar los ésteres de fórmula I derivados de ácidos carbónicos o carbámicos que contienen un grupo amino o amino sustituido o un grupo carboxi como agente solubilizante a partir de derivados hidroxialcoholados de la fórmula I con ácido de una producción previa de cloroformiato correspondiente por la reacción del fosgeno. Después se hace reaccionar el cloroformiato con un amino alcohol, una diamina, un hidroxiaácido o un amino ácido para obtener respectivamente los amino-



- 11 - 286793

- carbonatos, aminocarbamatos, carboxicarbonatos y carboxicarbamatos. Los carbonatos amino primarios, los secundarios terciarios o de amonio cuaternario de la fórmula I pueden prepararse por reacción de una N-hidroxicarbamato de fórmula I con un cloroformiato de cloroalcoholo tal como el cloroformiato de cloro-2 etilo y haciendo reaccionar el carbonato de cloroalcoholo producido con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria.
- 5.
10. El término "métodos conocidos" utilizado en el presente texto significa los métodos utilizados con dicho efecto o descritos como tales en la literatura.
15. Cuando se desee utilizar para fines terapéuticos, los compuestos de fórmula I bajo la forma de sus sales de adición o de derivados amonio cuaternario, es decir, cuando el grupo R_2 es un grupo aciloxi alcoholo sustituido por un grupo amino o amino sustituido o cuando el grupo R_2 representa un grupo ácido libre, que se salifica, es evidente que solo se emplearán prácticamente los ácidos cuyos aniones son relativamente inofensivos para el organismo y cuyos efectos secundarios no corren el riesgo de perjudicar los del producto. Por regla general, no se considerarán más que las sales de los ácidos no tóxicos. Los ácidos fuertes son particularmente convenientes, tales como las hidracidas, especialmente, el ácido clorhídrico, los fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, isotionatos y etanodisulfonatos. Asimismo, los derivados amonio cuaternarios convenientes, comprenden en particular
- 20.
- 25.
- 30.



los clorometilatos, bromometilatos, yodometilatos y metilsulfatos. Las sales de adición con los ácidos y las sales amoniocuaternarias pueden prepararse a partir de las bases de la fórmula I según los métodos conocidos para la preparación de las sales y de los derivados amonio cuaternarios.

5.

Para las sales de adición con los ácidos, se pueden por ejemplo mezclar la base deseada con una cantidad equivalente de ácido en un disolvente y aislar la sal por filtración después, si es necesario, evaporación de todo o parte del disolvente. Se le puede purificar por cristalización o cualquier otro método usual.

10.

Las sales de amonio cuaternario pueden prepararse por reacción de la amina de la fórmula I con un exceso de halogenuro o de sulfato de alcoholo en un disolvente conveniente. Se les puede aislar y purificarlos como se ha dicho para las sales de adición.

15.

Las sales pueden prepararse también a partir de ácidos de la fórmula I en los cuales R_2 es un resto acilo derivado de un ácido polibásico, por reacción con las bases tales como la sosa o la potasa, el amoníaco o las aminas tales como las etanolaminadas por reacción de los ácidos de la fórmula I con una cantidad equivalente de base precitada no tóxica. Las sales obtenidas pueden purificarse y aislarse como se ha indicado para las sales de adición con los ácidos.

20.

25.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

30.

Ejemplo 1



286793

- Se mantienen a reflujo 552 g de cloro-4 ftalimida (preparada según Crossley J.C.S. (1931) 80) con 298 g de ciclohexilamina en 5.520 cm³. de alcohol amílico, hasta que cesa el desprendimiento de amoníaco. Se enfría la solución, se filtra y se seca el sólido que se hace cristalizar en etanol. Se obtienen 524 g de cloro-4 N-ciclohexilftalimida de punto de fusión 134-136°.
- 5.
- Se obtienen del mismo modo partiendo de la amina conveniente los:
10. cloro-4 N-allyl ftalimida de punto de fusión 71-73°.
- cloro-4 N-ciclohexilmetil ftalimida de punto de fusión 124-126°.
- cloro-4 N-(metil-4 ciclohexil)-ftalimida punto de fusión 87-89°.
15. cloro-4 N-βhidroxietil ftalimida punto de fusión 127-129°.
- cloro-4 N-hidroximetil ftalimida punto de fusión 126-129°.
- cloro-4 N-γ-hidroxi propil ftalimida punto de fusión 101-103°.
- 20.

Ejemplo 2

Se disuelven 20 g de cloro-4 ftalimida en 180 cm³ de dimetilformamida. Se añaden a esta solución 5,24 g de hidruro de sodio en forma de una emulsión a 50% en aceite. A la suspensión obtenida, se añaden a 70°, 13,1 g de bromuro de propargilo en 20 cm³ de dimetilformamida. Se calienta la suspensión resultante a 70-75° durante una hora y el conjunto se disuelve. Se enfría esta solución y se la vierte en agua. Se recoge la parte sólida que se cristaliza en etanol. Se obtienen

25.

30.



- 14 - 286793

11,5 g de cloro-4 N-propargilftalimida de punto de fusión 112-114°.

Operando del mismo modo, pero haciendo la reacción de la cloro-4 ftalimida con etileno clorhidrina, se obtiene la cloro-4 N-β-hidroxi-etil-ftalimida de punto de fusión 126-127°. Si se efectúa la reacción con el dibromuro de etileno, se obtiene la cloro-4 N-β-hidroxi-etil-ftalimida de punto de fusión 126-127°. Si se efectúa la reacción con el dibromuro de etileno, se obtiene la cloro-4 N-β-bromo-etil-ftalimida de punto de fusión 114-116°.

Ejemplo 3

Se ponen en suspensión 24,4 g de amino-4 N-ciclohexil ftalimida en 244 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Se diazota añadiendo una solución de 7,6 g de nitrito de sodio en 23 cm³ de agua. A la solución de la sal de diazonio obtenida, se añade una solución de 15,2 g de fluoborato de sodio en 30 cm³ de agua. Se filtra el precipitado sólido formado, se le seca y se le calienta a 135-140°. Se recristaliza el residuo en etanol y se obtienen 9,0 g de fluoro-4 N-ciclohexil ftalimida de punto de fusión 180-185°.-

Ejemplo 4

Se hacen reaccionar 36 g de cloro-4 N-β-hidroxi-etil-ftalimida (preparado como en el ejemplo I) con 16 g de anhídrido succínico en 30 cm³ de piridina al baño María. Se concentra en vacío el producto de la reacción y se trata el residuo con ácido clorhídrico a 50%. Se filtra el precipitado sólido. Se le seca y se le recristaliza en una mezcla de 50/50 de benceno-éter



de petróleo ligero. Se obtienen 23 g de hemisuccinato de cloro-4 N- β hidroxietilftalimida de punto de fusión 113-116°.

5. Operando de modo similar, se convierte el cloro-4 N- γ hidroxipropilftalimida (preparado como en el ejemplo 1) en hemisuccinato de punto de fusión 82-88° y el cloro 64 N- β hidroxietilftalimida en hemitetrahydroftalato de punto de fusión 114-118°.

Ejemplo 5

10. Se añade a una temperatura inferior a 10° una solución de 11,25 g de cloro-4 N- β hidroxietilftalimida (preparado como en el ejemplo 1) en 150 cm³ de cloroformo a una mezcla de 3,35 cm³ de ácido clorosulfónico y 2,95 g de cloruro de sodio en 10 cm³ de cloroformo.

15. Se filtra el precipitado sólido obtenido y se le recristaliza en una mezcla al 50/50 de metanol y de agua. Se obtiene la sal de sodio del éster sulfúrico de cloro-4 N- β hidroxietilftalimida de punto de fusión superior a 360°.

20. Operando del mismo modo, se convierte el cloro-4 N- γ hidroxipropilftalimida (preparado como en el ejemplo 1) en sal de sodio del éster sulfúrico del cloro-4 N- γ hidroxipropilftalimida de punto de fusión superior a 360°.

25. Ejemplo 6

30. Se calientan al baño de vapor 11,3 g de cloro-4 N- β hidroxietilftalimida con 27 g de tribromuro de fósforo durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccional y se la vierte en agua. Se filtra el sólido que se separa y se le recristaliza en una mezcla etanol/agua al 50/50.



- 16 - 286793

Se obtienen 4,4 g de N-bromoetil-cloro-4 ftalimida de punto de fusión 114-116°.

Ejemplo 7

5. Se disuelven 5 g de cloro-4 ftalimida en 15 cm³ de dimetilformamida. Se añaden 5 g de carbonato de etileno, se mantienen a reflujo durante una hora. Se enfría la mezcla reaccional y se hace recristalizar el producto bruto en agua. Se obtienen 3,2 g de cloro-4 N-β hidroxietilftalimida de punto de fusión 126-127°.

10. Ejemplo 8

Operando como en el ejemplo 3, se convierte la amino-4 ftalimida en fluoro-4 ftalimida de punto de fusión 185-210°.

15. Operando como en el ejemplo 1, se convierte este fluoro-4 ftalimida en fluoro-4 N-β hidroxietilftalimida de punto de fusión 97-99°.

Ejemplo 9

20. Se añaden 40 g de cloro-4 N-β bromoetilftalimida (preparado como en el ejemplo 2) a una solución de 85 g de yoduro de sodio en 120 cm³ de acetona. Se calienta la solución a reflujo durante varias horas. Se evapora en seco en vacío y se tritura el residuo con agua. Se hace cristalizar en agua y se obtienen 37 g de cloro-4 N-β yodoetilftalimida de punto de fusión 119-121°.

25.

Ejemplo 10

30. Se calientan a 150° durante 3 horas 45,8 g de anhídrido nitro-3 ftálico y 23,5 g de ciclohexilamina. Se enfría y se hace cristalizar en etanol. Se obtienen 52,5 g de nitro-3 N-ciclohexilftalimida de punto de

286793



fusión 162-164°.

5. Se disuelven 52 g de este nitro-3 N-ciclohexilftalimida en 700 cm³ de etanol y se le reduce por hidrógeno en presencia de níquel Raney a 37° a una presión de 5 kg/cm². Se obtienen 21,5 g de amino-3 N-ciclohexilftalimida de punto de fusión 171-174°.

10. Se ponen en suspensión estos 21,5 g de amino-3 N-ciclohexilftalimida en 215 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y 215 cm³ de agua. Se añade a esta suspensión a 0-5°, 6,55 g de nitrito de sodio disuelto en 13 cm³ de agua. Se obtiene una solución de cloruro de diazonio a la que se añaden 17,6 g de cloruro cuproso en 115 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Se filtra el precipitado sólido, se le lava con agua, se le seca y se le cristaliza en ácido acético glacial. Se obtienen 9 g de cloro-3 N-ciclohexilftalimida de punto de fusión 165-168°.

Ejemplo 11

20. Se añaden 5 g de cloro-4 N-β bromoetilftalimida a una solución de 2,6 g de potasa en 5 cm³ de agua. Se calienta al baño de vapor hasta disolución. Se acidifica con 10 cm³ de ácido clorhídrico 2N y se extrae con cloroformo. Se evapora en seco el extracto cloroformico y se obtienen 2 g de un producto blanco. Se calienta este a 150-160° durante 2 horas. Se le enfría y se le hace cristalizar en agua. Se obtiene el cloro-4 N-β hidroxietilftalimida de punto de fusión 118-120°.

Ejemplo 12

30. Se mezcla 1,63 g de hemisuccinato de cloro-4 β hidroxietilftalimida y 0,42 g de bicarbonato de sodio y



- 18 - 286793

se les disuelve en 10 cm³ de agua. Se evapora la solución en seco y se obtiene el hemisuccinato sólido de cloro-4 N-βhidroxietilftalimida.

Ejemplo 13

5. Se calientan a reflujo 7,5 g de cloro-4 N-metilftalimida (Bull.Soc.Chim. 1957-569) disueltos en 7,5 g de alcohol amílico con 2,35 g de etanolamina hasta que ya no se desprende metilamina. Se enfría la mezcla reaccional y se aísla por filtración el sólido formado. Se recristaliza en agua y se obtiene el N-βhidroxietil cloro-4 ftalimida de punto de fusión 127-128° idéntico al obtenido en el ejemplo 1.

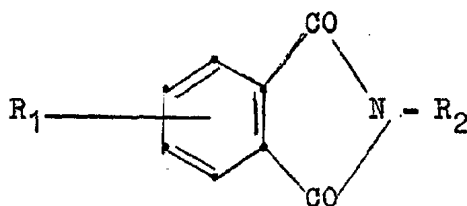
N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se
20. refiere a las solicitudes de patentes británicas presentadas con fechas 6 de abril de 1.962 y 27 de febrero de 1.963, número 13.389/62 y 7.968/63, respectivamente, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo
25. que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

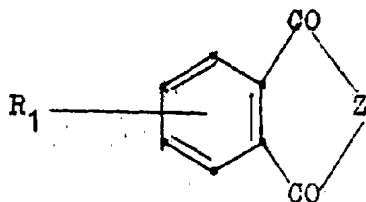
30. 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos

286793

compuestos heterocíclicos de la fórmula:



en la que: R_1 representa un átomo de cloro o de fluor, un radical metilo, R_2 representa un grupo alcenilo inferior, alcinilo inferior, aloalcohilo inferior, hidroxialcohilo inferior, polihidroxialcohilo inferior, aciloxialcohilo inferior, cicloalcohilo, cicloalcohiloalcohilo inferior; no siendo el grupo cicloalcohilo sustituido o portador de uno o de varios sustituyentes elegidos en el grupo de los átomos de halógeno, radicales hidróxilo o alcohilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



con un compuesto $A - R_2$, definiéndose R_1 y R_2 como anteriormente, eligiéndose Z y A entre uno de los pares siguientes: Z representa el grupo $>N-M$ y A el valor X , representando H un átomo de un metal alcalino y X representa un átomo de halógeno o un resto sulfúrico o sulfónico; Z representa $>NR_3$, representando R_3 un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y A representa un grupo amino, un átomo de halógeno o un radical carbónico; Z representa el grupo $>N - CO CH_3$ y A el radical amino, Z



- 5

- 20 -

286753

representa un átomo de oxígeno y A el radical amino. Z representa un conjunto de dos átomos de halógeno o dos grupos alcoholoxi y A representa un grupo amino y se transforman en el producto obtenido los radicales R_1 y R_2 en otros radicales, entrando R_1 y R_2 en la definición dada, en el caso en que los otros radicales R_1 y R_2 del producto obtenido no correspondan a los que se deseen.

2ª.-"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 ABR. 1963
MAY AND BAKER LIMITED.-

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY