



PATENTE DE INVENCION

=====

Case 3437.-

325984

325984

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de sulfóxidos y sulfonas de derivados ciclo-oxa-tínicos".

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

Solicitante: UNITED STATES RUBBER COMPANY, entidad norteamericana, residente en 1230 Avenue of the Americas, New York 20, New York, EE.UU. de A.

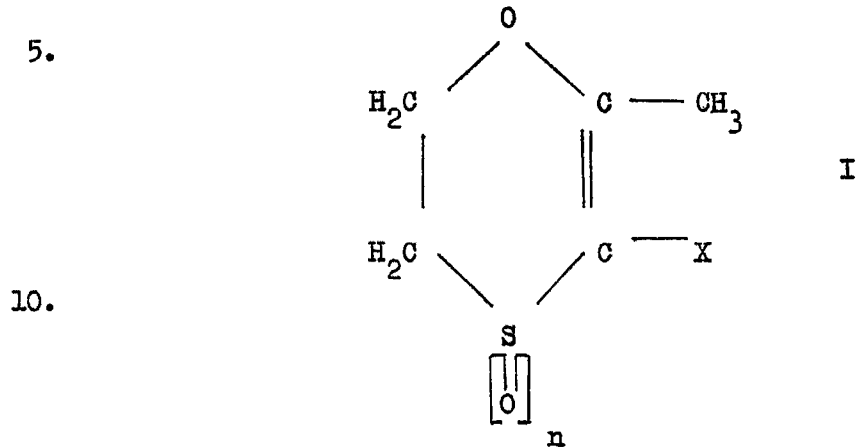
==.==.==.==.==

Esta invención se relaciona con nuevos productos químicos y mas particularmente con los sulfóxidos y sulfonas de 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina (1) y con métodos de producción de los mismos.

5. Los productos químicos de la invención pueden



representarse por la fórmula:



15. en la que X es un grupo carboxamido y n es igual a 1 ó 2. El átomo de nitrógeno del grupo carboxamido puede estar sustituido por distintos radicales, como se ejemplificará detalladamente.

20. Los productos químicos de la invención están adaptados para varios usos. Así, no solo son útiles como productos intermedios para la síntesis de otros productos químicos, sino que además puede dárseles un uso práctico como fungicidas, bactericidas y otros.

25. Los sulfóxidos y sulfonas de la invención pueden prepararse mediante oxidación de 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiinas, que se describen en nuestra solicitud copendiente número 451.048, depositada el 26 de abril de 1965.

30. Los sulfóxidos (I, n = 1) pueden prepararse disolviendo las 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-

325984

- 3 -



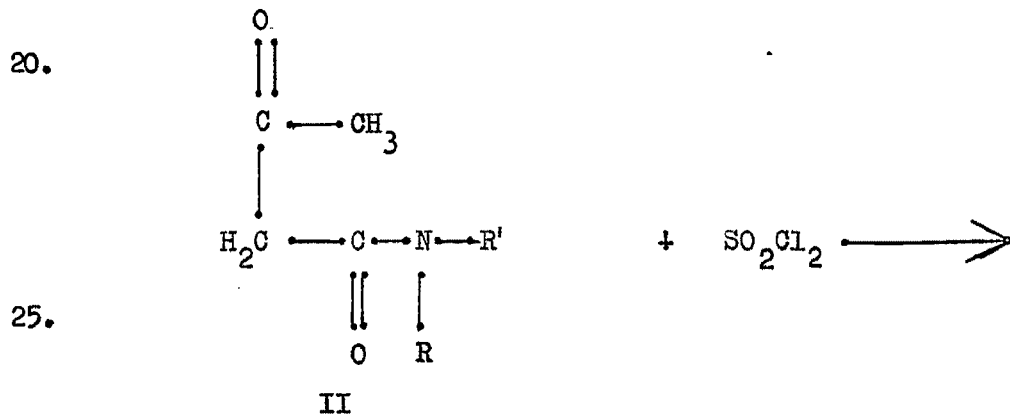
oxatiinas (I, $n = 0$) en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, acetona, etc., o mezclas de ellos, y tratando la solución con un mol de peróxido de hidrógeno al 30 % (pudiéndose emplear concentraciones del 15 al 30 %), manteniendo la temperatura entre C y 25°C y preferiblemente a 10°C. Los sulfóxidos son recuperados de la mezcla de reacción mediante separación del disolvente y cristalización del residuo. Ejemplos de la preparación de los sulfóxidos se indican en la siguiente tabla I.

Las sulfonas (I, $n = 2$) pueden prepararse disolviendo las 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiinas (I, $n = 0$) en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, acetona, etc., o mezclas de ellos, y tratando la solución con 2 a 3 moles de peróxido de hidrógeno al 30 % a temperaturas de 45 a 95°C. Preferiblemente, la solución de sulfuro (I; $n = 0$) se trata con peróxido de hidrógeno al 30 % primero a una temperatura de 45 a 70°C y cuando cede la reacción exotérmica, se calienta la mezcla de reacción entre 70 y 90°C. Las sulfonas (I, $n = 2$) se recuperan mediante dilución de la mezcla de reacción con agua y cristalización del precipitado. Cuando los (I, $n = 0$) mas solubles se oxidan en solución concentrada, la sulfona cristaliza a partir de la mezcla de reacción sin dilución. Las sulfonas (I, $n = 2$) pueden prepararse también a partir de los sulfóxidos (I, $n = 1$) mediante oxidación con peróxido de hidrógeno. En la siguiente tabla II se indican ejemplos de preparación de sulfonas.

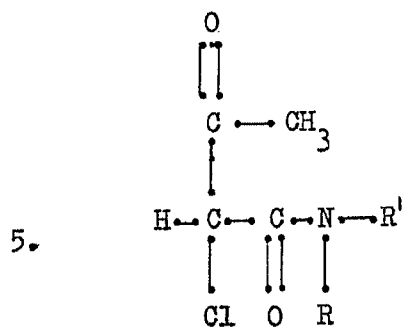


Las propias oxatiinas (I, n = 0) a partir de las cuales se preparan los sulfóxidos (I, n = 1) y sulfonas (I, n = 2) de la invención, pueden producirse a su vez mediante diversos métodos, como se describe con mayor detalle en la solicitud número 451.048, a la que se ha hecho referencia anteriormente.

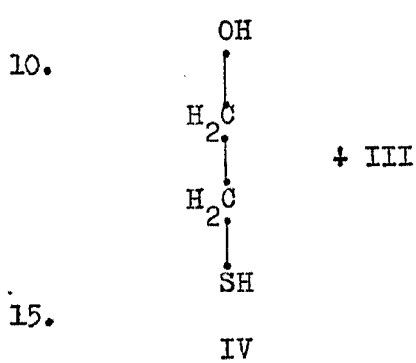
Un método, representado por las siguientes ecuaciones, implica la provisión de la adecuada y conocida alfa-cloroacetoacetamida (III) (que a su vez puede prepararse de acuerdo con la práctica comercial, por ejemplo, mediante cloración de la acetoacetamida (II) con cloruro de sulfurilo en benceno) y reaccionando luego III con 2-mercaptoetanol (IV) bajo condiciones básicas (se comprenderá que en su lugar puede emplearse alfa-bromoacetoacetamida). La reacción progresa a través de dos intermedios V y VI, ninguno de los cuales necesita aislarse.



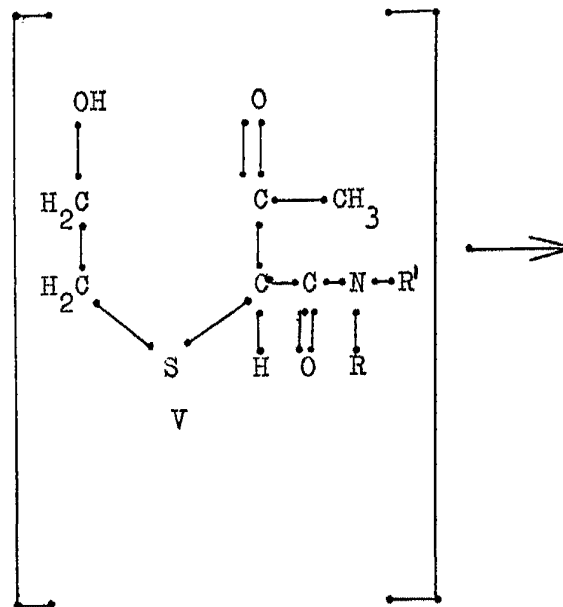
325984



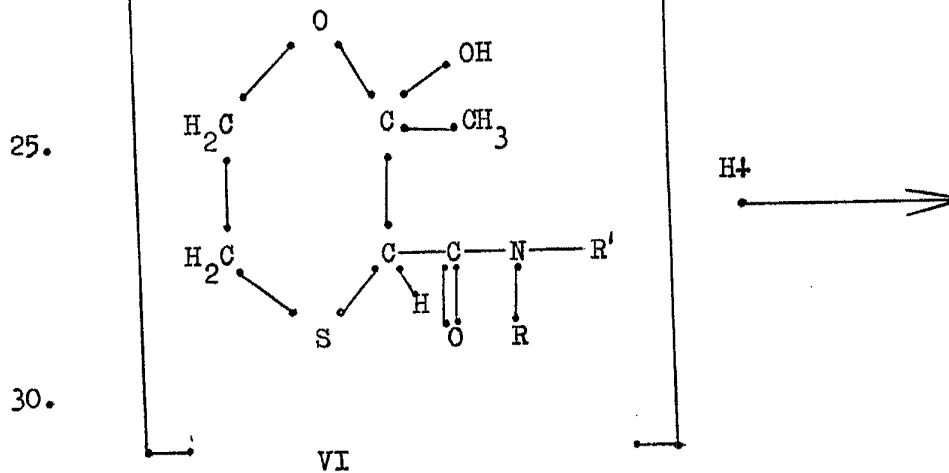
III



+ III

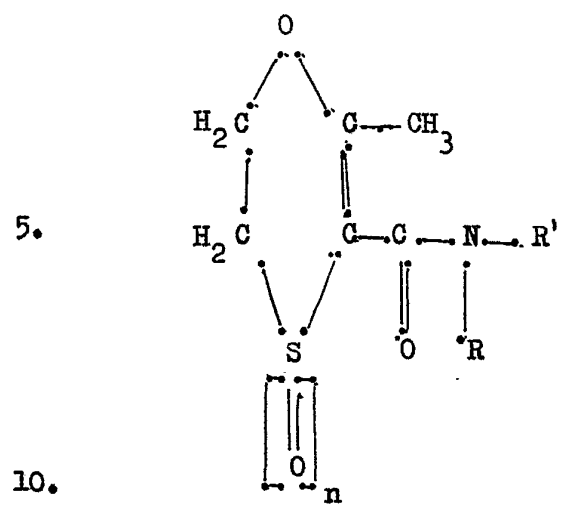


20.





26



I (n = 0)

15. La reacción entre III y IV, en presencia de una base, ya sea una base inórganica (por ejemplo hidróxido, carbonato o bicarbonato metálicos alcalinos) o una base orgánica (por ejemplo piridina ó N, N'-dimetilanilina), progresa fácilmente a temperaturas ambientes. La reacción se lleva a cabo convenientemente en cualquier medio disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como agua, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, butanol, propanol, etc) u otro disolvente orgánico, por ejemplo un disolvente hidrocarburo tal como benceno o hexano, éter, acetona, piridina, dioxano, etc., o una mezcla de tales disolventes. Preferiblemente, se empleará un disolvente volátil para facilitar la recuperación del producto. La reacción es exotérmica y a fin de evitar una indebida elevación de temperatura, puede añadirse gradualmente uno de los reactivos (convenientemente en solución) al otro (preferiblemente en solución). Si fuese necesario, puede aplicarse un enfriamiento externo, pero en cualquier caso no

20.

25.

30.

325984



- 7 -

- es necesario mantener ningún nivel particular crítico de temperatura. Los materiales pueden reaccionarse en cantidades equimolares, o, si se desea, puede emplearse un exceso de uno de los reactivos. Cuando la base empleada es hidróxido potásico, se forma cloruro potásico durante la reacción; este precipita (cuando el disolvente no es agua) y puede filtrarse. La mezcla de reacción contiene en esta etapa el intermedio V ó VI o ambos. Aunque los intermedios pueden recuperarse evaporando el disolvente, ello no es necesario. El producto intermedio V cicliza fácilmente a VI bajo condición ligeramente ácida. El intermedio VI es fácilmente deshidratado para obtener el producto I. Esto se efectúa convenientemente mediante acidificación de la solución, por ejemplo con una pequeña cantidad de ácido orgánico (por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-clorobenzenosulfónico, etc) o ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico). La deshidratación se facilita mediante calentamiento y particularmente bajo condiciones de reflujo para expulsar el agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas variaciones posibles en el procedimiento.

Como variante, la síntesis puede efectuarse en un recipiente. Después de completarse la cloración, el cloruro de hidrógeno y el dióxido de azufre son expulsados con aire y luego la suspensión resultante de la alfa-cloroacetoacetamida (III) en benceno es directamente tratada con 2-mercaptoetanol, como anteriormente.

Un segundo método de preparación del compuesto ini-

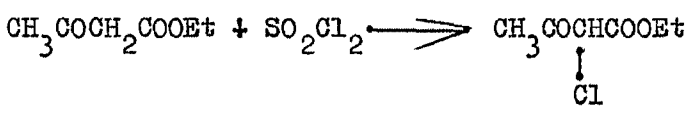


- cial I ($n = 0$) actualmente empleado, implica primeramente la formación de anillos y luego el ajuste de la función amida, como se representa en las siguientes ecuaciones. Se clora con cloruro de sulfurilo un acetoacetato alquílico, tal como acetoacetato etílico (VII) (o equivalente, tal como cualquier acetoacetato alquílico inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) para formar el alfa-cloroacetatoacetato etílico conocido (VIII) (se comprenderá que otros halógenos, por ejemplo el bromo, son también adecuados).
5. El alfa-cloroacetatoacetato etílico (VIII) se trata con 2-mercaptoetanol (IV) en presencia de una base de manera análoga al primer método descrito anteriormente, causando la formación de dos productos intermedios IX y X, que no necesitan aislarse. En su lugar, los productos intermedios se ciclizan y deshidratan mediante la acción de ácido como en el primer método, convenientemente calentado bajo reflujo en una solución bencénica y separando así el agua azeotrópicamente para dar XI. Este éster (XI) se hidroliza luego a 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiana (XII) mediante ebullición durante un corto tiempo con alcali acuoso. El ácido XII se convierte en el cloruro ácido XIII por medio de cloruro de tionilo (o agente halogenador equivalente) y luego se obtiene la amida I a partir de XIII añadiendo una amina. El cloruro ácido XIII reaccionará con cualquier amina primaria o secundaria (incluyendo hidrazina o amoníaco) sin limitación, para formar la amida de I ($n = 0$).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

El primer método, que es el más directo, es más sensible a las reacciones secundarias y las producciones de I (I, $n = 0$) obtenidas por tal método pueden ser inferiores

30.

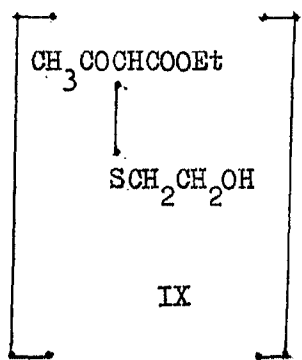
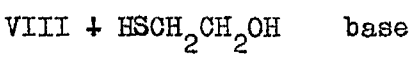
res. Las ecuaciones que representan al segundo método son las siguientes:



VII

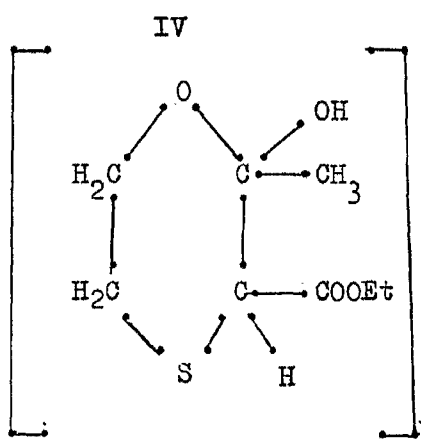
VIII

5.



10.

15.

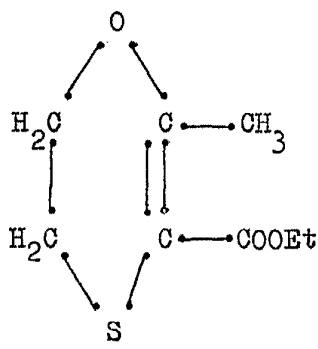


H +



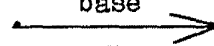
20.

25.

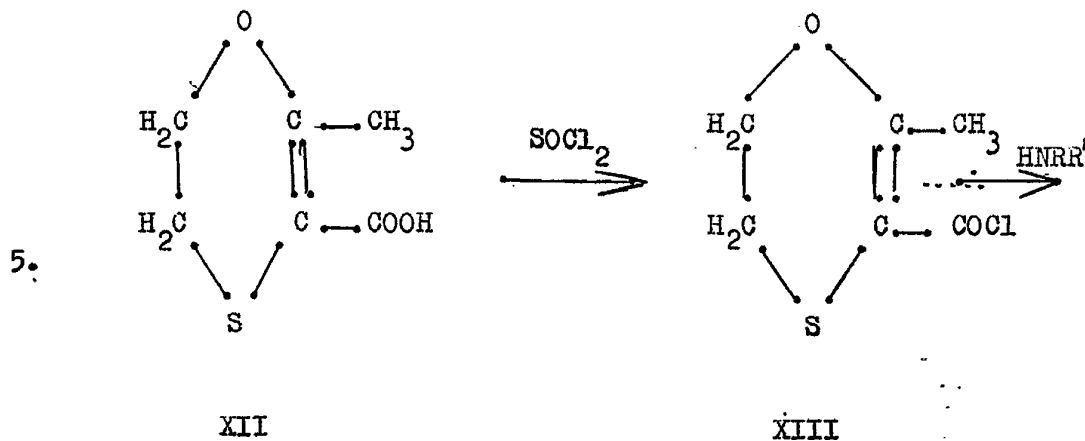


base

agua

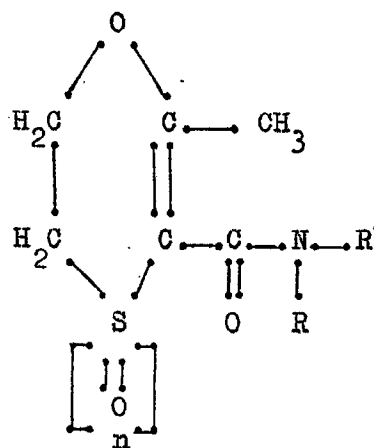


30.



10.

15.



20.

Las siguientes preparaciones servirán para ilustrar modos de producción de los materiales químicos iniciales empleados en la obtención de los sulfóxidos y sulfonas de la invención.

25.

Preparación A por el método 1

2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatrina.

(I, R' = C₆H₅; R = H; n = 0). (Apartir de acetoacetanilida).

Operación I.- Preparación de alfa-cloroacetoacetanilida

(III, R' = C₆H₅; R = H). A una suspensión agitada de acetog

30.

cetanilida (150 h, 0,845 mol) y benceno seco (1 litro) se



- añadió cloruro de sulfurilo (72 ml ó 120 g.0,890 mol) a gotas, durante un periodo de 1,5 horas. La agitación se continuó durante media hora más. El producto fué filtrado (el filtrado usado en una segunda operación en lugar de benceno, seco, dió una superior producción de alfa-cloroacetoacetanilida), lavado con agua y benceno y secado. Producción, 131 g (73,5 %); p.f. 136-138°C (Naik, Trivedi y Mankad, J. Indian Chem. Soc, 20 365 (1943) ; Bulow y King, Ann 439, 211 (1924).
- 5.
10. Operación II.- Preparación de 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatina, empleando hidróxido potásico.- (I, R' = C₆H₅ ; R = H ; n = 0). A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (63,5g ó 0,3 mol) y benceno seco (300 ml) se añadió una solución de hidróxido potásico (20,4 g), 2 mercaptoetanol (22,2 ml ó 23,7 g.0,3 mol) y metanol (40 ml) a gotas, durante un periodo de 2 horas manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla fué agitada durante una hora más. El cloruro potásico que precipitó fué filtrado. Se añadió benceno al residuo y luego se lavó con agua hasta neutralizarse. La solución bencénica fué acidificada con ácido -p-toluenosulfónico (0,8 g) y calentada bajo reflujo empleando una trampa Dean Stark para recoger agua. El agua recogida fué de 5 ml (teóricamente, 5,4 ml). La solución fué lavada con agua y separado el benceno. El residuo solidificó y fué cristalizado a partir de etanol al 95 %. Producción, 45,8 g (65 %), p.f. 93-95°C.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Operación II (variante): Empleando bicarbonato sódico en lugar de hidróxido potásico.



A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (42,3 g ó 0,2 mol) en benceno (200 ml) y 2-mercaptoetanol (17 g), se añadió una solución de bicarbonato sódico (22 g) en agua (150 ml) en porciones, en una hora. La mezcla de reacción fué adicionalmente agitada hasta que todos los sólidos entraron en solución (media hora). La capa bencénica fué separada, lavada con agua, acidificada con ácido p-toluenosulfónico (0,5 g) y luego calentada bajo reflujo, separándose el agua (3,5 ml) formada por destilación azeotrópica, empleando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción fué enfriada, lavada con agua y separado el disolvente. El residuo fué cristalizado a partir de metanol. Producción, 27 g; p.f. 93-94°C.

15. Los licores madres se secaron pero el residuo oleoso viscoso no cristalizaría. Este fué disuelto en benceno, lavado con hidróxido sódico acuoso y con agua y separado el benceno. El residuo solidificó rápidamente y cristalizó a partir de metanol. Producción, 8,5 g; p.f. 92-93°C; producción total, 35,5 g (75%).

Preparación A, por el método 2.

(A partir de acetoacetato etílico (VII)).

Operación I.- Preparación de alfa-cloroacetoacetato etílico (VIII).

25. (Allihn, Ber., 11, 567 (1878). Boehm, W.R. Org.Syn.Vol.33, 43 (1953)).

A una solución agitada y enfriada de acetoacetato etílico (260 g ó 2 moles), se añadió cloruro de sulfurilo (270 g ó 2 moles) durante 3 horas, manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción se dejó en repo

30.



so durante toda la noche. El dióxido de azufre y el cloruro de hidrógeno fueron separados con una bomba de agua. El líquido oscuro residual fué destilado a presión reducida. Después de una pequeña operación previa, el líquido, que destilaba entre 88 y 90°C (a 15 mm), fué recogido. Producción, 300 g (91 %).

Operación II.- Preparación de 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatiina-5-carboxilato etílico (XI).

A una solución enfriada y agitada de alfa-cloro acetoacetato etílico (33 g ó 0,2 mol) y benceno seco (200 ml), se añadió una solución de hidróxido potásico (13,6 g), 2-mercaptoetanol (15,0 ml ó 16 g) y metanol (30 ml) durante un periodo de 1,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla de reacción fué agitada durante media hora más. El cloruro potásico formado fué filtrado. Los disolventes fueron separados del filtrado. Se añadió benceno al residuo y luego se lavó con agua. La solución bencénica fué acidificada con ácido p-toluenosulfónico y el agua (3,4 ml; teóricamente, 3,6 ml) fué recogida mediante destilación azeotrópica empleando la trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fué enfriada, lavada con agua y luego separado el benceno. El residuo fué destilado bajo un elevado vacío; p.e. (1 mm) 107-110°C; producción, 23 g (61,2%). Este compuesto fué preparado también empleando bicarbonato sódico como en el método 1 (variante) en lugar de hidróxido potásico. La producción fué del 76 %.

Operación III.- Preparación de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina (XII).

A una solución de 2,3 -dihidro-6-metil-1,4-oxatiina-5-carboxilato etílico (188 g) en etanol al 95% -



(50 ml), se añadió una solución de hidróxido sódico (60 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción fué calentada bajo reflujo hasta que se homogeneizaron las dos capas (aproximadamente media hora).

5. La solución fué enfriada, diluída con agua y acidificada con ácido clorhídrico diluído. El sólido blanco que precipitó fué filtrado de una vez, lavado con agua y secado en aire. Producción, 134 g (84%); p.f. 173-180°C. El material recristalizado a partir de etanol fundió a -
10. 180-181°C.

Operación IV.- Preparación de 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatina.

(I, R' = C₆H₅; R = H; n = 0).

15. A una suspensión de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatina (XII) (32 g ó 0,2 mol) en cloroformo (200 ml), se añadió cloruro de tionilo (16 ml) y la solución fué calentada bajo reflujo. Se desprendieron cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre y todos los sólidos entraron en solución en 2 horas. El exceso de cloruro de
20. tionilo y disolvente fué separado en vacío. Al residuo (XIII) disuelto en cloroformo (o benceno), se añadió una solución de anilina (37,2 g) en cloroformo (o benceno), por porciones. El hidrocloreto de anilina que se formó fué filtrado. El filtrado fué lavado con solución muy diluída de ácido clorhídrico y luego con agua. El cloroformo (o benceno) fué separado y el residuo solidificado de
25. una vez. Se recristalizó a partir de etanol al 95 %. Producción, 38 g (80%); p.f., 93-94°C.

Preparación B.

30. Otro producto químico inicial útil en la producción de los sulfóxidos y sulfonas de la invención, es la

325984



- 15 -

- 2,3-dihidro-5-m-metilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina. Esta puede prepararse de la siguiente manera: A 2,3-dihidro-5-carboxil-6-metil-1,4-oxatiina (480 g, 3 moles) (para detalles de la preparación de este ácido, véase la anterior preparación A, por el método 2, operaciones I, II y III) suspendida en cloroformo (600 ml), se añadió cloruro de tionilo (393 g, 3,3 moles) y la mezcla de reacción fué calentada bajo suave reflujo hasta que se disolvió todo el sólido (1,5 horas). El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo fueron destilados bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C en todo momento. El cloruro ácido residual fué disuelto en cloroformo (100 ml) y la solución caliente se añadió a gotas aproximadamente durante 3/4 de hora a una solución enfriada y agitada de m-toluidina (600 g) en cloroformo (600 ml). La temperatura se mantuvo a 20-30°C. La mezcla de reacción fué agitada durante 15 minutos tras el completamiento de la adición del cloruro ácido, lavándose luego con ácido clorhídrico diluído, con agua y con bicarbonato sódico acuoso. El disolvente fué separado por destilación bajo presión ligeramente reducida y el residuo fué cristalizado a partir de isopropanol. La producción de sólido casi blanco, que fundía a 82-84°C, fué de 610 g ó del 82%.

Preparación C

25. Otro ejemplo de producto químico inicial es la 2,3-dihidro-5-(N-ciclohexil-carboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina. Esta puede prepararse de la siguiente manera. A una suspensión de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina (40 g, 0,25 mol) (véase preparación A anterior) en cloroformo (100 ml), se añadió cloruro de tionilo

30



- (33 g) y la mezcla de reacción se calentó bajo suave reflujo hasta que se disolvió todo el sólido (aproximadamente 1,5 horas). El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo fueron destilados bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C. El cloruro ácido residual fué disuelto en cloroformo, (50 ml) y la solución se añadió a gotas durante media hora aproximadamente a una solución agitada de ciclohexilamina (60 g) en cloroformo (150 ml). La temperatura se mantuvo a 20-30°C mediante enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos mas y luego se lavó con ácido clorhídrico diluido y con bicarbonato sódico acuoso. El disolvente fué separado y el residuo cristalizado a partir de isopropanol, produciéndose 52 g ó un 86% de sólido blanco que fundía a 130-131°C.

Preparación D

- Otro producto químico inicial es la 2,3-dihidro-5-(3,5-diclorocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina.
- Esta puede prepararse de la siguiente manera. A una suspensión de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina (32 g, 0,2 mol) en cloroformo (100 ml), se añadió cloruro de tionilo (26 g) y se calentó la mezcla de reacción bajo suave reflujo hasta que se disolvió el sólido (aproximadamente 1,5 horas). El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo fueron destilados bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C. El cloruro ácido residual fué disuelto en benceno (50 ml) y la solución añadida a una solución de 3,5-dicloroanilina (71 g) en benceno (300 ml). La resultante mezcla

32598426



- 17 -

- de reacción se dejó reposar durante toda la noche, lavándose luego con ácido clorhídrico diluído y con bicarbonato sódico acuoso. El benceno fué destilado y el residuo cristalizado a partir l de etanol, dando dos producciones de un sólido blanco que fundía a 147-149°C y pesaba 46 g (76%).

Preparación E

- Otro material químico inicial es la 2,3-dihidro-5-(2,4,5-triclorocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina. Esta puede prepararse de la siguiente manera. A una suspensión de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina (32 g, 0,2 mol) en cloroformo (100 ml), se añadió cloruro de tionilo (26 g) y la mezcla de reacción fué calentada bajo suave reflujo hasta que se disolvió todo el sólido (aproximadamente 1,5 horas). El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo fueron destilados bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C. El cloruro ácido residual fué disuelto en benceno (50 ml) y luego añadido a una solución de 2,4,5-tricloroanilina (85 g) en benceno (300 ml). La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche, filtrándose luego. La solución bencénica, al lavarse con ácido clorhídrico diluído y con bicarbonato sódico acuoso y tras la separación del disolvente, produjo 13 g de la amida. El material insoluble en benceno, al extractarse con cloroformo, lavando con agua y al cristalizarse a partir de etanol-acetona, produjo 34,5 g más de la amida. La producción total de la amida fué de 47,5 g (70%), fundiendo a 165-167°C.



Preparación F

- Otro producto químico inicial es la 2,3-dihidro-5-(N-n-octilcarboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina. Esta puede prepararse de la siguiente manera. A una suspensión de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina (40 g, 1/4 de mol) en cloroformo (100 ml), se añadió cloruro de tionilo (33 g) y la mezcla de reacción fué calentada bajo suave reflujo hasta que se disolvió todo el sólido (aproximadamente 1,5 horas). El disolvente y el cloruro de tionilo fueron separados bajo presión ligeramente reducida, a una temperatura inferior a 50°C. El cloruro ácido residual fué disuelto en cloroformo (60 ml) y la solución se añadió a gotas durante 15 minutos a una solución agitada de n-octilamina (33 g), trietilamina (36 ml) y cloroformo (150 ml), manteniendo la temperatura a 20-30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más y luego se lavó con ácido clorhídrico diluido y con bicarbonato sódico acuoso. Se separó el disolvente y se cristalizó el residuo a partir de isopropanol, dando dos producciones de sólido blanco que fundió a 74-75°C y pesó 56,5 g (84%).

- En las anteriores ecuaciones, R y R' representan hidrógeno, NH₂ ó varios grupos orgánicos univalentes, ya sea un grupo hidrocarburo o un grupo hidrocarburo sustituido equivalente. Como nuevos y específicos productos químicos del tipo I, pueden mencionarse, a modo de ejemplos no limitativos, compuestos tales como 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-metilcarboxanilido-6-metil-

325984



- 19 -

- 1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-o-etilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-p-metoxicarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-p-clorocarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-o-carbetoxicarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-(2,4-diclorocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-(2,4-dimetilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-(2,6-dietilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-(2-etil-4-metilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-(2,4,6-trimetilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-beta-naftilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-alilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-isopropilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-dodecilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-exadecilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N,N-dibutilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-cicloexilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-alfa-furilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-N-etilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-carboxamorfolido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido; 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-m-metilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-o-etilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-m-clorocarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-

325984



- 20 -

- dióxido; 2,3-dihidro-5-p-bromocarboxanilido-6-metil-
-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-o-metoxicar
boxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-di
hidro-5-p-carboxicarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-
5. -4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-o-fenilcarboxanilido-6-
-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-(2,3-
-dimetilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dió
xido; 2,3-dihidro-5-(2,4-dimetilcarboxanilido)-6-me
til-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-(2,6-die
10. tilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido;
2,3-dihidro-5-(2,5-diisopropilcarboxanilido)-6-metil-
-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-(2,4-diclo
rocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido;
2,3-dihidro-5-(2,-metil-6-clorocarboxanilido)-6-me
15. til-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-(3,4-di
metoxicarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxi
do; 2,3-dihidro-5-(2,4,6-trimetilcarboxanilido)-6-me
til-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-alfa
-naftilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido;
20. 2,3-dihidro-5-N-metilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatii
na-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-metil-N-ciclohexilcar
boxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dih
dro-5-N-bencilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-
-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-pentilcarboxamido-6-metil-
25. -1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-ciclope
tilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-
-dihidro-5-N-octilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-
-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-dodecilcarboxamido-6-
-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-he
30. xadecilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido;

325984



- 21 -

- 2,3-dihidro-5-N-furfurilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N,N-dibutilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-etil-N-metilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-carboxamorfolido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-feniletilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-carbetoximetilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; 2,3-dihidro-5-N-carboximetilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido; y similares. Por lo que antecede, resultará evidente que R y R' pueden ser cualquier grupo hidrocarburo, ya sea de cadena recta, ramificada o cíclica, saturado o insaturado (insaturación aromática o insaturación no benzenica), es decir grupos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, incluyendo grupos etilénicamente insaturados, entre los cuales pueden mencionarse grupos importantes tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, hexilo, dodecilo, etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, etc.), aralquilo (por ejemplo, bencilo, fenil-etilo, etc.), alcarilo (por ejemplo, tolilo, hexil-fenilo, etc.), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, etc.), alqueno (por ejemplo, alilo, 2-buten-1-ilo, metililo, 1-octeno-7-ilo, etc.), y varias combinaciones de ellos. Equivalentes a los grupos hidrocarburos, son los diversos hidrocarburos sustituidos, especialmente los sustituidos con halógeno (por ejemplo cloro o bromo), nitro, carboxilo, éter, éster, ciano, carboxamido, halogenoalquilo, sulfo, sulfonamido, hidroxilo, arilo o grupos si

325984



- 23 -

5. particularmente alquilo (especialmente hexilo), arilo (especialmente fenilo), alcarilo (especialmente toliilo, particularmente o-tolilo y m-tolilo, 2,6-dietilfenilo, 2,4-dimetilfenilo) o cicloalquilo (especialmente ciclohexilo) o grupo hidrocarburo similar que tenga hasta 12 átomos de carbono. Especialmente útiles son las formas de la invención en las que R es un grupo fenilo, en cuya categoría incluimos como equivalentes fenilo sustituido, representado por la fórmula:

10.



15. en la que Y es halógeno (fluor, cloro, bromo o yodo), alquilo (por ejemplo, metil-etilo, hexilo, dodecilo), alcóxilo (por ejemplo, metóxilo, etóxilo, dodecoxilo), carboxamido, carboxilo, benzo (es decir para proporcionar una estructura 1-naftilo), fenilo o hidroxilo, y n es 0, 1, 2 ó 3.

20. Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la práctica de la invención con mayor detalle.

EJEMPLO 1

2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiana-4-óxido.

(I, R' = H; R = fenilo; n = 1)

25. A una solución agitada del producto químico de la preparación A anterior, concretamente 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina (25 g) en ácido acético (150 ml) y agua (5 ml), se añadió a gotas una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (12 ml) y ácido acético (13 ml), durante 15 minutos.
- 30.



- La temperatura se mantuvo a 10-13°C enfriando sobre hielo. La solución fué agitada a esta temperatura durante 5 horas y luego se dejó reposar a 10°C durante toda la noche. El disolvente fué destilado en vacío, separándose los últimos vestigios mediante adición al terna y separación de benceno en vacío. El residuo, que solidificó al enfriarse y rayarse, cristalizó a partir de isopropanol en forma de prismas blancos que fundieron a 120-121°C. La producción de las dos obtenciones fué de 23,5 g ó del 80%.

EJEMPLO 2

2,3-dihidro-5-m-metilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido.

(I, R' = H; R = m-tolilo; n = 1).

- A una solución agitada del producto químico de la preparación B anterior, concretamente 2,3-dihidro-5-m-metilcarboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina (18 g) en acetona (100 ml), se añadió a gotas peróxido de hidrógeno al 30% (8,5 ml) en acetona (20 ml) durante 15 minutos. La temperatura se mantuvo a 10-12°C mediante en friamiento. La solución fué agitada a 10-12°C durante 2 horas y luego se dejó reposar a 10°C durante 15 horas. El disolvente fué destilado y el sólido residual fué cristalizado a partir de metanol, produciendo pris mas blancos que fundían a 196-198°C, con descomposición. La producción fué de 15,5 g ó del 80% de las dos obten ciones.

EJEMPLO 3

- 2,3-dihidro-5- (N-ciclohexilcarboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido.

325984

- 25 -



(I, R' = H; R = ciclohexilo; n = 1).

- A una solución agitada del producto químico de la preparación C anterior, concretamente 2,3-dihidro-5-(N-ciclohexilcarboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina (36.g)
5. en ácido acético (200 ml), se añadió a gotas una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (17 ml) en ácido acético (18 ml), durante 15 minutos. La temperatura se mantuvo a 10-12°C mediante enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 3 horas, dejándose luego
10. reposar 10°C durante toda la noche. El disolvente - fué separado en vacío sobre un baño de vapor de agua, eliminándose los últimos vestigios mediante adición y separación alternas de benceno. El residuo, que solidificó al enfriarse y rayarse, fué cristalizado a partir
15. de acetonitrilo, dando cristales blancos que fundieron a 140-141°C. La producción de las dos obtenciones fué de 32 g ó del 80%.

EJEMPLO 4

20. 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.

(I, R' = H; fenilo; m = 2)

- (a) A una solución agitada de la preparación A, 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina - (117,5 g, 0,5 mol), en ácido acético (500 ml), se añadió
25. peróxido de hidrógeno al 30% (130 ml), a gotas, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 45-50°C mediante enfriamiento sobre hielo. Después de que la reacción exotérmica hubo cesado, se calentó suavemente la mezcla de reacción sobre el baño de vapor de agua durante
30. una hora, asegurándose de que la temperatura no ascendiese



por encima de 92°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, se diluyó con 200 ml de agua y los cristales blancos que se separaron fueron filtrados, lavados y secados; p.f., 126-128°C. La producción fué de 61 g. El filtrado, tras su concentración, produjo 60 g mas de la sulfona, que fundió a 125-127°C. La producción total fué de 121 g ó del 90%. La recristalización a partir de etanol elevó el punto de fusión a 128-130°C.

(b) Método variante empleando menos disolvente.

10. Se calentó una mezcla de 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina (235 g, 1 mol) y ácido acético glacial (90 ml) para formar una suspensión y luego se enfrió a 70°C. A esta suspensión agitada se añadió a gotas peróxido de hidrógeno al 30% (250 ml) durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción, que pronto constituyó una solución, se mantuvo a una temperatura de 70 a 75°C mediante enfriamiento durante la adición de la primera mitad del peróxido y calentando durante la adición de la segunda mitad del mismo. Seguidamente se procedió a agitar la solución de color claro y calentar se a 70-75°C durante 5 horas y finalmente a 90-95°C durante una hora. Al enfriarse la sulfona cristalizó de la solución en forma de prismas blancos, que fundieron a 127-128°C. La producción fué de 223 g ó del 84%.

25.

EJEMPLO 5

2,3-dihidro-5-(3,5-diclorocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.

(I, R' = H; R = 3,5-diclorofenilo; n = 2).

30. A una solución agitada de la preparación D anterior, concretamente 2,3-dihidro-5-(3,5-diclorocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina (20 g) en ácido acético -

325984



- 27 -

- (275 ml) y acetona (50 ml), se añadió a gotas peróxido de hidrógeno al 30% (20 ml), manteniendo la temperatura a 45-50°C. La solución resultante fué calentada a 40-60°C durante 2 horas y luego vertida en agua. El precipitado cristalizó a partir de etanol, p.f. 213-214°C, con descomposición. La producción fué de 13 g ó del 59%.

EJEMPLO 6

2,3-dihidro-5-(2,4,5-triclorocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.

10. (I, R' = H; R = 2,4,5-triclorofenilo; n = 2)

- A una solución agitada de la preparación E anterior, concretamente 2,3-dihidro-5-(2,4,5-triclorocarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina (24 g) en ácido acético (350 ml) y acetona (360 ml), se añadió a gotas peróxido de hidrógeno al 30% (21 ml), manteniendo la temperatura a 70°C. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas y luego se diluyó con agua. El precipitado fué filtrado, lavado con agua, secado y cristalizado a partir de etanol-acetona. Los cristales blancos fundieron a 210-211°C, con descomposición y pesaron 18 g (69%).

EJEMPLO 7

2,3-dihidro-5-(N-n-octilcarboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.

(I, R' = H; R = n-octilo; n = 2)

25. A una solución agitada de 2,3-dihidro-5-(N-n-octilcarboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina (20 g) en ácido acético (100 ml), se añadió a gotas peróxido de hidrógeno al 30% (24 ml), manteniendo la temperatura a 45-50°C mediante enfriamiento. Después de ceder la reacción exotérmica, se calentó la solución sobre el baño
- 30.

325984₂₆

- 28 -

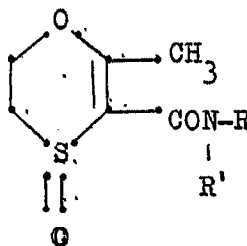
- de vapor de agua ocasionalmente durante una hora, manteniéndose la temperatura a 85-92°C y vertiéndose luego en agua. El precipitado fué filtrado, lavado con agua y secado. La solución acuosa de ácido acético, al concentrarse, produjo mas sulfona. La cristalización a partir de etanol dió primas blancos que fundieron a 140°C. La producción fué de 19 g ó del 80%.

Las siguientes tablas resumen lo que antecede, así como otros ejemplos.

10.

TABLA I2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxetina-4-óxidos.

15.




20.

<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre del 5-sustituyente</u>	<u>Anima original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C</u>	<u>% producción</u>
1	carboxanilido	anilina	C_6H_5	121-122	80
2	m-metilcarboxanilido	m-toluidina	m- CH_3 - C_6H_4	196-198d	85
8	o-metilcarboxanilido	o-toluidina	o- CH_3 - C_6H_4	121-123	88
9	p-metilcarboxanilido	p-toluidina	p- CH_3 - C_6H_4	149-150	83
10	o-etilcarboxanilido	o-etilanilina	o- C_2H_5 - C_6H_4	106-107	80
11	m-metoxicarboxanilido	m-metoxianilina	m- $CH_3OC_6H_4$ -	155-157	82

30.

3259842

TABLA I (Continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre del 5-sustituyente</u>	<u>Anima original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C.</u>	<u>% pro- ducción</u>
	12	o-clorocarboxanilido	o-ClC ₆ H ₄ -	143- 144	82
5.	13	p-carboxicarboxanilido	p-HOOC C ₆ H ₄ -	230- 235d	84
	14	2,3-dimetilcarboxanilido	2,3-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	136- 137	85
10.	15	2,4-dimetilcarboxanilido	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	121- 122	72
	16	2,3-diclorocarboxanilido	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	177- 178d	99
	17	3,4-dimetoxicarboxanilido	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ -	188- 190d	75
15.	18	N-metilcarboxanilido	C ₆ H ₅ R' = CH ₃	168- 170d	83
	19	N-etilcarboxanilido	C ₆ H ₅ R' = C ₂ H ₅	112- 113	50
20.	20	N-isopropilcarboxamido	-CH(CH ₃) ₂	121- 122	74
	21	N-n-butylcarboxamido	-C ₄ H ₉ -n	cera	-
	22	N-t-butylcarboxamido	-C(CH ₃) ₃	153- 154	79
25.	23	N-dodecilcarboxamido	-C ₁₂ H ₂₅ -n	79- 81	75
	24	N-octadecilcarboxamido	-C ₁₈ H ₃₇ -n	86- 88	67
	3	N-ciclohexilcarboxamido	-C ₆ H ₁₁	140- 141	80
30.	25	carboxamorfolido	 O	104- 106	65

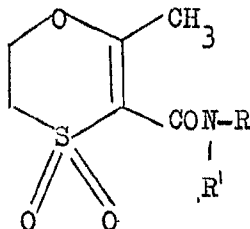
(junto con R').



TABLA II

2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.

5.



10.	<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre del 5-sustituyente</u>	<u>Anima original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C.</u>	<u>% producción</u>
	4	carboxanilido	anilina	C_6H_5	125- 126	90
	26	m-metilcarboxanilido	m-toluidina	m- $CH_3C_6H_4-$	133- 135	90
	27	o-metilcarboxanilido	o-toluidina	o- $CH_3C_6H_4-$	123- 125	85
15.	28	p-metilcarboxanilido	p-toluidina	p- $CH_3C_6H_4-$	163- 165	87
	29	o-etilcarboxanilido	o-etilanilina	o- $C_2H_5C_6H_4-$	106	64
	30	m-bromocarboxanilido	m-bromoanilina	m- BrC_6H_4-	138- 140	80
20.	31	p-bromocarboxanilido	p-bromoanilina	p- BrC_6H_4-	215	95
	32	m-clorocarboxanilido	m-cloroanilina	m- ClC_6H_4-	180- 183 ^{ad}	68
	33	o-clorocarboxanilido	o-cloroanilina	o- ClC_6H_4-	173- 174	91
25.	34	p-clorocarboxanilido	p-cloroanilina	p- ClC_6H_4-	217- 219	95
	35	m-metoxicarboxanilido	m-metozianilina	m- $CH_3OC_6H_4-$	150- 152	86
	36	o-metoxicarboxanilido	o-metoxianilina	o- $CH_3OC_6H_4-$	186	70
30.						

325984



- 31 -

TABLA II (Continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre del 5-sustituyente</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C.</u>	<u>% pro- ducción</u>
37	p-metoxicarboxanilido	p-metoxianilina	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$	137- 138	.90
5. 38	o-carboxicarboxanilido	ácido antranílico	$o\text{-HOOC}_6\text{H}_4$	243- 244	82
39	o-carboxamidocarboxanilido	o-carboxamidoanilina	$o\text{-H}_2\text{NCO-C}_6\text{H}_4\text{-}$	207- 208d	34
40	p-carbetoxicarboxanilido	p-carbetoxianilina	$p\text{-C}_2\text{H}_5\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{-}$	156- 162	50
10. 41	m-nitrocarboxanilido	m-nitroanilina	$m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$	191- 193	96
42	p-fenilcarboxanilido	p-fenilanilina	$p\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$	217- 220d	60
43	2,3-dimetilcarboxanilido	2,3-dimetilanilina	$2,3\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$	151- 153	44
15. 44	2,4-dimetilcarboxanilido	2,4-dimetilanilina	$2,4\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$	144- 146	75
45	2,5-dimetilcarboxanilido	2,5-dimetilanilina	$2,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$	130- 133	83
20. 46	3,4-dimetilcarboxanilido	3,4-dimetilanilina	$3,4\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$	163- 165	95
47	2-metil-3-clorocarboxanilido	2-metil-3-cloroanilina	$2\text{-CH}_3\text{-3-Cl-C}_6\text{H}_3\text{-}$	152- 154	78
48	2-metil-4-clorocarboxanilido	2-metil-4-cloroanilina	$2\text{-CH}_3\text{-4-Cl-C}_6\text{H}_3\text{-}$	169- 170	93
25. 49	2-metil-6-clorocarboxanilido	2-metil-6-cloroanilina	$2\text{-CH}_3\text{-6-Cl-C}_6\text{H}_3\text{-}$	163- 165	50
50	2-metil-4-metoxicarboxanilido	2-metil-4-metoxianilina	$2\text{-CH}_3\text{-4-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_3\text{-}$	133- 136	60
30. 51	2,3-diclorocarboxanilido	2,3-dicloroanilina	$2,3\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$	159- 161d	65

325984

- 32 -



TABLA II (Continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre del 5-sustituyente</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C.</u>	<u>% pro- ducción</u>	
	52	2,5-dicloro- carboxanilido	2,5-dicloro- roanilina	2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	178- 179d	68
5.	53	3,4-dicloro- carboxanilido	3,4-dicloro- roanilina	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	160- 162	48
	5	3,5-dicloro- carboxanilido	3,5-dicloro- roanilina	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	213- 214d	59
	6	2,4,5-tricloro- carboxanilido	2,4,5-tri- cloroanilina	2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂ -	210- 211d	69
10.	54	2,5-dimetoxi- 4-clorocarbo- xanilido	2,5-dimeto- xi-4-cloro- anilina	2,5-(CH ₃ O) ₂ - 4-ClC ₆ H ₂ -	202- 204	88
	55	N-metilcarbo- xanilido	N-metilani- lina	C ₆ H ₅ - R' = CH ₃	126	92
15.	56	N-etilcarboxa- nilido	N-etilani- lina	C ₆ H ₅ - R' = C ₂ H ₅	125- 126	83
	57	N-beta-ciane- til-carboxani- lido	N-beta-cia- netilanili- na	C ₆ H ₅ - R' = CNCH ₂ - CH ₂	122- 123	75
20.	58	N-bencilcarbo- xamido	bencilamina	C ₆ H ₅ CH ₂ -	152- 153	89
	59	N-isopropil- carboxamido	isopropila- mina	(CH ₃) ₂ CH-	149- 151	74
	60	N-n-buticar- boxamido	n-butilami- na	n-C ₄ H ₉ -	156- 157	75
25.	61	N-t-butilcar- boxamido	t-butilami- na	(CH ₃) ₃ C-	liquido	-
	62	N-n-pentilcar- boxamido	n-pentila- mina	C ₅ H ₁₁ -	154- 156	90
	63	N-n-hexilcar- boxamido	n-hexilami- na	C ₆ H ₁₃ -	150	85
30.	64	N-n-octilcar- boxamido	n-octilami- na	C ₈ H ₁₇ -	140	80

TABLA II (Continuación)

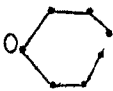
<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre del 5-sustituyente</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., gC.</u>	<u>% producción</u>
	65	N-n-decilcarboxamido	n-decila- mina	$C_{10}H_{21}-$	118 69
5.	66	N-n-dodecilcarboxamido	n-dodecila- mina	$C_{12}H_{25}-$	131- 132 75
	67	N-n-octadecilcarboxamido	n-octadeci- lamina	$C_{18}H_{37}-$	122- 123 80
	68	N-beta-cloroe- tilcarboxamido	etilenami- na	$ClCH_2CH_2-$	181- 182 20
10.	69	N-furfurilcarboxamido	furfurila- mina	$C_4H_3OCH_2-$	- 60
	70	N,N-dietilcarboxamido	dietilami- na	C_2H_5 $R' \equiv C_2H_5$	- 90
	71	N,N-dibutilcarboxamido	dibutilami- na	$n-C_4H_9-$ $R' \equiv n-C_4H_9-$	- 75
15.	72	carboxamorfo- lido	morfolina	R y R' conjun- tamente	226- 227d 96
					
	73	N-ciclohexilcarboxamido	ciclohexi- lamina	$C_6H_{11}-$	182- 184 80
20.	74	p-sulfonamido- carboxamilido	sulfanila- milda	$p-H_2NSO_2C_6$ H_4-	238- 239d 36
	75	2-metil-5-clo- rocarboxanili- do	2-metil-5- cloroanili- na	$2-CH_3-5-Cl-$ C_6H_3-	156- 158 95
25.	76	3-cloro-4-me- tilcarboxani- lido	3-cloro-4- metilanili- na	$3-Cl-4-CH_3-$ C_6H_3-	159- 160 84
	77	2-metoxi-5-clo- rocarboxanili- do	2-metoxi-5- cloroanili- na	$2-CH_3O-5-Cl-$ C_6H_3-	153- 155 89
30.	78	N-etil-o-metil- carboxanilido	N-etil-o-me- tilanilina	$o-CH_3C_6H_4-$ $R' \equiv C_2H_5$	141- 145 84

TABLA II (Continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre del 5-sustituyente</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C.</u>	<u>% producción</u>
79	3,4-dimetoxi-carboxanilido	3,4-dime-toxianilina	3,4-(CH ₃ O) ₂ - C ₆ H ₃ -	183- 185	82
5. 80	N-hexadecilcarboxamido	n-hexadeci-lamina	C ₁₆ H ₃₃ -	125- 126	83
81	N-alfa-naftil-carboxamido	alfa-nafti-lamina	C ₁₀ H ₇ -	203- 206	80
82	2-nitro-4-me-tilcarboxani-lido	2-nitro-me-tilenilina	2-NO ₂ -4- CH ₃ -C ₆ H ₃	150- 152	52
10. 83	p-bencenoacarboxanilido	p-aminoazo-benceno	C ₆ H ₄ N=NC ₆ H ₅	166- 168	65
84	p-bencenoazo-xicarboxanili-do	p-aminoazo-xibenceno	C ₆ H ₄ N=NC ₆ H ₅	185- 187	82
15. 85	2,4,6-trimetil-carboxanilido	2,4,6-trime-tilanilina	2,4,6-(CH ₃) ₃ - C ₆ H ₂ -	158- 160	82

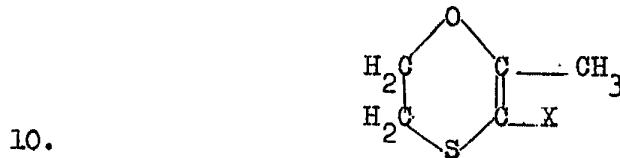
N O T A

20. 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 inven-
 25. to corresponde a una patente presentada por Norteamérica con el nº. 506.596 de 5 de Noviembre de 1965, acogíendose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacio-
 30. nales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referi-
 do invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "Procedimiento para la obtención de sulfóxidos y sulfonas de derivados ciclo-oxa-tínicos", carac-



terizandose por lo siguiente:

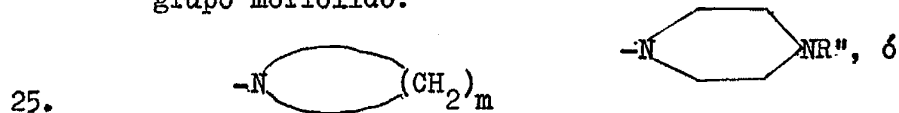
- 1.- Procedimiento para la obtención de sulfóxidos y sulfonas de derivados ciclo-oxa-tiínicos caracterizado porque se somete a oxidación con peróxido de hidrógeno al 30% una 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina de fórmula general:



- en la que X es un grupo carboxamido, que previamente se ha disuelto en un disolvente adecuado tal como ácido acético y acetona, manteniéndose la temperatura entre 0 y 25°C, preferiblemente a 10°C.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X tiene fórmula:

- 20.
-
- en la que R es un grupo alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ó clorofenilo, R' es hidrógeno o alquilo y R y R' pueden unirse conjuntamente para formar con el N un grupo morfolido:



en las que R'' es alquilo y m es de 4 a 6.

3.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque R es un grupo arilo de fórmula:



325984

- 36 -



en la que Y es halógeno, alquilo, alcoxilo, carboxamido, carboxilo, benzo, fenilo o hidroxilo y n'es de 0 a 3.

5. 4.-"Procedimiento para la obtención de sulfóxidos y sulfonas de derivados ciclo-oxa-tiínicos", tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 26 ABR. 1968

UNITED STATES RUBBER COMPANY.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO