

347665

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Case CIN 24/142/B/E.



Memoria Descriptiva

sobre:

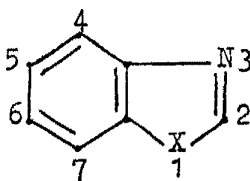
"Procedimiento para la obtención de com-
puestos benzheterociclicos".

=====

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a la prepa-
ración de compuestos benzheterociclicos con el esque-
leto de anillo de fórmula I



(I)



en la que X significa un átomo de azufre o de oxígeno y en la que la posición 2 muestra un radical etenilamino, cuyo átomo de carbono β contiene, como sustituyentes, un radical carboxilo modificado, capaz de reacción y un radical carboxilo funcionalmente modificado, ó un radical acilo, o sus tautómeros, o los óxidos del mismo, o las sales de tales compuestos.

5.

Un radical carboxilo funcionalmente modificado es, por ejemplo, un radical ciano, así como un radical carbamoilo o hidrazinocarbonilo o hidrazinocarbonilo, en el que los átomos de nitrógeno pueden estar, en caso dado, mono- o poli-, por ejemplo di-sustituídos, por ejemplo por radicales de alquilo inferior, tales como radicales de metilo o etilo, en primer lugar, sin embargo, un radical carboxilo esterificado, especialmente un radical carbo-alcoxi inferior, tal como por ejemplo un radical carbometoxi o carbocetoxi. Un resto de acilo es, por ejemplo, un radical alcanoilo, especialmente un radical alcanoilo inferior, en primer lugar, un radical acetilo, así como un radical formilo, propionilo o n-butirilo.

10.

15.

20.

El átomo de carbono α del radical etenilamínico puede estar sustituido, en caso dado, por ejemplo por un resto alifático, especialmente un resto hidrocarburo alifático inferior, tal como un resto alquilo inferior, por ejemplo, un resto de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, o un radical alqueniilo inferior, por ejemplo, un radical alilo o metililo, o por un resto hidrocarburo cicloalifático, tal como un radical cicloalquilo ó cicloalquilo-alquilo inferior

25.

30.



27 NOV 1967

- con 3-8, preferente 5-6 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, un radical ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentil-metilo ó ciclohexil-metilo, pero también por un resto aromático, tal como un radical fenilo, o un resto aralifático, tal como un radical fenil-alquilo inferior, por ejemplo, el radical bencilo, pudiendo contener el anillo aromático sustituyentes, tales como por ejemplo, restos de alquilo inferior, alcoxi inferior, por ejemplo radicales de metoxi, etoxi o propiloxi, átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor, cloro o bromo, radicales de trifluormetilo o radicales nitro.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- La parte aromática de la molécula puede estar sin sustituir o sustituida por uno o varios sustituyentes, iguales o distintos, y que pueden asumir cualquier posición adecuada para sustitución. Sustituyentes son, por ejemplo, los restos de alquilo inferior, tales como los radicales arriba mencionados, los radicales de alquenilo inferior, tales como los restos arriba mencionados, los radicales de alcoxi inferior, tales como los radicales arriba mencionados, los radicales de alquilen-inferior-dioxi, tales como los radicales de metilendioxi, los radicales ariloxi, tales como los radicales feniloxi, los radicales aril-alcoxi inferior, tales como el radical fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, los radicales benziloxi, los radicales alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, los radicales metilmercapto, los átomos de halógeno, tales como los átomos de halógeno arriba mencionados, los radicales trifluormetilo, nitro, los radicales amino libres o sus

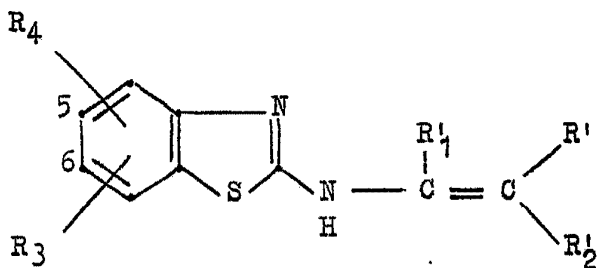
- tituidos, tales como los restos amino, alquilo inferior amino, por ejemplo, metilamino, etilamino, isopropilamino, di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino, acilamino, tal como alcancil inferior-amino, por ejemplo, los restos de acetilamino, los radicales carbamoilamino o tiocarbamoilamino, tales como los restos N-insustituídos o N-sustituídos, por ejemplo, los radicales carbamoil-amino o tiocarbamoilamino N-fenil- ó N-alquilo inferior-sustituídos, ó los radicales sulfonilamino, por ejemplo, los radicales fenilsulfonilamino, los radicales carboxilo libres o funcionalmente modificados, tales como los restos arriba mencionados, los radicales sulfo libres o funcionalmente modificados, tales como por ejemplo, los radicales sulfamilo, o los radicales arilo o aril-alquilo inferior, por ejemplo, los radicales fenilo, bencilo o feniletilo, o los restos bivalentes alifáticos, tales como los restos de hidrocarburo alifático bivalente que preferentemente pueden sustituir posiciones adyacentes de la parte aromática de la molécula, tales como restos de alquilenileno inferior, preferentemente con 4 átomos de carbono, por ejemplo, el resto 1,4-butileno, o los restos de alquilenileno inferior, preferentemente con 4 átomos de carbono, por ejemplo, el resto 1- ó 2-buten-1,4-ileno ó especialmente el resto 1,3-butadien-1,4-ileno, pudiendo tales restos, especialmente los radicales arilo, tales como fenilo, o los restos bivalentes, en primer lugar un resto 1,3-butadien-1,4-ileno, estar sustituidos en la forma arriba indicada.
30. Los óxidos de los compuestos en los que X sig-



27 NOV. 1967

- en la que R significa un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, tal como un radical carbo-alcoxi inferior, por ejemplo, un radical carbo metoxi o carboetoxi, o un radical ciano, R₁ significa un resto hidrocarburo alifático o cicloalifático, o un radical arilo, especialmente un radical alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo ó propilo, o, en primer lugar, un átomo de hidrógeno, R₂ significa un radical ciano, o, en primer lugar, un radical carbo-alcoxi inferior ó un radical alcancilo inferior, especialmente un radical acetilo, X significa un átomo de oxígeno o, en primer lugar, un átomo de azufre, y Ar representa un resto como máximo bicíclico de o-arileno conteniendo en caso dado uno o varios de los sustituyentes arriba mencionados, especialmente el resto 1,2- fenileno, así como 1,2-naftileno, o sus tautómeros, así como las sales de tales compuestos.
- 5.
- 10.
- 15.

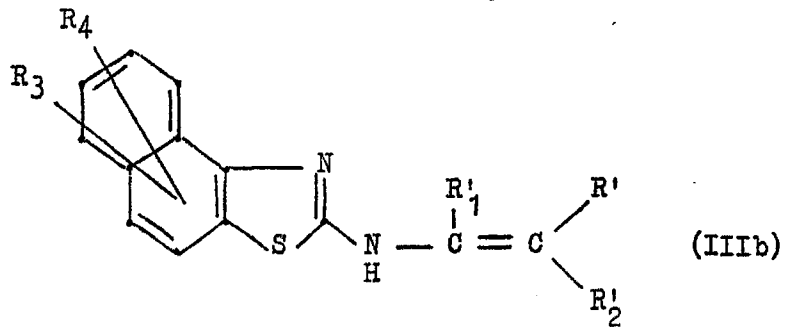
- Especialmente valiosos con respecto a sus efectos virucidas, tales como antigripales, así como productos de partida, son los compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb.
- 20.



(IIIa)



y

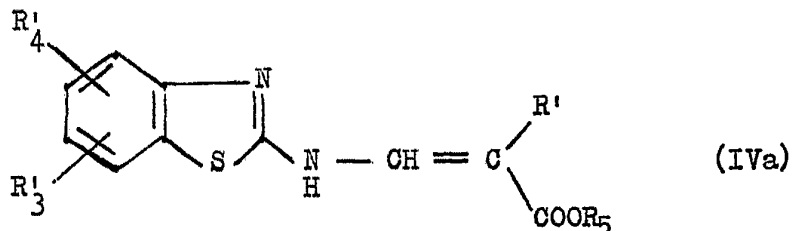


- en las que R' significa un radical carbo-alcoxi inferior o un radical ciano, R₁' significa un resto alquilo inferior o, preferentemente, un átomo de hidrógeno, R₂' significa un radical alcanilo inferior o un radical ciano, preferentemente un radical carbo-alcoxi inferior, y cada uno de los radicales R₃ y R₄ significan un átomo de hidrógeno, o uno de los sustituyentes arriba mencionados que sustituyen el anillo aromático, especialmente un radical alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo o n-propilo, un radical alcoxi inferior, por ejemplo un radical metoxi o etoxi, un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de fluor, cloro o bromo, un radical trifluorometilo, un radical nitro, o un radical amino libre o sustituido, tal como radical N-mono-alquilo inferior-amino ó N,N-di-alquilo inferior-amino, N-acilamino, por ejemplo N-alcanilo inferior-amino, N-carbamoil-amino ó N-acilamino, por ejemplo N-alcanilo inferior-amino, N-carbamoilamino ó N-sulfonilamino, por ejemplo el radical N-fenilsulfonilamino, tal como uno de los restos arriba mencionados, o sus tautómeros, así como las sales de tales compuestos.

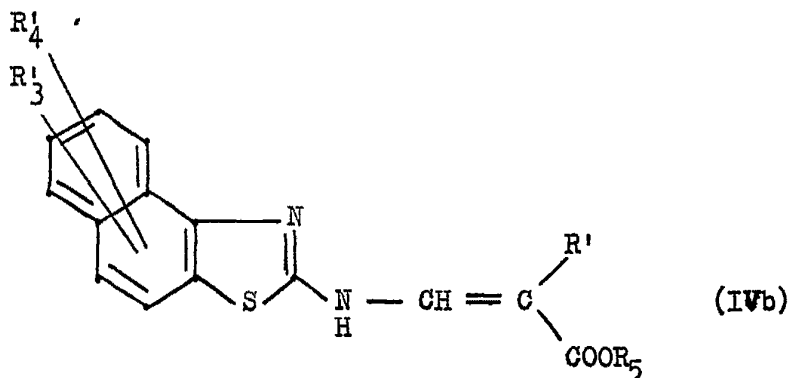


27 NOV. 1957

Un efecto virucida, tal como anti-gripal especialmente destacado lo muestran los compuestos de fórmulas IVa y IVb



y



5. en las que R' significa un radical carbo-alcoxi inferior, así como un radical ciano, cada uno de los radicales R₃ y R₄ significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, especialmente un radical metilo, un radical-alcoxi inferior, un radical nitro, un átomo de halógeno,
10. por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o fluor, un radical nitro, un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o fluor, un radical trifluormetilo, un radical amino libre o sustituido, tal como un radical mono- o di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, un radical metilamino o dietilamino, un radical acilamino, tal como alcancil inferior-amino, por ejemplo acetilamino, un radi
- 15.



27 NOV 1957

- cal fenilsulfonilamino o un radical carboamilamino N'-insustituído o N'-sustituído, tal como N'-fenil- ó N'-alquilo inferior-sustituído, pudiendo en los compuestos de fórmula IVa asumir los radicales R_3' y R_4' la posición 6 o bien 5, R_3' significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, tal como un radical metilo o un radical alcoxi inferior y R_4' además de alcoxi inferior puede tener el significado de arriba, y R_5' significa un radical alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propilo, o sus tautómeros, así como las sales de tales compuestos; también son especialmente adecuados como productos de partida.
- 5.
- 10.

- Entre estos compuestos son de destacar especialmente el N-(2-benzotiazolil)-amino-metilen-malonato de dietilo, el N-(4-trifluormetil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, el N-(4-metoxi-2-benzotiazolil)-aminometilén-malonato de dietilo, el N-(2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, el N-(2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-cianacetato de etilo y el N-(5-bromo-2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-cianacetato de etilo o sus tautómeros, y las sales de adición de ácido de tales compuestos, que, en administración oral o subcutánea en animales de ensayo, tales como ratones, en dosis diarias de 0,05 hasta 0,2 g/kg, muestran excelentes efectos virucidas.
- 15.
- 20.
- 25.

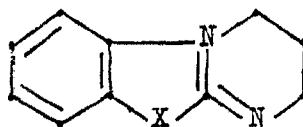
- Los compuestos de arriba se obtienen según métodos en sí conocidos, por ejemplo a) haciendo reaccionar un compuesto benzheterocíclico con el sistema de anillo de fórmula I, que en la posición 2 contiene un radical amino primario, o un tautómero del mismo, con un com
- 30.



- puesto carbonilo que en átomo de carbono del carbonilo es tá sustituido por un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un radical carboxilo funcionalmente modificado, o un resto metilo conteniendo
5. un radical acilo, ó con un derivado enólico del mismo, ó con un ácido carboxílico funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un ácido acético funcionalmente modificado, capaz de reacción, sustituido por un radical carboxilo funcionalmente modificado o un radical acilo, ó b)
10. haciendo reaccionar un compuesto N-Z-carboxamídico N'-sustituido, en el que Z significa un resto enlazador del sistema de anillo de fórmula I y a través de su posición 2 con el átomo de nitrógeno del radical carboxamídico, con un ácido acético funcionalmente modificado, capaz de reacción, sustituido por un radical carboxilo funcionalmente modificado o un radical acilo, ó c) cerrando el anillo en una N-aril-N'-etenil-úrea o N-aril-N-etenil-tiocúrea, en la que "arilo" corresponde al anillo carboxíclico del sistema de anillo de fórmula I y por lo menos una de las posiciones orto del radical "arilo" está insustituida,
15. y su radical etenilo en el átomo de carbono β muestra un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un radical carboxilo funcionalmente modificado o un radical acilo.
20. Como derivados enólicos entran especialmente en consideración los enoléteres, preferentemente el enoléter que contiene radicales de alquilo inferior, en primer lugar metilo, pero también radicales de aril-alquilo inferior tales como fenil-alquilo inferior, por ejemplo, radicales bencilo. Así se pueden reaccionar por ejemplo los
- 25.
- 30.



- compuestos con un radical amino en la posición 2 del sistema de anillo de fórmula I con un alcoxi inferior-metilenmalonato, -cianacetato, -acetoacetato o -malonitrilo. En lugar de los compuestos alcoxi inferior-metileno se
5. pueden emplear los correspondientes compuestos de hidroximetileno o sus ésteres o compuestos aminometilénicos, que se pueden reaccionar con una función amínica bajo disociación de agua, alcoholes, ácidos, amoniaco o aminas. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de di
10. solventes adecuados y/o bajo enfriamiento o calentamiento.
- Acidos carboxílicos modificados, capaces de reacción, son, por ejemplo, los ésteres, especialmente los ésteres de los correspondientes orto-ácidos, tales como sus ésteres de alquilo inferior, por ejemplo los
15. ésteres de metilo o etilo; tales compuestos, son, por ejemplo, los ortoformiatos así como los ortoacetatos de alquilo inferior, por ejemplo de metilo o etilo. Un ácido acético funcionalmente modificado, sustituido como arriba indicado, es, por ejemplo, un malonato o un cianacetato, tal como el de alquilo inferior, por ejemplo, de
20. metilo o de etilo, así como el malonitrilo. La reacción se efectúa preferentemente bajo calentamiento; aquí se ha de tener en consideración que la reacción no se desarrolla hasta el cierre de anillo y hasta la formación de com
25. puestos con el sistema de anillo de fórmula V.



(V)



Se puede trabajar en presencia o bajo ausencia de un diluyente, si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

5. Un sustituyente del radical N'-amino en el producto de partida carboxamídico es preferentemente un radical arilo, especialmente un radical mono- ó bicyclico, por ejemplo, un radical fenilo, que se disocia junto con el radical amino durante la reacción que, preferentemente, se realiza asimismo bajo calentamiento.

10. Se puede trabajar en presencia o bajo ausencia de un diluyente, si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

15. El cierre de anillo de los productos de partida de úrea y tiourea se puede realizar en forma en sí conocida, por ejemplo según la síntesis de Hugenschoff tal como mediante tratamiento con un halógeno, especialmente bromo, así como con cloro o con un agente de condensación que contenga azufre-halógeno, especialmente cloruro sulfurílico, así como monocloruro de sulfuro, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado, tal como cloroformo, dicloruro etilénico, clorobenceno, nitrobenzono o ácido acético, si es necesario refrigerando o calentando y/o en la atmósfera de un gas inerte.

25. Los productos de partida son conocidos o se obtienen en forma en sí conocida. Así se puede, por ejemplo, hacer reaccionar un arilisocianato o arilisotiocianato con una etenilamina, cuyo átomo de carbono β muestra un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un radical carboxilo funcional

30.



27 NOV. 1953

mente modificado o un radical acilo, y obtener el producto de partida deseado de la variante del procedimiento según (c).

5. La invención comprende asimismo aquellas variaciones del presente procedimiento según las cuales un producto intermedio, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento, se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en la cual el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según la cual un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado, por ejemplo de una sal.

10. La invención comprende asimismo nuevos productos intermedios que se obtienen en el procedimiento o los nuevos productos de partida. Preferentemente se emplean aquellos productos de partida que conducen a los compuestos destacados anteriormente como especialmente valiosos.

15. Según las condiciones de reacción se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus sales, que asimismo están comprendidas dentro de la presente invención. Así se obtienen, por ejemplo, sales básicas, neutras, ácidas o mixtas, pudiéndose, en caso dado, formar los hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos. Las sales de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en si conocida en los compuestos libres, así como también en otras sales, las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes básicos, tales como reactivos alcalinos o
- 20.
- 25.
- 30.



intercambiadores de iones, las sales con bases, mediante tratamiento con agentes ácidos tales como ácidos.

- Un compuesto con radical carboxilo libre puede formar sales, especialmente las sales no tóxicas,
5. con bases, por ejemplo las sales de metal alcalino, metal alcalino-térreo o amonio, por ejemplo mediante tratamiento con hidróxidos de metal, especialmente de metal alcalino o metal alcalino-térreo, tales como los hidróxidos de sodio, potasio o calcio, o con carbonatos de metal alcalino, tales como el carbonato sódico o potásico, con amoníaco o con aminas orgánicas, así como con ácidos. Las sales de adición de ácido son preferentemente las sales de adición de ácido no tóxicas de aplicación terapéutica, por ejemplo aquellas con
10. ácidos inorgánicos, tales como con hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como con ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maleico, hidroximaleico, pirúvico, fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, entranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico, p-aminosalicílico, emboico,
15. metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencanosulfónico, toluensulfónico, naftalinsulfónico, N-ciclohexilsulfamínico o sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o arginina, así como el ácido ascórbico.
20. Las sales arriba mencionadas, si como otras
- 25.
- 30.



27 NOV. 1967

- de los nuevos compuestos, por ejemplo los p^{er}cratos, pue
den servir asimismo para la limpieza de los compuestos
obtenidos, transformando para ello el compuesto libre
en una sal del mismo, aislando esta última y liberan-
do de esta nuevamente el compuesto libre, o bien emplear
5. se para su caracterización. Debido a la estrecha re-
lación existente entre los nuevos compuestos en forma
libre y en forma de sus sales se entenderán, en lo an-
terior y a continuación, bajo los compuestos libres o
10. sus sales, según sentido y finalidad, en caso dado tam-
bién las correspondientes sales o bien los compuestos
libres.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear en
forma de medicamentos, por ejemplo en forma de prepara-
dos farmacéuticos que los contengan en forma libre o en
15. forma de sus sales junto con excipientes orgánicos o
inorgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticos, que sean
adecuados para aplicación enteral, por ejemplo oral, o
parenteral. Como excipientes se emplean sustancias que
20. sean inertes con respecto a los nuevos compuestos, ta-
les como por ejemplo agua, gelatina, azúcar, tal como
lactosa o glucosa, féculas, tal como la fécula del tri-
go o del maíz, el alcohol estearílico, el ácido estea-
rínico o las sales del mismo, tal como el estearato de
25. magnesio, el talco, los aceites vegetales, los alcho-
les bencílicos, la goma, los glicoles polialquilénicos,
la vaselina y otros excipientes medicinales conocidos.
Los preparados farmacéuticos pueden presentarse en for-
ma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsu-
30. las o supositorios, o en forma líquida, por ejemplo,



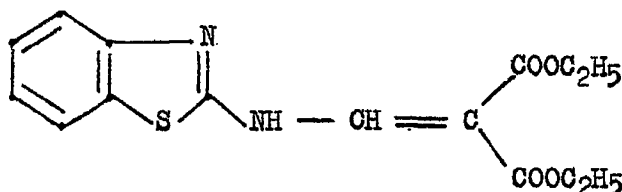
- como soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden estar esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica o tampones, así como, en caso dado, otros compuestos terapéuticamente valiosos; se preparan en la forma usual.
- 5.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo en una de las formas arriba mencionadas, o como aditivo a los piensos, por ejemplo, con los piensos y diluyentes usuales.
- 10.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.
- 15.

Ejemplo 1

- Una mezcla de 5 g de 2-amino-benzotiazol y 10 cc de etoximetilen-malonato de dietilo en 70 cc de etanol se calienta, bajo reflujo, durante 20 horas.
- 20.
- Al concentrar y enfriar se separa un material cristalino que, después de recristalizar en etanol, suministra el N-(2-benzotiazolil)-amino-metilen-malonato de dietilo de fórmula





IV. 207

del p.f. 106-107°.

Los siguientes compuestos se pueden obtener asimismo según el procedimiento arriba descrito:

5. N-(6-metil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 142-143°, después de recristalizar en etanol;
- N-(6-etoxi-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 138-139°, después de recristalizar en etanol;
- N-(6-metoxi-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 148-149°, después de recristalizar en etanol;
10. N-(4-cloro-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 116-117°, después de recristalizar en etanol;
- N-(5,6-dimetil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 135-136°, después de recristalizar en etanol;
15. N-(6-nitro-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 211-212°, después de recristalizar en etanol, así como
- N-(4,6-dicloro-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 153-154°, después de recristalizar en etanol.
- 20.

Ejemplo 2

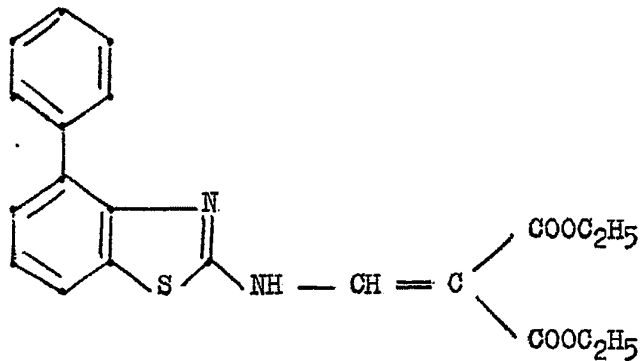
- Una suspensión de 6,9 g de N-2-bifenilil-tio-
úrea en 150 cc de cloroformo seco se calienta en presen-
cia de 4,8 g de bromo en 20 cc de cloroformo bajo agi-
tación y después se calienta, bajo exclusión de humedad
del aire, durante 20 minutos bajo reflujo. Después de
enfriar se lava con solución acuosa de bisulfito sódico
y solución acuosa de hidróxido amónico, la solución or-
gánica se seca y se evapora, y el residuo se recrista-
liza en etanol; el 2-amino-4-fenil-benzotiazol funde a
- 25.
 - 30.



27 NOV. 1957

205-206°.

5. Una solución de 5,8 g de 2-amino-4-fenil-benzotiazol y 12 cc de etoximetilen-malonato de dietilo en 150 cc de etanol se calientan durante 24 horas bajo reflujo. Después de concentrar a 25 cc y enfriar, cristaliza el N-(4-fenil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo de fórmula



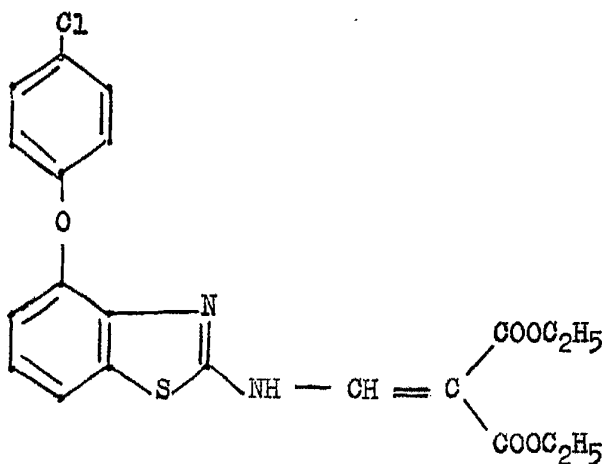
y funde, después de recristalizar en etanol, a 101-102°.

Ejemplo 3

10. Una solución de 26 g de 2-(4-clorofeniloxi)-fenil-isotiocianato en 100 cc de etanol, se trata con 50 cc de amoníaco acuoso concentrado y se deja reposar durante 6 horas agitando ocasionalmente. Después de retirar el etanol se cristaliza el residuo en una mezcla de benceno y n-hexano, con lo que se obtiene la 2-(4-clorofeniloxi)-fenil-tioúrea, que funde a 141-142°. Al tratar con bromo según el método descrito en el ejemplo 2 se obtiene el 2-amino-4-(4-clorofeniloxi)-benzotiazol, del p.f. 172-173°.
15. Una solución de 16,8 g de este producto en 150 cc de etanol se mezcla con 12 g de etoximetilen-malonato de dieti-
- 20.



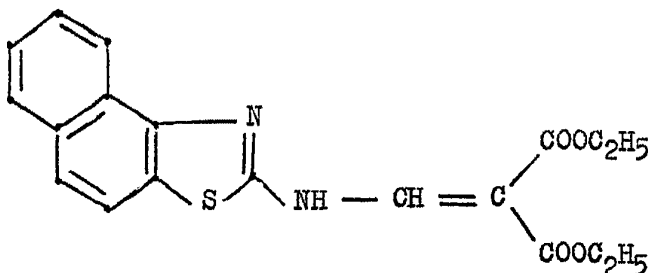
lo; la mezcla de reacción se hierve durante 20 horas bajo reflujo, después se condensa y se enfría. El N-[4-(4-clorofeniloxi)-2-benzotiazolil]-aminometilen-malonato de dietilo obtenido de fórmula



5. funde, después de recrystalizar en una mezcla de acetona y hexano, a 102-103°.

Ejemplo 4

10. Una solución de 28,5 g de 2-amino-nafto[1,2-d]tiazol en 450 cc de etanol se mezcla con 29 g de etoximetilen-malonato de dietilo y la mezcla se hierve durante 24 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentra, después se enfría, y el material cristalino se recrystaliza en acetato de etilo; el N-(2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo obtenido de fórmula



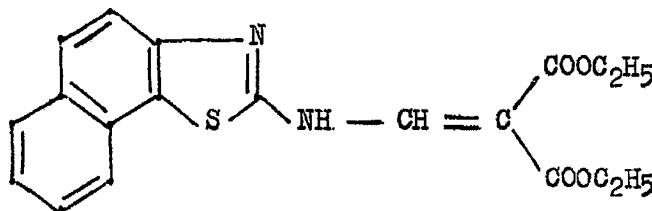


27 NOV. 1957

funde a 160-161°.

Ejemplo 5

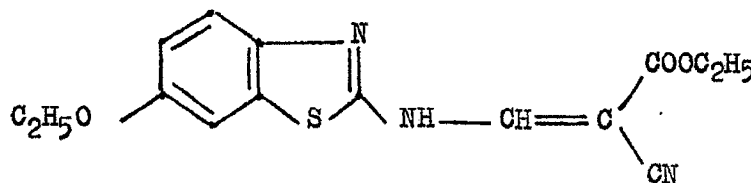
5. Una mezcla de 20 g de 2-amino-nafto[2,1-d]tiazol y 20 g de etoximetilen-malonato de dietilo en una mezcla de 80 cc de dimetilformamida y 30 cc de metanol se hierve durante 2 horas bajo reflujo, la solución se concentra y después se enfría; el N-(2-nafto[2,1-d]tiazolil-aminometilen-malonato de dietilo, así obtenido, de fórmula



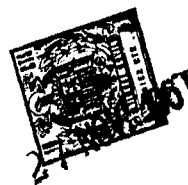
funde, después de recristalizar en etanol, a 114-116°.

10. Ejemplo 6

15. Una solución de 5 g de 2-amino-6-etoxi-benzotiazol y 5 g de etoximetilen-cianacetato de etilo en 50 cc de etanol se deja reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente y a esta temperatura se evapora bajo presión reducida. El residuo oleñoso se trata con 25 cc de benceno y se deja reposar durante 16 horas. El material cristalino se separa por filtración y se recristaliza en benceno; el N-(6-etoxi-2-benzotiazolil)-aminometilen-cianacetato de etilo, así obtenido, de fórmula

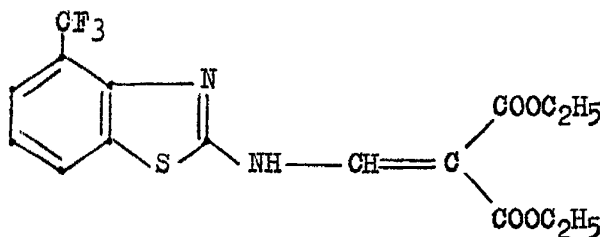


20. funde a 165-166°.



Ejemplo 7

5. Una mezcla de 5 g de hidrobromuro de 2-amino-4-trifluormetil-benzotiazol y 10 cc de etoximetilen-malonato de dietilo en 70 cc de etanol se calienta durante 16 horas bajo reflujo, después se concentra por evaporación y se enfría. El precipitado se separa por filtración y se recristaliza en etanol; el N-(4-trifluormetil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, así obtenido, de fórmula



10. funde a 135-136°.

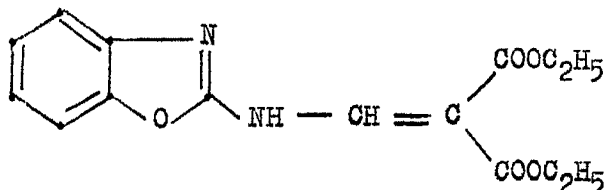
15. El material de partida arriba empleado se obtiene como sigue: Una solución de 3 g de N-(2-trifluormetil-fenil)-tioúrea en 20 cc de ácido acético se trata bajo agitación, gota a gota, en el plazo de 30 minutos, con 3 g de bromo. El precipitado se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de etanol y éter. El hidrobromuro del 2-amino-4-trifluormetil-benzotiazol, así obtenido, funde a 152-153° (bajo descomposición).

Ejemplo 8

20. Agitando a 0° se mezcla una solución de 13 g de etoximetilen-malonato de dietilo en 50 cc de tetrahidrofurano, gota a gota, con una solución de 8 g de 2-amino-benzoxazol en 75 cc de tetrahidrofurano. Se calienta a temperatura ambiente y se sigue agitando durante otras 12 horas.

27 NOV 1954

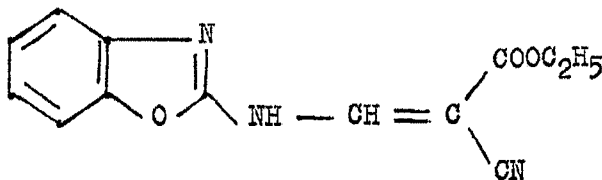
Después de evaporar el disolvente se trata el aceite obtenido como residuo con una mezcla de éter y hexano; el producto cristalino obtenido se separa por filtración y se recristaliza en etanol. El N-(2-benzoxazolil)-aminometilen-malonato de dietilo así obtenido, de fórmula



funde a 106-107°.

Ejemplo 9

Una solución de 6 g de etoximetilen-cianacetato de etilo en 50 cc de tetrahidrofurano se mezcla a 0°, gota a gota, bajo agitación con una solución de 5,28 g de 2-amino-benzoxazol en 50 cc de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se agita durante 12 horas y entonces se evapora. El residuo oleinoso se hace cristalizar triturando con algunas gotas de éter y se recristaliza en etanol. El N-(2-benzoxazolil)-aminometilen-cianacetato de etilo obtenido, de fórmula



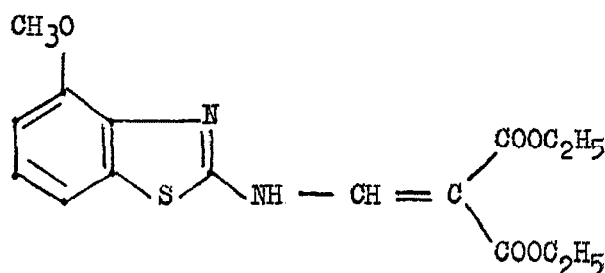
funde a 164°.

Ejemplo 10

Una solución de 4,5 g de 2-amino-4-metoxi-benz-



5. tiazol en 50 cc de etanol se mezcla con 5 g de etoximetilen-malonato de dietilo y la mezcla se hierve bajo reflujo durante 20 horas. Después de concentrar se enfría y el residuo cristalino se aísla; el N-(4-metoxi-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo así obtenido, de fórmula

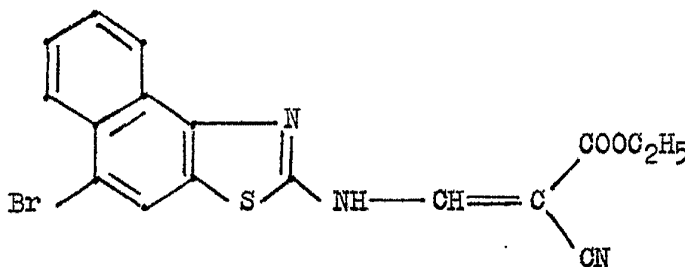


- funde, después de recrystalar en una mezcla de benceno y n-hexano, a 149-150°. En igual forma se pueden obtener los siguientes ejemplos:
10. N-(4-metil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 82-83°, después de recrystalar en n-hexano;
- N-(4-fluor-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 126-127°, después de recrystalar en etanol;
15. N-(6-trifluorometil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 147-148°, después de recrystalar en etanol;
- N-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 155-156°, después de recrystalar en etanol; y
20. N-(4-nitro-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo, p.f. 128-129°. Después de recrystalar en etanol.



Ejemplo 11

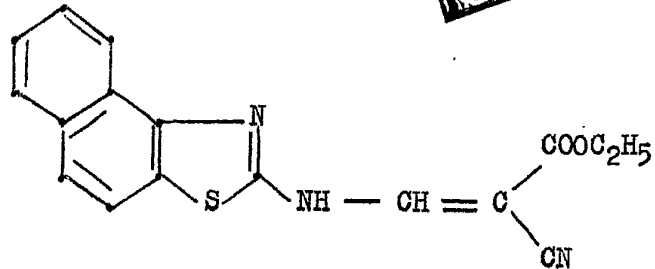
Una solución de 8,4 g de 2-amino-5-bromo-nafto[1,2-d]tiazol en una mezcla de 50 cc de dimetilformamida y 50 cc de etanol se mezcla con 5,1 g de etoximetilen-cianacetato de etilo y la mezcla se calienta durante 20 horas bajo reflujo, al baño María, después se concentra. Después de enfriar se cristaliza el producto cristalino en una mezcla de dimetilformamida y etanol; el N-(5-bromo-2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-cianacetato de etilo, así obtenido, de fórmula



funde a 266-267°.

Ejemplo 12

Una solución de 4 g de 2-amino-nafto[1,2-d]tiazol en 40 cc de etanol se mezcla con 3,5 g de etoximetilen-cianacetato de etilo y la mezcla se calienta durante 1 hora bajo reflujo. Después de concentrar por evaporación se enfría y el material sólido se cristaliza en una mezcla de etanol y benceno; el N-(nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-cianacetato de etilo de fórmula



funde a 203-205°.

Ejemplo 13

Tabletas conteniendo 0,02 g de la sustancia activa se preparan como sigue:

5. Componentes (para 5000 tabletas):

N-(2-benzotiazolil)-aminometilen-
malonato de dietilo

100 g

Fécula de maíz

800 g

Talco

70 g

10. Estearato de magnesio

30 g

Agua destilada

q. s.

El N-(2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo se mezcla bien con 600 g de fécula de maíz y la mezcla se mezcla con una pasta de 200 g de fécula de maíz y 600 g de agua. Se amasa bien, se granula y se seca a 45°. Una mezcla del talco y del estearato de magnesio es agregada al granulado; después de mezclar se elabora la masa a tabletas con un peso de 0,2 g.

15.

20.

Tabletas conteniendo 0,04 g de la sustancia activa se obtienen si el granulado de arriba se elabora a tabletas de 0,4 g.



Ejemplo 14

Tabletas conteniendo 0,03 g de la sustancia activa se pueden preparar como sigue:

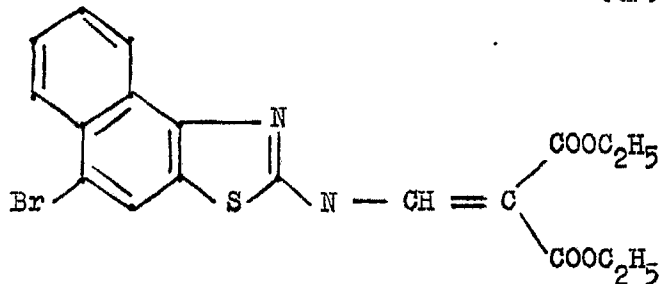
Componentes (para 10000 tabletas)

5. N-(2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-
malonato de dietilo 300 g
Fécula de maíz 1500 g
Talco 140 g
Estearato de magnesio 60 g
10. Agua destilada q.s.

Las tabletas se pueden obtener según el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

Ejemplo 15

15. Una solución de 11,1 g de 2-amino-5-bromo-nafto[1,2-d]tiazol en una mezcla de 60 cc de etanol se mezcla con 8 g de etoximetilen-malonato de dietilo; la mezcla se calienta durante 24 horas bajo reflujo, se concentra por evaporación y se enfría. El N-(5-bromo-2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo obtenido, de fórmula
- 20.

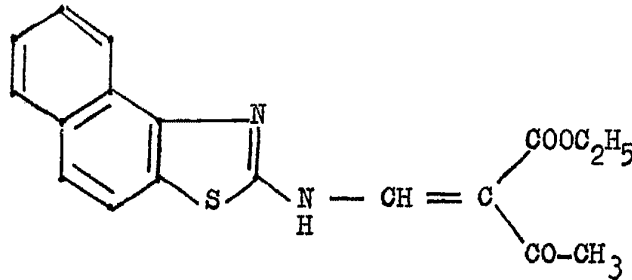


funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 164-165°.



Ejemplo 16

Una solución de 6 g de 2-amino-nafto[1,2-d]tiazol en 100 cc de etanol se trata con 5,6 g de etoximetilen-acetoacetato de etilo; la mezcla de reacción se hierva durante 30 minutos bajo reflujo, después se concentra y se enfría. El N-(2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilen-acetoacetato de etilo obtenido de fórmula



funde, después de recrystalizar en benceno, a 170-171°.

Ejemplo 17

10. Una mezcla de 6,44 g de N-fenil-N'-(2,2-dicarbetoxi-vinil)-tioúrea en 50 cc de cloroformo seco y 4 g de bromo en 100 cc de cloroformo seco se calienta durante 6 horas bajo reflujo. El disolvente se retira bajo presión reducida y el residuo se recibe en agua. La mezcla acuosa se pone básica con solución acuosa 2-N de hidróxido sódico, el material sólido se separa por filtración, se lava con agua y se recrystaliza en etanol; el N-(2-benzotiazolil)-amino-metilen-malonato de dietilo, así obtenido, funde a 106-107°.

20. El material de partida se puede obtener como sigue: Una mezcla de 13,5 g de fenil-isotiocianato y



18,1 g de aminometilen-malonato de dietilo se calienta durante 12 horas a 160-170°, después se enfría y se tritura con benceno. El material sólido se separa por filtración y se cristaliza en benceno con lo que se obtiene

5. la N-fenil-N' (2,2-dicarboetoxi-vinil)-tiourea, que se puede seguir elaborando sin ulterior limpieza.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

10. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza, con las fechas y

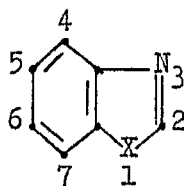
15. números siguientes: 29 de noviembre de 1966, nº 17052/66; 19 de octubre de 1967, nº 14630/67, y 6 de noviembre de 1967, nº 15512/67; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento

20. y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUUESTOS BENZHETEROCICLICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de compuestos benzheterocíclicos, con el sistema de anillo de fórmula I

25.

347665



(I),

31 ENO. 1959

- en la que X significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, en la que la posición 2 contiene un radical etenilamínico, cuyo átomo de carbono ϕ contiene como sustituyentes un radical carboxilo modificado, capaz de reacción y un radical carboxilo funcionalmente modificado o un radical acilo, o sus tautómeros, u óxidos de los mismos o las sales de tales compuestos, caracterizado porque a) un compuesto benz heterocíclico conteniendo el sistema de anillo de fórmula I, en el que X tiene el significado de arriba, que en la posición 2 contiene un radical amino primario, o un tautómero del mismo, se hace reaccionar con un compuesto carbonilo que, en el átomo de carbono del carbonilo, está sustituido por un resto metilo que contiene un radical carboxilo funcionalmente modificado, o un resto acilo, o con un derivado enólico del mismo, o con un ácido carboxílico funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un ácido acético funcionalmente modificado, capaz de reacción,
5. sustituido por un radical carboxilo funcionalmente modificado o un radical acilo, ó b) un compuesto N-Z-carboxamídínico N'-sustituido, en el que Z significa un resto enlazador del sistema de anillo de fórmula I y, a través de su posición 2, con el átomo de
10. nitrógeno del radical carboxamídínico, se hace reac-
- 15.
- 20.
- 25.

347665



31 ENE 1969

- cionar con un ácido acético funcionalmente modificado, capaz de reacción, sustituido por un radical carboxilo funcionalmente modificado o un radical acilo, ó c) se cierra el anillo en una N-aril-N'-etenilúrea ó N-aril-N'-etenil-tiouréa, en la que "arilo" corresponde al anillo carbocíclico del sistema de anillo de fórmula I y por lo menos una de las posiciones orto del radical arilo está insustituída, y su radical etenilo en el átomo de carbono muestra un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un radical carboxilo funcionalmente modificado, o un radical acilo, y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en su sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.
10. 2ª.- Procedimiento para la obtención de compuesto benzheterocíclicos según la reivindicación 1, caracterizado porque a) un compuesto benzheterocíclico conteniendo el sistema de anillo de fórmula I, en la que X tiene el significado de arriba, que en la posición 2 contiene un radical amino primario, o un tautómero del mismo, se hace reaccionar con un compuesto carbonilo que, en el átomo de carbono del carbonilo, está sustituido por un resto metilo, que contiene un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un radical carboxilo funcionalmente modificado, o un radical acilo, o con un derivado enólico del mismo, o con un ácido carboxílico funcionalmente modificado, capaz de reacción y un ácido acético funcionalmente modificado,
15. capaz de reacción, sustituido por un radical carbo-
- 20.
- 25.
- 30.

34766531



- xilo funcionalmente modificado o un radical acilo, ó
- b) un compuesto N-Z-carboxamidínico N'-sustituído, en el que Z significa un resto enlazador del sistema de anillo de fórmula I y, a través de su posición
5. 2, con el átomo de nitrógeno del radical carboxamídico, se hace reaccionar con un ácido acético funcionalmente modificado, capaz de reacción, sustituido por un radical carboxilo funcionalmente modificado o un radical acilo, y, si se desea, un compuesto libre
10. obtenido se transforma en su sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

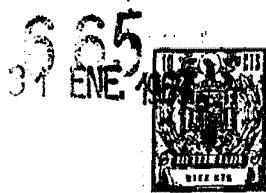
- 3ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos benzheterocíclicos según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto benzheterocíclico, que contiene el sistema de anillo de
15. fórmula I según la reivindicación 1, en la que X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, que en la posición 2 contiene un radical amino primario, o un tautómero del mismo, se hace reaccionar
20. con un compuesto carbonilo que en el átomo de carbono del carbonilo está sustituido por un resto de metilo, que contiene un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción, y un radical carboxilo funcionalmente modificado, o un radical acilo,
25. o con un derivado enólico del mismo, y, si se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres o en otras sales.

- 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado enóli-
- 30.



co se emplea enoléter. 347665

- 5^a.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque como derivado enólico se emplea enoléter.
5. 6^a.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque se emplean enoléteres que contienen radicales de alquilo inferior o ail-alquilo inferior.
10. 7^a.- Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplean enoléteres que contienen radicales de alquilo inferior o ail-alquilo inferior.
15. 8^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, y 6, caracterizado porque como derivados enólicos de compuestos carbonílicos se emplea un alcoxi inferior-metilen-malonato, -cianacetato, -acetoacetato o malononitrilo.
20. 9^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 2, 5 y 7, caracterizado porque como derivados enólicos de compuestos carbonílicos se emplea un alcoxi inferior-metilen-malonato, -cianacetato -acetoacetato o malononitrilo.
25. 10^a.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque como derivados enólicos de compuestos carbonílicos se emplea un alcoxi inferior-metilen-malonato, -cianacetato, -acetoacetato o malononitrilo.
30. 11^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivados enólicos se emplean los correspondientes compuestos



de hidroximetileno o sus ésteres.

5. 12ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 2, caracterizado porque como derivados
enólicos se emplean los correspondientes compuestos
de hidroximetileno o sus ésteres.
10. 13ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 3, caracterizado porque como derivados
enólicos se emplean los correspondientes compuestos
de hidroximetileno o sus ésteres.
15. 14ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 1, caracterizado porque como ácidos car-
boxílicos funcionalmente modificados, capaces de reac-
ción, se emplean los ésteres de ácidos ortocarboxí-
licos correspondientes.
20. 15ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 2, caracterizado porque como ácido carbo-
xílicos funcionalmente modificados, capaces de reac-
ción, se emplean los ésteres de ácidos ortocarboxíli-
cos correspondientes.
25. 16ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 1, caracterizado porque como ácido acéti-
co funcionalmente modificado, sustituido como arriba
indicado, se emplea un malonato, o cianato, o el ma-
lononitrilo.
30. 17ª.- Procedimiento, según la rei
vindicación 2, caracterizado porque como ácido acéti-
co funcionalmente modificado, sustituido como arriba
indicado, se emplea un malonato, o cianato, o el ma-
lononitrilo.
- 18ª.- Procedimiento, según la rei

347665



5. vindicación 1, caracterizado porque el cierre de anillo se efectua mediante tratamiento con un halógeno, especialmente bromo, o un agente de condensación que contenga azufre-halógeno, especialmente cloruro sulfurílico.

10. 19ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16 y 18, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y las etapas del procedimiento que faltan se realizan con éste, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

15. 20ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 2, 5, 7, 9, 12, 15 y 17, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y las etapas del procedimiento que faltan se realizan con éste, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

20. 21ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 3, 10 y 13, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y las etapas del procedimiento que faltan se realizan con éste, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

30. 22ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18 y 19 caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en for-

317665

31



ma de un derivado, por ejemplo, de una sal.

- 23^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 2, 5, 7, 9, 12, 15, 17 y 20, ca racterizado porque un producto de partida se forma
5. bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado, por ejemplo, de una sal.

- 24^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 3, 10, 13 y 21, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las con-
10. diciones de reacción o se emplea en forma de un deri vado, por ejemplo, de una sal.

- 25^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida
15. y las condiciones de reacción se seleccionan de mane ra que se obtengan compuestos con el esqueleto de anillo de fórmula I según la reivindicación 1, o los tau tómeros del mismo, o las sales de tales compuestos, en los que X tiene el significado indicado en la rei
20. vindicación 1, que en la posición 2 está sustituido como indicado en la reivindicación 1, pudiendo la po sición α del radical etilenamino estar, en caso dado, sustituido por un resto alifático, cicloalifático, a romático o aralifático, y que en la parte aromática
25. de la molécula pueden estar, en caso dado, sustituidos por uno o varios radicales de alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, aril-alcoxi inferior, alquilo inferior-mercapto, trifluorometilo, nitro, amino libre o sustituido, radicales carboxi
30. o arilo libres o funcionalmente modificados, o áto-

347665

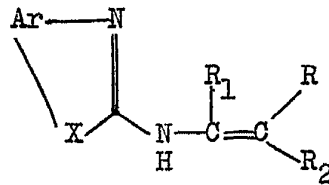


mos de halógeno.

- 26^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos con el esqueleto de anillo de fórmula I según la reivindicación 1, o los tautómeros del mismo, o las sales de tales compuestos, en los que X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, que en la posición 2 está sustituido como indicado en la reivindicación 1, pudiendo la posición del radical etenilamino estar, en caso dado, sustituida como indicado en la reivindicación 25 y que en la parte aromática de la molécula pueden estar en caso dado sustituidos por uno o varios radicales de alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, alquileo inferior-dioxi, ariloxi, arilo-alcoxi inferior, alquilo inferior-mercapto, trifluormetilo, nitro, amino libre o sustituida, radicales carboxi, arilo o aril-alquilo inferior libres o funcionalmente modificados, ó restos alifáticos bivalentes ó átomos de halógeno.

- 27^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula II,

347665



(II)



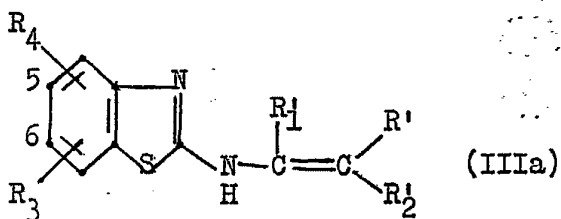
- o tautómeros del mismo o las sales de tales compuestos, en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático o cicloalifático, o un radical arilo, R₂ significa un radical ciano, un radical carbo-alcoxi inferior o un radical alcanilo inferior, X significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y Ar significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por uno o varios radicales de alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, aril-alcoxi inferior, alquilo inferior-mercapto, trifluorometilo, nitro, amino libre o sustituido, carboxi o arilo libre o funcionalmente modificado, ó átomos de halógeno, y R significa un radical carboxilo funcionalmente modificado, capaz de reacción.
5. 10. 15.

- 28^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos de fórmula II según la reivindicación 27 o los tautómeros del mismo o las sales de tales compuestos en la que R, R₁, R₂ y X tienen el significado indicado en la reivindicación 27 y Ar significa un resto o-arileno, como máximo bicíclico, en caso dado sustituido por uno o va
20. 25.



5. rios radicales de alquilo inferior, alqueni-
 lo inferior, alcoxi inferior, alquilen inferior-dioxi, ari-
 loxi, aril-alcoxi inferior, alquilo inferior-mercap-
 to, trifluormetilo, nitro, amino libre o sustituido,
 radicales carboxi, arilo o aril-alquilo inferior li-
 bres o funcionalmente modificados, ó átomos de haló-
 geno.

10. 29ª.- Procedimiento, según una de
 las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19
 y 22, caracterizado porque los productos de partida
 y las condiciones de reacción se seleccionan de ma-
 nera que se obtengan compuestos de fórmula IIIa,



25. o tautómeros del mismo, o las sales de tales com-
 puestos, en la que R₁ significa un átomo de hidró-
 geno o un radical alquilo inferior, R₂ un radical
 carbo-alcoxi inferior, alcanoilo inferior o ciano,
 y cada uno de los radicales R₃ y R₄ significan un
 átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior,
 alqueni-
 lo inferior, alcoxi inferior, aril-alcoxi infe-
 rior, alquilo inferior-mercapto, trifluormetilo, ni-
 tro, amino libre o sustituido, carboxi o arilo li-
 bre o funcionalmente modificado o un átomo de haló-
 geno, y R' representa un radical carbo-alcoxi infe-
 rior o ciano.

25. 30ª.- Procedimiento, según una de

347665

31 ENE. 1969



- las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula IIIa según la reivindicación 29 o tautómeros del mismo, o las sales de tales compuestos, en la que R_1 , R_2 y R' tienen el significado indicado en la reivindicación 29 y cada uno de los radicales R_3 y R_4 significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro, amino libre, alquilo inferior-amino, di-alquilo inferior-amino, alcanoi inferior-amino, carbamoilamino o sulfonilamino, o un átomo de halógeno.
- 5.
- 10.

- 31^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula IIIa según la reivindicación 29, o los tautómeros del mismo, o las sales de tales compuestos, en los que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R' tienen el significado indicado en la reivindicación 29, y R_1 significa un átomo de hidrógeno y en los que R_3 y R_4 asumen las posiciones 6 ó bien 5.
- 15.
- 20.

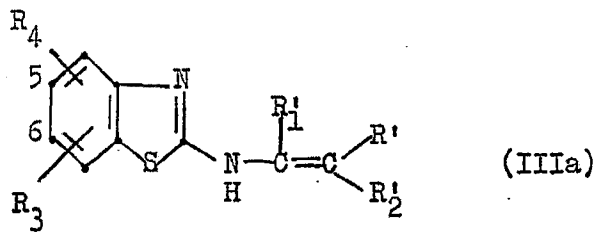
- 32^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula IIIa según la reivindicación 29, ó tautómeros del mismo, o
- 25.
- 30.

342665

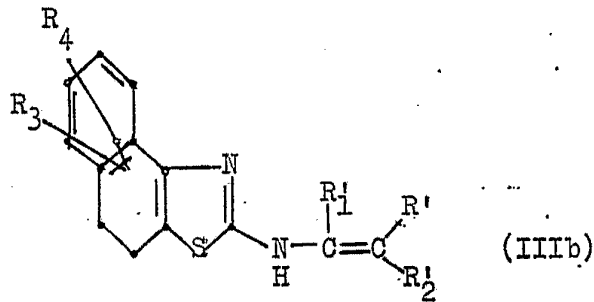
39

las sales de tales compuestos, en los que R_2 y R' tienen el significado indicado en la reivindicación 29; R_3 y R_4 tienen el significado indicado en la reivindicación 30 y R_1 significa un átomo de hidrógeno y en los que R_3 y R_4 asumen la posición 6 ó bien 5.

33^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan los compuestos de fórmula IIIa y IIIb,



y



o tautómeros o las sales de los mismos, en las que R' , R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 29 y cada uno de los radicales R_3 y R_4 significan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior, ariloxi, aril-alcoxi inferior, alquilo infe-

34 365



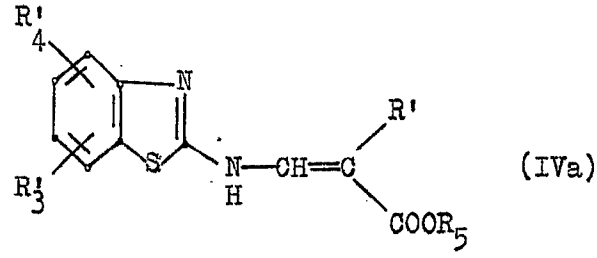
31 ENE. 1969

- rior-mercapto, trifluormetilo, nitro, amino libre o sustituido, radicales carboxi, arilo o aril-alquilo inferior libres o funcionalmente modificados, o un átomo de halógeno o tomados juntos un radical alquilo inferior-dioxi.
- 5.
- 34^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula IIIa y IIIb según la reivindicación 33 o tautómeros o sales de tales compuestos, en los que R¹, R₁¹ y R₂¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 29 y cada uno de los radicales R₃ y R₄ tienen el significado indicado en la reivindicación 30.
- 10.
- 15.
- 35^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19, y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula IIIa según la reivindicación 33, o tautómeros o sales de tales compuestos, en los que cada uno de los radicales R¹ y R₂¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 29, R₁¹ el significado indicado en la reivindicación 32 y cada uno de los radicales R₃ y R₄ el significado indicado en la reivindicación 33 y en los cuales R₃ y R₄ asumen la posición 6 ó bien 5.
- 20.
- 25.
- 36^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida
- 30.

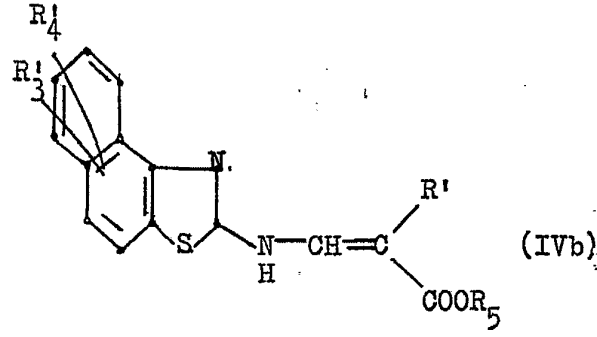
347635



y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula IVa y IVb,



y



o los tautómeros o las sales de tales compuestos, en las que R' tiene el significado indicado en la reivindicación 29, y cada uno de los radicales R₃' y R₄' significan un átomo de hidrógeno un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, trifluorometilo, amino alquilo inferior-amino, di-alquilo inferior-amino, alcancilo inferior-amino, fenilsulfonilamino, carbamoilamino, N'-fenilcarbamoilamino ó N'-alquilo inferior carbamoilamino, o un átomo de halógeno, y R₅ significa un radical alquilo inferior.

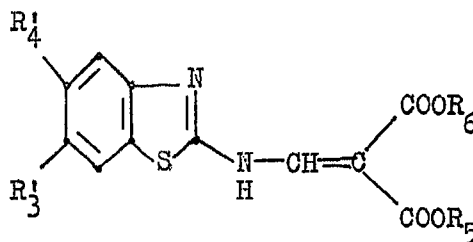
37^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida

347005 31 69



- y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula IVa según la reivindicación 36, o tautómeros o sales de tales compuestos, en los que R' tiene el significado indicado en la reivindicación 29 y R₅ el significado indicado en la reivindicación 36 y R₃ está en la posición 6 y significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o alcoxi inferior, y R'₄ está en la posición 5 y significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, nitro, trifluormetilo, amino alquilo inferior-amino, di-alquilo inferior-amino, alcanilo inferior-amino, fenilsulfonilamino, carbamoilamino, N'-fenil-carbamoilamino ó N'-alquilo inferior-carbamoilamino ó un átomo de halógeno.
- 5.
- 10.
15. 38^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtengan compuestos de fórmula,

20.



- o tautómeros o sales de tales compuestos, en los que R₅ tienen el significado indicado en la reivindicación 36 y R'₃ y R'₄ el significado indicado en la reivindicación 37 y R₆ significa un radical alquilo inferior.
25. 39^a.- Procedimiento, según una de

347665



las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque se obtiene el N-(2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo o un tautómero del mismo, o las sales de tales compuestos.

5. 40ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque se obtiene el N-(4-trifluormetil-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo o un tautómero del mismo, o las sales de tales compuestos.

10. 41ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque se obtiene el N-(4-metoxi-2-benzotiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo o un tautómero del mismo o las sales de tales compuestos.

15. 42ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 19 y 22, caracterizado porque el producto de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtenga el N-(2-nafto [1,2-d]tiazolil)-aminometilen-malonato de dietilo o un tautómero del mismo, o las sales de tales compuestos.

20. 43ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 2, 5, 7, 9, 12, 15, 17, 20 y 23, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtenga el N-(2-nafto [1,2-d]tiazolil)-aminometilencianacetato de etilo o un tautómero del mismo o las sales de tales compuestos.

25. 30. sales de tales compuestos.

347665 3¹



5. 44^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 2, 5, 7, 9, 12, 15, 17, 20 y 23, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtenga el N-(2-nafto[1,2-d] tiazolil)-aminometilén-cianacetato de etilo ó un tautómero del mismo, o las sales de tales compuestos.
10. 45^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 2, 5, 7, 9, 12, 15, 17, 20 y 23, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtenga el N-(5-bromo-2-nafto[1,2-d]tiazolil)-aminometilén-cianacetato de etilo o un tautómero del mismo, o las sales de tales compuestos.
15. 46^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 2, 5, 7, 9, 12, 15, 17, 20 y 23, caracterizado porque los productos de partida y las condiciones de reacción se seleccionan de manera que se obtenga el N-(5-bromo-2-nafto-[1,2-d]tiazolil)-aminometilén-cianacetato de etilo o un tautómero del mismo, o las sales de tales compuestos.
20. 47^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos benzheterocíclicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 25.