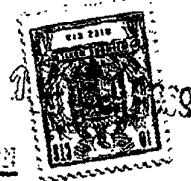


348.047



PATENTE DE INVENCIÓN

Case No. 3807-C  
=====

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de carboxamidotiazoles sustituidos".

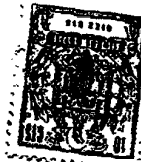
-----

*Solicitante* UNIRCYAL, INC., entidad norteamericana, residente en 1230 Avenue of the Americas, New York, Estado de New York, EE. UU. de A.

-----

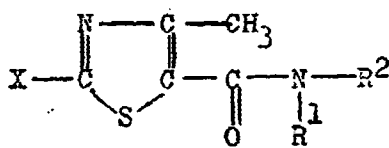
Este invención se refiere a un procedimiento para preparar carboxamidotiazoles - sustituidos. Estos compuestos son en general útiles como reguladores del crecimiento de las plantas y fungicidas y son también adecuados para sir-

5.



tetizar otros compuestos químicos. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos utilizados convencionalmente para las síntesis de tiazoles sustituidos.

5. Los carboxamidotiazoles sustituidos preparados mediante el proceso de la presente invención tienen la fórmula siguiente:



en la que X representa un grupo amino o un grupo amino mono- ó disustituido, o un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido, R<sup>1</sup>, representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> representa un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, con preferencia un grupo arilo, haloarilo o alcarilo.

10. Los grupos hidrocarburos mencionados más arriba pueden ser de cadena recta, ramificada o cíclica y pueden ser saturados o insaturados incluyendo tanto una insaturación aromática como una no aromática tal como una insaturación etilénica.

15. Los grupos hidrocarburo pueden ser por lo tanto, alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos e incluso grupos tales como alquilo, arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo y alquenoilo.

20. Los sustituyentes en los grupos hidrocarburos, cuando están presentes, pueden ser por ejemplo de uno o más grupos halo, nitro, carboxilo,

25. Los sustituyentes en los grupos hidrocarburos, cuando están presentes, pueden ser por ejemplo de uno o más grupos halo, nitro, carboxilo,



éter o sustituyentes de éter. La sustitución se puede efectuar también por medio de un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre en una cadena de carbono. Los ejemplos de dichos grupos hidrocarburo sustituidos incluyen el furfurilo, alfa-piridilo y benzotiazolilo.

5. Dos grupos de hidrocarburo adyacentes a un átomo de hidrógeno también pueden formar un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno. El morfolido es un ejemplo de dicho grupo. Uno o más de los grupos hidrocarburo pueden formar un enlace con un grupo carboxamidotiazol adicional para formar un compuesto bis.

10. Los grupos hidrocarburo, los grupos hidrocarburo sustituidos y  $R^2$  y X contienen convenientemente cada uno de 1 a 12 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono.

15. Los compuestos preferidos de acuerdo a la presente invención son aquellos en los cuales X representa  $-NH_2$  y  $R^1$  representa hidrógeno. En este caso, y también generalmente,  $R^2$  es preferiblemente un grupo alquilo, arilo, alcarilo o cicloalquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen: butilo, fenilo, o-tolilo, m-tolilo, ciclohexilo y o-difenililo.

20. Otros carboxamidotiazoles preferidos de acuerdo a la invención son aquellos en los cuales X representa un grupo alquilo o haloalquilo o un grupo aralquilo, siendo la mitad del grupo alquilo preferiblemente metilo.

25. 30.



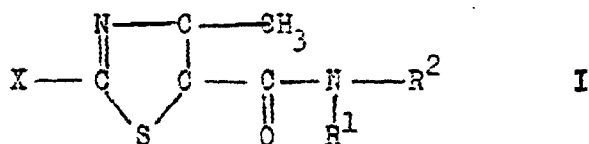
En la presente los halo sustituyentes son preferiblemente cloro o bromo.

El procedimiento para la producción de los compuestos, objeto de la presente invención, comprende hacer reaccionar un alfa-haloacetacetamida con una tiourea o una tioamida.

5.

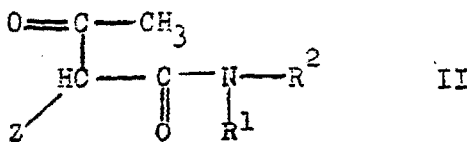
Por lo tanto de acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento para la producción de un carboxamidotiazol sustituido de fórmula general:

10.



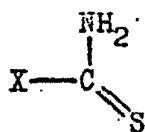
en la que X representa un grupo amino o un grupo amino mono- o disustituido, o un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido, R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido o insustituido y R<sup>2</sup> representa un grupo hidrocarburo sustituido o insustituido, con preferencia un grupo arilo, haloarilo o alcarilo, caracterizado porque se hace reaccionar una alfa-haloacetacetamida de fórmula general:

15.



20.

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, con una tiourea o una tioamida de fórmula general:



III

- en la que X se define como anteriormente, en agua o en un disolvente orgánico inerte, para proporcionar una sal de adición de ácido y luego recuperar el carboxamidotiazol de fórmula (I) agregando una base a una solución acuosa de la sal de adición de ácido. La alfa-haloacetoacetamida se puede preparar insitu en presencia de la tiourea o tioamida. De ese modo, por ejemplo, la alfa-cloroacetoacetamida se puede preparar in situ partiendo de una acetoacetamida y cloruro de sulfurilo en un disolvente orgánico inerte tal como benceno o tolueno. Si la tiourea o tioacetamida está presente durante la preparación de la alfa-haloacetoacetamida, entonces todas las secuencias de reacción que se producen en la sal de adición de ácido se pueden efectuar en un vaso o recipiente de reacción. La recuperación de la base libre de la sal de adición de ácido (por ejemplo hidrócloruro) se lleva a cabo de acuerdo con métodos convencionales.

- La reacción entre la alfa-haloacetoacetamida y la tiourea y tioamida usualmente comienza cuando los reactivos se mezclan a temperatura ambiente. Esta mezcla se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado tal como agua o en un alcohol, tal como etanol. También se pueden utilizar convenientemente otros medios de reacción acuosos tales como benceno/agua y tolueno/agua. También se puede emplear un exceso de tiourea excedente. La reacción se completa convenientemente mediante el calen-



tamiento en un baño de vapor durante 15 minutos a 2 horas prosiguiendo luego con la basificación. El tiazol precipitado se puede finalmente filtrar, lavar y secar. Los 2-aminotiazoles son insolubles en benceno y esto permite su preparación partiendo de alfa-haloacetoacetamida en bruto debido a que las impurezas presentes en la alfa-haloacetoacetamida se pueden lavar partiendo del producto final.

A continuación se ilustrará la invención con referencia a los siguientes ejemplos en los cuales todas las temperaturas son proporcionadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

2-Amino-4-metil-5-carboxanilidotiazol

15. METODO A

845 gramos de alfa-cloroacetoacetanilida (4 moles), 310 gramos de tiourea y 1400 ml de etanol fueron mezclados a fondo a temperatura ambiente. Pronto comenzó una reacción exotérmica y la solución finalizó virtualmente en unos pocos minutos. El frasco de reacción fué luego colocado en un cono de vapor y calentado durante 15-20 minutos. La precipitación del hidrocioruro comenzó casi inmediatamente. La mezcla de reacción fué enfriada y el hidrocioruro recogido por filtración. El hidrocioruro fué disuelto en agua caliente y la solución filtrada y basificada con hidróxido de amonio. La base precipitada fué filtrada y secada. El producto bruto (815 gramos, 87% de rendimiento) comenzó a fundirse a 211° y finalmente se fundió con descomposición a 252°. La



recristalización en etano produjo 692 gramos de 2-Amino-4-metil-5-carboxanilidotiazol que comenzó a fundirse a 221° o a mayor temperatura. Rendimiento: 74%. (La base purificada se funde parcialmente entre 222° y 223° y luego se torna sólida nuevamente. La descomposición se produce lentamente a medida que se eleva la temperatura y el punto de fusión final es variable).

METODO B

10. Una mezcla de reacción de alfa-cloroacetoacetanilida (528 gramos, 2,5 moles), tiourea (190 gramos, 2,5 ml) y agua (1600 ml) fué agitada y calentada entre 80 y 90° hasta que el sólido se disolvió (aproximadamente 1 hora). La solución caliente fué filtrada y el filtrado basificado con una solución de hidróxido de amonio concentrado (28 al 30%) (203 ml) y agua (300 ml). El precipitado blanco fué filtrado, lavado con agua y secado. El producto blanco se fundió entre 220 y 223° y pesó 526 gramos o 90%.

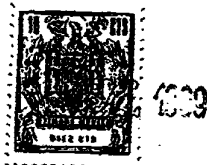
Ejemplo 2

2-Amino-4-metil-5-metilcarboxanilidotiazol

25. Se agregó cloruro de sulfurilo (41 gramos) en porciones a una mezcla de acetoacet-m-toluidida (57 gramos), tiourea (46 gramos) y benceno (100 ml). Fue necesario efectuar un enfriamiento para controlar la reacción. Después del apaciguamiento de la reacción inicial, la mezcla fué calentada durante una hora en un cono de vapor y mantenida durante toda la noche a temperatura ambiente. La



- mayor parte del benceno fué evaporado de la masa sólida resultante bajo vacío. La solución que se obtuvo por tratamiento de la masa sólida con agua caliente fué filtrada y basificada con hidróxido de amonio. La base precipitada fué recogida por filtración y recristalizada en etanol para producir 33 gramos o 45% de cristales amarillos, punto de fusión entre 189 y 191 y 193 y 194 grados (doble punto de fusión).
5. Ejemplo 3  
2-Amino-4-metil-5-p-metilcarboxanilidato
- A una suspensión agitada de p-tilacetacetanilida (40 gramos) en benceno (200 ml) se agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (30 gramos) durante un período de 10 minutos. La temperatura fué mantenida entre 20 y 25°C mediante enfriamiento. La solución resultante fué filtrada a temperatura ambiente durante dos horas y luego el disolvente fué destilado in vacuo a una temperatura no superior a 50°C. A la alfa-cloro-p-metil-acetoacetanilida en bruto residual se le agregó una solución de tiourea (25 gramos) en agua (50 ml) y etanol (100 ml) y la mezcla fué calentada bajo reflujo durante 15 minutos. La solución resultante fué basificada con hidróxido de sodio, el precipitado blanco filtrado, lavado con agua, benceno y etanol y secado, punto de fusión entre 234 y 236°C., rendimiento de 40 gramos ó 78%. Por recristalización en etanol se fundió entre 238 y 240°C.
10. Ejemplo 3  
2-Amino-4-metil-5-p-metilcarboxanilidato
15. A una suspensión agitada de p-tilacetacetanilida (40 gramos) en benceno (200 ml) se agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (30 gramos) durante un período de 10 minutos. La temperatura fué mantenida entre 20 y 25°C mediante enfriamiento. La solución resultante fué filtrada a temperatura ambiente durante dos horas y luego el disolvente fué destilado in vacuo a una temperatura no superior a 50°C. A la alfa-cloro-p-metil-acetoacetanilida en bruto residual se le agregó una solución de tiourea (25 gramos) en agua (50 ml) y etanol (100 ml) y la mezcla fué calentada bajo reflujo durante 15 minutos. La solución resultante fué basificada con hidróxido de sodio, el precipitado blanco filtrado, lavado con agua, benceno y etanol y secado, punto de fusión entre 234 y 236°C., rendimiento de 40 gramos ó 78%. Por recristalización en etanol se fundió entre 238 y 240°C.
20. Ejemplo 4
25. Ejemplo 4
30. Ejemplo 4



2-Amino-4-metil-5-o-clorocarboxanilidotiazol

Una solución de cloruro de sulfurilo (33 gramos) en benceno (50 ml) se agregó gota a gota en un frasco conteniendo o-cloroacetoacetanilida (51 gramos) y benceno (200 ml). Después que la mezcla de reacción ha estado en reposo durante dos horas a temperatura ambiente el benceno fué extraído bajo vacío. Al residuo, que cristalizó al enfriarse, se le agregó etanol (225 ml) y tiourea (20 gramos). Después que se produjo una reacción fuertemente exotérmica hubo un período de apaciguamiento luego la mezcla fué calentada durante 10 minutos en un cono de vapor. Una lechada del hidrocioruro en bruto con agua fué tratada con amoníaco acuoso para liberar la base. La base fué recristalizada en etanol en la cual sólo es levemente soluble obteniéndose cristales blancos (55 gramos o un rendimiento del 86%) que fundió entre 258 y 259° con descomposición.

20. Ejemplo 5

2-Amino-4-metil-5-N-etil-o-metil-carboxanilidotiazol

A una solución agitada de N-etil-o-metilacetoacetanilida (50 gramos) en benceno (100 ml) se agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (35 gramos) durante 10 minutos manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 25 y 30°C por enfriamiento. La solución se hizo reposar a temperatura ambiente durante dos horas y luego el disolvente fué destilado in vacuo a una temperatura no superior a



- los 50°. A la alfa-cloro-N-etil-o-metilacetoacetamida residual en bruto se agregó una solución de tiourea (30 gramos) en agua (60 ml) y etanol (60 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 15 minutos.
5. El etanol fué destilado y el residuo acuoso basificado con hidróxido de sodio acuoso diluido. El precipitado blanco fué filtrado, lavado con agua y con benceno y secado, punto de fusión entre 210 y 213°C, rendimiento 40 gramos o el 80%. La cristalización en benceno conteniendo un poco de metanol rindió cristales blancos brillantes que se funden entre 219 y 222°C.
- 10.

Ejemplo 6

2-Amino-4-metil-5-N-bencilcarboxamidotiazol

15. A una suspensión de N-bencilacetoacetamida (30 gramos) en benceno (100 ml) se agregó cloruro de sulfurilo gota a gota (23 gramos con un exceso del 11%) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 20 y 25° por enfriamiento. La solución resultante se hizo reposar a temperatura ambiente durante dos horas, y luego el disolvente fué extraído in vacuo a una temperatura no inferior a los 50°C. A la alfa-cloro-N-bencilacetoacetamida residual en bruto se agregó una solución de tiourea (20
20. gramos) en agua (50 ml) y etanol (50 ml) y la mezcla de reacción fué calentada bajo reflujo durante 15 minutos. El etanol fué destilado, la solución residual acuosa fué basificada con hidróxido de sodio, el precipitado blanco fué filtrado, lavado con agua
25. y con benceno y secado. La cristalización en iso-
- 30.



propanol produjo 23 gramos o el 60% de un sólido blanco que funde entre 143 y 145°C.

Ejemplo 7

2-Amino-4-metil-5-N,N-dimetilcarboxamido-

5. tiazol

A una solución de N,N-dimetilacetacetamida (40 gramos) en benceno (100 ml) se agregó cloruro de sulfurilo (45 gramos) gota a gota durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 20 y 25°C, por enfriamiento. La solución resultante se hizo reposar a temperatura ambiente durante 3 horas y luego el disolvente fué extraído in vacuo a una temperatura no superior a los 50°C. A la alfa-cloro-N,N-dimetilacetacetamida residual en bruto se agregó una solución de tiourea (30 gramos) en agua (60 ml) y la solución fué calentada en el baño de vapor durante 10 minutos. La solución resultante fué tratada con un exceso de bicarbonato de sodio acuoso saturado, el precipitado blanco filtrado, lavado con agua fría y secado, punto de fusión entre 220 y 225°C con descomposición; rendimiento 30 gramos o el 52%. La cristalización en isopropanol elevó el punto de fusión entre 236 y 238°C con descomposición.

25. Ejemplo 8

2-Metilamino-4-metil-5-carboxanilidotiazol

Una mezcla de alfa-cloroacetacetanilida (63,5 gramos), metiltiourea (27 gramos) y etanol al 95% (150 ml) fué calentada bajo reflujo durante 2,5 horas. Los sólidos se disolvieron inmediata-

30.



mente después que comenzó el calentamiento se formó un precipitado. La mezcla de reacción fué enfriada y el precipitado sólido filtrado. El sólido, el hidrocioruro del producto deseado, fué disuelto en agua caliente, la solución filtrada y el filtrado se basificó con hidróxido de amonio. La base precipitada fué recogida por filtración, lavada con agua y secada. Se obtuvo tiazol (48 gramos o 65%) punto de fusión: 222-224°.

10. Ejemplo 9

2-Anilino-4-metil-5-carboxanilidotiazol

Alfa-Cloroacetoacetanilida (63,5 gramos), feniltiourea (46 gramos) y etanol al 95% (165 ml) fueron calentados bajo reflujo durante 2,5 horas. Se completo la solución y no se separó un precipitado de la mezcla de reacción caliente. Cuando la mezcla de reacción se hizo enfriar formándose un precipitado cristalino se comprobó que no se trataba de un hidrocioruro. Fué filtrado y recristalizado en etanol para producir 73 gramos de un sólido blanco grisáceo, punto de fusión entre 189 y 191°. Rendimiento: 78%.

Ejemplo 10

Este ejemplo indica otros 2-amino-4-metil-5-carboxamidotiazoles preparados (Tabla I). Las preparaciones de los compuestos 1, 3, 4, 6, 26, 27 y 32 están indicados en los ejemplos anteriores 1 a 7 respectivamente y son representativas del método empleado para preparar los compuestos de la invención.





Tabla I (cont.)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	P.f.	% de rendimiento	
5.	1	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	p.f.doble 222-224 y 270-285 descomp. (variable)	74
	2	H	o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	221-223	65
	3	H	m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	p.f.doble 189-191	45
	4	H	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	238-240	78
	5	H	o-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	198-200	29
10.	6	H	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	258-259d	86
	7	H	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	210-214	36
	8	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	258-261d	95
	9	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	274-275d	87
	10	H	o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	240-242d	70
15.	11	H	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	227-229	76
	12	H	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	228-231d	80
	13	H	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	248-250d	60
	14	H	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	222-225	51
20.	15	H	2-CH <sub>3</sub> O- 5-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	219-222	51
	16	H	4-CH <sub>3</sub> O-2- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	211-215	46
	17	H	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	248-250d	69
	18	H	3-Cl-4-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	221-223	78
25.	19	H	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -	243-246d	42
	20	H	2,4,5-Cl <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -	272-275d	85
	21	H	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	240-242d	70



Tabla I (cont.)

	<u>Compuesto</u>	<u>Denominación del 5-substituyente</u>	<u>Amina utilizada</u>
	22	N- $\alpha$ -piridilcarboxamido	$\alpha$ -amino-piridina
5.	23	N-Metilcarboxanilido	N-metilanilina
	24	N-Etilcarboxanilido	N-etilanilina
	25	N- $\beta$ -Cianoetilcarboxanilido	N- $\beta$ -cianoetil-anilina
	26	N-Etil-o-metilcarboxanilido	N-etil-o-toluidina
10.	27	N-bencilcarboxamido	N-bencilamina
	28	N-Etilcarboxamido	etilamina
	29	N-n-Butilcarboxamido	n-butilamina
	30	N-ciclohexilcarboxamido	Ciclohexilamina
	31	p-Fenilcarboxanilido	p-fenilanilina
15.	32	N,N-Dimetilcarboxamido	N,N-dimetilamina
	33	N,N-Dietilcarboxamido	N,N-dietilamina
	34	N,N-Diisopropilcarboxamido	N,N-diisopropilamina
	35	N,N-Di-n-butilcarboxamido	N,N-di-n-butilamina
20.	36	Carboximorfolido	morfolina
	37	2,6-Dietilcarboxanilido	2,6-dietilanilina
	38	o-Carbetoxicarboxanilido	o-carbetoixianilina
	39	2-Cloro-6-metilcarboxanilido	2-cloro-6-metil-anilina
	40	m-Bromocarboxanilido	m-bromoanilina
25.	41	m-Trifluorometilcarboxanilido	3-aminobenzotri-fluoruro
	42	5-cloro-2-metoxicarboxanilido	5-cloro-2-metoxi-anilina
	43	2,6-Dimetilcarboxanilido	2,6-dimetilanilina
	44	m-Metoxicarboxanilido	m-anisidina
30.	45	3,4-Dimetilcarboxanilido	3,4-dimetilanilina



Tabla I (cont.)



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.f.	% de rendimiento
22	H		213-215	45
23	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	176-178d	55
24	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	187-190	74
25	CNCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	130-132	52
26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	219-222	80
27	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	143-145	60
28	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	166-168	60
29	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	160-162	40
30	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	238-240	55
31	H	p-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	250-254d	92
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -	220-225d	54
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	159-162	45
34	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -iso-	236-238	43
35	n-C <sub>4</sub> - H <sub>9</sub> -4-	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	135-136	78
36	R <sub>2</sub> y R <sub>1</sub>	conjunta- mente	216-218	54
	=			
37	H	2,6-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	206-209	60
38	H	o-H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> OOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	216-218	95
39	H	2-Cl-6- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	288-290d	93
40	H	m-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	207-211	64
41	H	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	200-202,5	69
42	H	5-Cl-2-CH O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	249-251d	96
43	H	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	p.f. doble 249-251 275d	69
44	H	m-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	181-185	56
45	H	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	221-224	48


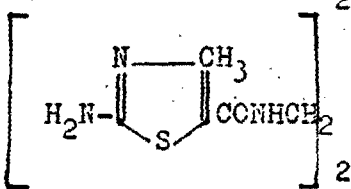


Tabla I (cont.)

<u>Compuesto</u>	<u>Denominación del 5-substituyente.</u>	<u>Amina utilizada</u>
	2,5-Diclorocarboxanilido	2,5-dicloroanilina
5.	47 2,4-Diclorocarboxanilido	2,4-dicloroanilina
	48 2,3-Diclorocarboxanilido	2,3-dicloroanilina
	49 4-Cloro-2-metilcarboxanilido	4-cloro-2-metil-anilina
	50 5-Cloro-2-metilcarboxanilido	5-cloro-2-metil-anilina
10.	51 N-ter.-Butilcarboxamido	t-butilamina
	52 2-Tiazolilcarboxamido	2-aminotiazol
	53 5-Cloro-2,4-dimetoxi-carboxanilido	5-Cloro-2,4-dimeto-xianilina
	54 o-Etoxicarboxanilido	o-fenotidina
	55 p-Etoxicarboxanilido	p-fenotidina
15.	56 1,2-Etilen-bis N,N-(2-amino-4-metil-carboxamidotiazol)	etilendiamina



Tabla I (cont.)

<u>Compuesto</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>p.f.</u>	<u>% de rendimiento</u>
46	H	2,5-Cl <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	252 (parcial)	93
47	H	2,4-Cl <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	240-242d	92
48	H	2,3-Cl <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	261-263d	79
49	H	4-Cl-2-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	210-213	57
50	H	5-Cl-2-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	233-237d	78
51	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	194-197	45
52	H		245-247d	20
53	H	5-Cl-2,4-(CH <sub>3</sub> - O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -	260-262d	76
54	H	o-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	266-268d	33
55	H	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	213-214d	90
56			290-295d	50



Ejemplo 11

2,4-Dimetil-5-carboxanilidotiazol

- Alfa-cloroacetoacetanilida (211,5 gramos, 1 mol); tioacetamida (75 gramos, 1 mol) y etanol (400 ml) fueron calentados juntos bajo reflujo en un baño de vapor. Una reacción exotérmica comenzó inmediatamente después que la mezcla entró en ebullición y los reactivos entraron en la solución en unos pocos minutos. El calentamiento externo fué brevemente interrumpido hasta que la reacción exotérmica se apacigua y luego se reanuda durante aproximadamente 1 hora. Cuando se hubo enfriado la mezcla de reacción, se formó un precipitado de hidrocloruro de tiazol. El hidrocloruro (que puede ser recogido) por filtración en este punto si se lo desea) fué disuelto nuevamente agregando un poco de ácido clorhídrico diluido y recalentando la mezcla. Una pequeña cantidad de material insoluble fué extraído filtrando la solución, y el filtrado fué basificado con hidróxido de amonio diluido. El tiazol precipitado fué recogido por filtración, lavado dos veces con etanol-agua fría en una proporción de 1:1 y secado. Se obtuvieron 175 gramos (75% de rendimiento) del tiazol. Punto de fusión: 138-140,5°C.

25. Ejemplo 12

2,4-Dimetil-5-(o-metoxicarboxanilido)tiazol.

- Una solución de cloruro de sulfuro (27 gramos, 0,2 moles, en benceno (50 ml) fué agregada en porciones a la aceto-acet-o-anisida (41,4 gramos, 0,2 moles) en benceno (100 ml). Después que



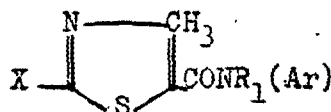
- la mezcla reposó durante una hora a temperatura ambiente el solvente fué evaporado bajo una presión reducida. El etanol (120 ml) y la ticacetamida (16 gramos, 0,21 moles) fueron agregados al residuo y la mezcla resultante fué calentada bajo reflujo durante 30 minutos. Se formó un precipitado después de aproximadamente 10 minutos de calentamiento. La mezcla de reacción fué enfriada y el precipitado filtrado y disuelto en ácido clorhídrico muy diluido y caliente (aproximadamente 25 ml de ácido concentrado diluido con 750 ml de agua). La solución fué filtrada y el filtrado se basificó con hidróxido de amonio. El tiazol precipitado fué recogido por filtración, lavado con agua y una pequeña cantidad de etanol frío, y secado. El producto (33 gramos, rendimiento del 63%) se fundió a 98,5 y 101,5°.

Ejemplo 13

- Este ejemplo indica a otros 2-alkuil-4-metil-5-carboxanilidotiazoles preparados (Tabla II). La preparación de los compuestos 1 y 2 están indicadas en detalle en los ejemplos 11 y 12 respectivamente y son representativas del método empleado para preparar los compuestos de la Tabla II.

Tabla II

25. 2-Alquil-4-Metil-5-Carboxanilidotiazoles.





5.	<u>Denomin. del 5-sustituyente</u>	<u>Amina utilizada</u>	<u>Tioamida utilizada</u>
	1. Carboxanilido	anilina	tioacetamida
	2. o-Metoxicarboxanilido	o-anisidina	tioacetamida
	3. o-Metilcarboxanilido	o-toluidina	tioacetamida
	4. p-Clorocarboxanilido	p-cloroanilina	tioacetamida
10.	5. Carboxanilido	anilina	tiobutiramida

Tabla II (cont.)

	<u>Denomin. del 5-sustituyente</u>	<u>X</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>Ar</u>	<u>p.f. °C.</u>	<u>% de rendimiento.</u>
15.	1. Carboxanilido	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	139-141,5	75
	2. o-Metoxicarboxanilido	CH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98,5-101-5	63
	3. o-Metilcarboxanilido	CH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	124-126	46
20.	4. p-Clorocarboxanilido	CH <sub>3</sub>	H	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	153-157	40
	5. Carboxanilido	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	130-135	22

Ejemplo 14

2,4-Dimetil-5-carboxanilidotiazol

25. La acetoacetanilida (177 granos, 1,0 mol) y tolueno (1 litro) fueron colocados en un frasco grande o de 3 litros, equipado con un condensador, un embudo de goteo y un agitador eficaz. El cloruro de sulfurilo (137 granos, 1,01 moles) se agregó a la mezcla agitada durante 15 a 20 minutos. La agitación continuó durante 30 a 60 minutos y luego se hizo burbujear lentamente una co-

30.



- rriente de aire o nitrógeno en la mezcla agitada durante 1½ - 2 horas para extraer el cloruro de hidrógeno y anhídrido sulfuroso. La tioacetamida (75 gramos, 1,0 mol) fue agregada a la mezcla que fue luego ca-
5. lentada entre 70 y 75°C y con una vigorosa agitación en aproximadamente 15 a 20 minutos. A medida que aumentaba la temperatura, el sólido suspendido cambió a un líquido viscoso que tendió a fijarse en la pared del frasco. El calentamiento se detuvo antes que
10. la mezcla de reacción alcanzara los 75°C, pero la temperatura continuó elevándose entre 80 y 85°C a medida que prosiguió la reacción exotérmica. El líquido viscoso cristalizó en pocos minutos. La agitación continuó durante 20 a 30 minutos, mientras que la
15. mezcla de reacción se enfrió. Cuando la temperatura descendió a 50°C, o menos, se agregó ácido clorhídrico diluido (75 ml de ácido concentrado diluido hasta obtener 1500 ml con agua destilada) y la mezcla agitada durante varios minutos para disolver el
20. hidrócloruro de tiazol sólido. Las capas fueron entonces separadas y la capa acuosa filtrada y basificada con hidróxido de amonio diluido. El tiazol precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua destilada y secado. El producto pesó 161 gramos (rendimiento del 78%) y se fundió entre 139,5 y 142,5°C.
25. Se obtuvo una cantidad adicional (15 gramos) de un producto levemente menos puro extrayendo la capa de tolueno dos veces más con ácido clorhídrico diluido (50 ml de ácido concentrado diluido hasta obtener 500
30. ml con agua destilada cada vez). Rendimiento total:



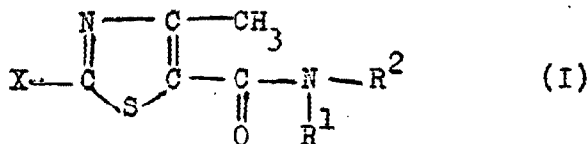
84,5%.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo...

- 5. en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con fecha 7 de diciembre de 1.966, bajo el número 599.734, acciéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE CARBOXAMIDOTIAZOLES SUSTITUIDOS"; caracterizándose por lo siguiente:

- 15. 1ª.- Procedimiento para la producción de carboxamidotiazoles sustituidos, de fórmula general:

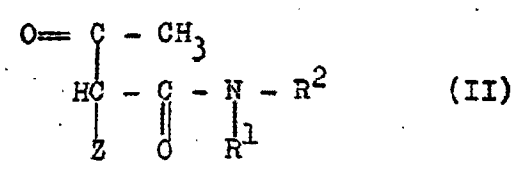


- 25. en la que X representa un grupo seleccionado entre un grupo amino, un grupo amino monosustituído, y un grupo amino disustituído, un grupo alquilo y un grupo alquilo sustituido, R<sup>1</sup> representa un miembro elegido entre un átomo de hidrógeno y un grupo hidro-
- 30.

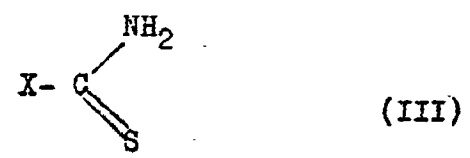


carburo sustituido o no, y R<sup>2</sup> representa un grupo hidrocarburo sustituido o no, con preferencia un grupo arilo, haloarilo o alcarilo, caracterizado porque se hace reaccionar un alfa-haloacetoacetanida de fórmula:

5. la general:



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro, con una tioarea o una tioamida de fórmula general:



10. en la que X se define como anteriormente, en agua o en un disolvente orgánico inerte, y a temperatura ambiente.

2ª.- Procedimiento para la producción de carboxamidotiazoles sustituidos; tal y como

15. queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



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

Madrid,  
UNIROVAL, INC.,

DOMINGUEZ ACEDO Y MORALES  
S. de Finanzas y Administracion

