

29 NOV.



419982

419982

P.- 55.857

Hoe 72/F 338

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: CO7D

F.C. 30-9-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

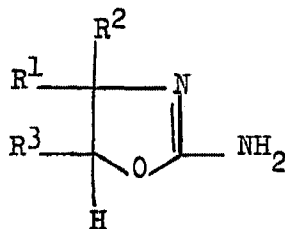
establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-AMINO-2-OXAZOLINAS"
(Clase Internacional CO7d)

419982



Objeto del invento son 2-amino-2-oxazolinas
de la fórmula I



10 en la que R^1 significa alcoholo con 1 a 6 átomos de
carbono, vinilo, halogenoalcoholo o halogenoalqueno
con 1 a 2 átomos de cloro o de bromo y 1 a 4 ó 2 a 4
átomos de carbono, fenilo, un radical fenilo sustitui-
do con uno o dos grupos metilo y/o con radicales al-
coxi con 1 a 2 átomos de carbono y/o con cloro o bro-
mo, cicloalcoholo con 5 ó 6 átomos de carbono, carbo-
15 metoxi o carboetoxi; y R^2 y R^3 significan en cada caso
higrógeno o alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, pu-
diendo además R^1 y R^3 ser en conjunto componentes de un
anillo carbocíclico de 5, 7 u 8 miembros o de un siste-
ma de anillo carbocíclico, bicíclico o tricíclico, con
20 7 a 12 átomos de carbono y, cuando R^1 significa un gru-
po fenilo, R^2 significa un grupo metilo; así como las
sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos fi-
siológicamente compatibles.

25 De modo preferente, los radicales R^1 signifi-
can alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, vinilo, cloro

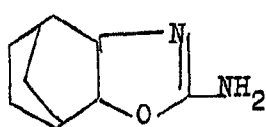
419982



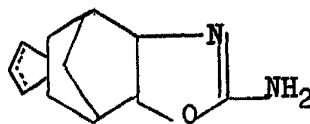
metilo, bromometilo, dicloroetilo, dibromoetilo, cloro
 vinilo, bromovinilo, fenilo o carbometoxi, R^2 y R^3 sig
 nifican en cada caso hidrógeno o metilo, o los radica-
 les R^1 y R^3 significan en conjunto un radical trimetile-
 5 no, pentametileno o hexametileno y R^2 significa hidróge-
 no o metilo.

2-amino-2-oxazolinas de la fórmula I asimismo
 preferidas son los compuestos V hasta VII.

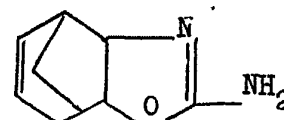
10



(V)



(VII)

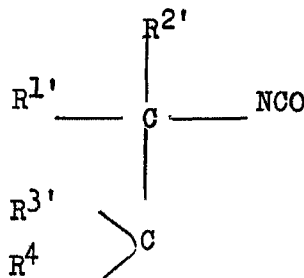


(VI)

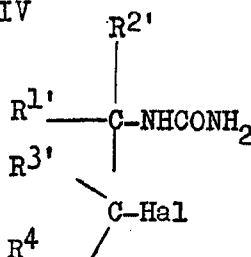
Como ácidos fisiológicamente compatibles son
 15 apropiados, por ejemplo: ácido clorhídrico, bromhídrico
 o yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fósforico, ácido
 toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido sulfámico,
 ácidos grasos tales como ácido acético, propiónico, butí-
 rico, oleico, palmítico o esteárico, y además ácido
 20 oxálico, malónico, succínico o glutárico así como ácido
 málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, láctico,
 glicólico, pirúvico, benzoico, salicílico o mandélico.

Objeto del invento es además un procedimiento
 para la preparación de 2-amino-2-oxazolinas de la fórmu
 25 la II

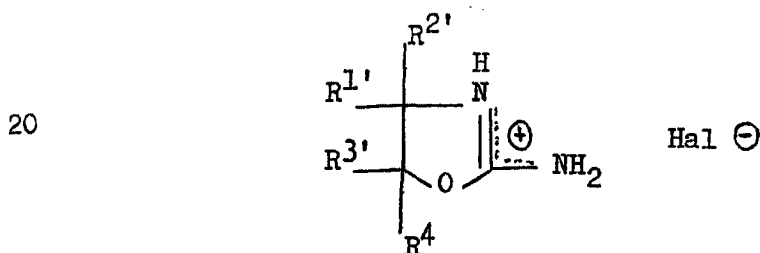
419982



5 en la que R^{1'} hasta R^{3'} y R⁴ tienen los significados arriba citados y Hal significa cloro o bromo, eventual-
mente en presencia de un disolvente orgánico miscible
con agua, con amoníaco acuoso a una temperatura entre
0° y 35°C, se aísla la β-halogenoalcoholurea formada
10 de la fórmula IV



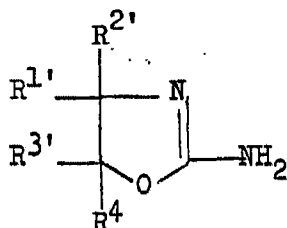
15 en la que R^{1'} hasta R^{3'} y R⁴ tienen los significados
arriba indicados, se trata con agua a una temperatura
entre 40° y 150°C, el halohidrato de la fórmula IIa



20 formado durante la reacción, es transformado a una tem-
peratura entre -5° y +40°C por adición, convenientemente,
25 de una cantidad equivalente de hidróxido o carbonato de



metal alcalino o alcalino-térreo, en la 2-amino-2-oxazolina de la fórmula II



10 ésta se aísla a partir de la solución acuosa por medio de extracción cristalización y eventualmente a continuación se transforma en una sal por medio de adición de un ácido.

Preferiblemente R^{1'} significa alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, vinilo, clorometilo, bromometilo, dicloroetilo, dibromoetilo, clorovinilo, bromovinilo, fe
 15 nilo o carbometoxi; R^{2'} y R^{3'} significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno o metilo; R^{4'} significa hidrógeno, metilo, fenilo, clorometilo, bromometilo o yodometilo; o R^{1'} y R^{3'} significan conjuntamente alcohol
 20 cíclicos y tricíclicos de los compuestos V a VII.

El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo preferiblemente con un β-cloroetilisocianato o un β-bromoalcoholisocianato, efectuándose la reacción con amoníaco acuoso a una temperatura entre 3° y 27°C y
 25 después de subsiguiente ciclización a 50 hasta 105°C se

29
419982



efectúa la puesta en libertad de las 2-amino-2-oxazolinas a partir de sus halohidratos con un álcali a 0° hasta 25°C.

En calidad de compuestos básicos para la puesta en libertad de las amino-oxazolinas de la fórmula II a partir de sus halohidratos se utilizan preferiblemente hidróxido o carbonato de sodio o potasio.

En calidad de disolvente orgánico, miscible con agua, en la reacción de un β -halogenoalcohol-isocianato de la fórmula III con amoníaco acuoso es apropiado por ejemplo tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alcoholes con 1 a 3 átomos de carbono y/o glicolmetiléter. En principio el disolvente es añadido al sistema acuoso en una cantidad tal que la β -halogenoalcohol-urea de la fórmula IV que se ha formado permanece en lo posible ampliamente sin disolver.

En el caso de isocianatos terciarios es conveniente en general la utilización de uno de tales disolventes, y en el caso de isocianatos secundarios o primarios es conveniente en general a partir de un número de átomos de carbono de 6 en el isocianato de la fórmula III en el caso de la reacción con amoníaco acuoso, utilizar un disolvente cuya proporción se encuentra entre 0,5 y 35% en volumen, preferiblemente 1 a 23% en volumen, re-

419982

25



ferido al volumen de la mezcla de reacción.

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede realizar también sin el disolvente orgánico miscible con agua.

5 En el caso de la reacción del β -cloroalcohol isocianato o β -bromoalcoholisocianato de la fórmula III con amoníaco se forma la correspondiente β -cloroalcohol urea o β -bromoalcoholurea de la fórmula IV, que se sepa
10 ra predominantemente en forma cristalina o también en primer término en forma de aceite viscoso, a partir de la solución acuosa amoniacal. Estas ureas son aisladas, por ejemplo por filtración o decantación, luego son lavadas y seguidamente, tras añadir una cantidad ponderal de agua convenientemente de 2 a 30 veces mayor, son calen
15 tadas durante 3 minutos hasta 4 horas a una temperatura preferiblemente entre 50° y 105°C. De este modo las ureas de la fórmula IV se convierten en los clorhidratos o bromhidratos de la fórmula IIa, que en general permanecen disueltos en la cantidad de agua que se ha utilizado.
20 Las 2-amino-2-oxazolininas de la fórmula II pueden ser puestas en libertad y aisladas en forma de bases fuertes a partir de los halohidratos de la fórmula IIa por adición de reactivos fuertemente básicos. Para la transformación de las 2-amino-2-oxazolininas en las correspondiente sales,
25 las 2-amino-2-oxazolininas son hechas reaccionar de acuerdo

419982



con métodos de por sí conocidos con el correspondiente ácido.

Los β -bromoalcoholisocianatos necesarios como sustancias de partida preferidas se pueden obtener con facilidad de acuerdo con el procedimiento descrito en la DOS 1.930.329 con una considerable amplitud de variación en lo que se refiere a los sustituyentes. Además de β -cloroetilisocianato, β -cloroisopropilisocianato así como β -cloro-ter.-butilisocianato son apropiados como sustancias de partida de acuerdo con el invento, por ejemplo, los siguientes. β -bromoalcoholisocianatos: β -bromoetil-, β -bromopropil-, β -bromoisopropil-, β -bromo-ter.-butil-, β -bromo-sec.-butil-, 2,3-dibromopropil-, 4,4,4-tricloro-2-bromo-butil-, 1-bromometil-propil-, 1-metil-1-bromometil-butil-, 1-bromometil-pentil-, 1-vinil-2-bromo-etil-, 1-metil-1-vinil-2-bromo-etil-, 1-fenil-2-bromo-etil-, 1-fenil-1-metil-2-bromo-etil-, β -cloro- β -bromo-ter.-butil-, 1-bromometil-2,3-dicloropropil-, 1-bromometil-2-cloro-2-propenil-, 1-bromometil-2-bromo-2-propanil-, 1-bromometil-3-metil-butil-, 2-bromo-ciclopentil-, 2-bromo-ciclohexil-, 2-bromo-cicloheptil-, 2-bromo-ciclooctil- o 3-bromo-biciclo[2,2,1] heptil-2-isocianato así como 6(5)-bromo-5 (6)-isocianato-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metano-indeno.

De acuerdo con Chem. Reviews 44 (1949) 447, es

419982



sabido preparar 2-amino-2-oxazolinas por ciclización de β -cloro-alcoholureas o β -yodo-alcoholureas en presencia de agua a la temperatura de ebullición. En este caso se forman los clorhidratos o yodhidratos de las amino-oxazolinas, a partir de los cuales, por adición de álcalis o de amoníaco, se obtienen las bases libres. Las β -cloro-alcoholureas o β -yodo-alcoholureas fueron preparadas a partir de los correspondientes β -cloro-alcoholisocianatos o β -yodo-alcoholisocianatos por acción de amoníaco gaseoso en éter. Dado que los β -cloroalcoholisocianatos deben ser preparados pasando por varias etapas a partir de 2-amino-alcoholes, que frecuentemente también por su parte son difícilmente obtenibles, y dado que la preparación de correspondientes β -yodoalcoholisocianatos es muy costosa y también es insatisfactoria en cuanto a los métodos de preparación, hasta ahora se sintetizaron de este modo sólo pocas 2-amino-2-oxazolinas. Otro procedimiento, conocido de la patente de los Estados Unidos 3.629.276, parte nuevamente de los 2-amino-alcoholes que con frecuencia sólo son obtenidos con dificultad y disponibles sólo en forma de pocos representantes, los cuales son hechos reaccionar con el bromocianógeno, extraordinariamente tóxico, con formación de 2-amino-2-oxazolinas.

A diferencia de ello, el procedimiento de



419982

5 acuerdo con el invento es realizable técnicamente con mucha sencillez y al contrario que los métodos conocidos trabaja con sustancias de partida no peligrosas, fácilmente accesibles y comparativamente baratas -en relación con los β -yodoalcohol-isocianatos-.

10 Ha de ser considerado como sorprendente el hecho de que la reacción de los isocianatos de la fórmula III con amoníaco en presencia de un exceso de agua, la cual tal como es sabido reacciona asimismo con facilidad con isocianatos, proporcione en una reacción fácil y rápida prácticamente las ureas puras de la fórmula general IV. Las reacciones por adición a isocianatos se llevan a cabo, tal como es sabido, en lo posible en un disolvente inerte.

15 Es además sorprendente el hecho de que las β -cloroalcohol-ureas y especialmente las β -bromoalcohol-ureas de la fórmula IV que se han formado sean estables en las condiciones de la reacción de los isocianatos con amoníaco acuoso, es decir en presencia de agua, y como
20 tales puedan ser aisladas con facilidad en forma pura.

El transcurso inesperadamente fácil y rápido de la reacción de β -halogenoalcohol-isocianatos de la fórmula III con amoníaco acuoso hace posible la preparación de 2-amino-2-oxazolininas puras de acuerdo con el procedimiento del invento, que es superior a los métodos de pre-
25

419982



paración conocidos.

Las nuevas 2-amino-2-oxazolininas de la fórmula I y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles pueden ser utilizadas como medicamentos. Tienen entre
5 otras cosas efecto sobre la circulación, por ejemplo en el sentido de aumentar de modo largamente duradero la presión sanguínea. Además tienen un efecto salidiurético, siendo especialmente favorable la proporción de los iones Na^+/K^+ segregados. Además de ello se comprobaron
10 efectos antiflogísticos e influencias sobre el sistema nervioso central. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados como agentes antihipotónicos, diuréticos o antiflogísticos en mezcla con las sustancias excipientes farmacéuticas usuales.
15 Como dosis individual entran en consideración cantidades administradas de entre 1 y 500 mg, preferiblemente de entre 10 y 250 mg. Estas cantidades administradas pueden ser aplicadas una a tres veces por día en forma de preparados líquidos, por ejemplo en forma de gotas, jarabes o
20 soluciones para inyección o en forma de preparados sólidos, por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios. Los preparados líquidos pueden ser administrados también en forma de infusión duradera.

2-amino-2-oxazolininas especialmente eficaces como
25 agentes antihipotónicos son por ejemplo 4,4-dimetil-,

419982



4-metil-4-n-propil, 4,5-pentametilén- y 4,5-hexametilén-2-amino-2-oxazolína así como cis-2-amino-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metano-benzoxazol de la fórmula V (en la página 3).

5 2-amino-2-oxazolinas especialmente eficaces como agentes salidiuréticos son por ejemplo 4-metil-4-n-propil-, 4,5-dimetil-, cis-4,5-trimetilén- y 4,5-hexametilén-2-amino-2-oxazolína.

10 Además de ello, las nuevas 2-amino-2-oxazolinas de la fórmula I son utilizables como productos intermedios para la preparación de medicamentos y de agentes protectores de las plantas. Finalmente los enantiómeros puros de 2-amino-2-oxazolinas quirales de la fórmula I como bases fuertes ópticamente activas son utilizables de modo ventajoso como reactivos para el desdoblamiento de racematos.

15

Ejemplo 1.

20 A una mezcla de 50 ml de amoníaco concentrado y 50 ml de mezcla de agua y hielo se añadieron gota a gota con intensa agitación bajo enfriamiento a 4^o-7^oC en el espacio de 45 minutos 33 g (0,2 moles) de β-bromoisopropil-isocianato. A continuación se siguió agitando durante 5 minutos más a 4^o-7^oC, se filtró con succión la urea precipitada, se lavó ésta con aproximadamente 80 ml de mezcla de hielo y agua y luego se mezcló la urea con

25

419982



40 ml de agua. Esta mezcla fue calentada rápidamente a 85°C con agitación y fué mantenida durante 10 minutos a esta temperatura. Después del enfriamiento la solución acuosa fue mezclada a 10-15°C con 16,5 ml de lejía de 5 sosa 12 N, fue saturada con NaCl y extraída varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos reunidos fueron secados con sulfato de magnesio, filtrados y concentrados por evaporación en vacío a 37°C. Después de ello quedaron 15,5 g (77,5% de la teoría) de 2-amino-4-metil-2-oxazolina racé 10 mica en forma de aceite incoloro y viscoso.

Este aceite fue disuelto en 30 ml de etanol y 20 ml de metanol y fue mezclado con una solución moderadamente caliente de 23,3 g de ácido L(+)-tartárico en 90 ml de etanol. Al enfriar se separaron por cristalización 15 18,8 g (48,5% de la teoría) de R-L(+)-2-amino-4-metil-2-oxazolin-hidrogenotartrato ($[\alpha]_{25}^D$: + 27,6° (H₂O, C = 1,03); p. de f.: 151-152°C). 1 g de esta sustancia fué recristalizado en metanol; el producto puro resultante tenía entonces los siguientes datos : p. de f.: 153-154°C, $[\alpha]_{24}^D$ 20 : + 29,1° (H₂O, C = 1,012).

El hidrogenotartrato fue disuelto en 30 ml de agua y mezclado a 5-10°C con 12,5 ml de lejía de sosa 12 N. La solución acuosa fue extraída varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos en CH₂Cl₂ reunidos fueron concentrados por 25 evaporación tras el secado y la filtración y el residuo

419982



remanente fue cristalizado en isopropiléter y hexano, y fue recristalizado de nuevo. Se obtuvieron 3,6 g (36% de la teoría) de R(+)-2-amino-4-metil-2-oxazolina purade p. de f. 66-67°C, $[\alpha]_{25}^D$: + 86,1° (H₂O, C = 1,01).

5

Análisis: C₄H₈N₂O

Calculado: C 48,0 %; H 8,0 %; N 28,0 %; PM 100,12

Encontrado: C 48,1 %; H 8,1 %; N 27,8 %; PM 100.

Al añadir la cantidad equivalente de ácido acé-
10 tico a una solución de 10 g de R(+)-2-amino-4-metil-2-oxa-
zolina en 10 ml de isopropanol precipitó inmediatamente
el acetato cristalino. Tras haber añadido 10 ml de acetato
de etilo se filtró con succión, el acetato cristalino
fue recristalizado en isopropanol/éter. Se obtuvieron 12
15 g (75% de la teoría) de R(+)-2-amino-4-metil-2-oxazolin-
acetato puro, p. de f. 118-119°C, $[\alpha]_{25}^D$: + 19,2°
(H₂O, C = 1,01).

Análisis: C₆H₁₂N₂O₃

Calculado: C 45,0 %; H 7,5 %; N 17,5 %; PM 160,17

20 Encontrado: C 45,0 %; H 7,7 %; N 17,5 %;

Las aguas madres que quedaron después de fil-
trar con succión el R-L(+)-hidrogenotartrato separado
por cristalización (véase arriba) fueron concentradas por
evaporación en vacío. El residuo vítreo viscoso y tenaz
25 que quedó (20 g), fué disuelto en 30 ml de agua y fue

419982



mezclado con enfriamiento con 13,7 ml de lejía de sosa 12 N. La solución fue saturada con sal común y extraída varias veces con CH_2Cl_2 . Los extractos reunidos fueron tratados ulteriormente tal como arriba se describe.

5 Se obtuvieron 9 g de aceite, el cual cristalizó tras añadir isopropiléter y hexano. El producto cristalizado aislado fue recrystalizado dos veces en isopropiléter/hexano. De este modo se obtuvieron 2,55 g (25,5% de la teoría, referido al enantiómero) de S(-)-2-amino-4-metil-
10 2-oxazolina pura de p. de f. 66-67°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -85,9^{\circ}$ (H_2O , $C = 1,01$).

Ejemplo 2.

Tal como se describe en el Ejemplo (1), se hicieron reaccionar 33 g (0,2 moles) de R(-)- β -bromoisopropil-isocianato con amoníaco acuoso y se transformaron ul-
15 teriormente de manera análoga al Ejemplo (1). Se obtuvieron 15,5 g de R(+)-2-amino-4-metil-2-oxazolina bruta (77,5%). Este producto fue llevado a cristalización con isopropiléter/hexano y fue recrystalizado dos veces en es-
20 ta mezcla. Se obtuvieron 10,8 g (54% de la teoría) de R(+)-2-amino-4-metil-2-oxazolina pura, p. de f. 66-67°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} : + 86,0^{\circ}$ (H_2O , $C = 1,01$).

Una parte de este producto fue transformada, en solución etanólica, con la cantidad equivalente de
25 ácido L(+)-tartárico, en el R-L(+)-tartrato, el cual fue

419982



recristalizado en metanol; p. de f.: 153-154°C, [α]

27 : + 29,25° (H₂O, C = 1,002).

D

Ejemplo 3.

5 Análogamente al Ejemplo (1) se hicieron reaccionar 17,8 g (0,1 moles) de β -bromo-sec.-butil-isocianato con amoníaco acuoso y la urea aislada fue tratada posteriormente para la recuperación de la amino-oxazolina. Se obtuvieron 11,0 g (96% de la teoría) de base bruta en forma de aceite viscoso.

10 Preparación del fumarato.

La base bruta (11,2 g) fue disuelta en 10 ml de etanol y fue mezclada con una solución caliente de 10,8 g (0,093 moles) de ácido fumárico en 200 ml de etanol. Al enfriar se separaron por cristalización en primer término 4,5 g (26% de la teoría) de fumarato neutro

15 de p. de f. 202-204°C.
Análisis: C₁₄H₂₄N₄O₆

Calculado: C 48,8 %; H 7,0 %; N 16,3 %; PM 344,36

20 Encontrado: C 48,7 %; H 7,1 %; N 16,4 %;

El producto filtrado fue concentrado aproximadamente hasta la mitad, después de lo cual, al enfriar, se separaron por cristalización 8,5 g (37% de la teoría) de 2-amino-4,5-dimetil-2-oxazolin-hidrogenofumarato (mezcla cis/trans) de p. de f. 146-147°C.

25

419982



Análisis: $C_9H_{14}N_2O_5$

Calculado: C 46,9 %; H 6,1 %; N 12,2 %; PM 230,22

Encontrado: C 46,7 %; H 6,1 %; N 12,1 %;

Ejemplo 4.

5 Análogamente al modo de trabajo descrito en el
Ejemplo (1), partiendo de 36 g (0,2 moles) de β -bromo-
sec.-butil-isocianato (mezcla treo-eritro 1:1) se obtuvie
ron, después de concentrar por evaporación el extracto
en cloruro de metileno, 20,2 g (89% de la teoría) de
10 2-amino-4,5-dimetil-2-oxazolina cristalina (mezcla cis/
/trans) en calidad de residuo. Este producto fue recrís-
talizado en 100 ml de isopropiléter, obteniéndose 13 g
de producto cristalizado de p. de f. 86-88°C.

Análisis: $C_5H_{10}N_2O$

15 Calculado: C 52,6 %; H 8,8 %; N 24,5 %; PM 114,15

Encontrado: C 52,3 %; H 9,0 %; N 24,3 %; PM 114

Si el producto así obtenido fue recrystalizado
adicionalmente en isopropiléter se obtuvo, con intensa
disminución de la cantidad de material cristalino, un pro
20 ducto de p. de f. 102-104°C. Este fenómeno ha de ser atri
buido a una cristalización fraccionada de la mezcla cis/trans,
que se modifica en favor de la formación de un estereoisóme-
ro.

Formación de acetato.

25 14,2 g de 2-amino-4,5-dimetil-2-oxazolina de p.



419982

de f. 85-87°C, preparada tal como precedentemente se describe, fueron disueltos en 55 ml. de acetato de etilo y mezclados con 7,45 g de ácido acético glacial, después de lo cual el acetato se separó por cristalización. Después de que se hubieron añadido 8 ml más de éter se filtró con succión. Se aislaron 20 g de acetato, que fueron recrystalizados en 120 ml de acetato de etilo. Después de ello se obtuvieron 17,5 g (81% de la teoría) de 2-amino-4,5-dimetil-2-oxazolin-acetato puro (mezcla cis/trans) de p. de f. 108-111°C.

Análisis: $C_7H_{14}N_2O_3$

Calculado: C 48,3 %; H 8,1 %; N 16,1 %; PM 174,20

Encontrado: C 48,3 %; H 8,2 %; N 16,1 %;

Ejemplo 5.

Análogamente al Ejemplo (1), se hicieron reaccionar 35,3 g (0,2 moles) de 2-bromo-1-vinil-etil-isocianato con amoníaco acuoso. La correspondiente urea aislada fué mezclada con 40 ml de agua y calentada durante 20 minutos a 75°C. La solución obtenida fue clarificada con agente auxiliar de filtración "Clarcel", fue filtrada con succión, mezclada a 5°C con 16,5 ml de lejía de potasa 12 N y extraída varias veces con CH_2CH_2 . Los extractos en CH_2Cl_2 secados y reunidos, tras haberse efectuado la filtración, fueron concentrados por evaporación en vacío, quedando como residuo 22,2 g de base bruta cris-

419982



talina. Este producto fue recristalizado en 50 ml de isopropiléter y 50 ml de hexano, después de lo cual se obtuvieron 20,8 g (93% de la teoría) de 2-amino-4-vinil-2-oxazolina pura de p. de f. 49-50°C.

5 Análisis: $C_5H_8N_2O$
 Calculado: C 53,5 %; H 7,2 %; N 25,0 %; PM 112,13
 Encontrado: C 53,4 %; H 7,2 %; N 25,0 %; PM 112

Formación de fumarato.

10 Una solución de 14,8 g (0,132 moles) de 2-amino-4-vinil-2-oxazolina en 10 ml de etanol fue mezclada con una solución caliente de 15,5 g de ácido fumárico en 160 ml de etanol. Al enfriar se separó un precipitado cristalino. Tras la filtración con succión se concentró en vacío el producto filtrado hasta 1/3 del volumen, precipitando más
 15 cantidad de sustancia cristalina. De este modo se obtuvieron 21,5 g (96% de la teoría) de 2-amino-4-vinil-2-oxazolin-fumarato neutro de p. de f. 154-155°C.

Análisis: $C_{14}H_{20}N_4O_6$
 Calculado: C 49,4 %; H 5,9 %; N 16,5 %; PM 340,33
 20 Encontrado: C 49,7 %; H 6,0 %; N 16,3 %;

Ejemplo 6.

A una mezcla de 50 ml de amoníaco acuoso concentrado, 40 ml de agua y 15 ml de dioxano se añadieron gota a gota con intensa agitación a 22-25°C en el espacio de
 25 una hora, 35,6 g (0,2 moles) de bromo-ter.-butil-isocianato.

419982



Luego se agitó ulteriormente durante 40 minutos a la temperatura ambiente, se filtró con succión la urea precipitada, se lavó ésta con abundante cantidad de agua y se mezcló la urea con 50 ml de agua. La mezcla fue calentada a 80°C durante 20 minutos, después se enfrió en el baño de hielo y a continuación se trató ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo (5). Se obtuvieron 21,8 g de base bruta cristalina. Esta fue puesta en ebullición durante corto tiempo a reflujo con 250 ml de isopropiléter. La solución en isopropiléter moderadamente caliente fue separada por decantación de algo de acéite no disuelto, fue concentrada en vacío hasta aproximadamente la mitad, después de lo cual se separó por cristalización la 2-amino-4,4-dimetil-2-oxazolina. Después de la filtración con succión y tras efectuar el aislamiento de más cantidad de material cristalino a partir de las aguas madres concentradas, se obtuvieron 18,2 g (80% de la teoría) de 2-amino-4,4-dimetil-2-oxazolina pura de p. de f. 70-71°C.

Análisis: $C_5H_{10}N_2O$

Calculado: C 52,6 %; H 8,8 %; N 24,5 %; PM 114,15
Encontrado: C 52,3 %; H 8,8 %; N 24,7 %; PM 114

Acetato:

La preparación se efectuó análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo (4). El acetato que resultó de modo directo fue recrystalizado en acetato de

419982



etilo/isopropiléter (5:1), p. de f.: 138-139°C.

Análisis: $C_7H_{14}N_2O_3$

Calculado: C 48,3 %; H 8,1 %; N 16,1 %; PM 174,20

Encontrado: C 48,5 %; H 8,2 %; N 16,3 %;

5 Fumarato:

La preparación se efectuó análogamente al
Ejemplo (3). 2-amino-4,4-dimetil-2-oxazolin-hidrogenofu-
marato, p. de f. 191-192°C.

Análisis: $C_9H_{14}N_2O_5$

10 Calculado: C 46,9 %; H 6,1 %; N 12,2 %; PM 230,22

Encontrado: C 47,1 %; H 6,2 %; N 12,1 %;

Ejemplo 7.

15 A una mezcla de 75 ml de amoníaco acuoso con-
centrado, 60 ml de agua y 40 ml de dioxano se añadieron
gota a gota con agitación a la temperatura ambiente en
el espacio de 1 hora, 62 g (0,3 moles) de 1-metil-1-bro-
mometil-butil-isocianato. Se agitó ulteriormente duran-
te 5 horas a la temperatura ambiente. El aceite separa-
do fue recogido en cloruro de metileno y la solución acu-
20 sa fue extraída algunas veces con CH_2Cl_2 . Los extractos
reunidos, secados y filtrados dejaron tras de sí después
de la concentración por evaporación 56 g de sustancia
oleosa, que fue mezclada con 100 ml de agua y calentada
25 a 85°C bajo agitación durante 15 minutos. Después del en-

419982



friamiento se añadieron a 5°C 30 ml de lejía de sosa
10 N y la mezcla fue extraída varias veces con cloro-
formo. Tras un tratamiento usual de los extractos reu-
nidos se obtuvieron 42 g de base bruta oleosa. Esta fue
5 transformada en el fumarato. Se disolvieron los 42 g de
base en 10 ml de etanol y se añadió una solución calien-
te de 32 g (0,276 moles) de ácido fumárico en 320 ml
de etanol. La solución fue concentrada hasta la mitad,
precipitando una sustancia cristalina. Después de la fil-
10 tración con succión se concentraron las aguas madres por
evaporación y el residuo se recristalizó en isopropanol/éter.
De este modo se obtuvieron 33,4 g (43% de la teoría) de
2-amino-4-metil-4-n-propil-2-oxazolin-hidrógenofumarato de
p. de f. 169-170°C.

15 Análisis: $C_{11}H_{18}N_2O_5$
Calculado: C 51,1 %; H 7,0 %; N 10,8 %; PM 258,27
Encontrado: C 51,1 %; H 7,0 %; N 11,0 %;

Ejemplo 8.

A una mezcla de 25 ml de amoníaco acuoso concen-
20 trado, 25 ml de agua y 10 ml de isopropanol se añadieron
gota a gota a la temperatura ambiente en el espacio de 1
hora 21 g (0,1 moles) de 1-metil-1-bromometil-butil-iso-
cianato. Se agitó ulteriormente durante 3½ horas a la tem-
peratura ambiente y seguidamente se extrajo la mezcla de
25 reacción varias veces con cloruro de metileno. A continua-



ción se trató ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo (7). Se obtuvieron 13,7 g de base bruta oleosa, a partir de la cual se obtuvieron 14,6 g (56,5%) de hidrogenofumarato (véase Ejemplo 7) de p. de f. 169-170°C.

Ejemplo 9.

A una mezcla de 25 ml de amoníaco concentrado y 25 ml de agua se añadieron gota a gota en el espacio de 1 hora a 22-24°C 19 g (0,1 moles) de 1-metil-1-vinil-2-bromoetil-isocianato. Se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos más. La correspondiente urea precipitó como masa cristalina en forma de terrones. Esta fue aislada, amasada a fondo varias veces con agua y luego tratada ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo (1). Se obtuvieron 9,8 g de base bruta oleosa. Esta fue transformada, tal como se describe en el Ejemplo (5), en un hidrogenofumarato. Se obtuvieron 12,6g (52% de la teoría) de 2-amino-4-metil-4-vinil-2-oxazolin-hidrogenofumarato de p. de f. 183-184°C.

Análisis: $C_{10}H_{14}N_2O_5$
 Calculado: C 49,6 %; H 5,8 %; N 11,6 %; PM 242,23
 Encontrado: C 49,6 %; H 6,2 %; N 11,7 %;

Ejemplo 10.

A una mezcla de 25 ml de amoníaco concentrado, 20 ml de agua y 10 ml de tetrahidrofurano se añadieron

29
419982



5 gota a gota en el espacio de 1 hora a la temperatura ambiente, con agitación, 19 g (0,1 moles) de 1-metil-1-vinil-bromoetil-isocianato. Luego se añadieron 5 ml más de tetrahidrofurano, se agitó durante 45 minutos a 27°C y se filtró con succión la urea, la cual fue tratada ulteriormente de acuerdo con el Ejemplo (1). Se obtuvieron 14,1 g (58% de la teoría) de 2-amino-4-metil-4-vinil-2-oxazolin-hidrogenofumarato de p. de f. 183-184°C.

10 Ejemplo 11.

A una mezcla de 50 ml de amoníaco concentrado, 40 ml de agua y 15 ml de 1,2-dimetoxietano se añadieron gota a gota a 20-23°C con agitación, 42,5 g (0,2 moles) de β -bromo- β' -cloro-ter.-butil-isocianato. Luego se agitó ulteriormente a la temperatura ambiente durante 1 hora. La urea aislada fue calentada a 80°C durante 15 minutos con 40 ml de agua y luego fue tratada ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo (5). Se obtuvieron 22,4 g de base bruta, que fue mezclada con 350 ml de isopropiléter y luego fue separada por decantación de un sedimento de aceite que había permanecido sin disolver. La solución fue concentrada por evaporación y el residuo fue recristalizado en 50 ml de isopropiléter. Se obtuvieron 8,4 g (28% de la teoría) de 2-amino-4-metil-4-clorometil-2-oxazolina de p. de f. 61-62°C.

15
20
25

419982



Análisis: $C_5H_9ClN_2O$

Calculado: C 40,4%; H 6,1%; Cl 23,9%; N 18,8%; PM 148,59

Encontrado: C 40,0%; H 6,1%; Cl 23,8%; N 18,4%; PM 148/150

Fumarato.

5 Correspondientemente al método descrito en el Ejemplo (5) la 2-amino-4-metil-4-clorometil-2-oxazolina se transformó en un hidrogenofumarato, p. de f. 182-183°C.

Análisis: $C_9H_{13}ClN_2O_5$

Calculado: C 40,8 %; H 4,9%; Cl 13,4%; N 10,6%; PM 264,67

10 Encontrado: C 41,2 %; H 5,2%; Cl 13,3%; N 10,4%;

Ejemplo 12.

A una mezcla de 60 ml de amoníaco concentrado, 35 ml de agua y 15 ml de dioxano fueron añadidos gota a gota a 12-15°C, con agitación, en el espacio de 50 minutos, 38 g (0,2 moles) de trans-2-bromo-ciclopentil-isocianato. Se agitó ulteriormente durante 40 minutos a 23°C. La urea correspondiente aislada fue calentada durante 30 minutos a 90-93°C con 50 ml de agua. Luego se trató ulteriormente del modo que se describe en el Ejemplo (5). Se obtuvieron 18,3 g (73% de la teoría) de base bruta cristalina, la cual, recristalizada en acetato de etilo/isopropiléter 1:2, proporcionó 14,3 g (57% de la teoría) de cis-2-amino-4,5-trimetileno-2-oxazolina pura de p. de f. 110-112°C.

25

419982



Análisis: $C_6H_{10}N_2O$

Calculado: C 57,1 %; H 8,0 %; N 22,2 %; PM 126,16

Encontrado: C 57,3 %; H 8,0 %; N 22,1 %; PM 126

Ejemplo 13.

5 A una mezcla de 30 ml de amoníaco concentrado,
20 ml de agua y 12 ml de acetona se añadieron gota a gota
a la temperatura ambiente en el espacio de 40 minutos 19 g
(0,1 moles) de trans-2-bromo-ciclopentil-isocianato. Se
agitó ulteriormente durante 1 hora a esta temperatura y
10 luego se efectuó el tratamiento tal como se describe en
el Ejemplo (12), sólo que en lugar de lejía de potasa 12
N se utilizaron 37 ml de solución al 30% (en peso) de car-
bonato de sodio para poner en libertad la base a partir
del bromhidrato. Se obtuvieron 7,3 g (58% de la teoría)
15 de cis-2-amino-4,5-trimetilen-2-oxazolína de p. de f. 109-
112°C.

Ejemplo 14.

A una mezcla de 25 ml de amoníaco concentrado,
25 ml de mezcla de agua y hielo y 7 ml de dioxano se aña-
20 dieron gota a gota a 8-10°C en el espacio de 50 minutos
20,5 g (0,1 moles) de cis/trans-(1:1)-2-bromociclohexil-iso-
cianato. Luego se agitó ulteriormente durante 50 minutos
a 8-20°C y se filtró con succión la urea. Esta fue mezcla
da con 200 ml de agua y calentada a 98°C durante 25 minu-
25 tos. Al enfriar la solución acuosa se separó por cristali-



419982

zación un subproducto (12 g), que se forma a partir de la porción cis del isocianato. Se filtró con succión y el producto filtrado frío, que había sido concentrado a 70 ml en vacío y saturado con sal común, se mezcló con 4,2 ml de
5 lejía de sosa 12 N y luego se extrajo varias veces con CH_2Cl_2 . Los extractos secos reunidos fueron filtrados y concentrados por evaporación en vacío. En este caso quedaron 5,3 g (76% de la teoría) de base bruta oleosa, la cual fue transformada en un fumarato del modo que se describe
10 en el Ejemplo (5). Se obtuvieron 5,3 g (54% de la teoría) de cis-2-amino-4,5-tetrametilen-2-oxazolín-fumarato neutro de p. de f. 208-210°C (bibliografía: 210,5-211,5°C).

Análisis: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$

Calculado: C 54,5 %; H 7,1 %; N 14,1 %; PM 396,44

15 Encontrado: C 54,2 %; H 7,3 %; N 14,4 %;

Ejemplo 15.

A una mezcla de 25 ml de amoníaco concentrado, 25 ml de agua y 7 ml de 1,2-dimetoxietano se añadieron gota a gota a 8-11°C en el espacio de 1 hora 21 g (0,1 moles) de
20 1-bromometil-3-metil-butyl-isocianato. Se agitó ulteriormente durante 15 minutos a 12-14°C, después se trató ulteriormente del modo que se describe en el Ejemplo (1). Se obtuvieron 11,6 g (82% de la teoría) de 2-amino-4-isobutil-2-oxazolina oleosa, que previamente había sido disuelta y precipitada de nuevo en isopropiléter/hexano y luego había sido
25

419982



concentrada por evaporación en vacío elevado.

Análisis: $C_7H_{14}N_2O$

Calculado: C 59,1 %; H 9,9 %; N 19,7 %; PM 142,20

Encontrado: C 58,8 %; H 9,7 %; N 19,9 %; FM 142

5 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (5) se preparó el 2-amino-4-isobutil-2-oxazolin-hidrogeno fumarato, el cual después de recristalización en isopropanol fundía a 102-104°C.

Análisis: $C_{11}H_{18}N_2O_5$

10 Calculado: C 51,1 %; H 7,0 %; N 10,8 %; PM 258,27

Encontrado: C 51,3 %; H 6,9 %; N 10,6 %;

Ejemplo 16.

15 A una solución de 16,6 g (0,2 moles) de alil-isocianato en 100 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a aproximadamente 20°C, con agitación, una solución de 32 g de bromo en 50 ml de CH_2Cl_2 . Después de que estuvo terminada la adición de bromo, se evaporó el cloruro de metileno en vacío a la temperatura ambiente. El residuo líquido fue añadido gota a gota con agitación a 2°-4°C en el espacio de 1
20 hora a una mezcla de 50 ml de amoníaco concentrado, 50 ml de agua y 8 ml de 1,2-dimetoxietano. Se agitó ulteriormente durante 10 minutos a 0°-2°C. La urea aislada fue luego tratada ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo (5). Al añadir la lejía de potasa 12 N a la solución acuosa
25 del bromhidrato de 2-amino-5-bromometil-2-oxazolina pre

419982



5 cipitó inmediatamente en forma cristalina la mayor parte de la base libre (26 g). El producto filtrado acuoso fue extraído tres veces con acetato de etilo. A partir de estos extractos se obtuvieron, después de tratamiento usual, 3,3 g de base cristalina. La base bruta cristali-
na fue recristalizada en acetona, después de lo cual se obtuvieron 18,2 g (51% de la teoría) de 2-amino-5-bromo-
metil-2-oxazolina pura de p. de f. 120-121°C (bibliografía: 120°C; Monatshefte 5, 33 (1884); J. Chem. Soc. (Londres) 76, 16 (1899)).

10 , Ejemplo 17.

A una solución de 16,6 g (0,2 moles) de alil-
isocianato en 100 ml de cloroformo se introdujeron a
20-25°C en el espacio de 50 minutos aproximadamente 14,5
15 g de cloro. A continuación el cloroformo fue evaporado en vacío a una temperatura del baño de 30°C y el residuo remanente fue hecho reaccionar con amoníaco acuoso en las condiciones indicadas en el Ejemplo (16) de manera análoga a como allí se describe. El calentamiento de la correspondiente urea en agua fue prolongado a 35 minutos, y el
20 tratamiento restante se efectuó de manera análoga al Ejemplo (16). Al ponerse en libertad la base a partir del correspondiente clorhidrato resultó inmediatamente en forma cristalina una parte de la base, y el producto filtrado
25 acuoso fue transformado asimismo tal como se describe en

419982



el Ejemplo (16). A partir de 22,4 g de base bruta resul-
tante se obtuvieron tras recristalización en acetona/éter
16,9 g (63% de la teoría) de 2-amino-5-clorometil-2-oxazo-
lina pura de p. de f. 142°C (bibliografía: 142°C; Liebigs
5 Annalen 442, 130 (1925)).

Ejemplo 18.

A una mezcla de 75 ml de amoníaco acuoso con-
centrado, 75 ml de agua y 50 ml de dioxano se añadieron
gota a gota a 8°C-10°C en el espacio de 50 minutos 70,5
10 g (0,3 moles) de cis/trans-(1,1)-2-bromo-ciclo-octil-iso-
cianato. Luego se agitó durante 40 minutos a 10°C-24°C y se
separó por filtración el derivado de urea. A partir del pro-
ducto filtrado, por concentración bajo presión reducida,
se obtiene una cantidad adicional de derivado de urea. La
15 N-(2-bromo-ciclooctil)-urea aislada fue mezclada con 600
ml de agua, calentada a 93°C con agitación y mezclada con
aproximadamente 5 ml de lejía de sosa 6 N (valor de pH
aproximadamente 7). Se agitó durante 20 minutos a 93°C,
20 junto con pequeñas cantidades de un sedimento resinoso
resultó una solución transparente. Esta, tras decantar,
fue enfriada a 3°C-4°C. De este modo se separó una sustan-
cia oleosa, que fue eliminada mediante filtración sobre
Kieselgur. El producto filtrado fue concentrado hasta la
mitad de volumen bajo presión reducida y fue mezclado con
25 45 ml de lejía de sosa 6 N. La sustancia cristalina preci-

419982



pitada fue recogida en cloruro de metileno, y la solución acuosa fue extraída varias veces con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno reunidos se concentraron por evaporación bajo presión reducida, tras haber
5 secado con sulfato de sodio y haber filtrado, quedando como residuo 48 g de 2-amino-4,5-hexametilen-2-oxazolina cristalina bruta (mezcla cis/trans) (p. de f. 164-167°C). A partir de esta mezcla de los estereoisómeros se obtienen, por recristalización en acetona-isopropanol 7:1
10 (aproximadamente 650 ml), 22 g de 2-amino-4,5-hexametilen-2-oxazolina cristalina de punto de fusión 199-201°C.

Análisis: $C_9H_{16}N_2O$

Calculado: C 64,3 %; H 9,6 %; N 16,6 %; PM 168,23

Encontrado: C 64,5 %; H 9,4 %; N 16,3 %; PM 168

15 A partir de las aguas madres, por cristalización fraccionada, se obtuvieron sucesivamente fracciones adicionales de 2-amino-4,5-hexametilen-2-oxazolina cristalina con diferentes puntos de fusión, que se encontraban entre 180 y 198°C. Los valores analíticos de estas fracciones
20 cristalinas coinciden con los calculados para $C_9H_{16}N_2O$ (véase más arriba). A partir de estas fracciones cristalinas pueden recuperarse, por recristalización repetida en metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, cantidades adicionales de la 2-amino-4,5-hexametilen-2-oxazolina de punto de fusión: 199-201°C que arriba se ha
25

29 118



419982

descrito.

2-amino-4,5-hexametilen-2-oxazolin-acetato.

Una solución de 13,45 g de 2-amino-4,5-hexame-
tilen-2-oxazolina de punto de fusión 199-201°C en 70 ml
5 de etanol fue mezclada con 4,8 g de ácido acético gla-
cial. Tras haber añadido 100 ml de acetato de etilo se
separaron por cristalización 7,9 g del acetato formado
(p. de f. 153-155°C). Después de la filtración el pro-
ducto filtrado fue concentrado totalmente por evapora-
10 ción bajo presión reducida, el residuo cristalino rema-
nente fue mezclado con éter y luego filtrado. De este
modo se obtuvieron 10,1 g más de acetato. El rendimien-
to de 2-amino-4,5-hexametilen-2-oxazolin-acetato fue
por consiguiente de 18 g, correspondientes al 99% de la
15 teoría, con un punto de fusión de 153-155°C.

Análisis: $C_{11}H_{20}N_2O_3$

Calculado: C 57,9 %; H 8,8 %; N 12,3 %; PM 228,29

Encontrado: C 58,2 %; H 8,9 %; N 12,4 %;

De manera análoga a como se describe en el Ejem-
20 plo 18 se prepararon los siguientes compuestos:

A partir de 2-bromo-cicloheptil-isocianato (mez-
cla cis/trans o bien forma cis o forma trans) se obtiene
el 2-amino-4,5-pentametilen-2-oxazolina de punto de fusión
155-157°C.

25 A partir de 3-bromo-biciclo [2.2.1.] heptil-2-iso-

419982



cianato (mezcla cis/trans o bien forma trans) se obtiene el cis-2-amino-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-4,7-metano-benzoxazol (compuesto V).

5 A partir de 6(5)-bromo-5(6)-isocianato-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-4,7-metano-indeno (mezcla cis/trans o bien forma trans) se obtiene el cis-2-amino-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-4,7-metano-5,6-propeno-benzoxazol (compuesto VII).

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 2 de Noviembre de 1972, bajo el número P 22 53 554.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

15

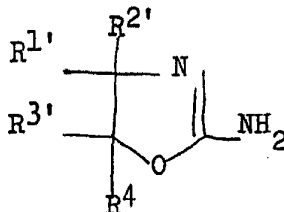
REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-amino-2-oxazolininas de la fórmula II

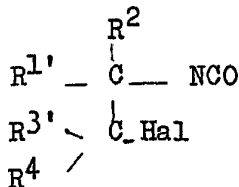
22-11-73

419982



5 en la que R^{1'} significa alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, vinilo, halogenoalcoholo o halogenoalqueno con 1 a 2 átomos de cloro o de bromo y 1 a 4 ó 2 a 4 átomos de carbono, fenilo, un radical fenilo sustituido con uno o dos grupos metilo, y/o radicales alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono y/o con un átomos de cloro o bromo, cicloalcoholo con 5 ó 6 átomos de carbono, carbometoxi, o carboetoxi,
 10 R^{2'} y R^{3'} significan en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno o alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, y R⁴ significa hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, halogenoalcoholo con 1 a 2 átomos de carbono y un átomo de cloro, bromo o yodo, y pudiendo R^{1'} y R^{3'} ser en conjunto componentes de
 15 un anillo carbocíclico con 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono o de un sistema de anillo carbocíclico, bicíclico o tricíclico, con 5 a 12 átomos de carbono, así como de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un β -halogenoalcohol isocianato de la fórmula III

20



25

22-11-73

- 35 -

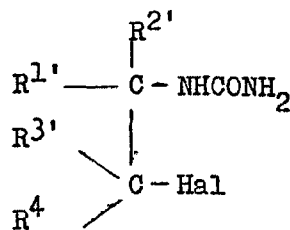
4

419982



en que R^{1'} hasta R^{3'} y R⁴ tienen los significados arriba
citados y Hal significa cloro o bromo, eventualmente en
presencia de un disolvente orgánico, miscible con agua,
con amoníaco acuoso a una temperatura entre 0° y 35° C,
5 se aísla la β-halogenoalcoholurea formada de la fórmula

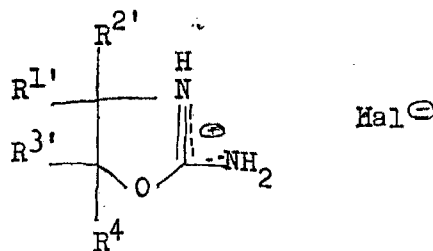
IV



10

en la que R^{1'} hasta R^{3'} y R⁴ tienen los significados arri-
ba indicados, se trata con agua a una temperatura entre
40° y 150° C, el halohidrato de la fórmula IIa

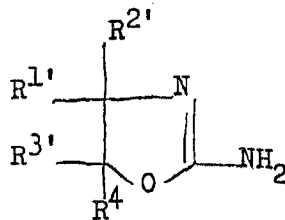
15



20

formado durante la reacción, es transformado a una tempe-
ratura entre -5° y +40° C, por adición de una base, en la
2-amino-oxazolina de la fórmula II

25



419982

8



ésta se aísla y eventualmente se la transforma en una sal por medio de adición de un ácido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de β -halogenoalcohol-isocianatos se utilizan β -cloroetil-isocianato o β -bromoalcohol-isocianato.

3ª.- Procedimiento para la preparación de 2-amino-2-oxazolinás.

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

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

8 MAR. 1974

Madrid,

P. A. Alberto de Eizaburu
Por Poder. *Arte*

15

20

25

22-1--73 CAE.