

325383



325383

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY

RESIDENCIA: Thompson Road, East Syracuse, NEW YORK,
EE. UU. de América.

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS ACIDICOS ".

PRIORIDAD: de la solicitud de Patente estadounidense
No. 447.517 del 12 de Abril de 1965.



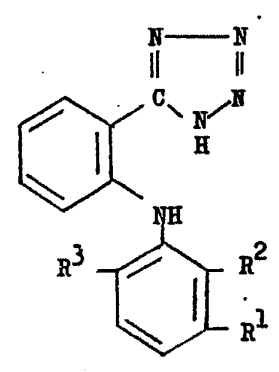
325383

1 Este invento se refiere a ciertos nuevos agentes anti-infla-
matorios y, más particularmente, a ciertas 2-(5-tetrazolil)-N-(fenil-
sustituidas) anilinas.

5 El objeto de la presente invención era proporcionar nuevos
agentes anti-inflamatorios no esteroideos, sin efectos secundarios se-
rios que tuvieran valor, por ejemplo, en el tratamiento de la artrí-
tis, reumatismo y otras enfermedades inflamatorias en mamíferos. Un
objeto particular de la presente invención era proporcionar agentes
anti-inflamatorios que no causaran la irritación estomacal e incluso
10 la ulceración que es característica de los agentes anti-inflamatorios
actualmente existentes.

Estos objetos se han logrado proporcionando, de acuerdo con
el presente invento, un procedimiento para la preparación de compues-
tos acídicos de fórmula

15



20

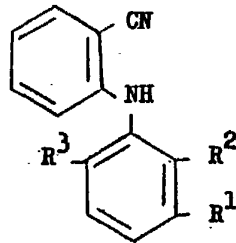
donde R¹ representa cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, tri-
25 fluormetoxi, trifluormetiltio, alquilo (inferior), alcoxi (infe-

325383



1 rior), nitro, metilsulfonilo, dialquil(inferior)amino o alquil(infe-
rior)tio y R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno, cloro, bromo, yo
do, flúor, trifluormetilo, trifluormetoxi., trifluormetiltio, alqui
lo (inferior), alcoxi (inferior), nitro, metilsulfonilo, dialquil-
5 (inferior)amino o alquil(inferior)tio, pero R^2 es hidrógeno solamen
te cuando R^3 es también hidrógeno; y sales no tóxicas, farmacológí-
camente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en ha-
cer reaccionar un nitrilo de fórmula

10



15

donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado arriba, con un peso
equimolecular por lo menos de una azida, en un medio líquido a tem-
peratura superior a la ambiente.

20 Las azidas preferidas para uso en este proceso incluyen, por
ejemplo, la azida sódica, azida potásica, azida de litio, azida de
aluminio, azida amónica, azidas de amonio sustituido, por ejemplo,
azida de tetrametilamonio, y ácido hidrazoico. Si se desea puede
añadirse como catalizador un ácido de Lewis, por ejemplo, trifluoru
ro de boro - eterato, cloruros de tetra-alquilamonio, hidrocloru-
25 ro de anilina, cloruro amónico o cloruro de litio. El compuesto azi-



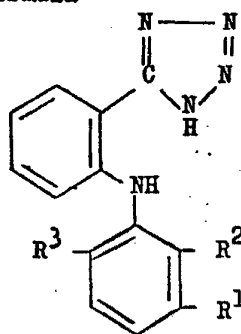
325383

1 dico puede añadirse per se o preparado in situ. En particular pue
de hacerse uso de los procedimientos de las patentes estadouniden
ses 2.977.372, 3.155.666 y 3.123.615 y de los dados por Finnegan
et al., J. Amer. Chem. Soc. 80, 3908-3911 (1958) o en E. H. Rodd,
5 "Chemistry of Carbon Compounds", Vol. IV, págs. 481-486, D. H. Van
Nostrand Co. Inc., New York, N. Y., 1957 o en las referencias ci-
tadas allí, para la preparación de ariltetrazoles 5-sustituídos.

Es preferible que el tiempo de reacción sea por lo menos de
unas doce horas. Aunque la temperatura de reacción no es crítica,
10 el intervalo preferido de temperaturas es de unos 80°C a unos
140°C.

El medio de reacción líquido utilizado en el procedimiento
de esta invención es preferiblemente anhidro. Los medios líquidos
preferidos comprenden los éteres monometílico y etílico del etilen
15 y dietilen glicol, tetrahidrofurano, formamida, dimetilformamida,
dimetilacetamida, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, etilen glicol,
dietilen glicol, dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, alcoholes de
4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, n-butanol, y hexametil fos-
fórico triamida (también llamada hexametilfosforamida).

20 Una realización preferida del presente invento es el grupo
de compuestos ácidos y sales de los mismos en el que los compues-
tos ácidos tienen la fórmula

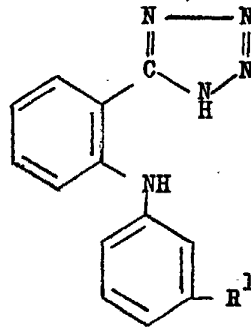




325383

1 donde R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno cloro, bromo, trifluorometilo, metilo o nitro. Otras realizaciones preferidas del presente invento son los compuestos de fórmula

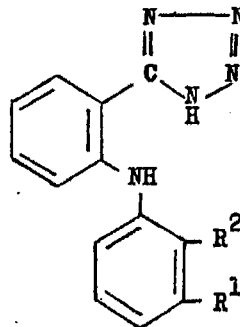
5



10

donde R^1 representa un alquilo (inferior), y los compuestos de fórmula

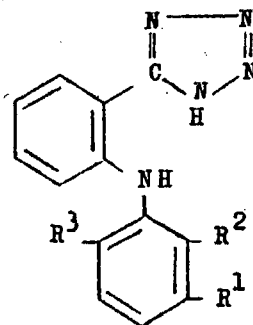
15



20

donde R^1 y R^2 representan cada uno un alquilo (inferior), y los compuestos de fórmula

25



325383

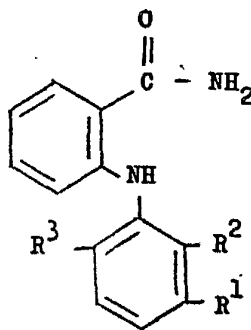


1 donde R¹ representa un alquilo (inferior) y R² y R³ representan ca
da uno un halógeno, y las sales catiónicas no tóxicas, farmacológi
camente aceptables de los mismos.

5 En el sentido utilizado aquí el término alquilo (inferior)
significa radicales alifáticos monovalentes, ramificados o no, que
contienen de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, por ejemplo metilo,
etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tero-butilo, iso
butilo, n-hexilo, isohexilo, etc.¹⁰

10 Las sales no tóxicas, farmacológicamente aceptables, inclu
yen sales metálicas tales como sales sódicas, potásicas, cálcicas,
y de aluminio, la sal de amonio y sales de amonio sustituido, por
ejemplo sales de aminas no tóxicas tales como trialquilaminas, inclui
das la trietilamina, procaína, dibenzilamina, N-bencil-β-fenetilami
na, 1-efenamina, N,N'-dibenciletiletilendiamina, deshidroabietilamina,
15 N,N'-bis-deshidroabietiletilendiamina, N-alquil(inferior)piperidi
nas, por ejemplo N-etilpiperidina, y otras aminas que han sido utili
zadas para formar sales con la bencilpenicilina.

20 Los nitrilos necesarios se preparan, como se indica más ade
lante en los ejemplos, por deshidratación, por ejemplo con oxiclору
ro de fósforo de las amidas de fórmula





325383

1 donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado más arriba. Es-
tas amidas se preparan por métodos normales a partir de los corres-
pondientes ácidos antranílicos que a su vez se preparan como en
los ejemplos que se dan más adelante o como se ha indicado en la
5 bibliografía, por ejemplo por transposición de Chapman, o por mé-
todos análogos a partir de las anilinas o fenoles adecuadamente
sustituídos, por ejemplo. Un gran número de tales ácidos antraníli-
cos sustituidos se encuentran por ejemplo en el Chemical Abstracts
bajo el encabezamiento Acido Antranílico, N-(fenil-sustituído); con
10 frecuencia se preparan mediante la reacción, en presencia de un ca-
talizador que contenga cobre y un aceptor de protones, de un ácido
(o éster) orto-amino u orto-halobenzoico con un halobeneno o anili-
na adecuadamente sustituidos, respectivamente. Para más detalles
véase la patente estadounidense 3.138.636 ó J. Chem. Soc. 33 (1948)
15 o J. Amer. Chem. Soc. 82, 1600-1606 (1960), por ejemplo. Los éste-
res así obtenidos, naturalmente, se saponifican para formar el áci-
do en la forma habitual o se convierten en las amidas por reacción
con amoníaco, preferiblemente en un disolvente bajo presión.

Los ensayos anti-inflamatorios de los compuestos de la pre-
20 sente invención se llevaron a cabo en ratas utilizando el ensayo del
edema del pie inducido por carragenina de Charles A. Winter et al.,
"Carrageenin-induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for
Anti-inflammatory Drugs", Proceedings of the Society for Experimen-
tal Biology and Medicine, 111, 544 (1962). El compuesto en estudio
25 fué administrado oralmente a la rata y una hora más tarde sé inyectó

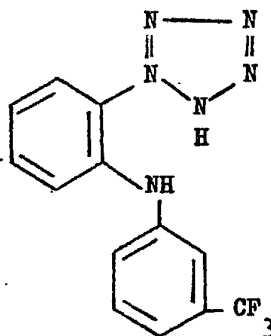


325383

1 carragenina por vía subcutánea en una pata. Tres horas más tarde
se midió volumétricamente el grado de edema por el método de des-
plazamiento de fluido y se comparó con el de la pata de control
dando un resultado que se presenta en forma de porcentaje de inhi-
5 bición del edema.

Cualquier resultado mayor del 30 % de inhibición es más de
tres veces mayor que la desviación standard del resultado en los
animales de control y por lo tanto indica claramente una actividad
anti-inflamatoria.

10 En el ensayo descrito anteriormente, un compuesto preferido
del presente invento de fórmula



20 dió el siguiente porcentaje de inhibición del edema a las dosis
en mgm/kg dadas entre paréntesis: 41 % (32), 32-37 % (37,5), 52 %
(64), 40-42 % (75), 55 % (128), 44 % (150), 73 % (258), 56 % (300).
Este compuesto fue activo en el ensayo de edema con dextrano y se
halló que presentaba una toxicidad muy baja en cuanto a mortalidad
y patología en un estudio preliminar de la toxicidad crónica.

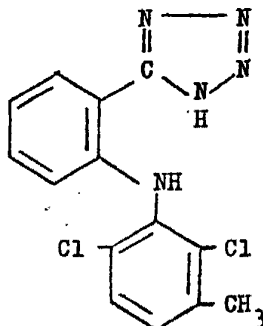
25 En el ensayo descrito otro compuesto preferido de la presen

325383



1 te invención de fórmula

5

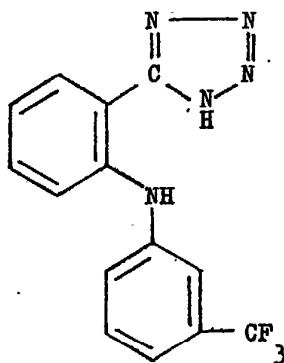


10 dió el siguiente porcentaje de inhibición del edema a las dosis en mgm/kg dadas entre paréntesis: 48 % (128), 47 % (64), 36 % (32) y 27 % (16). Este compuesto es por lo tanto un agente anti-inflamatorio muy activo.

15 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la presente invención pero no son limitativos de la misma. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados y las presiones en milímetros de mercurio (mm).

Ejemplo 1

20



25

325383



1 Acido N-(3-trifluormetilfenil)antralínico.- Se calienta a
reflujo durante dos horas una mezcla de 3-trifluormetilanilina
(22,0 g, 0,137 moles), ácido o-clorobenzoico (3,0 g, 0,0192 moles),
carbonato potásico anhidro (3,0 g, 0,0217 moles) y óxido cúprico
5 (100 mg). La mezcla de reacción se enfría, se lava con una solución
diluida de hidróxido sódico y se destila en corriente de vapor pa-
ra eliminar el exceso de 3-trifluormetilanilina. El residuo acuoso
se trata con carbón activo decolorante, se filtra y el filtrado se
enfria y acidula con ácido clorhídrico concentrado. Se recoge el só-
10 lido precipitado y se cristaliza en ciclohexano dando unos cristales
de color verde amarillento pálido, 4,5 g, p.f. 130-133°. El produ-
to se trata con carbón activo decolorante en metanol y finalmente
se recristaliza en ciclohexano dando ácido N-(3-trifluormetilfenil)
antranílico en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f.
15 132-133°, con fusión parcial y resolidificación a 123-124° (bibliog.
p.f. 125°; bibliog. p.f. 134-136°).

2-(3-Trifluormetilanilino) benzamida.- Se calienta a reflujo
durante 18 horas una solución de ácido N-(3-trifluormetilfenil) an-
tranílico (197,0 g) en etanol (1 litro), que contiene ácido sulfúri-
20 co concentrado (70,0 g). La mayor parte del etanol (800 ml) se eli-
mina por destilación. Una solución del residuo en benceno se lava
dos veces con solución acuosa de carbonato sódico y finalmente con
agua. El benceno se elimina dejando un residuo A.

 Una muestra adicional de ácido N-(3-trifluormetilfenil) antra-
25 nílico (465,0 g) se trata como antes dando un residuo B.

325383



1 Los residuos A y B se reunen y destilan. Se recoge la
fracción (225,0 g) que hierve a 160-170°/0,1 mm. Esta muestra
cruda de N-(3-trifluormetilfenil) antranilato de etilo no se ca
racteriza más, sino que se utiliza directamente en la siguiente
5 etapa.

Se satura con amoniaco gaseoso una solución de N-(3-tri
fluormetilfenil) antranilato de etilo (225,0 g, 0,73 moles) y
metóxido sódico (40,0 g, 0,74 moles) en metanol seco (1 litro).
La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambien
10 te durante 156 horas. Durante este tiempo la mezcla de reacción
se vuelve a saturar con amoniaco gaseoso al cabo de 60, 84, 108
y 132 horas.

La mezcla de reacción se reduce a sequedad y el residuo
se vierte sobre agua con hielo. El producto precipitado se extrae
15 con cloroformo. La solución en cloroformo se lava primero con
agua y después se diluye con una mezcla de alcanos inferiores
("Skellysolve B"). El volumen de la solución se reduce en un eva
porador rotatorio hasta que comienza la cristalización del produ
to. El producto recogido, 2-(3-trifluormetilanilino) benzamida
20 (200,0 g), tiene un p.f. de 125-127°. Parte del producto se re-
cristaliza en metanol acuoso dando cristales incoloros, p.f. 126,5-
128,5°.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{11}F_3N_2O$: C, 60,00; H, 3,96;
N, 10,00. Encontrado: C, 60,32; H, 4,00; N, 9,71.

25 2-Ciano-N-(3-trifluormetilfenil) anilina. - Se añade tri-

325383



1 etilamina (0,72 g, 0,0071 moles) a una solución de 2-(3-trifluor
metilnilino) benzamida (1,0 g, 0,00357 moles) en oxloruro de
fósforo (12 ml). La solución se calienta a reflujo durante 1,25
5 horas. El exceso de oxloruro de fósforo se elimina a presión
reducida. Una solución en cloroformo del residuo se vierte sobre
agua con hielo. La capa acuosa se alcaliniza con carbonato potá-
sico. La capa de cloroformo se separa, se seca sobre sulfato só-
dico anhidro y después se reduce a sequedad en un evaporador ro-
tatorio. El residuo oleoso de color naranja cristaliza dejándolo
10 en reposo. El residuo se extrae exhaustivamente con "Skellysolve B".
Se combinan los extractos, se reduce su volumen y se enfría. El só-
lido cristalino, 2-ciano-N-(3-trifluormetilfenil) anilina (0,65 g),
que se deposita, se recristaliza dos veces en "Skellysolve B" dan-
do cristales amarillos muy pálidos, p.f. 81-82°.

15 Análisis: Calculado para $C_{14}H_9N_2F_3$: C, 64,12; H, 3,46; N,
10,69. Encontrado: C, 63,80; H, 3,54; N, 10,87.

2-(5-Tetrazolil)-N-(3-trifluormetilfenil) anilina.- Se aña-
de sobre una solución de 2-ciano-N-(3-trifluormetilfenil) anilina
(1,0 g, 0,00382 moles) en dimetilformamida (8,0 ml), azida sódica
20 (0,33 g, 0,00508 moles) y cloruro amónico (0,265 g, 0,00495 moles).
La mezola de reacción se calienta con agitación a 120° durante 16
horas. La dimetilformamida se separa en un evaporador rotatorio. El
residuo se trata con agua fría y la mezola resultante se filtra. El
filtrado se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se recoge el
25 precipitado sólido y se cristaliza en etanol acuoso dando cristales

325383

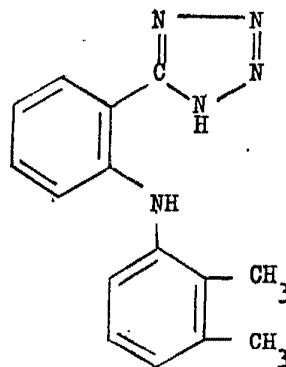


1 de color blanco sucio (0,5 g). El producto se recrystaliza dos ve-
ces en etanol acuoso dando cristales incoloros, p.f. 205-207°.

Análisis: Caloulado para $C_{14}H_{10}N_5F_3$: C, 55,07; H, 3,30; N,
22,94. Encontrado: C, 55,30; H, 3,25; N, 22,92.

5

Ejemplo 2



10

15

Acido N-(2,3-xilil) antranílico.- Se calienta a reflujo du-
rante 1,5 horas una mezcla de 2,3-dimetilanilina (600,0 g, 4,98 moles),
ácido o-clorobenzoico (100,0 g, 0,64 moles), carbonato potásico anhi-
dro (132,0 g, 0,955 moles) y óxido cúprico (3,5 g). La mezcla se en-
fría y filtra. El sólido recogido se lava bien con "Skellysolve B".
Una solución del sólido en agua hirviendo se trata con carbón activo
decolorante. La solución se filtra, se enfría y acidula con ácido
20 clorhídrico concentrado. El ácido N-(2,3-xilil) antranílico se crista-
liza en metanol dando agujas de color blanco sucio (105,6 g), p.f.
225-228° (desc.) (bibliog. p.f. 230-231°; bibliog. p.f. 229-230°).

20

25

N-(2,3-xilil) antranilato de metilo.- Se añade ácido sulfúri-
co concentrado (50,0 g) a una suspensión de ácido N-(2,3-xilil) antra

325383



1 nílico (105,6 g) en metanol seco (1 litro). La suspensión se ca-
lienta a reflujo durante 48 horas, se añade ácido sulfúrico adi-
cional (20,0 g) y se continua refluendo durante otras 24 horas
5 más. El metanol se separa a presión reducida. El residuo sólido
se reparte entre éter y solución acuosa de carbonato potásico. Se
separa la capa etérea, se lava con agua y se seca sobre sulfato
sódico anhidro. Por eliminación del éter se obtiene N-(2,3-xilil)
antranilato de metilo en forma de sólido de color púrpura (89,3 g),
p.f. 87-98°. Parte del producto se recristaliza dos veces en "Ske-
10 llysolve B" y finalmente en metanol dando cristales incoloros,
p.f. 97-99°.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{17}NO_2$: C, 75,27; H, 6,71; N,
5,49. Encontrado: C, 75,59; H, 6,98; N, 5,33.

15 2-(2,3-Dimetilanilino) benzamida.- Se satura con amoniaco
gaseoso una suspensión de N-(2,3-xilil) antranilato de metilo
(84,0 g, 0,33 moles, p.f. del material 87-98°) y metóxido sódico
(17,8 g, 0,33 moles) en metanol (1,2 litros) y benceno (400 ml).
La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 32
días. Durante este tiempo la suspensión se vuelve a saturar con
20 amoniaco al cabo de 1, 4, 7 y 12 días.

Al completarse el tiempo de reacción, se elimina el meta-
nol y el benceno en un evaporador rotatorio. Una solución en cloro-
formo del residuo se lava dos veces con agua, se seca y se reduce a
sequedad. El residuo se lava bien con "Skellysolve B" dando 2-(2,3-
25 dimetilanilino) benzamida (34,0 g), con p.f. 148-151°. Parte del

325383

11



1 producto se recristaliza dos veces en metanol acuoso dando cristales de color amarillo pálido, p.f. 149,5-151,5°.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$: C, 74,97; H, 6,71; N, 11,66. Encontrado: C, 74,95; H, 6,51; N, 11,90.

5 2-Ciano-N-(2,3-xilil) anilina.- Se añade trietilamina (4,2 g, 0,0416 moles) a una solución de 2-(2,3-dimetilanilino) benzamida (5,0 g, 0,0208 moles) en oxiclورو de fósforo (40 ml). La solución se calienta a reflujo durante 2,0 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se elimina a presión reducida. Una solución en cloroformo
10 (50 ml) del residuo se vierte sobre hielo (50,0 g). La capa acuosa se alcaliniza con carbonato sódico. Ambas capas se separan. La capa acuosa se extrae con cloroformo limpio. Las soluciones en cloroformo combinadas se lavan con solución acuosa de carbonato sódico seguido de agua (dos veces) y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El
15 cloroformo se separa dejando una cantidad cuantitativa de producto cristalino crudo, p.f. 129-136°. El producto se recristaliza en metanol acuoso y después en metanol solo (con tratamiento con carbón activo en ambos casos) dando 2-ciano-N-(2,3-xilil) anilina en forma de agujas de color amarillo pálido, p.f. 136-138°.

20 Análisis: Calculado para $C_{15}H_{14}N_2$: C, 81,05; H, 6,35; N, 12,61. Encontrado: C, 80,72; H, 6,29; N, 12,71.

2-(5-Tetrazolil)-N-(2,3-xilil) anilina.- Se calienta a 125°, con agitación, durante 18 horas, una mezcla de azida sódica (0,644 g, 0,00988 moles), cloruro amónico (0,53 g, 0,00988 moles) y 2-ciano-N-
25 (2,3-xilil) anilina (2,0 g, 0,00898 moles) en dimetilformamida (18 ml).

325383



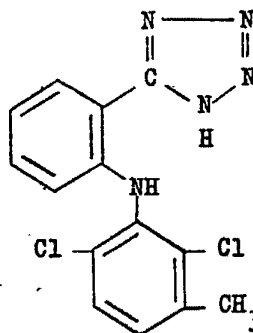
1 La dimetilformamida se separa en un evaporador rotatorio. El resi-
 duo se trata con agua (40 ml) y la mezola se acidula con ácido
 clorhídrico concentrado. El sólido resultante se recoge y cristali-
 za en etanol acuoso, con tratamiento con carbón activo, dando 2-
 5 (5-tetrazolil)-N-(2,3-xilil) anilina en forma de cristales de co-
 lor amarillo muy pálido (2,0 g). El producto se recrystaliza en eta-
 nol acuoso dando agujas incoloras, p.f. 203,5-205,5°.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{15}N_5$: C, 67,90; H, 5,70; N, 26,40.
 Encontrado: C, 68,01; H, 5,72; N, 26,43.

10

Ejemplo 3

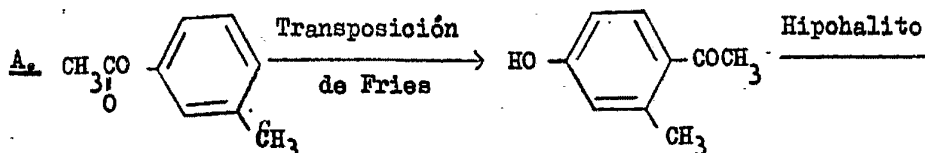
15



20

La 2-(5-tetrazolil)-N-(2,6-dicloro-3-metilfenil) anilina se
 sintetiza por el siguiente camino:

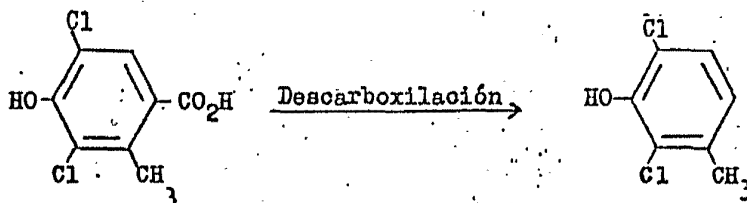
25



325383

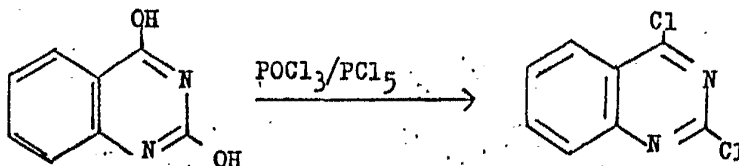


1

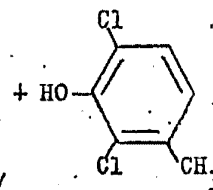


5

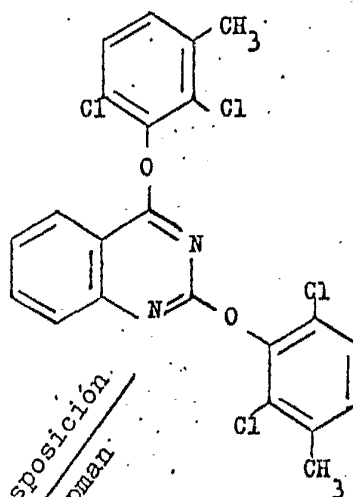
B.



10



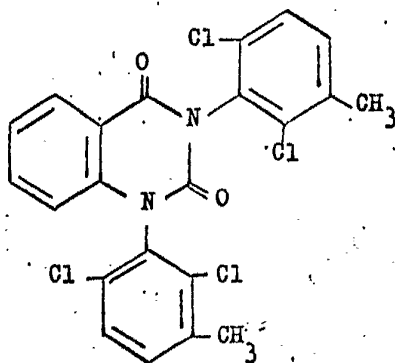
15



20

*Transposición
de Chapman*

25

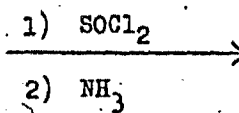
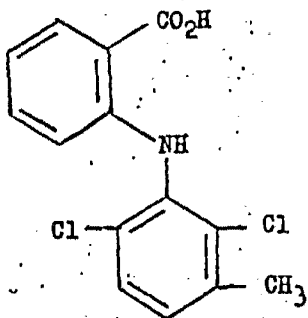


hidrólisis

325383

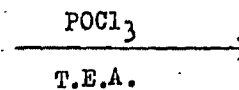
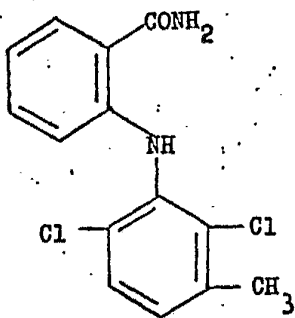


1

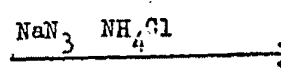
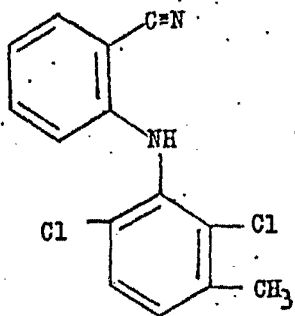


5

10

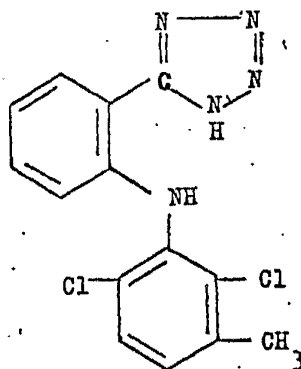


15



20

25



11
325383



1 4-Hidroxi-2-metilacetofenona.^{1,2} Se prepara 4-hidroxi-
2-metilacetofenona (100 g) a partir de acetato de m-oresilo
(250 g) por un método similar al descrito en la bibliografía. El
producto tiene un p.f. de 129-131° (bibliog.² p.f. 128°).

5 Acido 3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilbenzoico:- Se prepara
una solución de hipoclorito sódico haciendo pasar cloro gaseoso
(252 g, 3,55 moles) por una solución de hidróxido sódico (341 g)
en agua (470 ml) que contiene hielo (1950 g). Se añade 4-hidroxi-
2-metilacetofenona (83 g, 0,533 moles), con agitación, a la solu-
10 ción de hipoclorito, habiéndose enfriado esta última con agua y
hielo. Se continúa la agitación durante 20 minutos mientras se man-
tiene la temperatura de la mezcla de reacción a 10°. Después se
deja que prosiga la reacción exotérmica, manteniendo la temperatu-
ra justo por debajo de 40°. Una vez completada la reacción exotér-
15 mica, la solución se agita durante otros 30 minutos más a 40°. La
mezcla de reacción se enfría a 25°. Se añade una solución de bisul-
fito sódico (60 g) en agua (200 ml), después de lo cual la solución
se acidula hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. El preci-
pitado sólido se recoge y cristaliza en etanol acuoso dando agujas
20 incoloras (100 g), p.f. 197-210°.

Una porción del producto (8 g) se reparte entre solución
acuosa de bicarbonato sódico y cloroformo. La capa acuosa se acidu-
la con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado se

¹ K. W. Rosenmund y W. Schnurr, Ann. 460:56 (1928).

25 ² A. H. Blatt, Organic Reactions, Volumen 1, R. Adams Editor (New
York: John Wiley and Sons, Inc., 1942), página 354.

325383



1 recoge y cristaliza en etanol acuoso dando ácido 3,5-dicloro-
4-hidroxi-2-metilbenzoico en forma de agujas largas incoloras,
p.f. 220-221,5°.

5 Análisis: Calculado para $C_8H_6Cl_2O_3$: C, 43,47; H, 2,74;
Cl, 32,08. Encontrado: C, 43,75; H, 2,86; Cl, 32,10.

10 2,6-Dicloro-3-metilfenol³.— Una suspensión de ácido 3,5-
dicloro-4-hidroxi-2-metilbenzoico (191,6 g, 0,87 moles) en N,N-
dimetilanilina (422 g) se calienta a 160° hasta que cesa el des-
prendimiento de dióxido de carbono. La mezcla de reacción se ca-
lienta entonces a 190° durante 0,5 horas. Se añade cuidadosamente
ácido clorhídrico concentrado (450 ml), con agitación, sobre la
mezcla de reacción enfriada. La solución resultante se extrae con
6 porciones (de 200 ml cada una) de éter dietílico. Los extractos
etéreos combinados se lavan con ácido clorhídrico 6 N seguido de
15 agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por separación del
éter de la solución filtrada se obtiene un residuo líquido que se
destila. Se recoge 2,6-dicloro-3-metilfenol con la fracción
(148,6 g) con punto de ebullición 103,5-105°/3,9 mm (bibliog.³
p.e. 240,5-242,5°/atmosférica).

20 2,4-Dicloroquinazolina.— A partir de benzoinen urea (110
g), pentacloruro de fósforo y oxocloruro de fósforo, se prepara

³ R.C. Huston y P. S. Chen., J. Am. Chem. Soc., 55: 4214
(1933).

325383



1 2,4-dicloroquinazolina⁴ (57,2 g). El producto (agujas amarillo-anaranjadas) tiene un p.f. de 116-118° (bibliog.⁴ p.f. 120°).

5 2,4-bis-(2,6-dicloro-3-metilfenoxi) quinazolina.- Una solución de 2,6-dicloro-3-metilfenol (97,8 g, 0,552 moles) en dimetilformamida (150 ml) se añade lentamente sobre una suspensión agitada de hidruro sódico (22,6 g de una dispersión al 58,6 % de hidruro sódico en aceite mineral, 0,552 moles de hidruro sódico) en dimetilformamida (100 ml). Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, la solución resultante se calienta a 100°. A esta solución
10 se le añade una solución de 2,4-dicloroquinazolina (55,0 g, 0,276 moles) en dimetilformamida (275 ml). La mezcla de reacción se calienta a 144° durante 18 horas.

La dimetilformamida se elimina en un evaporador rotatorio. El residuo se extrae con benceno caliente. El extracto benzénico
15 (A) y el residuo (B) se tratan entonces separadamente.

El extracto benzénico (A) se reduce de volumen hasta que se separa un material sólido. Los cristales (61,2 g), de color amarillo muy pálido, p.f. 196,5-200°, se recogen por filtración. El filtrado se reduce a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo
20 gomoso negro se cromatografía en benceno sobre óxido de aluminio (Merck) (450 g). Del eluato benzénico se recupera un producto cristalino amarillo (22,9 g), p.f. 180-190°, que tiene un espectro infrarro

4 N. A. Lange, W. E. Roush y H. J. Asbeck, J. Am. Chem. Soc., 52: 3696 (1930).
25

325383



1 jo idéntico al del producto con p. f. 196,5-200°.

El residuo (B) se reparte entre cloroformo y agua. La capa de cloroformo se seca y se reduce a sequedad. El residuo sólido se recrystaliza en "Skellysolve B" dando un producto incoloro (9,6 g), p.f. 198,4-201,5°, con un espectro infrarrojo idéntico al del producto con p.f. 196,5-200°.

El rendimiento total de 2,4-bis-(2,6-dicloro-3-metilfenoxi) quinazolina cristalizada una vez es de 93,7 g.

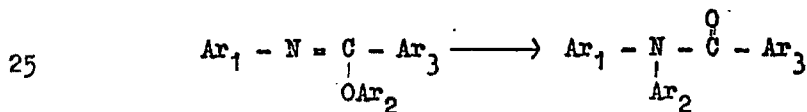
Una porción del producto con p.f. 198,4-201,5° se recrystaliza dos veces en "Skellysolve B" dando cristales incoloros, p. f. 199-201°.

1,3-Bis-(2,6-dicloro-3-metilfenil)-2,4-quinazolindiona.-

Una suspensión de 2,4-bis-(2,6-dicloro-3-metilfenoxi) quinazolina (10 g) en aceite mineral (25 ml) se calienta a 345-350° durante 130 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno⁵. Se añade "Skellysolve B" (100 ml) sobre la mezcla de reacción enfriada que después se filtra. El sólido recogido se extrae durante 17 horas con "Skellysolve B" utilizando un extractor Soxhlet. El extracto se reduce a sequedad dando un sólido de color naranja (4,0 g). Los espectros infrarrojos del material extraído y del residuo (3,5 g) en el extrac-

⁵ A. W. Chapman, J. Chem. Soc., 569 (1929).

Chapman describe una síntesis general de difenilaminas mediante la siguiente transposición intramolecular:



325383



1 tor Soxhlet son idénticos. El material extraído se reocrystaliza dos veces en acetonitrilo, con tratamiento con carbón activo decolorante, dando 1,3-bis-(2,6-dicloro-3-metilfenil)-2,4-quinazolidina en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f. 272-274°.

5 Análisis: Calculado para $C_{22}H_{14}Cl_4N_2O_2 \cdot 1/2 [C_2H_3N]$: C, 55,17; H, 3,12; Cl, 28,33; N, 7,00. Encontrado: C, 55,43; H, 3,03; Cl, 28,30; N, 6,94.

Acido N-(2,6-dicloro-3-metilfenil) antranílico.- Se calienta a reflujo durante dos horas una suspensión de 1,3-bis-(2,6-dicloro-3-metilfenil)-2,4-quinazolidina (47,4 g, 0,0988 moles) en etilenglicol (298 ml) y agua (48 ml) conteniendo hidróxido potásico (48 g). Se añade una solución de hidróxido potásico (40 g) en agua (40 ml) y etilenglicol (240 ml) y se continua calentando durante 1 hora más. La mezcla de reacción se deja en reposo a 25° durante 17 horas, después de lo cual la mezcla se calienta de nuevo a reflujo durante 1 hora. En este momento se añade una solución de hidróxido potásico (20 g) en agua (20 ml) y etilenglicol (120 ml) y se continua calentando durante 2 horas más, habiéndose completado la disolución para entonces. Durante este último período se deja escapar algo del agua de la mezcla de reacción.

A la solución enfriada se añade agua (1 litro). La solución se filtra y el filtrado se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido precipitado se recoge y cristaliza en etanol al 95 % dando agujas de color amarillo pálido (24,4 g), p.f. 252-254°.

25 Parte del producto se reocrystaliza en etanol al 95 %, con tratamiento

325383¹¹



1 con carbón activo, dando ácido N-(2,6-dicloro-3-metilfenil) an-
tranílico en forma de agujas amarillas, p.f. 256-256,5°.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$: C, 56,77; H, 3,75;
Cl, 23,94; N, 4,73. Encontrado: C, 56,81; H, 3,77; Cl, 23,59; N,
5 4,75.

2-(2,6-Dicloro-3-metilanilino) benzamida.- Se calienta a
unos 55° durante 20 minutos una suspensión de ácido N-(2,6-dicloro-
3-metilfenil) antranílico (16,7 g, 0,0564 moles) en cloruro de tio-
nilo (100 ml). La solución se calienta entonces a reflujo durante
10 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se separa por destila-
ción a presión reducida, se añade benceno (100 ml) y la mezcla se
reduce de nuevo a sequedad. Sobre el residuo enfriado (0°) se aña-
de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico (300 ml) en-
friada con hielo. La mezcla se agita a 0° durante 1,5 horas, des-
pués a 25° durante 4 horas. Se recoge el producto sólido (16,5 g)
15 que tiene un p.f. de 171-174,5°. Una porción de la amida cruda se
recristaliza dos veces en acetonitrilo acuoso y una vez en metanol
acuoso. Una solución de este producto en cloruro de metileno se la
va con solución acuosa de carbonato potásico. Se separa el cloruro
20 de metileno y se recristaliza el residuo dos veces en etanol acuo-
so dando 2-(2,6-dicloro-3-metilanilino) benzamida en forma de agu-
jas de color castaño claro, p.f. 178-179°.

2-Ciano-N-(2,6-dicloro-3-metilfenil) anilina.- Se añade
trietilamina (9,63 g, 0,0950 moles) sobre una suspensión enfriada
25 (agua-hielo) de 2-(2,6-dicloro-3-metilanilino) benzamida (14 g,

325383



1 0,0475 moles) en oxícloruro de fósforo (100 ml). La mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 0,5 horas. El exceso de oxícloruro de
fósforo se elimina a presión reducida. Una solución en cloroformo
del residuo se lava bien con solución acuosa de carbonato potásico
5 y después con agua. La solución se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro y se elimina el cloroformo. El residuo castaño oscuro se extrae
exhaustivamente con "Skellysolve B" hirviendo. Los extractos en
"Skellysolve B" combinados se reducen de volumen y se enfrían. Una
porción (10,5 g) del sólido cristalino que se deposita se reocrista
10 liza dos veces en "Skellysolve B" dando 2-ciano-N-(2,6-dicloro-3-
metilfenil) anilina en forma de agujas de color amarillo pálido,
p.f. 132-134°.

Análisis: Caloulado para $C_{14}H_{10}Cl_2N_2$: C, 60,67; H, 3,64;
Cl, 25,59; N, 10,11. Encontrado: C, 60,69; H, 3,82; Cl, 25,21; N,
15 10,25.

2-(5-Tetrazolil)-N-(2,6-dicloro-3-metilfenil) anilina.- Se
calienta, con agitación, a unos 127° durante 17 horas, una mezcla
de 2-ciano-N-(2,6-dicloro-3-metilfenil) anilina (9 g, 0,0325 moles),
azida sódica (2,535 g, 0,0390 moles) y cloruro amónico (2,085 g,
20 0,0390 moles) en dimetilformamida (65 ml). La dimetilformamida se
separa en un evaporador rotatorio. El residuo se suspende en agua
fría (300 ml) que se acidula hasta pH 2 con ácido clorhídrico concen-
trado. El producto sólido se recoge y cristaliza en metanol acuoso
(con tratamiento con carbon activo) dando 2-(5-tetrazolil)-N-(2,6-
25 dicloro-3-metilfenil) anilina en forma de agujas amarillas (8,6 g).

325383



1 El producto se recristaliza en metanol acuoso dando agujas amarillas, p.f. 207-208,5° (desc.).

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{11}Cl_2N_5$: C, 52,52; H, 3,46; Cl, 22,15; N, 21,88. Encontrado: C, 52,60; H, 3,73; Cl, 22,38; N, 21,88.

Ejemplo 4

Por sustitución de la 3-trifluormetilanilina en el procedimiento del Ejemplo 1 por un peso equimolecular de 2,6-dicloro-3-trifluormetilanilina,
10 2,3, 6-trimetilanilina,
3-nitroanilina,
2-cloro-3-metilanilina,
3-cloro-2-metilanilina,
6-cloro-2,3-dimetilanilina y
15 3-trifluormetoxianilina, respectivamente, se obtiene
2-(5-tetrazolil)-N-(2,6-dicloro-3-trifluormetilfenil) anilina,
2-(5-tetrazolil)-N-(2,3,6-trimetilfenil) anilina,
2-(5-tetrazolil)-N-(3-nitrofenil) anilina,
2-(5-tetrazolil)-N-(2-cloro-3-metilfenil) anilina,
20 2-(5-tetrazolil)-N-(3-cloro-2-metilfenil) anilina,
2-(5-tetrazolil)-N-(6-cloro-2,3-dimetilfenil) anilina y
2-(5-tetrazolil)-N-(3-trifluormetoxifenil) anilina, respectivamente.

Ejemplo 5

Por sustitución de la 3-trifluormetilanilina en el procedimiento del Ejemplo 1 por un peso equimolecular de
25

325383



1 2',6'-dicloro-3'-trifluormetilbenzanilida,
 2',6'-dibromo-3'-trifluormetilbenzanilida,
 2',3',6'-trimetilbenzanilida,
 6'-cloro-2',3'-dimetilbenzanilida y
5 6'-bromo-2',3'-dimetilbenzanilida, respectivamente, por conver-
 sión de los correspondientes cloruros de bencimidoilo por reac-
 ción con exceso de pentacloruro de fósforo a unos 80-115°C, es
 decir, de acuerdo con la patente estadounidense 3.138.636. Ha-
 ciendo reaccionar el cloruro de bencimidoilo con salicilato de
10 metilo y etóxido sódico en éter seco se obtiene un imido-éster
 crudo que se aísla y calienta en atmósfera de nitrógeno a 225-
 245° durante 90 minutos dando el éster metílico del derivado
 N-benzoilo del ácido antranílico deseado. Calentando este pro-
 ducto a 75-150°C en solución acuosa de hidróxido sódico (a la
15 que puede añadirse etanol para aumentar su solubilidad) durante
 varias horas, seguido de acidulación, se obtiene el ácido antra-
 nílico deseado.

Ejemplo 7

 Por sustitución del 2,6-dicloro-3-metilfenol en el pro-
20 cedimiento del Ejemplo 3 por un peso equimolecular de
 2,6-dicloro-3-trifluormetilfenol,
 2,6-dibromo-3-trifluormetilfenol,
 2,3,6-trimetilfenol,
 6-cloro-2,3-dimetilfenol y
25 6-bromo-2,3-dimetilfenol, respectivamente, se obtiene

325383



1 2-(5-tetrazolil)-N-(2,6-dicloro-3-trifluormetilfenil) anilina,
2-(5-tetrazolil)-N-(2,6-dibromo-3-trifluormetilfenil) anilina,
2-(5-tetrazolil)-N-(2,3,6-trimetilfenil) anilina,
2-(5-tetrazolil)-N-(6-cloro-2,3-dimetilfenil) anilina y
5 2-(5-tetrazolil)-N-(6-bromo-2,3-dimetilfenil) anilina, respecti
vamente.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

10

15

20

25

325383

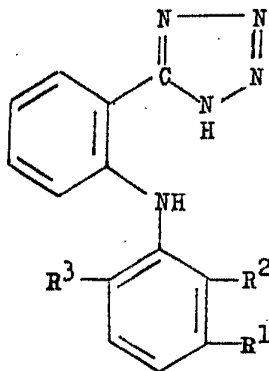


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos acídicos de fórmula

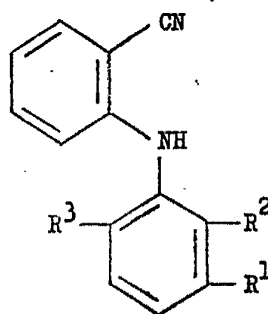
5



10

donde R¹ representa cloro, bromo, yodo, flúor, trifluor metilo, trifluor metoxi, trifluor metiltio, alquilo (inferior), alcoxi (inferior), nitro, metilsulfonilo, dialquil(inferior)amino o alquil(inferior)tio y R² y R³ representan cada uno hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluor metilo, trifluor metoxi, trifluor metiltio, alquilo (inferior), alcoxi (inferior), nitro, metilsulfonilo, dialquil(inferior)amino o alquil(inferior)tio, pero R² solamente es hidrógeno cuando R³ es también hidrógeno; y sales no tóxicas, farmacológicamente aceptables, de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un nitrilo de fórmula

25



325383



1 donde R^1 , R^2 , y R^3 tienen el significado indicado anteriormente,
con por lo menos un peso equimolecular de una azida, en un medio
líquido a una temperatura superior a la ambiente.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el
cual la azida es azida sódica, azida potásica, azida de litio,
azida de aluminio, azida amónica, azida de tetrametilamonio o
ácido hidrazoico.

10 3. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindica-
ciones 1-2, en el cual se utiliza un ácido de Lewis como catali-
zador.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindica-
ciones 1-3, en el cual se hace reaccionar 2-ciano-N-(3-trifluor
metilfenil) anilina con una azida para producir 2-(5-tetrazolil)-
N-(3-trifluormetilfenil) anilina.

15 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicacio-
nes 1-3, en el cual se hace reaccionar 2-ciano-N-(2,3-xilil) ani-
lina con una azida para producir 2-(5-tetrazolil)-N-(2,3-xilil)
anilina.

20 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicacio-
nes 1-3, en el cual se hace reaccionar 2-ciano-N-(2,6-dicloro-3-
metilfenil) anilina con una azida para producir 2-(5-tetrazolil)-
N-(2,6-dicloro-3-metilfenil) anilina.

25 7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones
1-3, en el cual se hace reaccionar 2-ciano-N-(3-clorofenil) anilina
con una azida para dar 2-(5-tetrazolil)-N-(3-clorofenil) anilina.

325383



1 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita: " UN PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ACIDICOS."

5 Todo conforme se describe y reivindica en la presente
Memoria descriptiva que consta de treinta y una páginas mecanografía-
das.

Madrid, 11 de Abril de 1966

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10 (Fdo. Juan Pedraza)

15

20

25