

402343



Int. Cl.: C07D 11A 61K

Nº 402.343

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, Indianapolis,  
Indiana, U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE NUEVOS ANILINO BENZOAZOLES.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 188.544 del 12.10.71

MGS.-

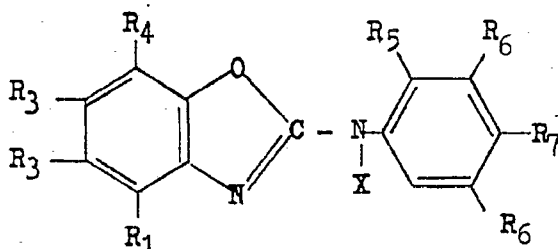
402343

- 2 -



1 Esta invención se refiere a la aplicación comercial de anilinobenzoxazoles como ingrediente activo en composiciones inmunosupresoras y composiciones antifertilizantes y a la preparación de nuevos anilinobenzoxazoles.

5 Específicamente, la invención proporciona la aplicación comercial como ingrediente activo en una composición inmunosupresora de un compuesto de fórmula:



Fórmula I

10 donde

15 X es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, carboxi, carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, monoalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)anilinoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

20 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, cuando se toman por separado, son hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluormetilo, carboxi, carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino, de tal forma que uno de los radicales R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> debe ser hidrógeno en la misma molécula y solamente dos de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son distintos de hidrógeno;

25 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, cuando se toman por separado, son hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluormetilo, carboxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fenilo o nitro, de tal forma que solamente uno de los radicales R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es nitro, solamente uno es fenilo y solamente dos de los radicales R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> son distintos de

30

402343

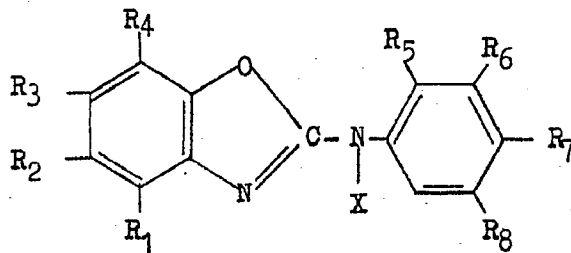
- 3 -



1 hidrógeno; y

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, tomados juntos consti-  
tuyen los átomos necesarios para formar un anillo arílico  
fusionado en las posiciones 2,3 o 3,4.

5 La invención también proporciona un procedimien-  
to para la preparación de los nuevos compuestos de fórmula:



Fórmula I

10

donde

X es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, car-  
boxi, carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, monoalquil-  
15 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) aminoalquilo-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) anilinoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, cuando se toman por separado, son  
hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluormetilo, carboxi, car-  
20 boxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino, de  
tal forma que uno de los radicales R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> debe ser hidróge-  
no en la misma molécula y solamente dos de los radicales R<sub>1</sub>,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son distintos de hidrógeno;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, cuando se toman por separado, son  
25 hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluormetilo, carboxi, al-  
quilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fe-  
nilo o nitro, de tal forma que solamente uno de los radica-  
les R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es nitro, solamente uno es fenilo y so-  
lamente dos de los radicales R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> son distintos  
30 de hidrógeno;

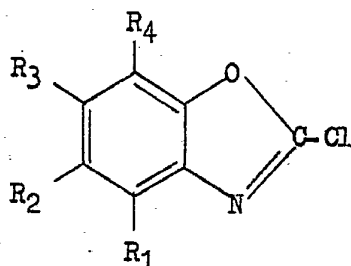


1  $R_5$  y  $R_6$ ,  $R_6$  y  $R_7$  o  $R_7$  y  $R_8$ , cuando se toman juntos, constituyen los átomos necesarios para formar un anillo arílico fusionado en las posiciones 2,3 o 3,4;

5 con la condición de que uno cualquiera de los radicales X,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un sustituyente distinto de hidrógeno y

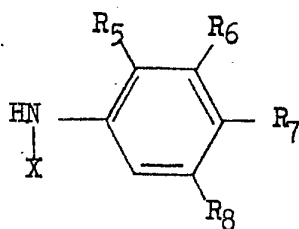
también con la condición de que cuando uno cualquiera de los radicales X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es alquilo, uno de los radicales X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un sustituyente distinto de hidrógeno o alquilo;

10 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un 2-clorobenzoxazol de fórmula



Fórmula II

15 con una anilina sustituida de fórmula



Fórmula III

25 donde en las fórmulas II y III, los radicales  $R_1$  a  $R_8$  y X son los definidos anteriormente, en un disolvente inerte y a temperatura elevada.

30 Los nuevos compuestos se distinguen en todos los casos por llevar una sustitución sencilla o doble en el anillo fenílico de la porción anilino, de tal forma que la porción anilino sustituido puede ser descrita por la denomina-

402343

- 5 -



1 ción estructural: 2-(2- o 3-, o 4-, o 2,3-, o 2,4-, o 3,4-,  
o 2,5-, o 3,5- sustituyente-anilino)benzoxazol. Los compues-  
tos preferidos son los siguientes:

- 2-(2-cloroanilino)benzoxazol
- 5 2-(3-cloroanilino)benzoxazol  
2-(4-cloroanilino)benzoxazol  
2-(4-fluor-anilino)benzoxazol  
2-(3-flúor-4-nitroanilino)benzoxazol  
2-(4-bromo-3-metil-anilino)benzoxazol
- 10 2-(3-metil-anilino)benzoxazol  
2-(2-bromo-4-metil-anilino)benzoxazol  
2-(3-carboxianilino)benzoxazol  
2-(3-bromo-5-metil-anilino)benzoxazol  
2-(4-carboxianilino)benzoxazol
- 15 2-[3-(metiltio)anilino]benzoxazol  
2-[3-(metilsulfonil)anilino]benzoxazol  
2-[2-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-(3-nitroanilino)benzoxazol
- 20 2-(2-metil-5-nitroanilino)benzoxazol  
2-(4-nitroanilino)benzoxazol  
2-(3,4-dicloroanilino)benzoxazol  
2-(2,5-dicloroanilino)benzoxazol  
2-(2,3-dicloroanilino)benzoxazol
- 25 2-(2,5-difluor-anilino)benzoxazol  
2-[2-bromo-5-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[4-bromo-2-(trifluormetil)anilino]bezoxazol  
2-[4-cloro-2-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[4-flúor-2-(trifluormetil)anilino]benzoxazol
- 30 2-[N-bencil-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol

402343

- 6 -



- 1 2-[3-(trifluormetil)-N-metilanilino]benzoxazol  
2-[N-(n-butil)-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[4-cloro-3-(trifluormetil)-N-metilanilino]benzoxazol  
2-[N-bencil-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
5 2-[4-(trifluormetil)-2-nitroanilino]benzoxazol  
2-[4-bromo-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[5-(trifluormetil)-2-metilanilino]benzoxazol.

Son especialmente preferidos los compuestos:

- 2-(2,4-dicloroanilino)benzoxazol  
10 2-[4-bromo-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[4-flúor-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[N-(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[N-carboximtil-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
15 2-(2,4-difluoranilino)benzoxazol  
2-[4-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[3,5-di(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-(4-fenilanilino)benzoxazol  
2-[2-(trifluormetil)-5-nitroanilino]benzoxazol  
20 2-(N-bencilanilino)benzoxazol  
2-(1-naftilamino)benzoxazol  
2-(3-carbetoxianilino)benzoxazol  
2-[2-flúor-5-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
2-[4-cloro-3-(trifluormetil)-N-(3-dimetilamino-n-propil)ani-  
lino]benzoxazol  
25 2-[N-carbanilino-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol.

Los compuestos en los que los sustituyentes denomi-  
nados como R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X en la fórmula anterior son hi-  
drógeno, pueden ser preparados mediante una síntesis en una  
30

402343

- 7 -

-28



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

sola etapa utilizando 2-clorobenzoxazol como material de partida. El 2-clorobenzoxazol se hace reaccionar con una anilina sustituida en la que los sustituyentes deseados en el producto final se encuentran sobre el anillo fenilico de la anilina. La reaccion se lleva a cabo añadiendo el 2-clorobenzoxazol a un disolvente adecuado y agregando gota a gota a la mezcla la anilina sustituida deseada en un disolvente adecuado, hasta completar la adicion. Despues la mezcla de reaccion se calienta a reflujo en un baño de vapor durante 16 horas aproximadamente o hasta que se forma un precipitado solido. A continuacion se añade agua a la mezcla de reaccion y el disolvente se separa por destilacion. La dispersion acuosa restante se filtra y la torta del filtro se recristaliza en un sistema disolvente adecuado dando el 2-(anilino sustituido)benzoxazol deseado.

En la sintesis de los compuestos descritos en el parrafo anterior al precedente, se ha encontrado que el tetrahidrofurano es un disolvente eminentemente satisfactorio para llevar a cabo la reaccion. Otros disolventes adecuados que pueden ser empleados son acetona, dioxano, benceno, eter dietilico y acetato de etilo. Es conveniente que el disolvente utilizado para llevar a cabo la reaccion sea tal que ambas sustancias reaccionantes sean solubles. Con objeto de efectuar la reaccion en la forma aqui descrita, tambien es conveniente que el producto de reaccion resultante sea insoluble en el disolvente empleado.

Despues de separar por filtracion el producto de reaccion crudo del medio acuoso, se seca a vacio por medios convencionales y despues se recoge en un disolvente apropia-

402343

- 8 -



1 do como benceno. Otros disolventes apropiados que se pue-  
den emplear para el proceso de recristalización, son aceto-  
na, metanol y similares. El disolvente utilizado para disol-  
5 ver el producto de reacción crudo se calienta para reducir  
al mínimo la cantidad necesaria para efectuar la disolución  
completa y a la solución se añade una cantidad suficiente  
de hexano, agua u otro vehículo precipitante para producir  
la cristalización del 2-(anilino sustituido)benzoxazol de-  
seado. La cristalización se realiza con una cantidad indefi-  
nida de vehículo precipitante y es posible medir éste obser-  
vando la nube que se forma en la solución. El precipitado se  
separa por filtración.

15 El 2-clorobenzoxazol utilizado en la síntesis de  
los anilino benzoxazoles sustituidos así descritos es fácil-  
mente asequible en el mercado. Muchas de las anilinas sus-  
tituidas que pueden ser empleadas en la reacción también se  
encuentran en el comercio. Las anilinas sustituidas que se  
utilizan en la síntesis de estos compuestos que no son fá-  
cilmente asequibles en fuentes comerciales pueden ser sinte-  
20 tizadas por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El método de preparación de los compuestos donde  
los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X son hidrógeno está ilus-  
trado en los Ejemplos 1 y 2.

#### EJEMPLO 1

25 Preparación de 2-[4-bromo-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol

30 A una solución de 15,4 g (0,1 moles) de 2-cloroben-  
zoxazol en 250 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota  
una solución de 24,0 g (0,1 moles) de 4-bromo-3-(trifluorme-  
til)anilina en 100 ml de tetrahidrofurano, con intensa agi-  
tación. Después de la adición, la mezcla de reacción se ca-

402343

- 9 -



-25-

1 luenta a reflujo en un baño de vapor durante 16 horas. A  
continuación se enfría la mezcla de reacción a unos 25°C y  
se añaden alrededor de 500 ml de agua. El disolvente tetra-  
hidrofurano se separa de la mezcla de reacción por destila-  
5 ción a vacío. Después de separar el disolvente, la mezcla  
de reacción se enfría a unos 25°C y el precipitado se fil-  
tra. La torta del filtro se seca y el sólido se recoge en  
acetona caliente. La solución acetónica se lleva a la tem-  
peratura ambiente y se añaden alrededor de 300 ml de agua,  
10 produciéndose la cristalización del producto de reacción.  
Este último se seca dando 28,0 g de 2-[4-bromo-3-(trifluor-  
metil)anilino]benzoxazol, con un punto de fusión de 211-  
212°C.

15 Análisis para  $C_{14}H_8N_2OBrF_3$ , peso molecular: 357:  
Calculado : C, 47,08; H, 2,25; N, 7,87;  
Encontrado: C, 47,33; H, 2,52; N, 7,81.

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1  
y utilizando las sustancias reaccionantes adecuadas, se pre-  
paran los siguientes compuestos:

20 2-[4-Cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol por  
reacción de 2-clorobenzoxazol con 4-cloro-3-(trifluormetil)  
anilina, p.f. 199-200°C.

25 Análisis para  $C_{14}H_8ClF_3N_2O$ , peso molecular: 312,5:  
Calculado : C, 53,77; H, 2,57; N, 8,96  
Encontrado: C, 53,60; H, 2,51; N, 8,73.

2-(2-Flúor-5-trifluormetil)anilino)benzoxazol por  
reacción de 2-clorobenzoxazol con 2-flúor-5-(trifluormetil)-  
anilina, p.f. 164-165°C.

30 Análisis para  $C_{14}H_8F_4N_2O$ , peso molecular: 296,22:

402343

-10 -



1

Calculado : C, 56,76; H, 2,72; N, 9,40

Encontrado: C, 56,64; H, 2,81; N, 9,16.

5

2-[4-Flúor-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol  
per reacción de 2-clorobenzoxazol con 4-flúor-3-(trifluor-  
metil)anilina, p.f. 190-191°C.

Análisis para  $C_{14}H_8N_2OF_4$ , peso molecular: 296:

Calculado : C, 56,76; H, 2,72; N, 9,56

Encontrado: C, 56,78; H, 2,89; N, 9,35.

10

2-(2,4-Dicloroanilino)benzoxazol por reacción de  
2-clorobenzoxazol con 2,4-dicloroanilina, p.f. 98-99°C.

Análisis para  $C_{13}H_8ClN_2O$ , peso molecular: 279:

Calculado : C, 55,93; H, 2,88; N, 10,03

Encontrado: C, 55,92; H, 3,03; N, 9,99.

15

2-(2,4-Difluoranilina)benzoxazol por reacción de  
2-clorobenzoxazol con 2,4-difluoranilina, p.f. 115-117°C.

Análisis para  $C_{13}H_8F_2N_2O$ , peso molecular: 246:

Calculado : C, 63,41; H, 3,27; N, 11,38

Encontrado: C, 63,29; H, 3,32; N, 11,40.

20

2-[3-(Trifluormetil)anilino]benzoxazol por reac-  
ción de 2-clorobenzoxazol con m-aminobenzotrifluoruro, p.f.  
193-194°C.

Análisis para  $C_{14}H_9F_3N_2O$ , peso molecular: 278:

Calculado : C, 60,43; H, 3,25; N, 10,07

Encontrado: C, 60,30; H, 3,23; N, 9,86.

25

2-[4-(Trifluormetil)anilino]benzoxazol por reac-  
ción de 2-clorobenzoxazol con p-aminobenzotrifluoruro, p.f.  
180-182°C.

Análisis para  $C_{14}H_9F_3N_2O$ , peso molecular: 278:

Calculado : C, 60,43; H, 3,26; N, 10,07

Encontrado: C, 60,33; H, 3,26; N, 10,27.

30

402343

- 11 -



1                    2-[3,5-Di(trifluormetil)anilino]benzoxazol por  
reacción de 2-clorobenzoxazol con 3,5-di(trifluormetil)ani-  
lina, p.f. 178-180°C.

                    Análisis para  $C_{15}H_8F_6N_2O$ , peso molecular: 376:

5                    Calculado : C, 52,03; H, 2,33; N, 8,09

                    Encontrado: C, 51,82; H, 2,31; N, 8,23.

                    2-[2-(Trifluormetil)-5-nitroanilino]benzoxazol  
por reacción de 2-clorobenzoxazol con 2-amino-5-nitrobenzo-  
trifluoruro, p.f. 150-152°C.

10                    Análisis para  $C_{14}H_8F_3N_3O_3$ , peso molecular: 323:

                    Calculado : C, 52,01; H, 2,49; N, 12,99

                    Encontrado: C, 51,90; H, 2,68; N, 12,97.

#### EJEMPLO 2

#### Preparación de 2-(3-Carbetoxianilino)benzoxazol

15                    Una solución de 15,4 g (0,1 moles) de 2-cloroben-  
zoxazol en unos 200 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a  
gota a una solución de 16,5 g (0,1 moles) de m-aminobenzoato  
de etilo en unos 100 ml de tetrahidrofurano. Después de es-  
ta adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo en  
20                    un baño de vapor durante 16 horas aproximadamente. A conti-  
nuación la mezcla de reacción se enfría a unos 25°C y se añe-  
den alrededor de 500 ml de agua. El tetrahidrofurano disol-  
vente se separa por destilación a vacío. El precipitado se  
separa por filtración, se lava con una solución acuosa satu-  
25                    rada de bicarbonato sódico y después se seca. El sólido se-  
co se disuelve en una cantidad mínima de acetato de etilo y  
se añaden alrededor de 200 ml de hexano. El producto crista-  
lino se separa por filtración dando 17,6 g de 2-(3-carbeto-  
xianilino)benzoxazol con un punto de fusión de 168-170°C.

30                    Análisis para  $C_{16}H_{14}N_2O_3$ , peso molecular: 282:

402343

- 12 -



1                   Calculado : C, 68,07; H, 5,00; N, 9,92

                  Encontrado: C, 68,03; H, 5,19; N, 10,01.

                  Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2  
y utilizando las sustancias reaccionantes adecuadas, se pre-  
5                   paran los siguientes compuestos:

                  2-(4-Fenilnilino)benzoxazol por reacción de 2-clo-  
robenzoxazol con p-aminodifenilo, p.f. 213-214°C.

                  Análisis para  $C_{19}H_{14}N_2O$ , peso molecular: 286:

10                   Calculado : C, 79,70; H, 4,93; N, 9,78

                  Encontrado: C, 79,87; H, 4,93; N, 9,80.

                  2-(1-Naftilamino)benzoxazol por reacción de 2-clo-  
robenzoxazol con 1-naftilamina, p.f. 163-164°C.

                  Análisis para  $C_{17}H_{12}N_2O$ , peso molecular: 260:

15                   Calculado : C, 78,44; H, 4,65; N, 10,76

                  Encontrado: C, 78,68; H, 4,85; N, 10,52.

                  Los nuevos compuestos con uno o dos sustituyentes  
distintos de hidrógeno sobre el anillo de fenilo de la por-  
ción benzoxazol se preparan realizando las sustituciones de-  
20                   seadas sobre el anillo de fenilo antes de la etapa de nitra-  
ción que precede a la formación del o-aminofenol sustituido  
intermedio. El método químico que puede ser seguido para rea-  
lizar esta etapa es muy conocido por los expertos en la téc-  
nica. Debe entenderse que cuando se encuentran dos sustituy-  
25                   yentes sobre el fenol, éstos tienen que estar orientados en  
posiciones distintas de una configuración 2,6.

                  El fenol monosustituido o disustituido es nitrado  
por métodos convencionales, siendo dirigido el grupo nitro a  
la posición orto respecto al grupo hidroxilo. Se observará  
30                   que cuando los sustituyentes únicos o dobles se encuentran

402343

- 13 -



1 en una configuración asimétrica sobre el fenol, es neces-  
rio separar los isómeros nitro antes de proceder a la hidro-  
genación del grupo nitro a grupo amino. Esta separación pue-  
de realizarse por cristalización o destilación fraccionadas,  
5 como sea necesario.

La hidrogenación del grupo nitro puede efectuarse  
por reacción con hidrógeno utilizando un catalizador de pa-  
ladio o similar o por el método que utiliza estaño, ácido  
clorhídrico y calor en un disolvente adecuado. Ambos proce-  
10 sos de hidrogenación son conocidos en la técnica y la elec-  
ción estará dictada por el carácter de los sustituyentes  
sobre el anillo fenílico.

Un procedimiento preferido para convertir el ami-  
nofenol sustituido en un benzoxazol 2-clorosustituido con-  
15 siste en hacer reaccionar el aminofenol apropiado con tio-  
fosgeno para producir la correspondiente benzoxazolona.  
[Seidel, J. Prakt. Chem., (2) 42, 456, (1890)]. Este último  
compuesto puede reaccionar con cloro en cloroformo seco para  
preparar el benzoxazol 2-clorosustituido deseado. [McCoy,  
20 Am. Chem. J., 21, 117, (1899)].

El benzoxazol 2-clorosustituido se hace reaccio-  
nar después con la anilina apropiadamente sustituida de  
acuerdo con los procedimientos antes descritos o descritos  
a continuación, según requiera el caso.  
25

Los nuevos compuestos donde X en la fórmula estruc-  
tural antes detallada es un sustituyente distinto de hidró-  
geno pueden ser preparados por uno cualquiera de dos proce-  
dimientos distintos.

30 El primer procedimiento acomoda los sustituyentes  
que pueden ser unidos al nitrógeno del compuesto de anilina,

402343

- 14 -



1 ya sea con o sin otros sustituyentes distintos de hidrógeno  
sobre el anillo fenílico de la anilina, sin perturbar la  
reactividad del hidrógeno restante sobre el nitrógeno de  
la anilina. Estos compuestos pueden reaccionar con 2-cloro-  
5 benzoxazol, sin sustituir o monosustituído o disustituído  
en el anillo fenílico, siguiendo el procedimiento general  
descrito a continuación.

Una solución en un disolvente adecuado de una ani-  
lina N-sustituída (no sustituida, monosustituída o disusti-  
10 tuída) se agrega gota a gota a una solución de un 2-cloro-  
benzoxazol (no sustituido, monosustituído o disustituído en  
el anillo fenílico) en un disolvente adecuado. El dioxano  
es un disolvente especialmente útil para ambas sustancias  
reaccionantes. Otros disolventes que pueden ser empleados  
15 son tetrahidrofurano, acetona, éter dietílico, acetato de  
etilo y similares. Después la mezcla de reacción se calienta  
a reflujo en un baño de vapor durante 16 horas aproximadamen-  
te o hasta que se ha formado un producto de reacción. A con-  
20 tinuación se añade agua a la mezcla de reacción y el disol-  
vente se separa por destilación a vacío. El producto crudo  
en la suspensión acuosa resultante se lava con una solución  
acuosa saturada de bicarbonato sódico o bien se extrae con  
un disolvente adecuado como éter dietílico, se destila y re-  
25 cristaliza o se aísla por procedimientos cromatográficos con-  
vencionales. Otros disolventes de reparto adecuados para ex-  
traer el producto de reacción de la mezcla cruda son cloro-  
formo, acetato de etilo, benceno, cloruro de metileno y si-  
milares.

30 Los Ejemplos 3 y 4 ilustran la preparación de ciertos  
anilinobenzoxazoles por el primer procedimiento mencio-



1 mado.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-(N-bencilanilino)benzoxazol

5 Una solución de 18,3 g (0,1 moles) de N-bencilani  
lina en unos 100 ml de dioxano se agrega gota a gota a una  
solución de 15,4 g (0,1 moles) de 2-clorobenzoxazol en unos  
200 ml de dioxano. La mezcla de reacción resultante se ca-  
lienta a reflujo en un baño de vapor durante unas 16 horas.  
El disolvente dioxano se separa de la mezcla de reacción por  
10 destilación a vacío. El producto crudo obtenido se lava con  
una solución saturada de bicarbonato sódico y después se ex-  
trae con éter dietílico. Por destilación de la solución eté-  
rea a vacío se obtienen 23 g del producto de reacción crudo.  
El material crudo se cromatografía sobre una columna de gel  
15 de sílice Grace-Davidson, preparada a partir de una suspen-  
sión en benceno, y se eluye con un sistema disolvente forma-  
do por benceno-cloroformo-etanol en una proporción de  
25:24:1. La separación cromatográfica proporciona 17,5 g de  
2-(N-bencilanilino)benzoxazol con un punto de fusión de 60-  
20 62°C.

Análisis para  $C_{20}H_{16}N_2O$ , peso molecular: 300:

Calculado : C, 79,98; H, 5,37; N, 9,33

Encontrado: C, 79,74; H, 5,55; N, 9,40

25 Un material cromatográfico preferido que se utili-  
za para adsorber los 2-anilinobenzoxazoles sustituidos es  
el gel de sílice.

Se ha encontrado que los disolventes eluyentes efi-  
caces son benceno, acetato de etilo, metanol, cloroformo,  
etanol, combinaciones de los disolventes citados y similares.  
30

402343

- 16 -

EJEMPLO 4Preparación de 2-[N-(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol

Una solución de 26,3 g (0,1046 moles) de N-(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilina en unos 100 ml de dioxano se añade gota a gota a una solución de 16,0 g (0,1046 moles) de 2-clorobenzoxazol en unos 200 ml de dioxano. La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo en un baño de vapor durante 16 horas aproximadamente. Después la mezcla de reacción se enfría a unos 25°C y se añaden alrededor de 500 ml de agua. El disolvente dioxano se separa de la mezcla de reacción por destilación a vacío. El producto crudo se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con éter dietílico. La solución etérea se destila para dar 25,4 g de 2-[N-(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol con un punto de ebullición de 166-168°C/0,3 mm.

Análisis para  $C_{18}H_{16}ClF_3N_2O$ , peso molecular: 368,5

Calculado : C, 58,62; H, 4,37; N, 7,60

Encontrado: C, 58,90; H, 4,48; N, 7,79.

La N-(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilina utilizada en el Ejemplo 4 anterior se prepara de la siguiente forma:

Se añaden gota a gota y agitando 140,5 g (1,0 moles) de cloruro de benzofilo a una solución de 181,5 g (1,0 moles) de p-cloro-m-(trifluormetil)anilina y 79 g (1,0 moles) de piridina en 2 litros de benceno seco. Aunque la reacción se calienta inicialmente, la adición de cloruro de benzofilo genera suficiente calor para mantener las condiciones de reflujo durante la adición. La mezcla de reacción se agita du-

402343

- 17 -



1 rante la noche a la temperatura ambiente y después se calien  
ta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a unos 25°C,  
el producto de reacción se lava sucesivamente con ácido clor  
hídrico 6 N y solución acuosa saturada de bicarbonato sódi-  
5 co, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. El filtra-  
do se evapora por destilación a vacío y el residuo se cris-  
taliza en una mezcla disolvente de benceno-hexano para dar  
2 g de 4'-cloro-3'-(trifluormetil)benzanilida, con un punto  
de fusión de 130-131°C.

10 Se añaden gota a gota y agitando 59,9 g (0,2 mo-  
les) de esta benzanilida en unos 300 ml de dioxano a una so-  
lución de 10,1 g (0,22 moles) de hidruro sódico (al 50 % en  
aceite) en unos 250 ml de dioxano, en un aparato secado a  
la llama, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción  
15 se calienta a reflujo durante 2 horas y después se enfría a  
la temperatura ambiente para la adición gota a gota de una  
solución de 37,05 g (0,22 moles) de bromuro de bencilo en  
unos 250 ml de dioxano. La mezcla de reacción resultante se  
20 calienta a reflujo durante 165 horas. El disolvente dioxano  
se evapora por destilación a vacío. El producto crudo se di-  
suelve en éter dietílico; la solución etérea se lava sucesi-  
vamente con agua y ácido clorhídrico 3 N, se seca sobre sul-  
fato magnésico y se filtra. El filtrado se destila utilizan-  
do una columna Vigreux para dar 37,6 g de N-(n-butyl)-4'-clo  
25 ro-3'-(trifluormetil)benzanilida, con un punto de ebullición  
de 177-180°C/1,4 mm.

30 La hidrólisis de 33 g (0,093 moles) de esta N-(n-  
butyl)benzanilida se realiza agregándola a una solución de  
10,8 g (0,372 moles) de hidróxido sódico en 200 ml de agua y

402343

- 18 -



1 100 ml de etanol. La solución resultante se calienta a refluj  
jo durante 20 horas. Después se separa el etanol por destila  
ción a vacío. La solución básica residual se extrae con éter  
5 dietílico y el extracto etéreo se seca sobre sulfato magné-  
sico y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad por des-  
tilación a vacío. El producto crudo obtenido se purifica por  
adición de ácido clorhídrico 6 N y separación de las sales  
insolubles en agua así formadas. La solución ácida se alcali-  
10 niza después por adición de una solución acuosa al 10 % de  
hidróxido sódico. El producto se extrae de nuevo con éter y  
se seca, en la forma antes descrita, para dar 16,9 g de N-  
(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilina.

15 Otras anilinas N-sustituídas pueden ser preparadas  
de forma similar. Los métodos para preparar anilinas susti-  
tuídas en el anillo fenílico son conocidos por los químicos  
experimentados.

20 El segundo procedimiento que puede ser empleado pa-  
ra preparar 2-anilinobenzoxazoles sustituidos que contienen  
un sustituyente distinto del hidrógeno en el nitrógeno de la  
porción anilino es el siguiente:

25 El compuesto de anilinobenzoxazol conteniendo todos  
los sustituyentes deseados en ambos anillos fenílicos, pero  
sin sustituyentes en el nitrógeno de la porción anilina, se  
prepara por uno de los procedimientos antes descritos. Cuando  
30 el radical que se desea sobre el nitrógeno del radical anili-  
no se encuentra en una molécula en la que hay un sustituyente  
reactivo que reacciona directamente con el hidrógeno del ni-  
trógeno, el compuesto deseado puede ser preparado por una sim-  
ple reacción de adición-sustitución en un disolvente adecua-

402343



1 do, como alguno de los descritos anteriormente. Calentando  
a reflujo la mezcla de reacción durante 2 a 16 horas se com-  
pleta la adición. El disolvente se separa por destilación  
5 a vacío y el producto de reacción se recristaliza en una  
mezcla disolvente como acetona-hexano o alguna de las des-  
critas anteriormente.

El Ejemplo 5 ilustra la preparación de un compues-  
to por el segundo procedimiento.

EJEMPLO 5

10 Preparación de 2-[N-(carbanilino)-4-cloro-3-(trifluormetil)-  
anilino]benzoxazol

Una solución de 4,8 g (0,04 moles) de isocianato  
de fenilo en 20 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a go-  
ta y agitando a una mezcla de 12,5 g (0,04 moles) de 2-(4-  
15 cloro-3-trifluormetilanilino)benzoxazol en 100 ml de tetra-  
hidrofurano. La mezcla resultante se calienta a reflujo du-  
rante 2 horas.

El disolvente tetrahidrofurano se separa después  
por destilación a vacío. El residuo sólido se recristaliza  
20 en una mezcla disolvente de acetona-hexano para dar 14,0 g  
de 2-[N-(carbanilino)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]ben-  
zoxazol, con un punto de fusión de 142-144°C.

Análisis para  $C_{21}H_{13}ClF_3N_3O_2$ , peso molecular: 431,5  
Calculado : C, 58,40; H, 3,03; N, 9,73  
25 Encontrado: C, 58,54; H, 3,14; N, 9,42.

La preparación de un anilinobenzoxazol N-sustituí-  
do donde el sustituyente que ha de ser unido al nitrógeno no  
es fácilmente asequible en un radical que pueda reaccionar  
30 directamente en la forma antes descrita, puede ser realiza-

402343

-20 -



1 da añadiendo el anilino benzoxazol apropiado a una solución  
de hidruro sódico en un disolvente seco, como dioxano o uno  
de los descritos anteriormente. La mezcla de reacción se ca-  
lienta a reflujo durante unas 2 horas y después de enfriar  
5 se añade gota a gota un derivado halogenado del radical sus-  
tituyente deseado en un disolvente seco. Después la mezcla  
de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas aproxima-  
mente para completar la reacción. A continuación el disol-  
vente se separa por destilación a vacío. El residuo contie-  
10 ne el producto final crudo o un derivado del mismo, por ejem-  
plo un éster, que después puede ser convertido en el produc-  
to crudo por procedimientos conocidos en la técnica. El pro-  
ducto crudo es purificado por cromatografía sobre un adsor-  
bente adecuado, como gel de sílice, o recristalizado en un  
15 disolvente adecuado, como benceno o uno de los descritos an-  
teriormente.

El procedimiento general señalado en el párrafo anterior es ilustrado por los Ejemplos 6 y 7.

#### EJEMPLO 6

#### Preparación de 2-[N-carboximetil-4-cloro-3-(trifluormetil)- anilino]benzoxazol

Una solución de 2,0 g (0,4 moles) de hidruro só-  
dico (al 50 % en aceite) en 50 ml de dioxano se introduce  
en un aparato secado a la llama en atmósfera de nitrógeno.  
25 A esta solución se añade gota a gota y agitando una solución  
de 12,5 g (0,04 moles) (véase el Ejemplo 7) de 2-[4-cloro-3-  
(trifluormetil)anilino]benzoxazol en 200 ml de dioxano. La  
mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo durante  
2 horas y después se enfría antes de añadir gota a gota una  
30 solución de 7,4 g (0,044 moles) de bromoacetato de etilo en



402343

1 25 ml de dioxano. La solución resultante se calienta a reflujo durante 5 horas. Después el disolvente dioxano se separa por destilación a vacío para dar el éster etílico crudo del derivado N-carboximetílico.

5 El éster crudo así obtenido se recoge en una solución formada por 100 ml de etanol y 200 ml de hidróxido potásico al 15 % en agua y se calienta a reflujo durante unas 5 horas. El etanol se separa por destilación a vacío. La solución de hidróxido potásico residual se extrae con  
10 éter dietílico, se acidula por adición de ácido clorhídrico concentrado y después se extrae de nuevo con éter. Este último extracto etéreo se evapora por destilación a vacío dando 2-[N-carboximetil-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol. El producto se disuelve en una cantidad mínima de benceno y se añade una cantidad apropiada de nafta aromática superior para efectuar la recristalización. El punto de fusión del producto es de 141-144°C.

15 Análisis para  $C_{16}H_{10}ClF_3N_2O_3$ , peso molecular: 386,5:  
20 Calculado : C, 51,83; H, 2,71; N, 7,55  
Encontrado: C, 51,96; H, 2,76; N, 7,44.

EJEMPLO 7

Preparación de hidrocloruro de 2-[4-cloro-3-trifluormetil-N-(3-dimetilamino-n-propil)anilino]benzoxazol

25 Una solución de 12,5 g (0,04 moles) de 2-[4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]bezoxazol en 200 ml de dioxano se agrega gota a gota y agitando a una solución de 2,0 g (0,04 moles) de hidruro sódico (al 50 % en aceite) en 50 ml de dioxano en un aparato secado a la llama, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2  
30 horas y después se enfría antes de añadir gota a gota una so-

402343

-22 -



1        lución de 5,4 g (0,044 moles) de cloruro de dimetilamino-  
propilo en 25 ml de dioxano. La solución resultante se ca-  
lienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente dioxano se  
5        separa por destilación a vacío para dar 18 g de producto  
      crudo.

      Este producto crudo se purifica por cromatografía  
en una columna de gel de sílice, preparada con acetato de  
etilo, y se eluye con una mezcla disolvente de acetato de  
etilo-metanol (relación 1:1). Mediante una elución posterior  
10        con metanol se obtienen 16,2 g de 2-[4-cloro-3-trifluormetil-  
N-(3-dimetilamino-n-propil)anilino]benzoxazol, que se con-  
vierte en 9,2 g de la sal hidrocioruro con un punto de fu-  
sión de 116-118°C.

      Análisis para  $C_{19}H_{20}Cl_2F_3N_3O$ , peso molecular: 434:  
15        Calculado : C, 52,54; H, 4,64; N, 9,68  
      Encontrado: C, 52,37; H, 4,75; N, 9,53.

      En cada uno de los 7 ejemplos antes descritos, la  
estructura del compuesto sintetizado fué confirmada por es-  
pectroscopía de resonancia magnética nuclear.

20        Los 2-anilino**benzoxazoles** sustituidos son eficaces  
en la supresión de la respuesta inmune en los mamíferos de  
sangre caliente. La respuesta inmune es generalmente acepta-  
da como el mecanismo que se pone en acción cuando una proteí-  
na extraña entra en los tejidos o células. El cuerpo pone en  
25        juego sus mecanismos defensivos para rechazar al invasor ex-  
traño y proteger la integridad del tipo de tejido o célula.  
Un ejemplo de esta respuesta inmune es ilustrado por el re-  
chazo de los transplantes de órganos, como riñones, de otro  
cuerpo distinto del de un gemelo idéntico o en los injertos  
30        de piel. El éxito en los casos de transplante de corazón es

402343

- 23 -



1 debido en parte, junto a la pericia del cirujano, a una  
supresión eficaz de la respuesta inmune del transplantado.

5 Se han puesto a punto ciertos ensayos in vivo pa-  
ra detectar la actividad inmunosupresora en los compuestos  
experimentales. La actividad inmunosupresora de los anilino  
benzoxazoles sustituidos es demostrada por la supresión del  
desarrollo de anticuerpos en ratones suizos frente a los  
glóbulos rojos de cordero cuando estos últimos son inyecta-  
dos intraperitonealmente a los ratones.

10 Para determinar la actividad inmunosupresora se  
empleó una modificación del procedimiento de Nathan y ccla-  
boradores [Nathan, H.C.; Bieber, S.; Elion, G.B.; y Hitchings,  
G.H.; Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 107 796 (1961)]. Unos  
grupos de cinco ratones suizos de 20 g fueron inyectados  
15 intraperitonealmente con 0,2 ml de suspensiones normalizadas  
1:80 de glóbulos rojos de cordero (aproximadamente  $5 \cdot 10^7$   
glóbulos/ratón). A las 72, 48 y 24 horas antes de las inyec-  
ciones de glóbulos rojos se inyectaron los compuestos experi-  
mentales por la misma vía. Ocho días después de las inyec-  
20 nes de antígeno de glóbulos rojos los ratones fueron sangra-  
dos por punción cardiaca y se reunió el suero de cada grupo  
de 5 ratones. Las determinaciones de anticuerpos se realiza-  
ron sobre los sueros reunidos por un proceso de hemoaglutina-  
ción y se establecieron comparaciones entre los animales tra-  
25 tados y de control. Los resultados se dan como niveles míni-  
mos (mg/kg x 3) de droga necesarios para suprimir el título  
de hemoaglutinación en un factor de 4 o más respecto a los  
títulos de control.

30 Los compuestos experimentales se disolvieron o sus-  
pendieron en Emulphor, agente tensoactivo registrado, consti-

402343

- 24 -



-2 SET. 1968

1 tuído por un aceite vegetal polietoxilado para la inyección intraperitoneal.

5 La tabla siguiente muestra la actividad inmunosupresora de 2-anilino benzoxazoles sustituidos representativos. Las cifras mostradas son mg del compuesto experimental/kg de peso corporal administrados en cada una de las tres ocasiones antes descritas (mg/kg x 3).

TABLA I

Actividad inmunosupresora de 2-anilino benzoxazoles sustituidos representativos

	Compuesto	Mg/kg x 3 efectivos para producir una reducción de cuatro veces o más en el título de hemoaglutinación
15	2-(4-cloroanilino)benzoxazol	50
	2-(2,4-dicloroanilino)benzoxazol	12,5
	2-(2-cloroanilino)benzoxazol	100
	2-(2,5-dicloroanilino)benzoxazol	100
	2-[4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	0,8
20	2-[2-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	100
	2-[3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	1,6
	2-(4-nitroanilino)benzoxazol	100
	2-(3-nitroanilino)benzoxazol	100
	2-(3-cloroanilino)benzoxazol	100
25	2-(3,4-dicloroanilino)benzoxazol	3,1
	2-[N-bencil-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	>25
	2-[4-cloro-3-(trifluormetil)-N-(n-propil)anilino]benzoxazol	12,5
30	2-(1-naftilamino)benzoxazol	25

402343

- 25 -



1

TABLA I (continuación)

5	Compuesto	Mg/kg x 3 efectivos para producir una reducción de cuatro veces o más en el título de hemaglutinación
10	2-[4-cloro-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	100
	2-[4-bromo-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	0,4
	2-[2-flúor-5-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	12,5
	1-[4-flúor-3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	12,5
15	2-[4-bromo-2-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	100
	2-[4-cloro-3-(trifluormetil)-N-metilanilino]benzoxazol	25
	2-(3-etoxycarbonilanilino)benzoxazol	25
20	2-(4-etoxicarbonilanilino)benzoxazol	25
	2-(2,4-difluoranilino)benzoxazol	50
	2-[4-(trifluormetil)anilino]benzoxazol	50
	2-[3,5-di(trifluormetil)anilino]benzoxazol	12,5
	2-[2-(trifluormetil)-5-nitroanilino]benzoxazol	25
25	2-(4-fenilanilino)benzoxazol	25
	2-(N-bencilanilino)benzoxazol	25
	2-[4-cloro-3-(trifluormetil)-N-bencilanilino]benzoxazol	100
30	2-[4-cloro-3-(trifluormetil)-N-(carboximetil)anilino]benzoxazol	12,5

402343

- 26 -



TABLA I (continuación)

1

Mg/kg x 3 efectivos para producir una reducción de cuatro veces o más en el título de hemoaglutinación

5

Compuesto

10

2-[4-cloro-3-(trifluormetil-N-carbanilino)]benzoxazol

25

2-[3-(metilsulfonil)anilino]benzoxazol

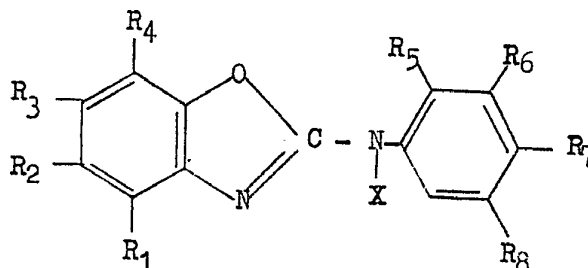
100

2-[3-(metiltio)anilino]benzoxazol

100

La respuesta inmune en un mamífero es suprimida administrando a dicho mamífero un compuesto de fórmula:

15



donde

20

X es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, carboxi, carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, monoalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)anilinoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

25

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, cuando se toman por separado, son hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluormetilo, carboxi, carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino, de tal forma que uno de los radicales R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> debe ser hidrógeno en la misma molécula y solamente dos de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son distintos de hidrógeno;

30

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, cuando se toman por separado, son

402343

- 27 -



1 hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluormetilo, carboxi,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
fenilo o nitro, de tal forma que solamente uno de los radi-  
cales R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es nitro, solamente uno es fenilo y  
5 solamente dos de los radicales R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> son distin-  
tos de hidrógeno;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, tomados juntos, consti-  
tuyen los átomos necesarios para formar un anillo arílico  
fusionado en las posiciones 2,3 o 3,4.

10 Además de los nuevos 2-anilinobenzoxazoles susti-  
tuídos antes descritos, el 2-anilinobenzoxazol y los 2-ani-  
linobenzoxazoles sustituidos con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> son  
eficaces para suprimir la respuesta inmune en los mamíferos  
de sangre caliente. La Tabla Ia, dada a continuación, mues-  
15 tra la eficacia de estos últimos compuestos.

TABLA Ia

Actividad inmunosupresora de 2-anilinobenzoxazoles y de 2-  
anilinobenzoxazoles sustituidos con un grupo alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> representativos

20	Compuestos	Mg/kg x 3 eficaces para producir una reducción de cua- tro veces o más en el título de hemoaglutinación
	2-anilinobenzoxazol	100
25	2-(3-metilanilino)benzoxazol	100
	2-(2,3-dimetilanilino)benzoxazol	25

Por lo tanto, puede verse en las Tablas I y Ia que  
los 2-anilinobenzoxazoles comprendidos dentro de la clase de  
compuestos descritos por la fórmula genérica detallada ante-  
riormente son eficaces inmunosupresores.  
30

402343

- 28 -



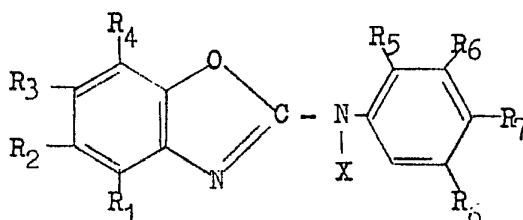
1 Los 2-anilinobenzoxazoles monosustituídos y disus-  
tituídos con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, así como el 2-anilino-  
benzoxazol, pueden ser preparados siguiendo el procedimien-  
to general indicado anteriormente en los Ejemplos 1 a 13.

5 Un método preferido de administración de los agen-  
tes inmunosupresores consiste en inyectar parenteralmente  
los compuestos a los mamíferos de sangre caliente, ya sea  
intraperitonealmente, intradérmicamente, subcutáneamente o  
intramuscularmente. Pueden obtenerse preparados parenterales  
10 farmacéuticamente aceptables por métodos comúnmente conoci-  
dos y asequibles.

Además, los compuestos activos son eficaces en la  
supresión de la respuesta inmune cuando se administran por  
vía oral a los ratones suizos. Por ejemplo, el 2-[4-cloro-  
15 3-(trifluormetil)anilino]benzoxazol administrado a ratones  
suizos mediante purga en una suspensión en aceite de maiz,  
en una proporción de 100 mg/kg a las 72, 48 y 24 horas ante-  
rior a la infección con glóbulos rojos de cordero, como se  
ha descrito anteriormente, suprime eficazmente la respuesta  
20 inmune.

Los preparados farmacéuticos preferidos para la ad-  
ministración oral a los mamíferos de sangre caliente compren-  
den cápsulas y comprimidos y la preparación de estas formas  
de dosificación es conocida por los expertos en la técnica.

25 Algunos de los compuestos son agentes antifertili-  
zantes. Estos 2-anilinobenzoxazoles sustituidos son los de  
fórmula:



402343



1 donde

X es hidrógeno,

5  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$ , tomados por separado, son hidrógeno, bromo, cloro, flúor, metilo, trifluormetilo o metoxi, de tal forma que uno de los radicales  $R_1$  o  $R_4$  debe ser hidrógeno en la misma molécula y solamente dos de los radicales  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  son distintos de hidrógeno;

10  $R_5, R_6$  y  $R_8$ , cuando se toman por separado, son hidrógeno, bromo, cloro, flúor, metilo, trifluormetilo, metoxi o nitro, de tal forma que solamente uno de los radicales  $R_5, R_6$  o  $R_8$  es nitro y solamente dos de los radicales  $R_5, R_6$  y  $R_8$  son distintos de hidrógeno;

15  $R_7$  es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, metilo, trifluormetilo, metoxi, nitro o fenilo, de tal forma que  $R_7$  es nitro solamente cuando  $R_5, R_6$  y  $R_8$  son distintos de nitro y  $R_7$  es hidrógeno solamente cuando dos de los radicales  $R_5, R_6$  y  $R_8$  son distintos de hidrógeno;

20 con la condición de que no más de dos de los radicales  $R_5, R_6, R_7$  y  $R_8$  distintos de hidrógeno se encuentran en el anillo fenílico de la porción anilino.

25 La actividad antifertilizante de los 2-anilino benzoxazoles sustituidos apropiados se demuestra administrando a un grupo de jóvenes ratas hembras adultas vírgenes, con un peso de 200-300 g, el compuesto activo durante 5 días antes de ser expuestas a ratas machos adultos y durante los 15 días siguientes en que los machos y hembras están alojados juntos. Un grupo de control es alimentado y alojado de la misma forma.

30 Al cabo del periodo de cohabitación de 15 días, se da por terminada la administración del compuesto y los machos

402343

- 30 -



1 se retiran de los grupos. Siete días más tarde se pesan las hembras y se someten a necropsia. Se determina el número de centros de implantación, centros de resorción y fetos viables para los grupos experimentales y de control.

5 Una medida de la actividad antifertilizante viene dada por la fórmula:

Relación  $\frac{\text{Número de animales con centros de implantación}}{\text{Número de animales en el grupo experimental}}$

10 Una relación de 0/5 o de 1/5 se considera como indicativa de actividad.

15 Otras consideraciones importantes son el número medio de fetos viables y el número total de centros de resorción y la actividad también puede ser indicada por una combinación de estos parámetros. Un compuesto con actividad antifertilizante estrogénica presentará generalmente una relación de 0/5 o de 1/5 sin fetos viables ni centros de resorción, indicando que no se ha establecido el embarazo porque no ha ocurrido la concepción. Por otro lado, una actividad antifertilizante de tipo abortivo será indicada generalmente por una elevada relación de 4/5 o de 5/5 con un número medio nulo o reducido de fetos viables y un número relativamente alto de centros de resorción.

20 La actividad antifertilizante de los 2-aminobenzoxazoles sustituidos útiles descritos en lo que antecede fué demostrada inyectando diariamente por vía subcutánea el compuesto experimental, disuelto o suspendido en aceite de maiz, en cantidades de 0,1 a 5,0 mg aproximadamente. La administración se prosiguió durante 20 días, estando reunidos las ratas macho y hembra durante los últimos 15 días de las inyecciones. Siete días después de la última inyección, se pesaron

25

30

402343



1 las hembras y se sometieron a necropsia. La tabla siguiente muestra la actividad antifertilizante de cinco 2-anilino-benzoxazoles sustituidos representativos.

5

-

10

-

15

-

20

-

25

-

30

-

402045

402045

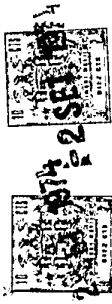


TABLA II

Administración experimental de cinco 2-anilino benzoxazolones sustituidos representativos

Compuesto	Cantidad de la administración durante 20 días	Relación de Grupo experimental	Relación de Grupo experimental	Número medio de fetos viables/ ratas. Grupo experimental	Número medio de fetos viables/ ratas. Grupo experimental	Número total de centros de resor- ción en el grupo experimental
2-[4-cloro-3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,5	5/5	5/5	12	3	46
	1,0	5/5	4/5	12	3	36
	5,0	5/5	5/5	12	0	49
2-[3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,1	4/5	4/5	13	8	18
	0,5	4/5	4/5	13	3	38
	1,0	4/5	0/5	12	0	0
	2,0	5/5	2/5	12	0	33
	5,0	4/5	3/5	12	4	34
2-[4-bromo-3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,5	5/5	5/5	12	0	22
	1,0	5/5	2/5	10	0	55
	2,0	4/5	3/5	12	4	28
	3,0	4/5	2/3	12	3	15
	5,0	5/5	3/5	12	0	55
2-[4-flúor-3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,5	5/5	5/5	12	0	38
	1,0	5/5	5/5	10	0	54
	5,0	5/5	3/5	10	1	34
2-(3,4-dimetilanilino)benzoxazol	2,0	4/5	5/5	13	12	5
	5,0	4/5	3/5	13	6	23

a Relación: Número de animales con centros de implantación/número de animales en el grupo experimental.

1

5

10

15

20

25

30

POOR QUALITY

402343

- 32 -

TABLA II

Actividad antifertilizante de cinco 2-anilinobenzoxazoles s

Compuesto	Cantidad diaria administrada durante 20 días, mg	Relación <sup>a</sup> de embarazos Grupo de control	Relación <sup>a</sup> de embarazos Grupo experimental	Número de fetos viables. (Número de experimentos)
2-[4-cloro-3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,5	5/5	5/5	10
	1,0	5/5	4/5	10
	5,0	5/5	5/5	10
2-[3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,1	4/5	4/5	10
	0,5	4/5	4/5	10
	0,5	4/5	0/5	10
	1,0	4/5	3/5	10
	2,0	5/5	5/5	10
	5,0	4/5	3/5	10
2-[4-bromo-3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,5	5/5	2/5	10
	1,0	5/5	5/5	10
	3,0	4/5	3/5	10
	5,0	4/5	2/3	10
2-[4-flúor-3-(trifluorometil)anilino]benzoxazol	0,5	5/5	3/5	10
	1,0	5/5	5/5	10
	3,0	4/5	5/5	10
	5,0	5/5	3/5	10
2-(3,4-dimetilanilino)benzoxazol	2,0	4/5	5/5	10
	5,0	4/5	3/5	10

<sup>a</sup> Relación: Número de animales con centros de implantación/número de animales

POOR  
QUALITY

402343



TABLA II

Utilización de cinco 2-anilinobenzoxazoles sustituidos representativos

día	Relación <sup>a</sup> de embarazos durante Grupo de con días. mg trol	Relación <sup>a</sup> de embarazos Grupo experi mental	Número medio de fetos viables/ ratas. Grupo experimental	Número medio de fetos viables/ ratas. Grupo experimental	Número total de centros de resor ción en el grupo experimental
5	5/5	5/5	12	3	46
0	5/5	4/5	12	3	36
0	5/5	5/5	12	0	49
1	4/5	4/5	13	8	18
5	4/5	4/5	13	3	38
5	4/5	0/5	12	0	38
0	4/5	2/5	12	0	0
0	5/5	5/5	12	4	33
0	4/5	3/5	12	3	34
					13
5	5/5	2/5	12	0	22
0	5/5	5/5	10	0	55
0	4/5	3/5	12	4	28
0	4/5	2/3	12	3	15
1	5/5	3/5	12	0	55
0	5/5	5/5	10	0	38
0	4/5	5/5	12	0	54
0	5/5	3/5	10	1	34
0	4/5	5/5	13	12	5
1	4/5	3/5	13	6	23

con centros de implantación/número de animales en el grupo experimental.

POOR  
QUALITY

402343



1                   Un procedimiento preferido de administración de los  
agentes antifertilizantes consiste en inyectar parenteralmen  
te a los mamíferos de sangre caliente una cantidad controla-  
dora de la fertilidad del compuesto por vía intraperitoneal,  
5                   intradérmica, subcutánea o intramuscular. Pueden prepararse  
formulaciones parenterales farmacéuticamente aceptables por  
métodos comúnmente conocidos y asequibles en la técnica.

                  En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

10

\_\_\_\_\_

15

\_\_\_\_\_

20

\_\_\_\_\_

25

\_\_\_\_\_

30

\_\_\_\_\_

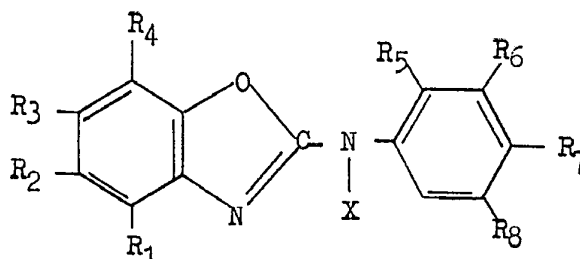
402343

-34-



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos anilinobenzoxazoles de fórmula:



Fórmula I

donde

X es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , carboxi, carboxialquilo  $C_1-C_3$ , aminoalquilo  $C_1-C_3$ , monoalquil  $(C_1-C_3)$  aminoalquilo  $(C_1-C_3)$ , dialquil  $(C_1-C_3)$  aminoalquilo  $(C_1-C_3)$ , alquil  $(C_1-C_3)$  anilinoalquilo  $(C_1-C_3)$  o alcoxi  $(C_1-C_3)$  alquilo  $(C_1-C_3)$ ;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , tomados por separado, son hidrógeno, bromo, cloro, flúor, trifluormetilo, carboxi, carboxialquilo  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  o amino, de tal forma que uno de los radicales  $R_1$  o  $R_4$  debe ser hidrógeno en la misma molécula y solamente dos de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son distintos de hidrógeno;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ , tomados por separado, son hidrógeno, bromo, cloro, fluor, trifluormetilo, carboxi, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , alcoxi  $(C_1-C_3)$  alquilo  $(C_1-C_3)$ , fenilo o nitro, de tal forma que solamente uno de los radicales  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es nitro, solamente uno es fenilo, y solamente dos de los radicales  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son distintos de hidrógeno;

$R_5$  y  $R_6$ ,  $R_6$  y  $R_7$  o  $R_7$  y  $R_8$ , tomados juntos, constituyen los átomos necesarios para formar un anillo arílico fusionado en las posiciones 2,3 o 3,4;

402343

- 35 -

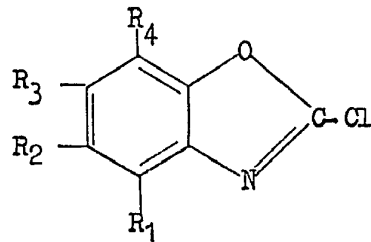


1 con la condición de que cualquiera de los radicales X, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ó R<sub>8</sub> es un sustituyente distinto de hidrógeno y

5 con la condición también de que cuando cualquiera de los radicales X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es alquilo, uno de los radicales X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es un sustituyente distinto de hidrógeno o alquilo;

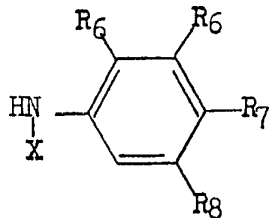
cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un 2-clorobenzoxazol de fórmula

10

Fórmula II

15

con una anilina sustituida de fórmula

Fórmula III

20

donde en dichas fórmulas II y III, R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> y X son los definidos anteriormente, en un disolvente inerte y a temperatura elevada.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es dioxano.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-4-bromo-3-(trifluorometil)anilino/ benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina en tetrahydro furano.

402343

- 36 -



1

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino**7** benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 4-cloro-3-(trifluormetil)anilina en tetrahidro-

5

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-(2-flúor-5-trifluormetil)anilino)-benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 2-flúor-5-(trifluormetil)anilina en tetrahidro-

10

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-4-fluor-3-(trifluormetil)anilino**7** benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 4-fluor-3-(trifluormetil)anilina.

15

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-(3,4-dicloroanilino)benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 2,4-dicloroanilina en tetrahidrofurano.

20

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-(2,4-difluoranilino)benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 2,4-difluoranilina en tetrahidrofurano.

25

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-3-(trifluormetil)anilino**7**benzoxazol caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con m-aminobenzotrifluoruro en tetrahidrofurano.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-4-(trifluormetil)anilino**7**benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con p-aminobenzotrifluoruro en tetrahidrofurano.

30

402343



1

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2- $\sqrt{3}$ ,5-di(trifluormetil)anilino/benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 3,5-di(trifluormetil)anilina en tetrahidrofurano.

5

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2- $\sqrt{2}$ -(trifluormetil)-5-nitroanilino/benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 2-amino-5-nitrobenzotrifluoruro en tetrahidrofurano.

10

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-(3-carbetoxianilino)benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con m-aminobenzoato de etilo en tetrahidrofurano.

15

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-(4-fenilnilino)benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con p-aminodifenilo en tetrahidrofurano.

20

15. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-(1-naftilamino)benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con 1-naftilamina en tetrahidrofurano.

25

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-(N-bencilanilino)benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con N-bencilanilina en dioxano.

30

17. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2- $\sqrt{N}$ -(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilino/benzoxazol, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorobenzoxazol con N-(n-butil)-4-cloro-3-(trifluormetil)anilina en dioxano.

402343

- 38 -



- 2 SEP 1972

1

18. 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 NUEVOS ANILINO BENZO  
XAZOLES.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de mayo de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30