

435.491

3. CIBA

PATENTE DE INVENCION
Case 4-9320/SU 608/4

CO7 D/A61K

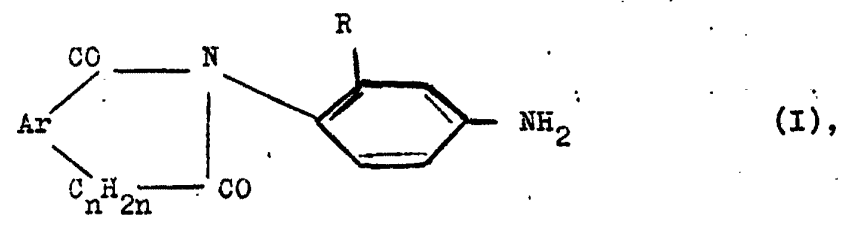
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-(4-AMINOFENIL)-IMIDAS
DE ACIDOS DICARBOXILICOS AROMATICOS.

Solicitante: CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La invención se refiere a la obtención de N-(4-ami-
nofenil)-imidas de ácidos dicarboxílicos aromáticos de fórmu-
la general I



donde Ar significa un resto 1,2-fenileno, que está sustituido por un sustituyente seleccionado de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior-sulfamilo o alquilo inferior-sulfonilo, halógeno, trifluormetilo, carboxi, carboalcoxi inferior, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilo inferior-carbamoilo o mono- o di-alquilo inferior-sulfamoilo, o 2,3- ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituido, o sustituido por alquilo inferior o halógeno, R significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior o alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior, halógeno o trifluormetilo, n significa el número entero 0 a 3, separándose Ar del grupo CO por el resto C_nH_{2n} , por ninguno ó por un átomo de carbono, y las sales de estos compuestos.

El resto 1,2-fenileno Ar está sustituido preferentemente por un sustituyente seleccionado de entre metilo, etilo, n- ó i-propilo ó -butilo; metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi; metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo; flúor, cloro o bromo; trifluormetilo, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o dimetil-carbamoilo, mono- o dietil-carbamoilo, mono- o dimetil-sulfamoilo o mono- o dietil-sulfamoilo. Los restos 2,3- ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) Ar están preferentemente insustituidos o pueden estar sustituidos por un sustituyente, tal como por ejemplo, metilo, etilo, flúor o cloro.

El grupo alquilo inferior R, ó el átomo de halógeno R, es preferentemente metilo, etilo, flúor, cloro o bromo, pero también otro sustituyente correspondiente a los arriba mencionados. El grupo alquilo inferior sustituido R es prefe-

5 rentemente hidroximetilo, α -hidroxietilo, metoximetilo, α -metoxietilo, etoximetilo, α -etoxietilo, metiltiommetilo, α -metiltioetilo, etiltiommetilo, α -etiltioetilo, metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, α -metilsulfiniletilo, α -etilsulfiniletilo, metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, α -metilsulfoniletilo o α -etilsulfoniletilo.

10 La expresión "inferior" define en los restos o compuestos orgánicos mencionados arriba o a continuación aquellos con un máximo de 7, preferentemente 4, especialmente uno ó dos átomos de carbono.

Las sales de aminas de fórmula general I arriba mencionadas son preferentemente aquellas con los ácidos terapéuticamente utilizables mencionados más abajo.

15 Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, en primer lugar efectos anticonvulsivos. Estas propiedades farmacológicas se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, tales como ratones o ratas como objetos de ensayo. Los nuevos compuestos se pueden administrar al animal, que sufre de espasmos y/o convulsiones, por vía enteral o parenteral, por ejemplo, oral o intraperitoneal, por ejemplo, en forma de solución acuosa o en forma de suspensiones conteniendo féculas. La dosis empleada por vía oral o peritoneal se puede encontrar en una zona desde aproximadamente 1 a 800 mg/kg/día, con preferencia aproximadamente 5 a 500 mg/kg/día o, especialmente, en una zona entre aproximadamente 10 y 50 mg/kg/día. Los efectos anticonvulsivos se aprecian, por ejemplo, en la protección de los mamíferos arriba mencionados contra los espasmos provocados eléctrica o químicamente, tal como contra el choque eléctrico mínimo o máximo en ratones o ratas, o

20
25
30

contra los espasmos provocados por la administración de 1,5-pentametilentetrazol, picrotoxina, tiosemicarbazida o estricnina. Según el ensayo mencionado en primer lugar se administran los compuestos de la invención, por ejemplo, como su representante ilustrativo, la N-(4-amino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida, a los animales bien por vía oral o intraperitoneal y una o dos horas más tarde, preferentemente en el estado del máximo efecto, se exponen los animales a un choque eléctrico, por ejemplo, a los ratones se les administra a través de electrodos córneos un choque de corriente eléctrica de 50 miliamperios y 0,2 segundos de duración, de cuyo shock aún se pueden recuperar todos los animales. Aquellos animales que no presentan espasmos tónicos en las extremidades traseras se consideran como protegidos.

En el ulterior método de ensayo, ya mencionado más arriba, se administran los compuestos de la invención a los animales de ensayo por vía oral o intraperitoneal y una hora más tarde se administran, por ejemplo, a las ratas por vía intravenosa 24 mg/kg de 1,5-pentametilentetrazol. Inmediatamente se comprueba en los animales de ensayo la existencia de espasmos clónicos y aquellos animales que no los presentan se consideran como protegidos. Además se observan los efectos evidentes de los compuestos de fórmula I en las ratas después de media, 1, 2 y 20 horas después de distintas dosis orales o intraperitoneales. Se evalúan los valores ED₅₀ para los distintos efectos, por ejemplo, aquéllos sobre el tono muscular o sobre la perturbación de la coordinación de movimientos (ataxia) pudiéndose deducir así la influencia relajante de la musculatura del esqueleto. De acuerdo con los resultados de ensayo obtenidos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear como anticonvulsivos, por ejemplo, para el tra

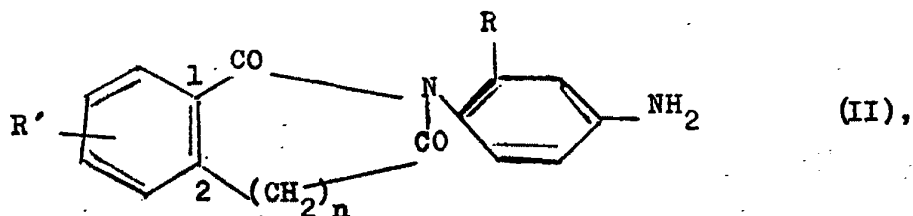
tamiento de la epilepsia y otros estados espásticos. Los nuevos compuestos se pueden emplear asimismo como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

5 Compuestos preferentes son aquéllos de fórmula I donde Ar significa 1,2-fenileno, que está sustituido por sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltío inferior, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, halógeno, trifluórmétilo, carboxi; 10 carboalcoxi inferior, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilo inferior-carbamoilo o mono- o di-alquilo inferior-sulfamoilo, o 2,3- ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituido o sustituido por un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno, R significa alquilo inferior, α -hidroxi-alquilo inferior, α -alcoxi inferior-alquilo inferior, α -alquiltío inferior-alquilo inferior, α -alquilo inferior-sulfinil-alquilo inferior o α -alquilo inferior-sulfonil-alquilo inferior, halógeno o trifluórmétilo, y n representa el número entero 0 ó 1, sus sales de metal alcalino o de adición de ácido 15 terapéuticamente utilizables. 20

Otros compuestos preferentes son aquéllos de fórmula I donde Ar significa 1,2-fenileno, que está sustituido por un sustituyente seleccionado de entre metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltío, etiltío, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, trifluórmétilo, carboxi, carbometoxi, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o dimetil-carbamoilo, mono- o dietil-carbamoilo, mono- o dimetil-sulfamoilo o mono- o dietil-sulfamoilo, o 2,3- ó 25 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituido o sustituido por un grupo metilo o etilo o por un átomo de flúor o 30

5 cloro, R significa metilo, etilo, flúor, cloro, bromo, tri-
fluórmétilo o hidroximetilo, α -hidroxi-etilo, metoximetilo,
 α -metoxi-etilo, etoximetilo, α -etoxi-etilo, metiltiometilo,
 α -metiltio-etilo, etiltio-metilo, α -etiltio-etilo, metilsulfi-
nilmetilo, etilsulfinilmetilo, α -metilsulfinil-etilo, α -etil-
sulfinil-etilo, metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, α -me-
tilsulfonil-etilo o α -etilsulfonil-etilo y n representa el
número entero 0 ó 1, o sus sales de adición de ácido terapéu-
ticamente utilizables.

10 Compuestos preferentes son también aquéllos de fór-
mula general II

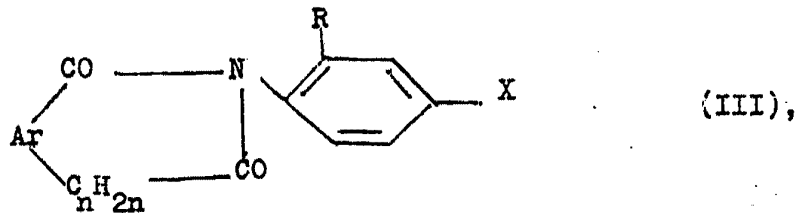


15 donde R significa metilo o etilo, R' significa metilo, metoxi,
metiltío, metilsulfinilo o metilsulfonilo, flúor, cloro, bro-
mo, trifluórmétilo, carboxi, ciano, carbamoilo o dimetilcarba-
moilo, donde R' se encuentra preferentemente en la posición
4 ó 5 y n significa el número entero 0 ó 1, o sus sales de
adición de ácido terapéuticamente utilizables.

20 Son de destacar especialmente aquellos compuestos
de fórmula general II donde R significa metilo, R' significa
metilo, flúor, cloro, bromo o trifluórmétilo, donde R' se en-
cuentra preferentemente en la posición 4 y n representa 0, o
sus sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden
obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, reduciendo

do los compuestos de fórmula general III



donde X significa un grupo nitro, azido o azo y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto de la invención.

5 Un grupo azo X se deriva preferentemente de un resto aromático, por ejemplo, de fenilo o de un resto H-Ar. Grupos X preferentes son: NO₂, N₃ y C₆H₅-N₂. Estos se transforman en el grupo amino mediante métodos de reducción usuales, por ejemplo, empleando hidrógeno catalíticamente activado o nascente, por ejemplo, hidrógeno en presencia de catalizadores de platino, paladio o níquel, por ejemplo, níquel Raney, o con hidrógeno, que se ha obtenido por la acción de metales no nobles, por ejemplo, cinc o hierro, sobre ácidos, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o con agentes de reducción, preferentemente las sales de los elementos del grupo 4º a 6º del sistema periódico que se encuentran en estado de oxidación bajo, por ejemplo, haluros de titanio-(III), de estaño-(II) o de cromo-(III), polisulfuros amónicos o hidrosulfitos de metal alcalino.

20 Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de la presente invención consiste en hidrolizar un compuesto de fórmula general III, donde X significa un grupo isocianato o acilamino, y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto de la invención.

Un grupo acilamino se deriva preferentemente de un ácido alcano inferior o ácido aralcano o de un semiéster de ácido carbónico que como resto aromático contiene fenilo o H-Ar-. Restos X preferentes son NCO , $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}\text{-CONH}$, $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}\text{-OCONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CONH}$ ó $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}$, donde m significa un número entero de 1 a 7. Estos grupos aminoacilados se transforman en el grupo amino por hidrólisis ácida o básica. El grupo isocianato (que por ejemplo se ha formado en el transcurso de la reacción de Schmidt) se hidroliza preferentemente con ácidos inorgánicos fuertes, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, mientras los demás grupos acilamino se transforman en el grupo amino preferentemente empleando bases acuosas, por ejemplo, hidróxidos o carbonatos de metal alcalino acuosos, o hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como hidróxido sódico, carbonato potásico o hidróxido trimetilbencil-amónico. Estas hidrólisis se deben realizar esmeradamente para evitar la apertura hidrolítica de la parte imida del producto.

Los compuestos obtenibles según la presente invención se pueden transformar entre sí en forma en sí conocida. Así, los compuestos de hidroxialquilo inferior obtenidos, preferentemente sus sales de adición de ácido, se pueden etarizar mediante tratamiento con ésteres reactivos de alcoholes inferiores, cuyos ésteres se derivan de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácido halogenado o ácido sulfúrico, o de ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, por ejemplo, ácido ptoluenosulfónico, a los correspondientes compuestos de fórmula I donde R significa alcoxi inferior-alquilo inferior. Además, los productos de alquiltio inferior obtenidos se pueden oxidar con agentes de S-oxidación, tales como agua oxigenada o perácidos o sus sales, preferentemente bajo empleo de perio-

datos de metal alcalino o ácido perbenzoico, a los correspondientes compuestos de alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo. Los compuestos de carbamoilo o de sulfamoilo obtenidos se pueden transformar, bien bajo condiciones fuertemente alcalinas, por tratamiento con los ésteres de alcoholes inferiores arriba mencionados, en los correspondientes derivados N-alquilados, o los productos de carbamoilo con agentes deshidratizantes, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo, en los cianuros. Además, los cianuros obtenidos se pueden transformar por hidrólisis con los ácidos fuertes arriba mencionados en los compuestos de carbamoilo.

Un compuesto obtenido, que contenga un grupo carboxi, se puede transformar en una sal metálica, por ejemplo, sal de metal alcalino, tal como sal sódica, o por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, tal como un ácido terapéuticamente utilizable, o con correspondientes intercambiadores de aniones, en las correspondientes sales de adición de ácido y aislar éstas. Una sal de adición de ácido se puede transformar en el compuesto libre mediante tratamiento con una base, por ejemplo, con un hidróxido de metal, amoníaco o con un intercambiador de iones hidroxilo. Los ácidos terapéuticamente utilizables son, por ejemplo, los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido perclórico, o los ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, pantoico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensul-

nosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, bencenosulfónico, halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico, o ciclohexilsulfamínico, así como el ácido ascórbico.

5 Estas u otras sales de los nuevos compuestos, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de los compuestos libres obtenidos, transformando la base libre en sales, separando éstas y liberando de las sales de nuevo las bases libres.

10 Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación, bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

15 Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos en forma análoga, por ejemplo, por separación de sus sales diastereómeras tal como por cristalización fraccionada de los d- o l-tatratos.

20 Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en sí conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquéllos que son inertes con respecto a los reactantes y que los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación o neutralización y/o en atmósferas inertes, a presión normal o más elevada, bajo refrigeración, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas.

25 La invención se refiere también a aquellas formas de realización del procedimiento según las cuales se parte de
30

un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de reacción se emplean, en caso dado, en forma de sus sales o de derivados reactivos. Como ya se ha mencionado más arriba los isocianatos se pueden formar de las correspondientes azidas ácidas y los compuestos de acilamino se pueden obtener en la obtención de los productos de partida cíclicos de sus etapas previas acíclicas.

En el procedimiento de la presente invención se emplean ventajosamente aquéllos productos de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente como especialmente valiosos, especialmente aquéllos de fórmula II.

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según los métodos descritos para sus análogos conocidos o como ilustrado en los ejemplos.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para administración enteral, por ejemplo, oral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo,

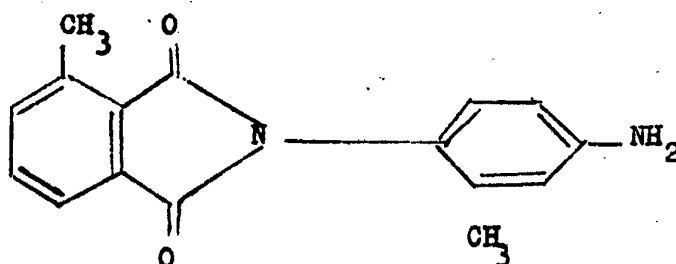
silicato de magnesio-aluminio, féculas, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio, y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes disgregadores, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazónantes y edulcorantes. Preparados inyectables son, preferentemente, soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios, en primer lugar, emulsiones o suspensiones de grasa. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación o grageamiento convencionales y contienen desde un 0,1 % hasta un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de la sustancia activa.

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. La evaporación de los líquidos se efectúa bajo presión más reducida.

Ejemplo 1

Una mezcla de 3,94 g de N-(4-nitro-o-tolil)-3-metil-ftalimida, 200 cc de éster acético y 2,2 g de níquel Raney (lavado previamente con agua y éster acético) se hidrogena a temperatura ambiente, bajo una presión de 3,1 atmósferas, hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla se separa entonces por filtración, se evapora, el residuo se tri

tura con cloroformo y se filtra de nuevo. El filtrado se evapora y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtiene el N-(4-amino-o-tolil)-3-metil-ftalimida de fórmula



5 que funde a 209-211°C.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 16,2 g de anhídrido de ácido 3-metil-ftálico, 15,2 g de 4-nitro-o-toluidina y 400 cc de xileno se hierve durante 2 días bajo reflujo y se evapora. El residuo se recoge en 10 400 cc de anhídrido de ácido acético y la mezcla se hierve durante 18 horas bajo reflujo. Después se evapora y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-3-metil-ftalimida, que funde a 195-199°.

Ejemplo 2

15 Una mezcla de 4,28 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-metil-ftalimida, 200 cc de etanol acuoso al 95 % y 0,21 g de catalizador de paladio al 5 % sobre carbón se hidrogena a 3,1 atmósferas y 45° hasta terminar la recepción de hidrógeno. La suspensión obtenida se diluye, para disolver el material orgánico, con una cantidad mínima de dimetilformamida, 20 se filtra y se evapora. El residuo se recoge en cloroformo, la mezcla se filtra, se evapora y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-metil-ftalimida, que funde a 144-147°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 5 g de anhídrido de ácido 4-metil-ftálico, 4,7 g de 4-nitro-o-toluidina y 100 cc de xileno se hierve durante 2 1/2 días bajo reflujo empleando un separador de agua. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recrystaliza en etanol. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-metil-ftalimida que funde a 184-186°.

Ejemplo 3

Una mezcla de 1,65 g de N-(4-nitro-o-tolil)-3-cloro-ftalimida, 200 cc de éster acético y 0,92 g de níquel Raney, previamente lavado, se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 3,1 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se recrystaliza en metanol. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-3-cloro-ftalimida, que funde a 209-211°.

El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 3 g de anhídrido de ácido 3-cloro-ftálico, 2,5 g de 4-nitro-o-toluidina y 200 cc de xileno se hierve bajo reflujo durante 2 días empleando un separador de agua y después se evapora. El residuo se recoge en cloroformo, la mezcla se filtra, el filtrado se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo la columna con una mezcla de cloroformo-éster acético (9:1). Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-3-cloro-ftalimida que funde a 229-232°.

Ejemplo 4

Una mezcla de 12,4 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-cloro-ftalimida, 1000 cc de éster acético y 10 cc de una suspensión de 6,9 g de níquel Raney en 10 cc de etanol se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente y bajo una presión de 2,8 atmósferas. La mezcla de reacción se filtra, se concen

tra aproximadamente a la mitad de su volúmen y el precipitado obtenido se separa. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida que funde a 201-203°.

5 El correspondiente compuesto de 4-bromo funde a 208-211°.

10 El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 36 g de anhídrido de ácido 4-cloro-ftálico y 250 cc de anhídrido de ácido acético se hierve durante 2 horas bajo reflujo y se evapora. El anhídrido de ácido 4-cloro-ftálico obtenido como residuo se seca en alto vacío. Una mezcla de 15 27,8 g de este compuesto en 480 cc de tolueno y 23,1 g de 4-nitro-o-toluidina se hierve durante un día bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría, el precipitado se separa por filtración, se lava con benceno y se seca a 80°/0,1 mm Hg. Se obtiene la amida correspondiente que funde a 185-188°.

20 Una mezcla de 35 g de esta amida y 250 cc de anhídrido de ácido acético se hierve durante 2 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se seca, se recoge en una cantidad mínima de éster acético caliente, la solución se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado se enfría y el precipitado obtenido se separa. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-cloro-ftalimida que funde a 221-222°.

Ejemplo 5

25 Una mezcla de 2,3 g de N-(4-nitro-2-cloro-fenil)-4-cloro-ftalimida, 220 cc de éster acético y 1 g de níquel Raney se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 3,1 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtiene la N-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-cloro-ftalimida que funde a 198-201°.

30

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 3 g de anhídrido de ácido 4-cloro-ftálico, 2,8 g de 4-nitro-2-cloro-anilina y 30 cc de ácido acético se hierve durante 24 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría, el precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con dietiléter. Se obtiene la N-(4-nitro-2-cloro-fenil)-4-cloro-ftalimida que funde a 209-212°.

Ejemplo 6

Una mezcla de 10 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-flúor-ftalimida, 500 cc de éster acético y 5 g de níquel Raney se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 3,1 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-flúor-ftalimida que funde a 180-182°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 6,8 g de anhídrido de ácido 4-flúor-ftálico, 6,2 g de 4-nitro-o-toluidina y 160 cc de xileno se hierve, empleando un separador de agua, durante 4 días bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en 150 cc de anhídrido de ácido acético y la solución se hierve durante 5 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recristaliza en n-propanol. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-flúor-ftalimida que funde a 166-168,5°.

Ejemplo 7

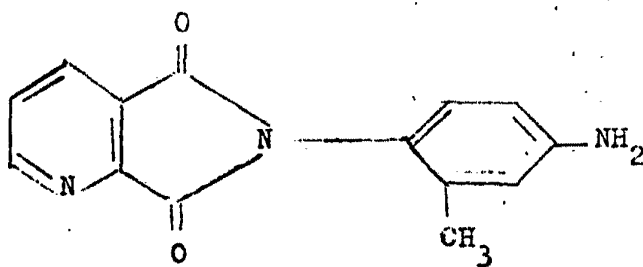
Una mezcla de 3,55 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-tri-flúormetil-ftalimida, 200 cc de etanol acuoso al 95 % y 0,18 g de catalizador de paladio al 5 % sobre carbón se hidrogena a 45° y una presión de 3,1 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se evapo-

ra y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-trifluórometil-ftalimida que funde a 161-163°.

5 El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 13 g de anhídrido de ácido 4-trifluórometil-ftálico, 3,16 g de 4-nitro-o-toluidina y 100 cc de xileno se hierve, empleando un separador de agua, durante 2 1/2 días bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-tri
10 flúormetil-ftalimida que funde a 156-158°.

Ejemplo 8

Una mezcla de 2,83 g de imida de ácido N-(4-nitro-o-tolil)-piridin-2,3-dicarboxílico, 200 cc de éster acético y 1,6 g de níquel Raney previamente lavado se hidrogena a una
15 presión de 3,1 atmósferas y temperatura ambiente hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se recoge en cloroformo. La solución se trata con carbón activo, se filtra, se evapora y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtiene la imida del
20 ácido N-(4-amino-o-tolil)-piridin-2,3-dicarboxílico de fórmula



que funde a 180-182°.

25 El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 10 g de anhídrido de ácido piridin-2,3-dicarboxíli-

co, 10,3 g de 4-nitro-o-toluidina y 250 cc se hierve durante 2 días bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en 250 cc de anhídrido de ácido acético y la mezcla se hierve durante 5 horas bajo reflujo. Se evapora, el residuo se tritura con etanol caliente y el material insoluble se recristaliza en éster acético. Se obtiene la imida del ácido N-(4-nitro-o-tolil)-piridin-2,3-dicarboxílico que funde a 223-225°.

Ejemplo 9

Una mezcla de 6 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-metiltio-ftalimida, 3 g de níquel Raney y 200 cc de éster acético se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 3,1 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se diluye entonces con dimetilformamida para disolver las sustancias orgánicas, se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se recristaliza en cloroformo-dietiléter. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-metiltio-ftalimida que funde a 173-177°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 8,5 g metilsulfuro potásico, 21,2 g de dietil-4-cloro-ftalato y 100 cc de dimetilformamida se agita durante una semana a 100-120°.

Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción con dietiléter, el precipitado se separa por filtración, el filtrado se lava con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico y agua, se seca y evapora. Se obtiene el dietil-4-metiltio-ftalato. Una mezcla de este último compuesto y 100 cc de una solución acuoso-etanólica al 30 % de hidróxido sódico se hierve durante 2 1/2 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se

extrae intensamente con dietiléter. El extracto se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se recristaliza en metanol acuoso al 30 %. Se obtiene el ácido 4-metiltio-ftálico que funde a 178-181°. Una mezcla de 13 g de este ácido y 130 cc de anhídrido de ácido acético se hierve durante 3 horas bajo reflujo y se evapora. Se obtiene el anhídrido de ácido 4-metiltio-ftálico que funde a 157-160°. Una mezcla de 10,3 g de esta sustancia, 7,8 g de 4-nitro-o-toluidina y 100 cc de ácido acético se hierve durante 24 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se recristaliza en etanol-éster acético. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-metiltio-ftalimida que funde a 155-157°.

Ejemplo 10

Una solución de 2,8 g de N-(4-amino-o-tolil)-4-metiltio-ftalimida en 70 cc de dioxano y 70 cc de metanol se mezcla bajo agitación, gota a gota, con una solución de 2,94 g de periodato de sodio en una cantidad mínima de agua y la agitación se continúa durante una semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con éster acético, el precipitado obtenido se separa por filtración, el filtrado se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se tritura con ácido clorhídrico 2-n, se filtra y se seca. Se obtiene el hidrocloreuro de N-(4-amino-o-tolil)-4-metilsulfinil-ftalimida que funde a 185-195° (bajo descomposición).

Ejemplo 11

Una mezcla de 2,5 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-metilsulfonyl-ftalimida, 0,1 g de catalizador de paladio sobre carbón, 80 cc de dimetilformamida y 200 cc de éster acético se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 2,8 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de

reacción se filtra, el filtrado se extrae con ácido clorhídrico, el extracto se agita con éster acético, se pone básico con carbonato sódico y se vuelve a extraer con éster acético. La solución orgánica se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se tritura con éster acético-dietiléter. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-metilsulfonil-ftalimida que funde a 214-220°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una suspensión de 3,8 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-metiltio-ftalimida en 40 cc de ácido acético glacial se mezcla bajo agitación, gota a gota, a 80° con 8 cc de agua oxigenada al 30 %. Después de 4 horas se diluye la mezcla con agua, el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-metilsulfonil-ftalimida que funde a 239-245°.

Ejemplo 12

Una mezcla de 6,5 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-dimetilcarbamoil-ftalimida, 3 g de níquel Raney y 270 cc de éster acético se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 3,1 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora, el residuo se lava con etanol caliente y se seca. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-dimetilcarbamoil-ftalimida que funde a 214-217°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 17,6 g de cloruro de anhídrido de ácido trimelítico en 120 cc de benceno se mezcla con una solución de 7,9 g de dimetilamina en 4,8 g de piridina y 40 cc de benceno y la mezcla se agita durante la noche. Después se filtra y se evapora, con lo que se obtiene la correspondiente dimetilamida.

Una mezcla de 14 g de este compuesto mencionado en ultimo lugar, 9,6 g de 4-nitro-o-toluidina y 200 cc de xileno se hierve durante 2 días bajo reflujo y se evapora. El residuo se recoge en 200 cc de anhídrido de ácido acético, la mezcla se hierve durante 3 horas bajo reflujo y se vuelve a evaporar. El residuo se recrystaliza en metanol-dietiléter. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-dimetilcarbamoil-ftalimida que funde a 184-188°.

Ejemplo 13

Una mezcla de 3 g de N-(4-nitro-2-metiltiometil-fenil)-4-cloro-ftalimida, 1,5 g de níquel Raney y 250 cc de éster acético se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se recrystaliza en benceno. Se obtiene la N-(4-amino-2-metiltiometil-fenil)-4-cloro-ftalimida que funde a 134-137°.

En forma análoga se obtiene también la N-(4-amino-2-metilsulfonil-metil-fenil)-4-cloro-ftalimida, p.f. 253-257° (acetónitrilo) y la N-(4-amino-2-hidroximetil-fenil)-4-cloro-ftalimida, p.f. 228-230° (éster acético-dietiléter).

Los productos de partida se obtienen como sigue: Una solución de 23,4 g de hipoclorito t-butílico en 20 cc de cloruro metilénico se agregan a una solución de 30 g de 4-nitro-anilina y 27 g de dimetil-tioéter en 650 cc de acetónitrilo y 200 cc de cloruro metilénico bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno a -40°. Después de 4 horas se eleva la temperatura a -20° y ésta se mantiene durante 3 horas. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 30 g de metilato sódico en 100 cc de metanol, se hierve durante 15 horas bajo reflujo, se enfría, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en

dietiléter y, para separar la 4-nitro-anilina que se ha mantenido invariada, en forma de su bencenosulfonato, se filtra a través de una columna de gel de sílice (el bencenosulfonato se obtiene por adición de 17,4 g de ácido bencenosulfónico).
5 El filtrado se evapora y el residuo se recrystaliza en etanol. Se obtiene la 4-nitro-2-metiltiometil-anilina que funde a 72-77°.

Una mezcla de 9,3 g de 4-nitro-2-metiltiometil-anilina, 8,6 g de anhídrido de ácido 4-cloro-ftálico y 200 cc de ácido acético se hierve durante 18 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se clarifica en dietiléter con carbón activo, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora. Se obtiene la N-(4-nitro-2-metiltio-metil-fenil)-4-cloro-ftalimida que funde a 112-115°.
10

Una solución de 1,8 g de N-(4-nitro-2-metiltiometil-fenil)-4-cloro-ftalimida en 10 cc de ácido acético se mezcla gota a gota, bajo agitación, a 70-80° con 3 cc de agua oxigenada al 30 %. Después de 3 horas se enfría la mezcla de reacción; se diluye con agua, se filtra y se seca. Se obtiene la N-(4-nitro-2-metilsulfonilmetil-fenil)-4-cloro-ftalimida, que no funde por debajo de 250°.
15
20

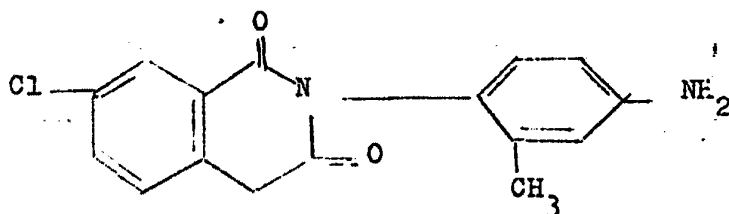
Una mezcla de 1,5 g de N-(4-nitro-2-metiltiometil-fenil)-4-cloro-ftalimida y 50 cc de yoduro metílico se hierve bajo reflujo durante 6 días, bajo exclusión de luz y se evapora. El residuo se recoge en benceno caliente, la mezcla se filtra y se evapora. Se obtiene la N-(4-nitro-2-yodometil-fenil)-4-cloro-ftalimida que funde a 183-187°.
25

Una mezcla de 1 g de N-(4-nitro-2-yodometil-fenil)-4-cloro-ftalimida, 12,4 g de carbonato de plata recién preparado, 58 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de agua se hierve ba
30

jo exclusión de luz durante 2 días al refrijo, se filtra y se
evapora. El residuo se recoge en éster acético, la solución
se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se cromatogra-
fía sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla de clorofo-
mo-éster acético (9:1). Se obtiene la N-(4-nitro-2-hidroxi-
metil-fenil)-4-cloro-ftalimida

Ejemplo 14

Una mezcla de 1,7 g de N-(4-nitro-o-tolil)-5-clo-
ro-homoftalimida, 0,8 g de níquel Raney y 250 cc de éster acé-
tico se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de
2,4 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La
mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora y se re-
cristaliza en acetonitrilo. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-
5-cloro-homoftalimida de fórmula



que funde bajo descomposición a 250-252°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una
mezcla de 6,2 g de ácido 5-cloro-homoftálico y 70 cc de anhí-
drido de ácido acético se hierve durante media hora bajo re-
flujo y se evapora. El residuo se lava entonces con clorofo-
mo, después con tetraclorocarbono y se seca. Se obtiene el
anhídrido del ácido 5-cloro-homoftálico que funde a 170-173°.

Una mezcla de 3,6 g de anhídrido de ácido 5-cloro-
homoftálico, 2,7 g de 4-nitro-o-toluidina y 80 cc de tolueno
se hierve durante 4 días bajo reflujo, se enfría y se filtra.

Se obtiene el ácido 2-(4-nitro-o-tolilcarbamoil)-4-cloro-fenil acético que funde a 238-240°.

Una suspensión de 5,2 g de ácido 2-(4-nitro-o-tolil carbamoil)-4-cloro-fenil-acético en 200 cc de cloroformo se mezcla a 0° con un exceso de diazometano estérico y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El exceso en diazometano se retira soplando nitrógeno a través y la mezcla se filtra. Se obtiene el correspondiente éster de metilo que funde a 189-192°. Una solución de 3,6 g de este éster en 60 cc de metanol se mezcla con una solución de 1,1 g de t-butolato potásico en 70 cc de metanol bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 24 horas se evapora la mezcla de reacción, el residuo se trata con agua y se acidifica con ácido clorhídrico normal. El precipitado obtenido se separa y se recrystaliza en éster acético-dietiléter. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-5-cloro-homoftalimida que funde a 193-203°.

Ejemplo 15

Una mezcla de 1,55 g de imida de ácido N-(4-nitro-o-tolil)-tiofen-2,3-dicarboxílico, 0,7 g de níquel Raney y 180 cc de éster acético se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 2,7 atmósferas hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se recrystaliza en éster acético-dietiléter. Se obtiene la imida del ácido N-(4-amino-o-tolil)-tiofen-2,3-dicarboxílico que funde a 237-240°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 47,5 g de ácido 3-ciano-tiofen-2-carboxílico, 700 cc de ácido acético glacial y 700 cc de ácido clorhídrico concentrado se hierve durante 3 horas bajo reflujo, se concentra y filtra. El residuo se disuelve en hidróxido amónico

acuoso, la mezcla se filtra, el filtrado se vuelve a acidificar con ácido clorhídrico y se separa el ácido tiofen-2,3-dicarboxílico obtenido. Este funde entre un amplio margen de 235-273° (señales de descomposición).

5 Una mezcla de 17,2 g de ácido tiofen-2,3-dicarboxílico y 125 cc de anhídrido de ácido acético se hierve durante 2 1/2 horas bajo reflujo, se evapora y el residuo se seca por destilación azeotrópica con tolueno. Se obtiene el anhídrido de ácido tiofen-2,3-dicarboxílico. Una mezcla de 16 g de este
10 anhídrido, 15,2 g de 4-nitro-o-toluidina y 125 cc de ácido acético glacial se hierve durante media hora bajo reflujo, se filtra y el residuo se lava con etanol y dietiléter. Se obtiene el correspondiente amida de ácido que funde a 245-248°.

15 Una mezcla de 1,85 g de este compuesto y 30 cc anhídrido de ácido acético se hierve durante 5 1/2 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se lava con etanol y dietiléter, se seca y se recristaliza en éster acético. Se obtiene la imida del ácido N-(4-nitro-o-tolil)-tiofen-2,3-dicarboxílico que funde a 192-194°.

20 Ejemplo 16

 Una mezcla de 2,5 g de imida de ácido N-(4-nitro-o-tolil)-piridin-3,4-dicarboxílico, 1,2 g de níquel Raney y 575 cc de éster acético se hidrogena a temperatura ambiente y una presión de 3,4 atmósferas hasta terminar la recepción de
25 hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se lixivia con benceno caliente. El filtrado se evapora, el residuo se cromatografía en gel de sílice y se eluye con éster acético. Se obtiene la imida del ácido N-(4-amino-o-tolil)-piridin-3,4-dicarboxílico olefinosa cuyo espectro de
30 masas indica el ión molecular esperado de 253.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 12 g de ácido piridin-3,4-dicarboxílico y 60 cc de anhídrido de ácido acético se hierve durante 3 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se hierve con 10,9 g de 4-nitro-o-toluidina y 350 cc de xileno durante 48 horas bajo reflujo, la mezcla se enfría y se filtra. El residuo se recoge en 400 cc de anhídrido de ácido acético, la solución se hierve durante 6 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se recristaliza en éster acético después de tratar con carbón descoloreador. Se obtiene la imida del ácido N-(4-nitro-o-tolil)-piridin-3,4-dicarboxílico que funde a 187-189°.

Ejemplo 17

Una solución de 416 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-cloro-ftalimida en 28.000 cc de éster acético caliente se enfría ligeramente, en una atmósfera de nitrógeno se agrega a 250 cc (ó 460 g) de una suspensión de níquel Raney y se enjuaga anteriormente con 12.000 cc de éster acético (el níquel Raney se lava previamente cuatro veces con etanol anhidro y una vez con éster acético). La mezcla se hidrogena a 3,4 atmósferas y 30° durante unas 8 horas. Terminada la recepción de hidrógeno se continúa la hidrogenación durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se lava con 15.000 cc de éster acético y el filtrado se concentra a aproximadamente 14.000 cc. Se enfría, se filtra y el filtrado se evapora a unos 1.500 cc. Se obtienen dos conexiones de cristal de N-(4-amino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida que funde a 205-207°. El producto es idéntico al del ejemplo 4 (pero algo más puro).

El producto de partida se prepara como sigue: Una mezcla de 9 g de 4-cloro-o-xileno y de la solución de 60,7 g de permanganato potásico en 280 cc de agua se hierve bajo re-

flujo hasta que la solución esté descoloreada (unas 7 horas). Se separan por destilación tres cuartos del agua y la suspensión caliente se filtra. El residuo se lava varias veces con agua caliente. El filtrado claro e incoloro (pH aproximadamente 12) se concentra a unos 50 cc y se acidifica con 33 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fría se extrae tres veces con éster acético, la capa orgánica se seca y se evapora. Se obtiene el ácido 4-cloro-ftálico.

Una solución de 7,76 g de ácido 4-cloro-ftálico en 75 cc de anhídrido de ácido acético se hierve durante 2 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se sublima a $88^{\circ}/0,35$ mmHg y se recristaliza en dietiléter. Se obtiene el anhídrido del ácido 4-cloro-ftálico que funde a $93-94^{\circ}$.

Una solución de 276 g de anhídrido de ácido 4-cloro-ftálico en 4.200 cc de ácido acético glacial se mezcla, bajo agitación, con 230 g de 4-nitro-o-toluidina y durante 45 minutos se calienta hasta la disolución de este último. La mezcla de reacción se hierve entonces durante 4 horas bajo reflujo, se enfría, se filtra y el residuo se lava con dietiléter. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-cloro-ftalimida que funde a $227-229^{\circ}$.

Ejemplo 18

Una solución de 1 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-metoxi-ftalimida en 70 cc de éster acético se hidrogena sobre 0,35 g de óxido de platino a temperatura ambiente y 2,5 atmósferas durante 2 horas. La mezcla se filtra, el filtrado se concentra y el precipitado obtenido se separa. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-metoxi-ftalimida que funde a $158-161^{\circ}$.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 2 g de anhídrido de ácido 4-metoxi-ftálico, 1,7 g

de 4-nitro-o-toluidina y 20 cc de ácido acético se hierve durante 4 horas bajo reflujo, se enfría en un baño de hielo y se filtra. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-metoxi-ftalimida que funde a 170-171°.

5 Ejemplo 19

Una solución de 4 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-carboxi-ftalimida en 200 cc de éster acético se hidrogena sobre 1 g de óxido de platino a unos 40° y una presión de 2,5 atmósferas durante 50 minutos. La suspensión obtenida se evapora, el residuo se recoge en 50 cc de dimetilformamida, la mezcla se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se tritura con 100 cc de etanol. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-carboxi-ftalimida que funde a 280°.

En forma análoga se obtiene también la N-(4-amino-o-tolil)-4-carbometoxi-ftalimida que, después de recristalizar en éster acético-dietiléter funde a 161-162°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 21,1 g de anhídrido de ácido trimelítico, 16,7 g de 4-nitro-o-toluidina y 250 cc de ácido acético se hierven durante 22 horas bajo reflujo, se enfría en un baño de hielo y se filtra. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-carboxi-ftalimida que funde a 262-263°.

Una suspensión de 4 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-carboxi-ftalimida en 100 cc de cloruro metilénico se mezcla bajo agitación a 0° con diazometano etérico en exceso. Se forma una solución a través de la cual se conduce después de 10 minutos una corriente de nitrógeno. La solución se evapora y el residuo se recristaliza en dietiléter-hexano. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-carbometoxi-ftalimida que funde a 185-187°.

Ejemplo 20

Una mezcla de 1,5 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-carbamoil-ftalimida, 200 cc de éster acético y 0,3 g de óxido de platino se hidrogena a unos 40° y bajo una presión de 2,5 atmósferas durante 50 minutos. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra y el precipitado se separa. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-carbamoil-ftalimida, que funde a 240-242°.

En forma análoga se obtiene también la N-(4-amino-o-tolil)-4-ciano-ftalimida por hidrogenación sobre níquel Raney a temperatura ambiente. El compuesto muestra en el espectro infrarrojo bandas en 3350, 2240, 1785 y 1725 cm (en Nöryl).

Los productos de partida se obtienen como sigue: Una mezcla de 10 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-carboxi-ftalimida y 50 cc de cloruro tionílico se hierve durante 1 hora bajo reflujo, se evapora y el residuo se recristaliza en dietiléter. Se obtiene el correspondiente cloruro de ácido que funde a 177-179°.

A una solución de 2,7 g del compuesto mencionado en último lugar en 50 cc de tetrahidrofurano se agregan gota a gota, bajo agitación, a temperatura ambiente, 50 cc de amoníaco saturado en tetrahidrofurano. La mezcla se evapora después de 30 minutos, el residuo se suspende en 300 cc de cloruro metilénico, se filtra, el filtrado se concentra a unos 20 cc y el precipitado se separa. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-carbamoil-ftalimida, que funde a 229-230°.

Una mezcla de 2 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-carbamoil-ftalimida y 50 cc de oxícloruro de fósforo se hierve durante 2 horas bajo reflujo, se evapora, el residuo se suspen-

de en 20 cc de dietiléter y se filtra. Se obtiene la N-(4-nitro-o-tolil)-4-ciano-ftalimida que funde a 239-240°.

Ejemplo 21

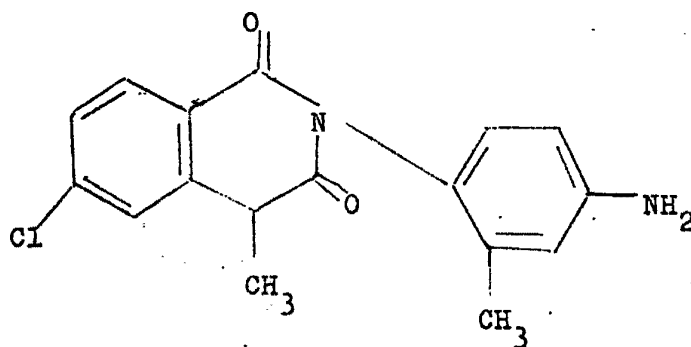
5 Una mezcla de 0,3 g de N-(4-amino-o-tolil)-4-carbamoil-ftalimida, 2 cc de dioxano y 5 cc de oxicloriguro de fósforo se hierve durante 1 hora bajo reflujo y se evapora. El residuo se recoge en cloriguro metilénico, la solución se lava con solución acuosa fría de carbonato sódico, se seca y se evapora. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-ciano-ftalimida que es idéntica a la del ejemplo 20.

10

Ejemplo 22

15 Una solución de 0,5 g de N-(4-nitro-o-tolil)-4-cloro- α -metil-homoftalimida en 120 cc de éster acético se hidrogena sobre 2 g de níquel Raney (lavado con agua y etanol) a temperatura ambiente y una presión de 2,5 atmósferas durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-cloro- α -metil-homoftalimida de fórmula

15



20

que en el espectro infrarrojo muestra bandas en 1665 y 1710 cm^{-1} y en el espectro de masas muestra el ión de 314/316.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 9,6 cc de diisopropilamina en 200 cc de tetrahi-

drofurano se enfría en hielo y bajo agitación se mezcla primero lentamente con 42 cc de butillitio 1,6-molar en hexano y después con una solución de 5,1 g de ácido 4-cloro-2-metil-
5 se agita durante 15 minutos a 0°, después se enfría a -70° y se mezcla lentamente con 7,5 cc de yoduro metílico. Se deja subir la temperatura de la mezcla a 0°, se agrega bruscamente agua, la capa acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La solución se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca y se evapora. Se obtiene el ácido
10 4-cloro-2-etil-benzóico.

Una solución enfriada con hielo de 8,3 cc de diisopropilamina en 150 cc de tetrahydrofurano se mezcla primero lentamente con 36 cc de butillitio 1,6-molar en hexano y después con una solución de 4,6 g de ácido 4-cloro-2-etil-benzóico en 70 cc de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0°, después se enfría a -40° y en una sola vez se mezcla con 4,1 cc de t-butilisocianato. Se deja subir la temperatura de la mezcla a temperatura ambiente, a
15 la mezcla se agrega bruscamente agua, la capa acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La solución se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca y se evapora. El residuo se tritura con dietiléter. Se obtiene la N-t-butil-d-(2-carboxi-5-cloro-fenil)-propionamida, que
20 funde a 175-178°.

Una solución de 2,1 g del compuesto mencionado en ultimo lugar en 40 cc de dioxano y 40 cc de ácido clorhídrico 5-n se hierve durante 16 horas bajo reflujo, se evapora y el residuo se recristaliza en éster acético. Se obtiene el correspondiente ácido dicarboxílico libre que funde a 151-153°.
30

Una mezcla de 0,9 g del ácido mencionado en último lugar, 4 cc de cloruro acético y 25 cc de dioxano se agita durante 20 minutos a 65° y se evapora. El residuo se recoge en 60 cc de tolueno y se mezcla con 0,61 g de 4-nitro-*o*-toluidina. La mezcla se hierve durante 15 horas bajo reflujo empleando un separador de agua y se evapora. Se obtiene la N-(4-nitro-*o*-tolil)- α -(2-carboxi-5-cloro-fenil)-propionamida.

Una suspensión enfriada con hielo de 1,5 g del compuesto mencionado en último lugar en 100 cc de dietiléter se trata con diazometano etérico en exceso hasta terminar el desarrollo de nitrógeno. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recoge en 50 cc de metanol y se mezcla con 0,45 g de *t*-butilato de potasio en 10 cc de metanol. La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, se evapora y el residuo se recoge en éster acético. La solución se lava con una solución acuosa de fosfato monosódico, se seca y se evapora. Se obtiene la N-(4-nitro-*o*-tolil)-4-cloro- α -metil-homoftalimida.

Ejemplo 23

Obtención de 10.000 tabletas cada una con un contenido de 100 mg de sustancia activa:

Componentes:

N-(4-amino- <i>o</i> -tolil)-4-cloro-ftalimida	1000 g
Lactosa	2535 g
Fécula de maíz	125 g
Polietilenglicol 6000	150 g
Polvo de talco	150 g
Estearato de magnesio	40 g
Agua purificada	q.s.

Procedimiento

5 Todos los componentes pulverulentos se tamizan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de mallas. Después se mezcla la sustancia activa con lactosa, talco, estearato de magnesio y con la mitad de la fécula mediante un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 55 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 260 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y se granula, en caso dado bajo adición de una cantidad ulterior de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°, se impulsa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas de 10,3 mm de diámetro que contienen ranura de rotura.

10 En forma análoga se preparan también tabletas con los demás compuestos de los ejemplos anteriores.

Ejemplo 24

20 Una mezcla de 0,5 g N-(4-isocianato-o-tolil)-4-cloro-ftalimida, 25 cc p-dioxano y 10 cc de ácido clorhídrico l-n se hierve durante 30 minutos bajo reflujo y se evapora. El residuo se recoge en cloruro metilénico, la solución se lava con solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, se seca y se evapora.

25 El residuo se recristaliza en éster acético. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida, que funde a 202-204°.

30 El producto de partida se obtiene como sigue: una suspensión de 6 g de 4-cloro-ftalimida, 5 g de ácido 4-amino-3-metil-benzoico y 75 cc de ácido acético, se hierve durante 3 horas bajo reflujo, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y el residuo se lava con dietiléter.

Se obtiene la N-(4-carboxi-o-tolil)-4-cloroftalimida que funde a 250-252°C.

5 Una solución de 2,52 g de N-(4-carboxi-o-tolil)-4-cloro-ftalimida en 16 cc de acetona, 1,6 cc de agua y 1,22 cc de trietilamina se mezcla bajo agitación y enfriamiento con hielo con 0,88 g de cloroformiato de etilo. Después de 30 minutos se mezcla la mezcla de reacción con una solución de 0,725 g de azida sódica en 2 cc de agua y se agita durante una hora a 0°C.

10 La mezcla se evapora y el residuo se recoge en cloruro metilénico. La solución se lava con agua, se seca y evapora. Se obtiene la N-(4-azidocarbonil-o-tolil)-4-cloro-ftalimida, que funde a 134-136°C.

15 Una solución de 2,7 g de N-(4-azidocarbonil-o-tolil)-4-cloro-ftalimida en 100 cc de tolueno se hierve durante 4 horas bajo reflujo, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora. Se obtiene la N-(4-isocianato-o-tolil)-4-cloro-ftalimida que funde a 176-178°C.

Ejemplo 25

20 Una mezcla de 0,6 g de N-(4-t-butoxicarbonilamino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida y 5 cc de ácido trifluoroacético se hierve durante 2 horas bajo reflujo y se evapora.

25 El residuo se recoge en cloruro metilénico, la solución se lava con solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico, se seca y se evapora.

El residuo se recristaliza en éster acético. Se obtiene la N-(4-amino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida que funde a 203-204°C.

El producto de partida se obtiene como sigue:
Una mezcla de 0,5 g de N-(4-isocianato-o-tolil-4-cloro-ftalimida y 10 cc de terc.-butanol seco, recién destilado, se hierve durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno, bajo reflujo, y se evapora. Se obtiene la N-(4-terc.-butoxicarbonilamino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida.

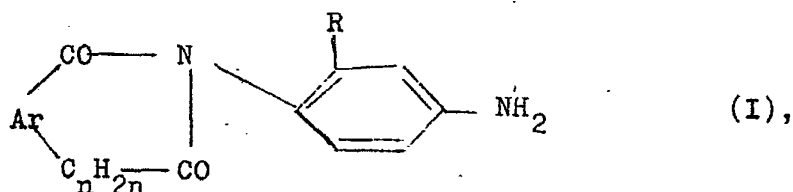
N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con el número y fecha siguientes: nº 449.872 de 11 de marzo de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N-(4-AMINOFENIL)-IMIDAS DE ACIDOS DICARBOXILICOS AROMATICOS; caracterizándose por lo siguiente:

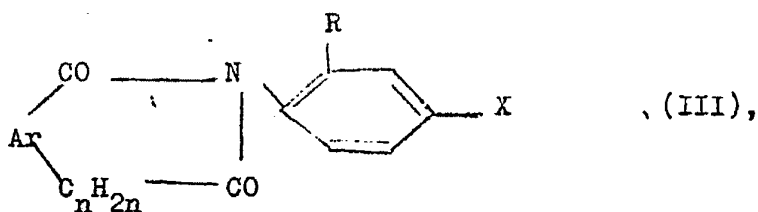
1.- Procedimiento para la obtención de N-(4-amino-

fenil)-imidas de ácidos dicarboxílicos aromáticos de fórmula general I



5 donde Ar significa un resto 1,2-fenileno, que está sustituido por un sustituyente seleccionado de entre alquilo inferior, alcoxil inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior-sulfonilo o alquilo inferior-sulfamilo, halógeno, trifluórmethyl, carboxil, carboalcoxil inferior, ciano, carbamilo, sulfamilo, mono- o di-alquilo inferior-carbamilo o mono- o di-alquilo inferior-sulfamilo, ó 2,3- ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituido o sustituido por alquilo inferior o halógeno, R significa alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfinilo-alquilo inferior o alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior, halógeno o trifluórmethyl, n representa el número entero 0 a 3, donde Ar está separado del grupo CO por el resto C_nH_{2n} , por ninguno o por un átomo de carbono, y las sales de estos compuestos, caracterizado porque

20 a) Un compuesto de fórmula general III



donde X significa un grupo nitro, azido o azo, se reduce o

5 b) Un compuesto de fórmula general III, donde X significa un grupo isocianato o acilamino, se hidroliza y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal, o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla obtenida de isómeros o racematos se separa en los distintos isómeros o racematos, y/o, si se desea, los racematos obtenidos se separan en los antípodas ópticos.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1,a), caracterizado porque se emplean productos de partida donde un grupo azo X se deriva de un resto aromático.

15 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1,a) ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida donde un grupo azo X se deriva del fenilo o de un resto H-Ar donde Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

20 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1,a) a 3, caracterizado porque se emplean productos de partida donde X es el grupo nitro, azido o fenilazo.

25 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1,a) a 4, caracterizado porque los productos de partida se tratan con los agentes de reducción usuales para la transformación de un grupo X, definido en la reivindicación 1,a), en el grupo amino.

30 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1,a) a 5, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente o con sales reductoras de los elementos del 4º a 6º grupo del sistema periódico.

co, cuyos elementos se encuentran en estado de oxidación bajo.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, b), caracterizado porque se emplean productos de partida donde el grupo acilamino X se deriva de un ácido alcano inferior o ácido aralcano o de un semiéster de ácido carbónico, que como resto aromático se deriva del fenilo o de un resto H-Ar, donde Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

10 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, b) y 7, caracterizado porque se emplean productos de partida donde X significa un grupo de fórmula NCO , $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}\text{-CONH}$, $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}\text{-OCONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CONH}$ ó $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}$, donde m significa un número entero de 1 a 7.

15 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, b), 7 y 8, caracterizado porque la transformación del grupo X en el grupo amino se efectúa por hidrólisis ácida o básica.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, b) y 9, caracterizado porque la hidrólisis del grupo isocianato se efectúa con un ácido inorgánico fuerte.

20 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, b) y 7 a 9, caracterizado porque la hidrólisis de un grupo acilamino X se efectúa con una base acuosa.

25 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, b), 7 a 9 y 11, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con hidróxidos o carbonatos acuosos de metal alcalino o hidróxidos amónicos cuaternarios.

13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque en un compuesto obtenido, donde R significa un grupo hidroxi-alquilo inferior, éste se esteriza a un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior.

30 14.- Procedimiento según la reivindicación 13, ca-

racterizado porque la transformación se efectúa con un éster reactivo de un alcohol inferior.

5 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque un compuesto alquiltío inferior obtenido se oxida al correspondiente compuesto de alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo.

10 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque un compuesto carbamoilo o sulfamoilo obtenido se transforma en sus derivados de N-alquilo inferior por tratamiento con un éster reactivo.

17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque un compuesto carbamoilo obtenido se transforma en el correspondiente compuesto ciano por tratamiento con un agente deshidratante.

15 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque un compuesto ciano obtenido se transforma en el correspondiente compuesto carbamoilo.

20 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de una sal de un derivado reactivo.

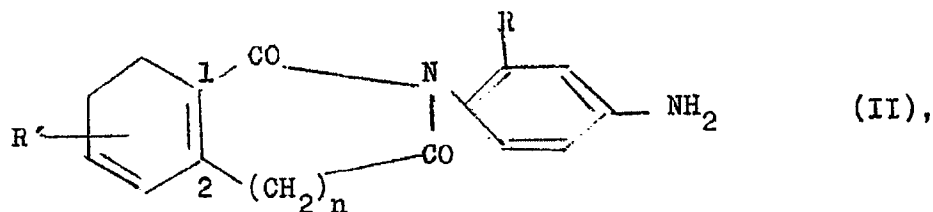
25 30 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ar significa 1,2-fenileno, que puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltío inferior, alquilo inferior-sulfinilo o alqui-

lo inferior-sulfonilo, halógeno, trifluórometilo, carboxi, carboalcoxi inferior, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilo inferior-carbamoilo o mono- o di-alquilo inferior-sulfamoilo, ó 2,3- ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituído o sustituído por un grupo alquilo inferior ó un átomo de halógeno, R significa alquilo inferior, α -hidroxi-alquilo inferior, α -alcoxi inferior-alquilo inferior, α -alquiltio inferior-alquilo inferior, α -alquilo inferior-sulfinil-alquilo inferior o α -alquilo inferior-sulfonil-alquilo inferior halógeno o trifluórometilo y n representa un número entero 0 ó 1, o sus sales.

21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1 donde Ar significa 1,2-fenileno que está sustituído por uno de los sustituyentes seleccionados de entre metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo, ó etilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, trifluórometilo, carboxi, carbometoxi, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o dimetil-carbamoilo, mono- o dietil-carbamoilo, mono- o dimetil-sulfamoilo o mono- o dietil-sulfamoilo, o 2,3- ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituído o sustituído por un grupo metilo o etilo o un átomo de flúor o de cloro, R significa metilo, etilo, flúor, cloro, bromo, trifluórometilo o hidroximetilo, α -hidroxi-etilo, metoximetilo, α -metoxi-etilo, etoximetilo, α -etoxi-etilo, metiltiometano, α -metiltio-etilo, etiltiometano, α -etiltio-etilo, metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, α -metilsulfinil-etilo, α -etilsulfinil-etilo, metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, α -metilsulfonil-etilo o α -etilsulfonil-etilo y n es el número entero 0 ó 1, o sus sales.

22.- Procedimiento según una de las reivindicacio-

nes 1 a 19, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general II



5 donde R significa metilo o etilo, R' significa metilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo o metilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, trifluórometilo, carboxi, ciano, carbamoilo o dimetil-carbamoilo y n representa el número entero 0 ó 1 o sus sales.

10 23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12 y 19, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 22 donde R significa metilo, R' significa metilo, flúor, cloro, bromo o trifluórometilo y n es 0 ó sus sales.

15 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12 y 19, caracterizado porque se prepara la N-(4-amino-o-tolil)-4-cloro-ftalimida o sus sales.

20 25.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la obtención de N-(4-amino-fenil)-imidazoles de ácidos dicarboxílicos aromáticos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ar significa un resto 1,2-fenileno que está sustituido por un sustituyente seleccionado de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, halógeno, trifluórometilo, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilo inferior carbamoilo o mono- o di-alquilo inferior-sulfamoilo, o
25 2,3 ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituido o

sustituído por alquilo inferior o halógeno, R significa alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfinil-alquilo inferior o alquilo inferior-sulfonyl-alquilo inferior, halógeno o trifluórometilo, n es un número entero de 0 a 3, donde Ar está separado del grupo CO por el resto C_nH_{2n} , por ninguno o por un átomo de carbono, y las sales de adición de ácido de estos compuestos, caracterizado porque

- 5
- 10 a) un compuesto de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde X significa un grupo nitro, azido o azo, se reduce o
- b) un compuesto de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde X significa un grupo isocianato o acilamino, se hidroliza y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma
- 15 en otro compuesto de la presente invención, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal de adición de ácido o una sal de adición de ácido se transforma en el compuesto libre o en otra sal de adición de ácido, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros o de racematos obtenida
- 20 se separa en los distintos isómeros o racematos y/o, si se desea, los racematos obtenidos se separan en los antipodas ópticos.

25 26.- Procedimiento según la reivindicación 25, a), caracterizado porque se emplean productos de partida donde un grupo azo X se deriva de un resto aromático.

30 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25, a) ó 26, caracterizado porque se emplean productos de partida donde un grupo azo X se deriva de fenilo o de un resto H-Ar, donde Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 25.

28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,a) a 27, caracterizado porque se emplean productos de partida donde X es el grupo nitro, azido o fénilazo.

5 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,a) a 28, caracterizado porque los productos de partida se tratan con los agentes de reducción usuales para la transformación de un grupo X definido en la reivindicación 25,a) en el grupo amino.

10 30.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,a) a 29, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente o con sales reductoras de los elementos del 4º a 6º grupo del sistema periódico, cuyos elementos se encuentran en estado de oxidación bajo.

15 31.- Procedimiento según la reivindicación 25,b), caracterizado porque se emplean productos de partida donde el grupo acilamino X se deriva de un ácido alcano inferior o ácido aralcano, o de un semiéster de ácido carbónico que como resto aromático se deriva del resto fenilo o de un resto
20 H-Ar, donde Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 25.

25 32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,b) y 31, caracterizado porque se emplean productos de partida donde X significa un grupo de fórmula NCO , $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}-\text{CONH}$, $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}-\text{OCONH}$ ó $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CONH}$, donde m representa un número entero de 1 a 7.

30 33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,b), 31 y 32, caracterizado porque la transformación del grupo X en el grupo amino se efectúa por hidrólisis ácida o básica.

34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,b) y 33, caracterizado porque la hidrólisis del grupo isocianato se efectúa con un ácido inorgánico fuerte.

5 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,b) y 31 a 33, caracterizado porque la hidrólisis de un grupo acilamino X se efectúa con una base acuosa.

10 36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25,b), 31 a 33 y 35, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con hidróxidos o carbonatos de metal alcalino acuosos, o hidróxidos amónicos cuaternarios.

15 37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 36, caracterizado porque en un compuesto obtenido donde R significa un grupo hidroxil-alquilo inferior, éste se eteriza por tratamiento con alquilo inferior-haluros ó-sulfatos a un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior.

20 38.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 37, caracterizado porque un compuesto alquiltío inferior obtenido se oxida al correspondiente compuesto alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo.

25 39.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 38, caracterizado porque un compuesto carbamoilo o sulfamoilo obtenido se transforma en sus derivados de N-alquilo inferior mediante tratamiento con haluros o sulfatos de alquilo inferior.

30 40.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 39, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de

un derivado reactivo.

5 41.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 40, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1 donde Ar significa 1,2-fenileno que está sustituido por un sustituyente seleccionado de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltío inferior, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo, halógeno, trifluórmétilo, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilo inferior-carbamoilo o mono- o di-alquilo inferior-sulfamoilo, o 2,3- ó 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituido o sustituido por un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno y los símbolos R y n tienen los significados indicados en la reivindicación 20, o sus sales de adición de ácido.

15 42.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 40, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1 donde Ar significa 1,2-fenileno sustituido por un sustituyente seleccionado de entre metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltío, etiltío, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, trifluórmétilo, carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-metil-carbamoilo, mono- o dietil-carbamoilo, mono- o dimetil-sulfamoilo o mono- o dietil-sulfamoilo, o 2,3- o 3,4-(furileno, tienileno o piridileno) insustituido o sustituido por un grupo metilo o etilo o un átomo de flúor o de cloro, y los símbolos R y n tienen los significados indicados en la reivindicación 21, o sus sales de adición de ácido.

30 43.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 40, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II indicada en la reivindicación 22,

donde R significa metilo o etilo, R' significa metilo, flúor, cloro, bromo o trifluórmtilo y n significa el número entero 0 ó 1, o sus sales de adición de ácido.

5 44.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 36 y 40, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 22 donde R significa metilo, R' significa metilo, flúor, cloro, bromo o trifluórmtilo y n representa 0 o sus sales de adición de ácido.

10 45.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 36 y 40, caracterizado porque se prepara la N-(4-amino-o-tolil)-4-cloroftalimida o sus sales de adición de ácido.

15 46.- Procedimiento para la obtención de N-(4-amino-fenil)-imidaz de ácidos dicarboxílicos aromáticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 45 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 MAR. 1975

CIBA-GEIGY, A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
P. D. Firmador: L. Gasto Fernández

