



2268517

Rehecha III

27 1961

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 22 de Junio de 1961, con el Núm. 268.517

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de PARKE DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana,  
establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit,  
Michigan, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS ACIDOS AN-  
TRANILICOS"

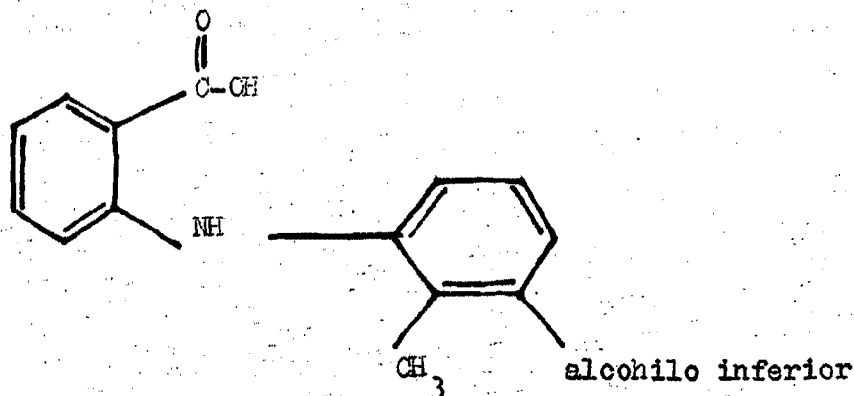
La presente invención se refiere a nuevos ácidos an-  
tranílicos que tienen propiedades farmacodinámicas útiles,  
y a métodos para producir los mismos. Más particularmente,  
la presente invención se refiere a ácidos antranílicos y  
sus sales, teniendo dichos ácidos antranílicos en su for-  
ma de ácido libre la fórmula

5

268517



5



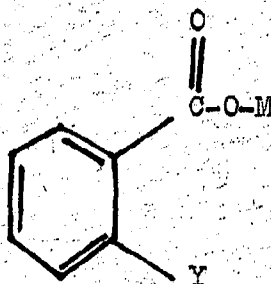
10

Los compuestos en los que "alcoholo inferior" es un grupo metilo o etilo, poseen actividad excepcionalmente y son los compuestos preferidos de la invención.

15

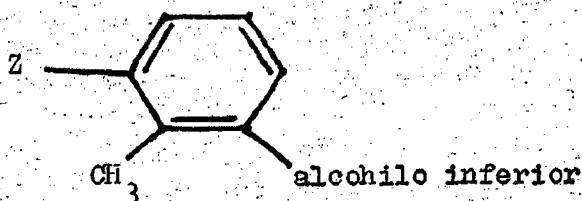
De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos de la fórmula anterior y sus sales, son producidos por condensación de un derivado del ácido benzóico de la fórmula:

20



con un compuesto de la fórmula

25



30

en donde M represente hidrógeno o un metal (preferentemente un metal alcalino), Y y Z representan  $-NH_2$  o halógeno, siendo Z  $-NH_2$  cuando Y es halógeno y siendo Z halógeno -

268517 22



cuando Y es  $-NH_2$ . El bromo es el halógeno preferido para Z ó Y. La reacción se realiza, preferentemente, en presencia de un catalizador que contiene cobre y un aceptor de protones. En la realización de esta condensación es generalmente satisfactorio el empleo de cantidades substancialmente equivalentes de los reactivos en presencia de un disolvente adecuado. Algunos ejemplos de tales disolventes son: N, N-dimetilformamida, éter dimetílico de dietilén-glicol, sulfóxido de dimetilo, nitrobenceno y alcoholes alifáticos inferiores tales como n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico y semejantes. Los disolventes preferidos son la N, N-dimetilformamida y el éter dimetílico de dietilén-glicol. En general, la reacción es favorecida por las temperaturas superiores a  $75^{\circ}C$  y se realiza, preferiblemente, a una temperatura comprendida entre  $100^{\circ}C$  y  $200^{\circ}C$ .

Algunos ejemplos de los catalizadores que contienen cobre, que pueden utilizarse en la realización del procedimiento, son diversas formas de cobre metálico mecánicamente dividido o químicamente precipitado, tal como por ejemplo cobre en polvo o cobre esponjoso y diversos compuestos que contienen cobre, tales como bromuro cuproso, cloruro cuproso, acetato cúprico, carbonato cúprico, óxido cúprico, sulfato cúprico y semejantes.

El bromuro cúprico y el acetato cúprico son los catalizadores preferidos.

La cantidad del aceptor de protones empleada en la reacción, puede ser variada dentro de amplios límites. En general, debe utilizarse suficiente cantidad para combinar el reactivo ácido benzoico y el haloácido formado en el -

268517 22J



curso de la reacción. Algunos de los aceptores de protones que pueden ser empleados cuando se emplea el derivado de ácido benzoico en su forma de ácido libre, son los carbonatos de metal alcalino, preferiblemente, carbonato potásico; carbonato cúprico; carbonato cuproso y semejantes. Cuando se emplea una sal de metal alcalino, preferiblemente la sal potásica, del reactivo ácido benzoico, se pueden emplear las siguientes sustancias como aceptor de protones: hidruro cálcico, carbonatos de metal alcalino tales como por ejemplo carbonato potásico, y aminas orgánicas terciarias tales como N-etilmorfolina. Si se desea, se pueden emplear dos o más equivalentes de la amina reaccionante, en cuyo caso un equivalente toma parte en la condensación, y el restante actúa como aceptor de protones.

El ácido benzoico reaccionante es ventajosamente añadido a la mezcla de reacción, en forma de su sal de metal alcalino previamente formada, preferiblemente, la sal potásica. Alternativamente, puede prepararse convenientemente la sal potásica del ácido benzoico reaccionante, in situ, en un estado muy finamente dividido, añadiendo carbonato potásico a una solución hirviente de la forma de ácido libre del correspondiente derivado del ácido benzoico en el disolvente empleado en la reacción. En el último caso, es frecuentemente ventajoso, separar la mayor parte del agua formada en la neutralización, destilando algo del disolvente antes de la adición del catalizador y el otro reactivo.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados también, por hidrólisis de un compuesto N-acilado de

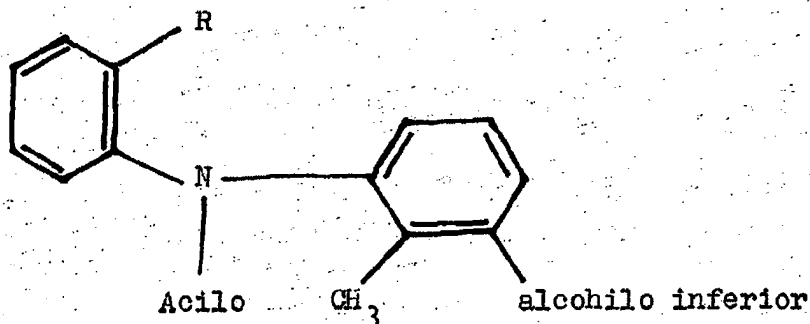


253517

22

difenilamina de la fórmula

5



10

15

20

25

30

en donde Acilo representa un radical acilo y R es un grupo carboxi (bien en forma de ácido libre o de sal) o un grupo hidrolizable a un grupo carboxi, tal como un grupo ciano, carboalcoholoxi, carboariloxi, carboarilalcoxi, carbamido o halogenuro de carbonilo. La naturaleza exacta del grupo acilo y del grupo hidrolizable a un grupo carboxi no es crítica, debido a que durante el proceso el grupo acilo es separado y el grupo hidrolizable es convertido en un grupo carboxilo. Por lo tanto, si se desea, el grupo acilo y, en los casos apropiados, el grupo hidrolizable a un grupo carboxi, pueden contener uno o más substituyentes tales como alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, carboxi y carboalcoxi, y, como se usan aquí, los términos "acilo" y "grupo hidrolizable en un grupo carboxi" se entenderá que incluyen tanto los radicales substituidos como los radicales no substituidos. La hidrólisis puede ser realizada bien en un medio ácido o alcalino. Se prefiere un medio alcalino. La hidrólisis en un medio alcalino puede ser efectuada disolviendo el compuesto de difenilamina N-acilado en un disolvente orgánico no reactivo, miscible con el agua, tal como etanol o metanol, añadiendo un gran exceso de una solución acuosa concentrada de hidró

26851722



xido sódico o potásico, y dejando proceder la hidrólisis (con o sin agitación) hasta que la reacción sea completa. La hidrólisis es favorecida por las temperaturas superiores a 75°C. y es, preferiblemente, efectuada a temperaturas comprendidas entre 75°C a, aproximadamente, 150°C. La hidrólisis no solamente separa el grupo N-acilo del compuesto de difenilamina acilado, sino que también convierte el grupo hidrolizable en un grupo carboxi, si está presente, en un grupo carboxilo. Cuando se utilizan condiciones de reacción alcalinas, el compuesto de ácido antranílico está presente en la mezcla de reacción en forma de una sal carboxilato, mientras que, si se emplean condiciones ácidas, está presente como ácido libre.

Los compuestos de la invención poseen actividad anti-pirética, anti-conceptiva y antiinflamatoria, poseen un grado sorprendentemente bajo de toxicidad y son valiosos para mitigar los síntomas asociados con el reumatismo, artritis y otros estados inflamatorios. Son preferiblemente administrados por vía oral, pero pueden ser también administrados parenteralmente.

Pueden ser utilizados, tanto los ácidos libres como las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Algunos ejemplos típicos de estas sales son las de sodio, potasio, calcio, amonio, colina, 2-hidroxi-etilamina, bis(2-hidroxi-etil)-amina, tris(2-hidroxi-etil)amina y sales semejantes. Las sales preferidas son las sales farmacéuticamente aceptables de un metal alcalino, un metal alcalino-térreo, amonio o amonio substituído. Las sales o ácidos libres de la invención, pueden ser combinados bien con un vehículo

2385172



o diluyente sólido o líquido, y se pueden administrarse -  
en diversas cantidades en tales vehículos convencionales  
como tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones acuosas y -  
no acuosas, y soluciones acuosas y no acuosas, u otras --  
5 formas farmacéuticas adecuadas para administración oral o  
parenteral. La invención se ilustra con los siguientes --  
ejemplos:

Ejemplo 1.-

10 Una mezcla de 800 gramos de o-bromobenzoato de pota  
sio, 1500 ml. de bis(2-metoxietil)éter, 355 g. de N-etil-  
morfolina, 375 g. de 2,3-dimetilanilina y 30 g. de aceta-  
to cúprico, es calentada gradualmente, con agitación, has-  
ta 140°C a lo largo de un período de 90 minutos. La mez--  
15 cla de reacción caliente es acidificada, a continuación,-  
con 260 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla  
acidificada se divide en dos porciones iguales. Se añade  
1 litro de agua a cada porción y se dejan enfriar las mez-  
clas. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico que se se-  
20 para al enfriar, se recoge y se recristaliza en bis(2-me-  
toxietil)-éter; P.F. 229-230°C (corregido).

Se añaden 10,0 g. de carbonato sódico, en porciones,  
a una suspensión de 20,0 g. de ácido N-(2,3-dimetilfenil)  
-antranílico en 300 ml. de metanol, y se calienta la mez-  
25 cla sobre un baño de vapor. La solución resultante se fil-  
tra para separar el exceso de carbonato sódico sólido, y  
el filtrado se evapora a sequedad. La sal sódica del áci-  
do N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico se tritura en un mor-  
tero y se seca a vacío a 100°C. Si se desea, se puede re-  
30 cristalizar la sal en una pequeña porción de etanol o --

268517 22



agua.

Las siguientes sales se pueden preparar de la manera descrita, a partir del ácido antranílico y carbonato de metal alcalino correspondientes:

5 Sal sódica del ácido N-(2-metil-3-etilfenil)-antranílico.

Sal potásica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico.

10 Se añade cloruro de colina (2,65 gramos) disuelto en etanol, sobre una solución etanólica de 5,0 gramos de la sal sódica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico. La mezcla se calienta hasta 70°C aproximadamente, durante 5 a 10 minutos. Se separa el cloruro sódico que se forma en el curso de la reacción, y el filtrado se concentra a vacío hasta obtener un residuo oleoso claro, del cual  
15 cristaliza por reposo la sal de colina del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico.

Ejemplo 2.-

20 Una mezcla agitada de 35,8 gramos de o-bromobenzoato de potasio, 20,2 gramos de 2-metil-3-etilanilina, 20 ml. de N-etilmorfolina, 1,5 gramos de bromuro cúprico y 75 ml. dimetil éter de dietilén-glicol, se calienta a  
25 unos 140°C. durante una hora. Se añaden 15 ml. de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla de reacción caliente, se recoge por filtración el clorhidrato de N-etilmorfolina que se separa, y se añaden 180 ml. de agua en porciones al filtrado caliente. La solución acuosa se enfría a continuación hasta 0-5°C. El ácido N-(2-metil-3-etilfenil)-  
30 -antranílico que se separa, se recoge por filtración, se

268517 22



seca, y se recristaliza en éter dimetílico de dietilén-  
-glicol.

5 Se calientan sobre un baño de vapor 10 gramos de --  
ácido N-(2-metil-3-etilfenil)-antranílico y 300 ml. de me  
tanol, mientras se añaden 5,0 gramos de carbonato sódico  
en pequeñas porciones. La solución caliente se filtra y -  
el filtrado se evapora hasta sequedad sobre un baño de va  
por, para obtener la sal sódica deseada del ácido N-(2-me  
til-3-etilfenil)-antranílico.

10 Se calienta a unos 70°C y durante 5 a 10 minutos, -  
una mezcla de 2,65 gramos de cloruro de colina y 5,0 gra  
mos de la sal sódica del ácido N-(2-metil-3-etilfenil)-an  
tranílico en etanol. El cloruro sódico que se forma en el  
curso de la reacción, se separa por filtración y el fil--  
15 trado se concentra a vacío hasta que dé un residuo oleoso  
claro, del que cristaliza por reposo la sal de colina del  
ácido N-(2-metil-3-etilfenil)-antranílico.

20 La 2-metil-3-etilanilina utilizada como un material  
de partida en el procedimiento anterior, puede prepararse  
por reacción de 2-iodo-6-nitrotolueno con ioduro de etilo  
en presencia de sodio metálico, para obtener 2-nitro-6-  
-etiltolueno y reducir el grupo nitro en la sustancia úl  
tima con hierro en metanol que contiene una pequeña canti  
dad de ácido clorhídrico concentrado.

25 Ejemplo 3.-

30 Una mezcla de 45,0 g. de la sal potásica del ácido  
antranílico, 37,0 g. de 1,2-dimetil-3-bromobenceno, 4,5 -  
gramos de hidruro cálcico y 4,0 g. de acetato cúprico en  
100 ml. de sulfóxido de dimetilo, se calienta gradualmen-

268517



5 te con agitación hasta alrededor de 150°C, y se mantiene entre 130 y 150°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con un volumen igual de agua, se añaden 20 ml. de hidróxido sódico 2 N, y se extrae la mezcla con varias porciones de éter. La solución acuosa se acidifica a con-  
10 tinuación con ácido clorhídrico concentrado y el ácido -- N-(2,3-dimetil-fenil)-antranílico que se separa, se reco- ge, se pone en digestión con varias porciones de agua hir- viente y se recristaliza en etanol absoluto; P.F. 229-230  
20 2C.

Substituyendo los 37,0 gramos de 1,2-dimetil-3-bro-  
mobenceno del ejemplo anterior, por 49,2 gramos de 2-iodo  
-6-etiltolueno, se obtiene el ácido N-(2-metil-3-etilfe-  
nil)-antranílico.

15 Ejemplo 4.-

Una mezcla de 27,0 gramos de ester metílico del áci-  
do N-(2,3-dimetilfenil)-N-benzoil-antranílico, 250 ml. de  
20 etanol, 10,0 g. de hidróxido sódico y 20,0 ml. de agua, - se pone a reflujo durante 2 horas. Se separa, por destila- ción de la mezcla de reacción, 150 ml. del disolvente y - se añade una solución de 60,0 gramos de hidróxido sódico disueltos en 100 ml. de agua. La mezcla de hidrólisis se calienta durante 2 horas más, y el etanol remanente se se-  
25 para por destilación. El residuo acuoso se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se enfría. El precipitado que se forma al enfriar, se recoge y se pone en digestión con varias porciones de agua hirviente. El residuo se di- suelve en una mínima cantidad de bis(2-metoxietil)éter ca-  
30 liente y se deja enfriar. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)-



238517 22

-antranílico que se separa al enfriar, se recoge y se seca a vacío a 60°C; P.F. 229-230°C.

5 Por substitución de los 25,0 gramos de éster metílico del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-N-benzoil-antranílico del procedimiento anterior, por 25,0 gramos de éster metílico del ácido N-(2-metil-3-etilfenil)-N-(p-clorobenzoil)-antranílico, se obtiene ácido N-(2-metil-3-etilfenil)-antranílico.

10 Si se desea, se pueden utilizar en los procedimientos anteriores otros esteres distintos del ester metílico. Por ejemplo, se puede emplear el ester bencílico o el ester etílico. Adicionalmente, se puede emplear un halogenuro del ácido N-acil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico como material de partida. Tales halogenuros de ácido pueden prepararse por reacción de un ácido N-acil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico con un halogenuro de tionilo.

15 El ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico, puede también prepararse empleando ácido N-pivalil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico o el ester metílico como materiales de partida. Esto se realiza como sigue:

20 Se calienta a reflujo durante la noche 1 gramo de ácido N-pivalil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico o el ester metílico del mismo, en una mezcla consistente en 3,5 gramos de hidróxido potásico al 85%, 2,5 ml. de agua y 5 ml. de etilén-glicol. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con éter y se acidifica la solución acuosa para obtener el ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico deseado; P.F. 216-224°C. El producto después de recristalización en etanol y extracción con benceno, funde a 225,5-30 -227,5°C. La recristalización posterior eleva el P.F. a -



229-2308C.

El éster metílico del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-N-benzoilantranílico empleado como material de partida anteriormente, puede prepararse de la siguiente manera:

5 Se calienta sobre baño de vapor durante media hora, una mezcla de 32,0 gramos de 2', 3' -dimetilbenzanilida y 36,0 g. de pentacloruro de fósforo en polvo. El oxiclorigenito de fósforo que se forma en el curso de la reacción se separa por evaporación a vacío, y el residuo se trata --  
10 con éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C; secado sobre sodio) y el éter de petróleo se destila para separar las últimas trazas de cloruros de fósforo. El residuo se pone a reflujo con aproximadamente 300 ml. de éter de petróleo durante 30 minutos, y la solución se decanta del --  
15 material insoluble. La evaporación a vacío del disolvente éter de petróleo, proporciona el cloruro de N-(2,3-dimetilfenil)-benzimidóilo que puede ser utilizado sin más purificación.

20 Se añade, en rápida sucesión, salicilato de metilo (15,2 gramos) y una solución de 24,3 gramos de cloruro de N-(2,3-dimetilfenil)-benzimidóilo en éter anhidro, a una solución de etóxido de sodio preparada a partir de 2,3 -- gramos de sodio y 200 ml. de etanol absoluto. La mezcla -- de reacción se agita vigorosamente durante 30 minutos y, --  
25 a continuación, se deja en reposo a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se evapora a vacío; se diluye el residuo con agua y se extrae la mezcla acuosa con varias porciones de éter. La solución etérea se lava sucesivamente con carbonato sódico acuoso y agua, se seca y --  
30 el éter se evapora a vacío. El imido éster crudo se ca---



51722

5 lienta a continuación, en una atmósfera de nitrógeno a --  
 225-245°C durante aproximadamente noventa minutos, y el -  
 producto resultante se disuelve en etanol y se trata con  
 carbón activo. El éster metílico del ácido N-(2,3-dimetil  
 fenil)-N-benzoil-antranílico puede ser utilizado sin más pu  
 rificación.

El ácido N-pivalil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico  
 y su éster metílico, utilizados como materiales de partida  
 anteriormente, pueden prepararse como sigue:

10 Se añaden 26,6 gramos de cloruro de pivalilo sobre  
 24 gramos de 2,3-dimetilanilina en 25 ml. de piridina, a  
 lo largo de un período de 5 minutos, con enfriamiento oca  
 sional. La temperatura al final de la adición es, aproxi  
 madamente, de 75°C. La mezcla de reacción se deja en repo  
 15 so durante 20 minutos, se tritura el producto sólido, se  
 lava con agua y se recoge la N-pivalil-2,3-dimetilanilina;  
 P.F. 120-1°C. El producto se recristaliza en etanol; P.F.  
 121,5-122°C.

20 Se calientan a 60°C hasta que el desprendimiento de  
 gas sea casi completo (55 minutos), 10 gramos de N-pivalil  
 -2,3-dimetilanilina en 20 ml. de cloruro de tionilo. La -  
 mezcla se concentra a presión reducida a 50°C, el residuo  
 se diluye con benceno y el benceno se destila. El aceite  
 residual, que es cloruro de N-(2,3-dimetilfenil)-pivalimi  
 25 doilo, se añade sobre 0,0506 moles de la sal sódica del sa  
 licilato de metilo en 25 ml. de éter dimetílico de dieti  
 lén-glicol. La mezcla de reacción se mantiene a 55°C du--  
 rante una hora, y se deja en reposo durante la noche a la  
 temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 400 ml. de  
 30 éter de petróleo, se lava la capa orgánica seis veces con

268517



un total de 500 ml. de agua helada, y una vez con solu-  
ción de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre --  
sulfato sódico y los disolventes se evaporan para obtener  
el deseado ester del ácido pivalimidoico. El éster del --  
5 ácido pivalimidoico se calienta a 200°C durante 30 minu-  
tos, para obtener el ester metílico del ácido N-pivalil-  
-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico. El ácido libre se ob-  
tiene por calentamiento de 15 gramos del ester, durante 4  
horas, a reflujo, con 7 gramos de hidróxido sódico al 50%  
10 en 220 ml. de etanol del 90%. La solución se concentra --  
hasta sequedad, se diluye con 300 ml. de agua y se extrae  
con éter. La fase acuosa se acidifica y el ácido N-piva-  
lil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico se recoge y se re-  
cristaliza en etanol acuoso; P.F. 158,5-161°C.

15 Ejemplo 5.-

Se suspende N-benzoil-2-ciano-2' , 3'-dimetildifeni  
lamina (17,8 g) en 125 ml. de ácido sulfúrico al 50% (V),  
y la mezcla se pone a reflujo durante tres horas. La mez-  
20 cla se enfría y la solución de ácido sulfúrico se decanta  
del alquitrán presente, en 1 litro de agua fría. A conti-  
nuación, la diamida que precipita se hidroliza más por re-  
flujo durante 3 horas en 270 ml. de etanol que contienen  
95 g. de hidróxido sódico al 50%. El etanol se separa par-  
25 cialmente a presión reducida, se diluye la solución con -  
agua y se acidifica. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antra-  
nilico precipitado, se recoge, se lava con agua caliente  
y se recristaliza en etanol; P.F. 229-30°C.

Si se desea, se puede efectuar la hidrólisis en una  
30 sola operación por reflujo de 43,5 gramos de N-benzoil-2-

2685172J



-ciano-2',3'-dimetildifenilamina en 172 gramos de hidróxido sódico al 50% y 515 ml. de etanol, durante 2 horas, diluyendo la solución con agua y acidificando para precipitar el producto.

5 La N-benzoil-2-ciano-2',3'-dimetildifenilamina utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

Se añaden 119 g. de o-cianofenol, sobre una suspensión de 5 g. de hidruro sódico al 50% en 25 ml. de éter dimetílico de dietilén-glicol, con enfriamiento. Después de que cesa el desprendimiento de hidrógeno, se añaden 10 24,3 g. de cloruro de N-(2,3-dimetilfenil)benzimidóilo (preparado por acción del pentacloruro de fósforo sobre la N-benzoil-2,3-dimetilfenilamina en benceno, a temperatura de reflujo) y la mezcla se calienta a 60°C durante una 15 hora y, a continuación, brevemente a 100°C. La mezcla de reacción se enfría y se diluye con 500 ml. de éter y 100 ml. de éter de petróleo. La mezcla de reacción se lava bien con agua fría, se seca la capa orgánica, y los disolventes se evaporan para obtener el deseado o-cianofenil-20 -N-(2,3-dimetilfenil)benzimidato. El o-cianofenil-N-(2,3-dimetilfenil)benzimidato se calienta a 270°C durante 40 minutos, para obtener la deseada N-benzoil-2-ciano-2',2'-dimetildifenilamina. Este producto puede ser purificado, 25 si se desea, por recristalización en etanol-ciclohexano.

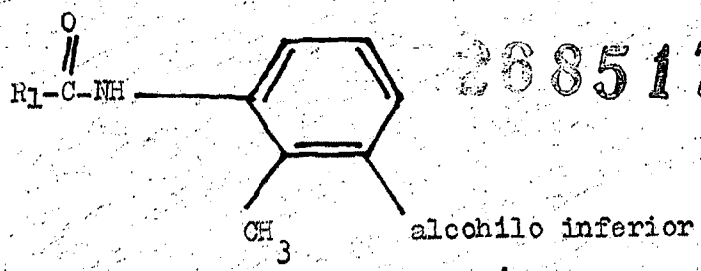
Los compuestos de difenilamina N-acilada, utilizados como materiales de partida en la práctica de la invención, pueden prepararse de varios modos. Por ejemplo, una anilida de la fórmula



22

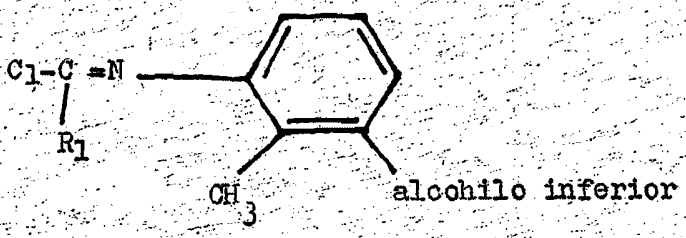
268517

5



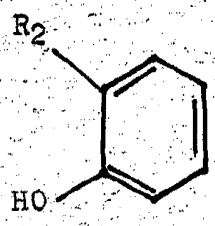
puede reaccionar con pentacloruro de fósforo para produ-  
cir un cloruro de bencimidóilo de la fórmula

10



y el cloruro de bencimidóilo puede hacerse reaccionar con  
un compuesto fenólico de la fórmula

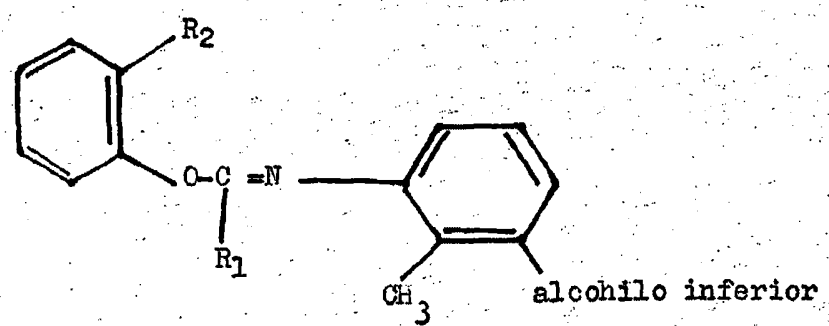
15



20

o con una sal de metal alcalino de éste, y el imidoester  
resultante de la fórmula

25

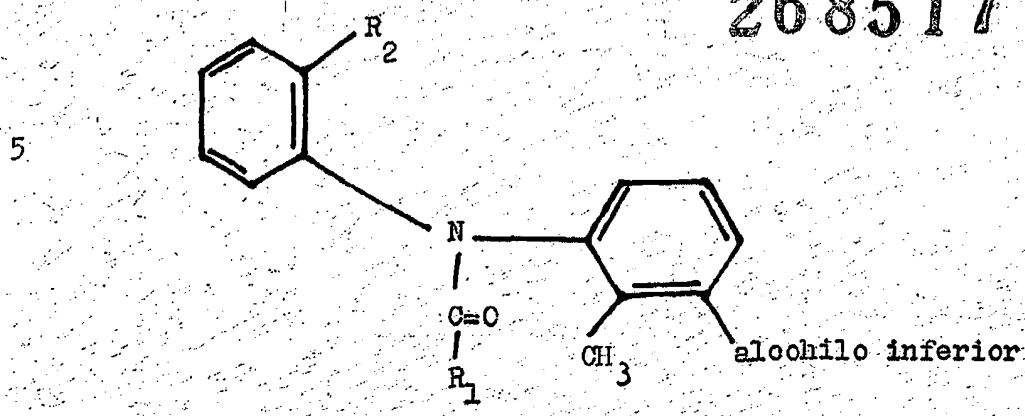


30

se somete a reagrupación intramolecular por calentamiento,  
para obtener un compuesto de difenilamina N-acilada de la

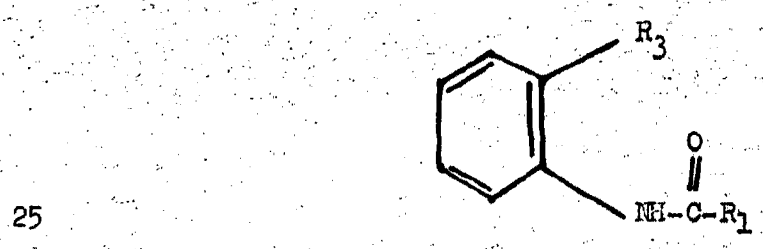
fórmula:

268517



15 en donde  $R_1$  es un grupo alcoholo terciario tal como un grupo butilo terciario o un radical arilo, preferiblemente un radical fenilo que puede contener, opcionalmente, uno o más sustituyentes tales como grupos halógeno, nitro, alcoholo inferior, alcoxi inferior, carboxi y carboalcoxi; y  $R_2$  es un grupo ciano, carboxi, carboalcoxi, carboariloxi, carboarilalcoxi ó carbamido.

20 Algunos de los compuestos de difenilamina N-acilada pueden ser preparados también, por reacción de un compuesto de anilina N-acilada de la fórmula:

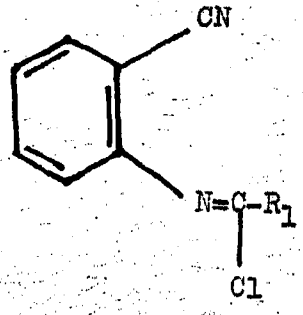


con cloruro de tionilo, opcionalmente en un disolvente de amina orgánica, para obtener el correspondiente cloruro de imino de la fórmula



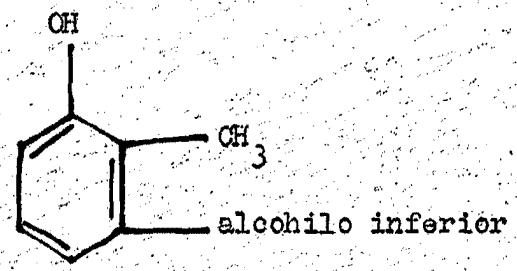
268517

5



haciendo reaccionar el cloruro de imino con una sal de metal alcalino de un fenol de la fórmula:

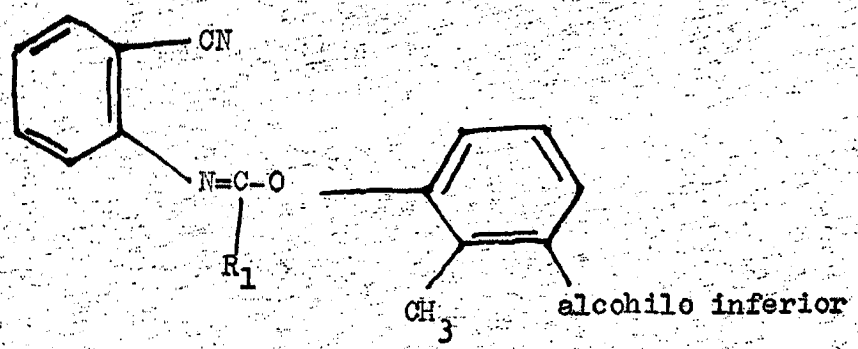
10



15

para producir un imidoester de la fórmula:

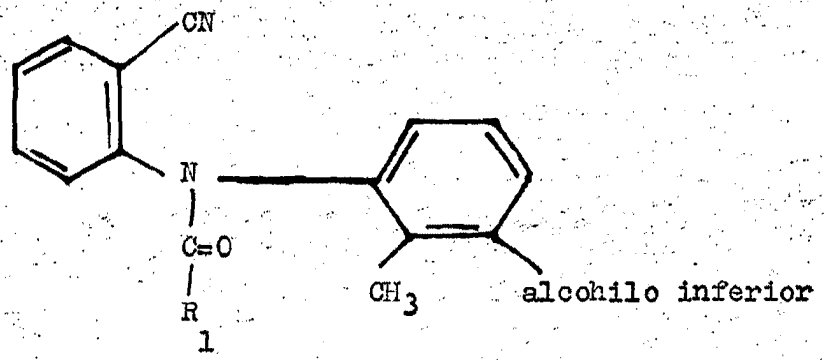
20



25

y reagrupando el imidoester por calor, con lo cual se obtiene una difenilamina N-acilada de la fórmula:

30



268517



donde  $R_3$  es un grupo ciano o carboxamido y  $R_1$  tiene el mismo significado dado anteriormente.

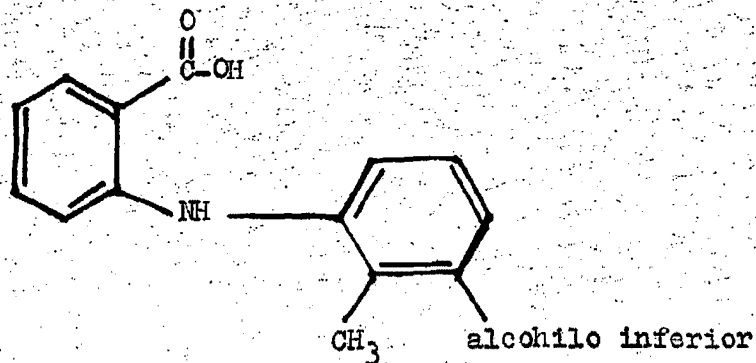
Cuando se desea emplear un halogenuro del ácido N-fenil-antranílico N-acilado como material de partida, se puede obtener el material de partida por tratamiento del correspondiente compuesto del ácido N-fenil-antranílico N-acilado, con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el 23 de Junio de 1960, bajo el número 38097, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1º.- Un procedimiento para la producción de nuevos ácidos antranílicos de la fórmula



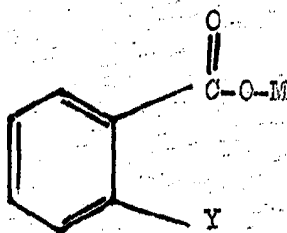
30 y sales de los mismos, caracterizado porque un derivado de

268517

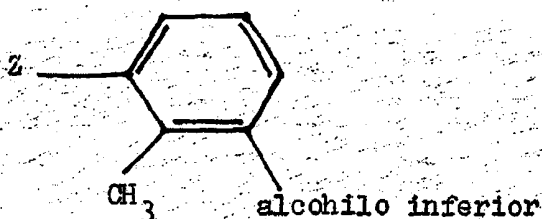
22 JUN 1951



ácido benzoico de la fórmula



se condensa con un compuesto de la fórmula



15 donde Y y Z son diferentes y representan  $\text{-NH}_2$  y halógeno; y M es hidrógeno o un metal, y, si se desea, el producto de condensación se convierte en el ácido libre o en una sal.

20 2º.- Un procedimiento según el punto 1º, en el cual la condensación se lleva a cabo en presencia de un catalizador que contiene cobre y de un aceptador de protones, - convirtiendo, por acidificación, el compuesto antranílico así obtenido, en el ácido libre.

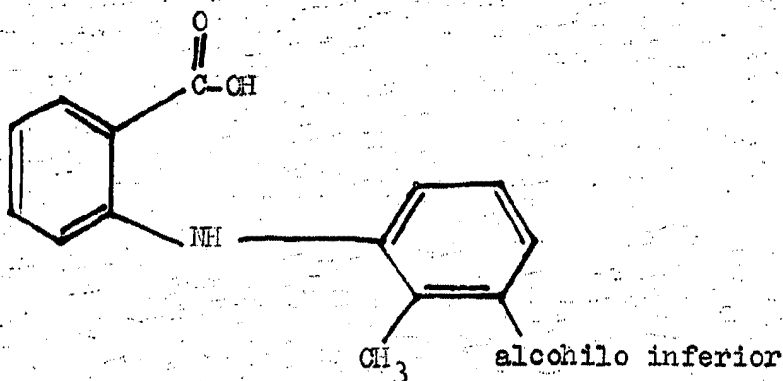
3º.- Un procedimiento según los puntos 1º o 2º, en el cual el alcoholo inferior es un grupo metilo.

25 4º.- Procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico, caracterizado por que se condensa un ácido o-halobenzoico o una sal metálica del mismo, con 2,3-dimetilanilina en presencia de un catalizador que contiene cobre y un aceptador de protones y se convierte por acidificación, el compuesto de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico así producido, en el ácido libre.

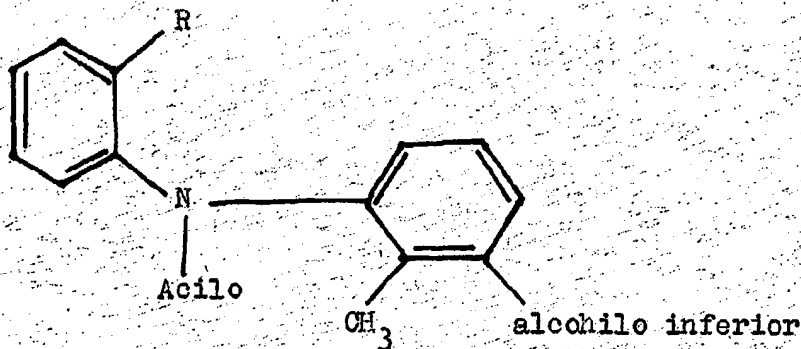
30



52.- Un procedimiento para la producción de nuevos ácidos antranílicos con la fórmula



y sales de los mismos, caracterizado porque se hidroliza, y, si se desea, se convierte el producto de la hidrólisis en el ácido libre o en una sal, un compuesto de difenilamina N-acilado de la fórmula



donde Acilo representa un radical acilo y R es un grupo carboxi o un grupo hidrolizable a grupo carboxi.

25 62.- Un procedimiento según el punto 52, en el cual la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones alcalinas, y la sal del compuesto de ácido antranílico así obtenido se convierte por acidificación, en el ácido libre.

30 72.- Un procedimiento según los puntos 52 o 62, en el cual Acilo es un radical benzóilo que opcionalmente --

268517

22



pueden contener sustituyentes.

8º.- Un procedimiento según los puntos 5º, 6º o 7º, en el cual alcohol inferior es un grupo metilo.

9º.- Un procedimiento para la producción de nuevos ácidos antranílicos.

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

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

Madrid

22 JUN 1962

Alberto de Elzabur  
Per Edo