

285 846



PATENTE DE INVENCION  
=====

CIBA Case 5043/1-3  
=====

285 846

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

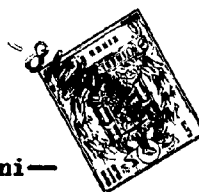
"Procedimiento para la obtención de nuevos deriva-  
dos del ácido antranílico".

*Solicitante:*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en -  
Basilea, Suiza.

- - - - -

El objeto de la presente invención es  
la obtención de ácidos 2-R<sub>2</sub>-5-(R<sub>1</sub>-sulfonil) - ben-  
zónicos, donde R<sub>1</sub> significa un grupo amínico bisus-  
tituidos por restos de hidrocarburo alifáticos, -  
que también pueden estar interrumpidos por áto-



mos de hetero, tales como átomos de oxígeno, ni-  
trógeno o azufre, o sustituidos por grupos fun-  
cionales, tales como grupos de oxi, amino, mer-  
capto o átomos de halógeno, y  $R_2$  significa un gru-  
5. po fenilamínico, sus ésteres y amidas y en caso -  
dado las sales de estos compuestos.

En los nuevos compuestos el resto  $R_1$   
es por ejemplo un grupo amínico bisustituido por  
restos de alquilo, alqueñilo ó alquilenos, que -  
10. también pueden estar interrumpidos por átomos de  
oxígeno, azufre o nitrógeno o sustituidos por -  
grupos funcionales, tales como grupos de oxi, ami-  
no-mercapto, o átomos de halógeno. Como sustitu-  
yentes de este grupo amínico sean mencionado -  
15. por ejemplo:

Los restos de alquilo bajo, tales como  
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo li-  
neal o ramificado, ligado en cualquier lugar, pen-  
tilo, hexilo o heptilo, restos de alqueno bajo,  
20. por ejemplo alilo o metalilo, restos de alqui-  
leno, bajo tal como butileno-(1,4), pentileno-  
(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(1,6) o heptileno-  
(2,6), o los restos correspondientes interrumpidos  
por los mencionados átomos hetéricos, tal como -  
25. por ejemplo restos de alcoxialquilo bajo, alquilo-  
mercaptoalquilo ó restos de mono- ó dialquiloaminoal-  
quilo, tal como 2l 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, -  
3-metoxipropilo, 2-metilomercaptoetilo, ó grupos -  
de dimetilo, metil-etilo ó dietilo-amino-alquilo,  
30. grupos de alquilenamino-alquilo o grupos de oxa-

285846



- aza- ó tia-alquilenoamino-alquilo, donde como restos alquílicos ó restos de oxa-, aza- ó tia-alquileno entran en consideración, por ejemplo, arriba - o los abajo mencionados, o los restos de oxa-, aza- ó tia-alquileno, tal como el 3-oxa-, 3-aza- ó 3-tiapentileno-(1,5), 3-metilo-, 3-etilo-3-aza-hexileno-(1,6), 3-aza-hexileno - (1,6) ó 4-metilo-4-aza-heptileno - (2,6) o los restos de esta clase - sustituidos por grupos funcionales, tales como -
5. oxietilo, cloroetilo o 3-hidroxietilo-3-aza-pentileno - (1,5).
- 10.

- El grupo fenilamínico  $R_2$  puede estar - también sustituido. Asi puede llevar por ejemplo - en el resto fenílico uno o varios de los siguientes sustituyentes: grupos de alquilo bajo, tal - como por ejemplo los arriba mencionados, grupos - de hidroxilo, grupos de aciloxi, grupos de alcoxi bajos, por ejemplo grupos de metoxi, etoxi, propoxi, butoxi ó pentoxi, grupos de metilendioxo, -
15. grupos nitro, grupos de amino libres, mono o bisustituidos, tales como grupos de amino mono- ó - dialquilo bajo, átomos de halógeno, tal como - por ejemplo átomos de fluoro, cloro, bromo o yodo, o el pseudohalógeno trifluorometilo.
- 20.

- El grupo fenilamínico puede sin embargo estar también sustituido en el átomo de nitrógeno, por ejemplo, por un resto de alquilo o de acilo. Como restos alquílicos entran en consideración principalmente los restos alquílicos arriba -
25. mencionados. Como restos acílicos sean mencionados
- 30.

285846



- especialmente los restos de ácidos carbónicos -  
alifáticos, aralifáticos o aromáticos, preferen-  
temente restos de ácidos grasos, por ejemplo, de  
ácidos grasos bajos, tal como un resto de carbal  
5. coxi, por ejemplo, el resto de carboetoxi, o los  
restos de ácidos alcanos bajo-carbónicos, tal -  
como un resto propionílico, butirílico, valeríli-  
co o caproílico, o los restos de ácidos grasos  
fenílicos, tal como el ácido feniacético, o de -  
10. ácidos benzoicos, tal como por ejemplo el mismo  
ácido benzoico. Aquí pueden los núcleos aromáti-  
cos estar también sustituidos, por ejemplo, co-  
mo más arriba indicado para el resto fenílico. -  
En primer lugar el resto acílico es, sin embargo  
15. el resto acetílico.

- Los nuevos compuestos pueden mostrar -  
ulteriores sustituyentes. Especialmente pueden -  
estar sustituidos en la posición 3, 4 y/o 6. Co-  
mo sustituyentes para estas posiciones entran es-  
20. pecialmente en consideración los restos de alqui-  
lo bajo, restos de alcoxi bajo, átomos de haló--  
geno o grupos de trifluorometilo.

- Los ésteres de los ácidos 2-R<sub>2</sub>-5-(R<sub>1</sub>-  
sulfonil)- benzoico son espeñalmente los este--  
25. res de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o -  
aralifáticos. Como alcoholes formadores de éster -  
entran especialmente en consideración los alcanos-  
les bajos, los cicloalcanoles o los alcanoles fe-  
nólicos, que también pueden mostrar sustituyen--  
30. tes ulteriores, por ejemplo metanol, etanol, pro

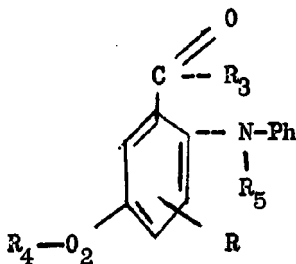


panol, butanoles, hexanoles, ciclopentanoles, -  
ciclohexanoles o alcoholes bencílicos sustitui-  
dos, por ejemplo como arriba indicado para el -  
resto fenílico del grupo fenilamínico R<sub>2</sub>. En los

- 5. amidas de los ácidos 2-R<sub>2</sub>-5-(R<sub>1</sub> - sulfonil) -  
benzoico puede estar el átomo de nitrogeno amí-  
dico sin sustituir o mono- o bisustituido, por -  
ejemplo, por los sustituyentes mencionados para el  
grupo amínico R<sub>1</sub> o también por restos fenílicos
- 10. o restos de fenil-alquilo bajo, por ejemplo ben-  
cilo o fenilo. Aquí pueden estar sustituidos -  
los núcleos aromáticos, por ejemplo como indica-  
do, para el resto fenílico del grupo fenilamínico  
R<sub>2</sub>.

- 15. Los nuevos compuestos poseen un efec-  
to anti-inflamatorio, antipirético, analgético y  
antialérgico y pueden por lo tanto, emplearse -  
farmacológicamente o como medicamentos en la me-  
dicina humana o veterinaria, por ejemplo para
- 20. el tratamiento de procesos inflamatorios y alérgi-  
cos o para mitigar los dolores en el ser humano y -  
en el animal. También son valiosos productos inter-  
medios para la obtención de ulteriores compuestos  
especialmente utilizables como farmacos.

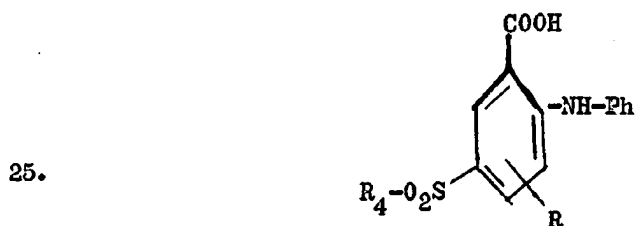
- 25. Son especialmente de destacar los com-  
puestos de la fórmula





- donde R es un alquilo bajo, alcoxi bajo, halógeno o trifluorometilo o especialmente por hidrógeno, Ph significa un resto fenílico, en caso dado sustituido, R<sub>3</sub> es un grupo hidroxílico, un grupo alcoxi bajo, un grupo fenil-alcoxi bajo, en caso dado sustituido, un grupo amínico libre o por, un grupo mono- ó di-alquilo bajo-amínico, un grupo de pirrolidino, piperidino, pirezaino, tal como el grupo N-metild-piperacínico, un grupo de morfolino o tiamorfolino, un grupo de di-alquilo bajo - amino-alquilamino o un grupo de pirrolidino-, piperidino-, piperacino-, N-metilopiperacino-, morfolino- ó tiamorfolino-etilo-, -propilo- ó -butilo-amino, R<sub>4</sub> es por un grupo di-alquilo bajo-amínico, un grupo pirrolidínico, piperidínico, piperacínico, tal como el grupo N-metilopiperacínico, un grupo morfolino o tiamorfolino y R<sub>5</sub> hidrógeno, un grupo de alquilo bajo ó un grupo de alcanilo bajo o grupo benzoílico, y en caso dado sus sales.

Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula



- donde Ph significa un resto fenílico sin sustituir o sustituido por grupos de alquilo bajo, grupos de alcoxi bajo, átomos de halógeno y/o grupos trifluorometilénicos, R es un alquilo bajo, halógeno
- 30.



no o especialmente hidrógeno, y  $R_4$  tiene el significado arriba indicado, y sus sales, y especialmente el ácido 5-dimetilsulfamil-4-cloro-2-anilino-benzoico y el ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico y sus sales.

5. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos. Así se puede por ejemplo un ácido 2-X-5-( $R_1$ -sulfonil) - benzoico correspondiente, donde  $R_1$  tiene el significado
10. indicado y X es un resto disociable, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo, ó un éster o un amida del mismo, reaccionar con un fenilamina correspondiente o en un 1-Y-2- $R_2$ -5-( $R_1$ -sulfonil)-benzol correspondiente, donde  $R_1$  y  $R_2$
15. tienen los significados indicados y Y es un resto transformable en un grupo carboxílico libre, esterizado o amidizado, y se transforma en un grupo carboxílico libre, esterizado o amidizado
20. o en un ácido 2- $R_2$ -5-Z-benzoico correspondiente, donde  $R_2$  tiene el significado indicado y Z significa un resto que permite la formación de un grupo sulfonamídico N, N-bisustituido, ó ésteres o amidas del mismo, se forma el grupo sulfonamídico N, N-bisustituido. El resto Y transformable en un grupo
25. carboxílico libre, esterizado o amidizado es por ejemplo el grupo ciano ó un grupo carboxílico funcionalmente modificado, reaccionable, que muestre un grupo oxo. Tales son, por ejemplo, los grupos correspondientes de halogenuros de ácido, -
30. tales como los cloruros o bromuros, anhídruos puros



o mixtos, por ejemplo anhídridos mixtos con ésteres o monoalquílicos del ácido carbonico, tal como ésteres monoetílicos o monoisobutílicos del ácido carbónico, o los azuros.

5. La transformación del grupo ciano en un grupo carboxílico libre, esterizado o amidizado se efectua en la forma usual, por ejemplo mediante alcoholísis o hidrólisis.

10. La transformación de un grupo carboxílico funcionalmente modificado, reaccionable, que muestre un grupo oxo, en un grupo carboxílico libre, esterizado o amidizado, se efectua en forma en si conocida, por ejemplo mediante reacción con agua, alcoholes o sus sales, o con amoniaco o amidas.

15. Un resto Z que permite la formación de un grupo sulfonamídico N, N-disustituido es por ejemplo el resto de la fórmula  $-SO_2-Z_1$ , donde  $Z_1$  es un resto que permite la formación del grupo  $R_1$ .  $Z_1$  puede ser por ejemplo un resto intercambiable por un grupo amínico terciario, por ejemplo un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro. Este resto intercambiable puede sustituirse por el resto  $R_1$  en la forma usual, por ejemplo por reacción con un amina de la fórmula  $R_1H$ .

25. Las reacciones mencionadas se efectuan en la forma usual en presencia o ausencia de disolventes, diluyentes, medios de condensación ácidos o básicos y/o medios de catalización a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado, en un recipiente cerrado bajo presión aumentada y/o bajo

30.



una atmósfera de gas inerte.

- En los componentes obtenidos se pueden introducir, modificar o disociar sustituyentes en la forma usual. Así se pueden por ejemplo los com-
5. puestos obtenidos donde el grupo fenilamínico  $R_2$  en el nitrógeno muestra un átomo de hidrógeno, ser acilados o los compuestos acíclicos ser hidroliza-
10. dos. Los ácidos libres obtenidos se pueden trans- formar en forma usual en los ésteres, por ejemplo por reacción con un alcohol en presencia de un - catalizador de esterificación, tal como un ácido, o en los amidas, por ejemplo mediante reacción con amo-
15. niaco o una amina, bajo ulterior deshidratación de - la sal amónica.
- Los grupos carboxílicos libres se pueden transformar también, a través de los derivados de ácido funcionales reaccionables, como antes des-
20. crito, en los ésteres o amidas, Otra posibilidad pa- ra la obtención de los amidas consiste, por ejemplo en reaccionar un ácido 2- $R_2$ -5-( $R_1$ -sulfonil) - benzoi-
25. co, enél que el átomo de nitrógeno del grupo feni- lamínico  $R_2$  muestra un átomo de hidrógeno, con un al- dehido, tal como formaldehido, al correspondiente - 2-H-3,1-benzooxacinona y éste entonces se deja reac- cionar con amoniaco o un amina.
- Los ésteres o amidas obtenidos se pueden hidrolizar en forma conocida a los ácidos libres. Los ésteres obtenidos, especialmente los ésteres de al-
30. quilo bajo, se pueden transformar en las amidas - por reacción con amoniaco o un amida.



Las reacciones mencionadas se efectuan -  
en la forma usual en presencia o ausencia de diluyentes, medios de condensación y/o catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte.

Los nuevos compuestos se obtienen según las condiciones de reacción y materiales de partida y según si existen en las materias finales grupos ácidos o básicos, en forma libre o en forma de sus sales. Las sales obtenidas se pueden transformar en forma conocida en los compuestos libres, por ejemplo sales de adición de ácido mediante -  
reacción con un medio básico, o las sales metálicas mediante reacción con un ácido. Las bases libres eventualmente obtenidas se pueden transformar en las sales mediante ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de -  
aplicación terapéuticas, por ejemplo los ácidos -  
halogenohidrogénicos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromohidrogénico, ácido perclórico, ácido entrítico o tiociánico, ácidos sulfuricos o fosfóricos, ó ácidos orgánicos, tal como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirogálico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tártrico, -  
ácido cítrico, ácido ascorbínico, ácido hidroximaleínico, ácido dihidroximaleínico, ácido ben-

285846



- zoico, ácido fenilacético, ácido 4-aminobenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido antranílico, ácido cinamónico, ácido amigdalico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido benzolsulfónico, ácidos halogenobenzolsulfónicos, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalinsulfónico ó ácidos sulamílicos o metionina, triptofan, lisina o arginina. Los compuestos ácidos, eventualmente, obtenidos, se pueden transformar en las sales correspondientes según métodos conocidos, por ejemplo mediante reacción con medios básicos, especialmente con bases de aplicación terapéutica, por ejemplo hidróxidos de metal, o sales básicas, especialmente los hidróxidos de metales alcalinos o alcalino terrosos, tales como hidróxido de sodio, potasio o calcio, los carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico o potásico, amoníaco o aminas orgánicas.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Las sales de los nuevos compuestos se pueden emplear también para la limpieza de los compuestos libres obtenidos, transformando los compuestos libres en las sales, separando éstas y de las sales liberando nuevamente los compuestos libres.

25.

Los materiales de partida ya se conocen o, si son nuevos, se pueden obtener según métodos conocidos. Así se pueden obtener por ejemplo, en parte, según el procedimiento arriba descrito

30.

285846



modificando en forma correspondiente el modo de trabajo o la selección de los materiales de partida.

5. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa del procedimiento, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

10. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, o a sus sales, en mezcla con material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánicos, farmacéuticos, adecuado para la aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones.

15. En caso dado estarán esterilizados y/o

20.

25.

30.



5. contendrán materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Pueden, asimismo, contener otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.

10. Los nuevos compuestos pueden emplearse igualmente en la medicina veterinaria, por ejemplo en una de las formas arriba mencionadas o en forma de aditivos a los piensos. Aquí se emplean por ejemplo, los medios de alargamiento o dilución o de piensos usuales.

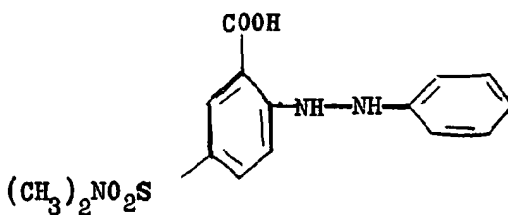
15. Los siguientes ejemplos explican la invención pero sin limitarla. Las temperaturas indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

20. 52,6 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 148 g. de anilina, 30 g. de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre se calientan juntos en un baño de aceite de 180-200° durante 2 horas. La anilina en exceso se destila entonces mediante vapor de agua caliente. El residuo se hierve entonces con 20 g. de norita durante 15 minutos, se filtra de la norita, el filtrado claro se mezcla lentamente con una solución de 30 cm<sup>3</sup>. de ácido clorhídrico concentrado en 150 cm<sup>3</sup>. de agua y la precipitación gris obtenida se filtra. Después de recristalizar de alcohol se obtiene el ácido 5-dimetilsulfamil - 2 - anilino- benzoico de la fórmula.

25.

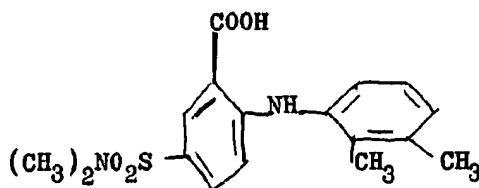
30. la.



5. en cristales blancos del P.F. 200-201°.

EJEMPLO 2

52,6 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 183 g. de 3-amino-1,2-xilol, 30 g. de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre se calientan juntos en un baño de aceite de 180-200° durante 2 horas agitando. Se destila entonces mediante vapor de agua el 3-amino-1,2-xilol en exceso fuera de la solución de reacción, el filtrado se aclara hirviendo con norita, el filtrado claro se mezcla lentamente con 100 cm<sup>3</sup>. de ácido clorhídrico 5-n y 200 g. de hielo y la precipitación obtenida se filtra. Después de la recristalización de poco alcohol se obtiene el ácido 5-dimetilsulfamil-2- (2', 3' -xilil-amino)-benzoico de la fórmula



en cristales blancos de P.F. - 194 - 195°.

25. EJEMPLO 3

En una solución de 20 g. de ácido sulfúrico al 100% en 100 cm<sup>3</sup>. de metanol se introducen 32 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico. La mezcla se calienta durante 15 horas hasta hervir, la solución de reacción se reduce después de enfriar con

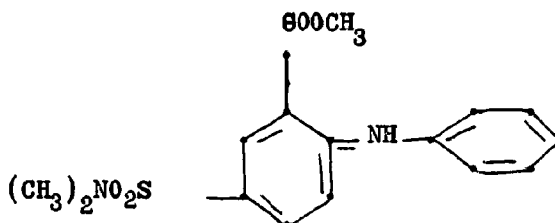
30.

287000-8 MAR 1943



agua y hielo agitando a un volumen de 1 litro y la precipitación obtenida se filtra. Después de la recristalización de poco alcohol se obtiene el éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico de la fórmula

5.



10.

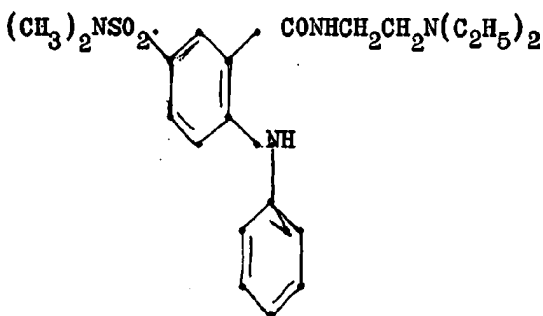
en cristales blancos del P.F. 118 - 119.

EJEMPLO 4

10 g. de 1-fenilo-6-dimetilsulfamol-2H-3,1-benzoxacinin-(4) se hierven durante 5 horas con 15 g. de dietilamino-etilemina en 100 cm3. de etanol. Después de destilar el alcohol queda un aceite, que se disuelve en éter y se lava con éter. El extracto etérico se seca y se evapora. Queda un aceite que, al frotar con éter de petróleo, cristaliza. Se obtiene así el N-( $\beta$ -dietilaminoetile)-2-fenilamino-5-dimetilsulfamil-benzamida de la fórmula

15.

20.



25.

que después de recristalización de lingroina-éter de petróleo funde a 88 - 90°.

30.

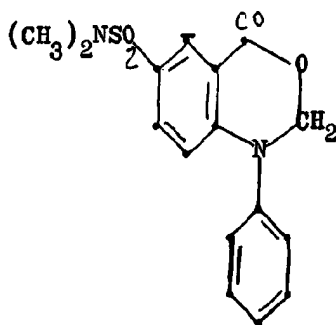
El 1-fenil-6-dimetilsulfamil-2H-3,1-benzoxacinin-(4) empleado como material de partida, se



puede obtener de la manera siguiente:

10 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico (véase ejemplo 1) se disuelven en 30 -  
 5. cm3. de etanol hirviendo y a la solución caliente -  
 se agregan 30 cm3. de formalina. Al enfriar se se-  
 para una precipitación cristalina que se filtra y -  
 se recristaliza de alcohol. Se obtiene el 1-fenil-  
 6-dimetilsulfamil-2H-3,1-benzocinon (4) de la fór-  
 mula

10.



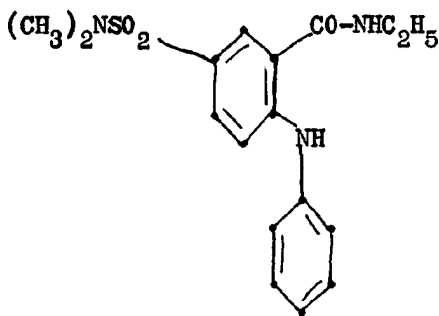
15.

en cristales del P.F. 148 - 150°.

EJEMPLO 5

En 10 g. de amina monoetílica se introducen, a 0°,  
 8 g. de 1-fenil-6-dimetilsulfamil-2H-3,1-benzocinon-  
 20. -(4) y se deja reposar durante 12 horas a 15°. Des-  
 pués de evaporar el amina en exceso queda un resi-  
 duo cristalino que se recristaliza de alcohol. Se  
 obtiene el N-etilo-2-fenilamino-5-dimetilsulfamil-  
 benzamida de la fórmula

25.



30.

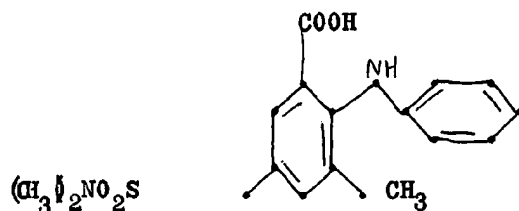
283043



en cristales del P.F. 160 - 161°.

EJEMPLO 6

5. 20 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-3-metilo-  
benzoico, 55 g. de anilina, 12 g. de carbonato -  
potásico anhidro y 0,5 g. de óxido de cobre se -  
calientan juntos, agitando, en un baño de aceite  
de 180 - 200° durante 2½ horas. Se destila mediante  
vapor de agua caliente la anila en exceso fuera de  
la solución de reacción, el filtrado se aclara me  
10. diante hervor con norita, el filtrado claro se -  
acidifica lentamente con ácido clorhídrico 2-n y -  
la precipitación obtenida se filtra. Después de -  
recristalización de etanol-agua se obtiene el áci  
do 5-dimetilsulfamil-3-metil-2-fenilamino-benzoico  
15. de la fórmula.



20. como cristales ligeramente violeta del P.F. 220 -  
223°.

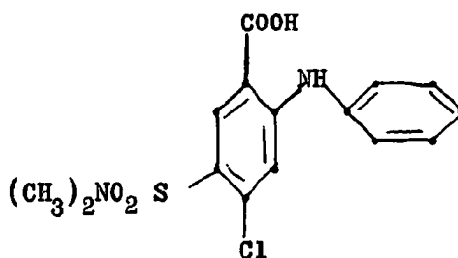
EJEMPLO 7

25. 20 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2,4-dicloro-benzoico,  
52 g. de anilina, 11,6 g. de carbonato potá-  
sico anhidrido y 0,5 g. de óxido de cobre se ca-  
lientan en un baño de aceite de 190 - 200° duran-  
te 2½ horas. Después de enfriar se mezcla agitan  
do con 100 cm<sup>3</sup>. de sosa cáustica 1-n y 200 cm<sup>3</sup>.  
de éter. En el embudo separador se separa la capa  
30. acuosa, se aclara con norita y se acidifica len-



tamente con ácido clorhídrico 2-n. La precipitación sólida se seca, se recrystaliza de éster acético-éter de petróleo y de etanol-agua, con lo que se obtiene el ácido 5-dimetilsulfamil-4-cloro-

5. 2-anilino-benzoico de la fórmula



10.

como cristales marrones del P.F. 210 - 214°.

El ácido 5-dimetilsulfamil-2,4-diclorobenzoico empleado como material de partida se obtiene de la forma siguiente:

15.

140 g. de cloruro del ácido 2,4 - dicloro-ácido benzoico-5-sulfónico se introducen lentamente agitando en una solución de 120 g. de amina dimetílica en 1 litro de agua a temperatura de ambiente. Después de haber agitado durante dos horas

20.

se aclara la solución de reacción con norita, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado enfriando con hielo y la precipitación sólida se filtra. Mediante recrystalización de etanol se obtiene el ácido 5-dimetilsulfamil-2,4-diclorobenzoico

25.

como cristales ligeramente marrón del P.F. 180 - 183°m.

EJEMPLO 8

En un baño de aceite de 180 - 19° se calientan durante 2 horas 52,6 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-

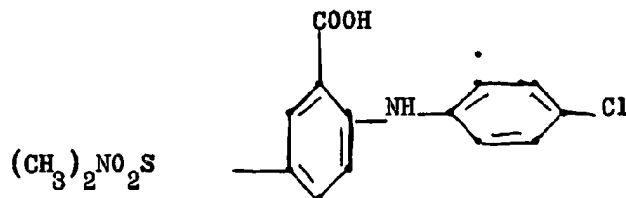
30.

2-cloro-benzoico, 2,05 g. de p-cloroanilina, 30 g.



de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre. Después de elaborar como descrito en el ejemplo 1, se obtiene el ácido 2-(4-cloroanilino)-5-dimetilsulfamil-benzoico de la fórmula

5.



en cristales blancos del P.F. 199 - 202°.

10.

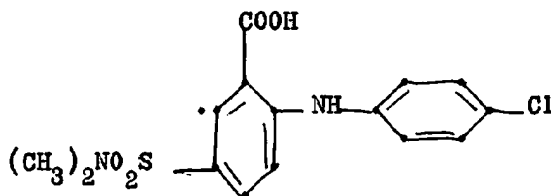
EJEMPLO 9

En un baño de aceite de 180 - 190 se calientan durante 2 horas 52,6 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 205 g. de m-cloroanilina, 30 g.

15.

de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre. Después de la elaboración como descrito en el ejemplo 1 se obtiene el ácido 2(3-cloroanilino)-5-dimetilsulfamil - benzoico de la fórmula

20.



en cristales blancos del P.F. 184 - 186°.

EJEMPLO 10

25.

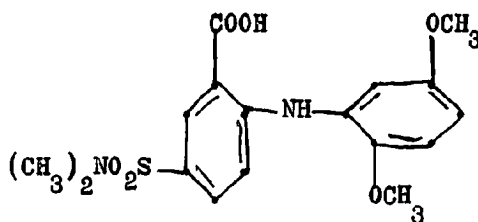
52,6 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 245 g. de 2,5-dimetoxi-anilina, 30 g. de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre se calientan juntos durante 2 horas en un baño de aceite de 190°. Se elabora como descrito en el ejemplo

30.

1, y de esta manera se obtiene el ácido 2-(2,5-di-

metoxi-anilino)-5-dimetilsulfamil-benzoico de la fórmula

5.



en cristales blancos del P.F. 196-197°.

EJEMPLO 11

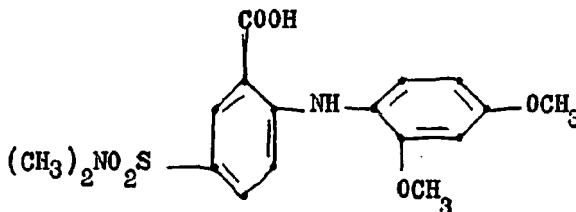
10.

52,6 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 245 g. de éter 4-amino-resorcidindimetílico, 30 g. de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre se calientan juntos durante 2 horas en un baño de aceite de 180 - 190°. Se elabora como descrito en el ejemplo 1 y se obtiene así el ácido

15.

2-(2,4-dimetoxianilino)-5-dimetilsulfamil-benzoico de la fórmula

20.



en cristales blancos del P.F. 184 - 186°

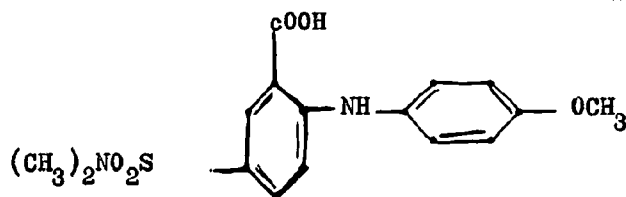
EJEMPLO 12

25.

52,6 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 197 g. de p-anisidina, 30 g. de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre se calientan juntos durante 2 horas en un baño de aceite de 180 - 200°. Se elabora como descrito en el ejemplo 1 y se obtiene el ácido 2-(p-metoxianilino)-5-dimetilsulfamil - benzoico de la fórmula

30.

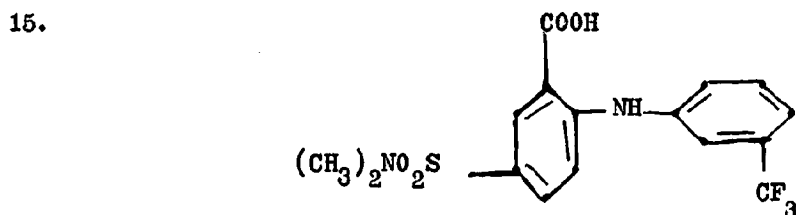




5. en cristales blancos del P.F. 172 - 174°.

EJEMPLO 13

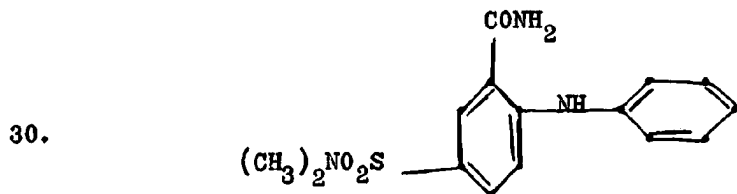
26,3 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 129 g. de anilina m-trifluorometílica, 15 g. de carbonato potásico anhidro, y 0,5 g. de óxido de cobre se calientan juntos durante 2 horas - en un baño de aceite de 180 - 200°. Se elabora como descrito en el ejemplo 2 y se obtiene de esta manera el ácido 5-dimetilsulfamil-2-(m-trifluorometilo-anilino)-benzoico de la fórmula



en cristales blancos del P.F. 203 - 204°.

20. EJEMPLO 14

47 g. de amida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 130 g. de anilina, 27 g. de carbonato potásico anhidro y 1 g. de óxido de cobre se calientan juntos durante 2 horas en un baño de aceite de 180 - 200°. Se elabora como descrito en el ejemplo 1 y se obtiene así el amida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico de la fórmula



285846



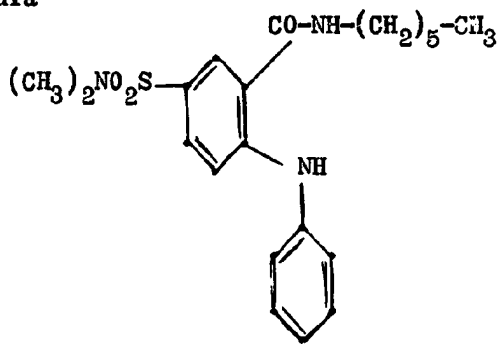
en cristales blancos de P.F. 215 - 217°.

EJEMPLO 15

5. Una solución de 5,8 g. de cloruro del ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico y 3,5 g. de amina n-hexílica en 150 cm<sup>3</sup>. de benzol se calienta agitando durante 3 horas hasta hervir. Se deja entonces enfriar, se filtra en vacío del hidrocloreto hexilamínico precipitado, se evapora en vacío el benzol y el residuo se introduce en 100 -

10. cm<sup>3</sup>. de agua. La parte no disuelta en agua se recristaliza en caliente de 450 cm<sup>3</sup>. de éter isopropílico. Se obtiene así el amida n-hexílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico de la fórmula

15.



20.

en cristales amarillentos del P.F. 126-127°.

El cloruro del ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico empleado como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

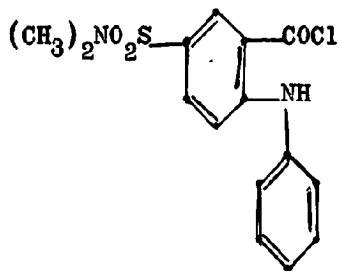
25.

5 g. de ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico en 100 cm<sup>3</sup>. de cloruro tionílico se calientan agitando durante 1½ horas en un baño de 70°. Se evapora en vacío el cloruro tionílico y el residuo se cristaliza de benzol hirviendo. El

30. cloruro de ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoi-



ico de la fórmula



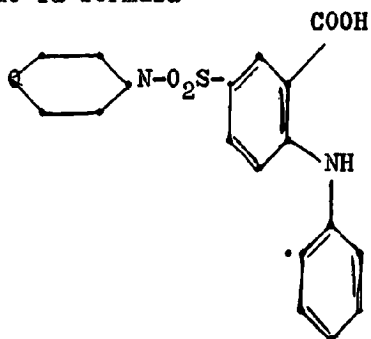
5.

se obtiene así en cristales amarillentos del P.F. 154 - 155°.

EJEMPLO 16

10. 30,5 g. de ácido 5-morfolino-sulfonil-2-clor-benzoico, 74 g. de anilina, 15 de carbonato potásico anhidro y 0,5 g. de óxido de cobre se calientan juntos durante 4 horas en un baño de aceite de 180 - 200°. La anilina en exceso se destila entonces mediante vapor de agua caliente. -
15. El residuo se hierve con 20 g. de norita durante 15 minutos, se filtra la norita, el filtrado claro se mezcla lentamente con una solución de - 20 cm3. de ácido clorhídrico concentrado en 200
20. cm3. de agua y se filtra la precipitación obtenida. Después de recrystalizar de alcohol se obtiene el ácido 5-morfolinosulfonil-2-anilino-benzoico de la fórmula

25.



30.



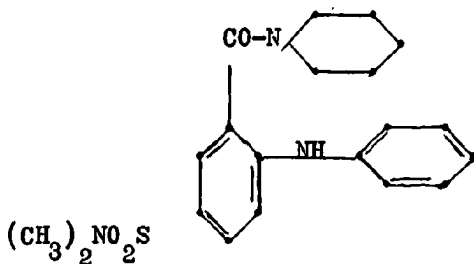
en cristales del P.F. 221 - 222°.

EJEMPLO 17

5. Una solución de 8 g. de cloruro del ácido 5-dime-  
 tilsulfamil-2-anilino-benzoico y 4,8 g. de piperaci-  
 na N-metílica en 150 cm<sup>3</sup>. de benzol se calienta du-  
 rante 3 horas agitando hasta hervir. Se deja en-  
 friar, se filtra en vacío del hidrocioruro metil-  
 piperacínico precipitado y el residuo se mezcla -  
 con agua. El producto sólido, no disuelto en -  
 10. agua, se filtra en vacío y se recristaliza de al-  
 cohol.

Se obtiene así el N'-metilpiperazuro -  
 del ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico de  
 la fórmula

15.



20.

en cristales amarillentos del P.F. 154 - 155°.

EJEMPLO 18

Tabletas que contengan 200 mg. de ácido 5-dimetil-  
 sulfamil-2-anilino-benzoico se pueden preparar por  
 25. ejemplo de la forma siguiente:

Acido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico	200,0 mg.
Lactosa	38,0 mg.
Almidón de trigo	22,0 mg.
Gelatina	6,0 mg.
30. Almidón de maranta	18,0 mg.

Estearato de magnesio	1,5 mg.
Talco	<u>14,5 mg.</u>
	300,0 mg.



5. Para su preparación se mezcla homogenea  
mente el ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoi-  
co con la lactosa y al almidón de trigo y se im-  
puls a través de un tamiz de 0,5 mm. de ancho -  
de mallas. Se disuelve la gelatina en 10 veces  
su cantidad de agua; con esta solución se humecta  
10. igualadamente la mezcla polvorienta y se amasa -  
hasta que se ha formado una masa plástica. Esta -  
se para a través de un tamiz de 1,5 cm3. de an-  
cho de malla.

15. Al granulado así preparado se le -  
agrega el almidón de maranto, el estearato de -  
magnesio y el talco en forma finamente tamiza-  
da y en la forma usual se elaboran tabletas con  
un peso de 300 mg. y un diámetro de 9 mm.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturale-  
za del invento, así como la manera de realizarlo  
en la práctica, debe hacerse constar que las dis-  
posiciones anteriormente indicadas, son suscep-  
tibles de modificaciones de detalle, en cuanto -  
25. no alteren su principio fundamental. También se  
hace constar que el invento corresponde a una -  
solicitud de patente presentada en Suiza, con -  
fecha 9 de Marzo de 1962, 30 de Mayo de 1962 y -  
21 de Enero de 1963, bajo el nº 2852/62, 6603/62 -  
30. y 663/63, acogiéndose, por lo tanto, a los bene-



ficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España " Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido antranílico"; caracterizandose por lo siguiente:

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- 1<sup>a</sup>.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido antranílico" de formula general  $R_1$  es un grupo amínico bisustituido por restos de hidrocarburo alifático, que también pueden estar sustituidos por átomos de hetero, tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y/o sustituidos por grupos funcionales, tales como grupos oxi, amino, mercapto ó átomos de halógeno,  $R_2$  significa un grupo fenilamínico, sus ésteres y amidas y en caso dado las sales de estos compuestos, caracterizado, porque un ácido 2-X-5-( $R_1$ -sulfonil)-benzoico, correspondiente donde  $R_1$  tiene el significado indicado y X es un resto disociable ó un éster o un amida del mismo, se hace reaccionar con un fenilamina correspondiente, o en un 1-Y-2- $R_2$ -5-( $R_1$ -sulfonil)-benzol correspondiente, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados indicados e Y es un resto transformable en un grupo carboxílico libre, esterizado o amidizado, Y se transforma en un grupo carboxílico libre, esterizado o amidizado, o en un ácido 2- $R_2$ -5-Z-benzoico correspondiente, donde  $R_2$  tienen el significado indicado y Z significa un resto que permite

285845

8 MAR



la formación de un grupo sulfonamídico N, N-bisustituido, ó ésteres o amidas del mismo, se forma el grupo sulfonamídico N, N-bisustituido y, si se desea, en los compuestos obtenidos se introducen sustituyentes, se modifican o disocian y/o las sales eventualmente obtenidas se transforman en los compuestos libres o los compuestos libres en sus sales.

5.

2ª.- "Procedimiento según la reivindicación 1ª,

10.

caracterizados porque como material de partida se emplean los ácidos 2-X-5-(R<sub>1</sub>-sulfonil)-benzoicos donde X significa un átomo de halógeno.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,

15.

caracterizado porque como materiales de partida se emplean los ácidos 2-X-5-(R<sub>1</sub>-sulfonil)-benzoicos, donde X significa cloro o bromo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

20.

caracterizados porque como materiales de partida se emplean 1-Y-2-R<sub>2</sub>-5-(R<sub>1</sub>-sulfonil)-benzoles, donde Y significa en grupo ciano o un grupo carboxílico funcionalmente modificado, reaccionable que muestre un grupo oxo.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4

25.

caracterizado porque se alcoholiza o hidroliza un 1-Y-2-R<sub>2</sub>-5-(R<sub>1</sub>-sulfonil)-benzol, donde Y es un grupo ciano.

6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4,

30.

caracterizado porque un 1-Y-2-R<sub>2</sub>-5-(R<sub>1</sub>-sulfonil)-benzol, donde Y significa un grupo carboxílico funcionalmente modificado reaccionable,

8 MAR



que muestra un grupo exo, se hace reaccionar con agua, alcoholes, o sus sales o con amoniaco o amidas.

5. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 4 y 6, caracterizado porque se parte de los compuestos en ellos indicados, donde Y es un grupo de ácido halogénico o anhídrido de ácido.

10. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se parte de ácidos 2-R<sub>2</sub>-5-Z-benzoicos, donde Z es el resto de la fórmula -SO<sub>2</sub>-Z<sub>1</sub>, donde Z<sub>1</sub> significa un resto que permite la formación del grupo R<sub>1</sub>.

15. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado porque un ácido 2-R<sub>2</sub>-5-Z-benzoico, donde R es -SO<sub>2</sub>-Z<sub>1</sub> y Z<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno, se hace reaccionar con una amina secundaria de la fórmula R<sub>1</sub>H.

20. 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 8 y 9, caracterizado porque se parte de un ácido 2-R<sub>2</sub>-5-Z-benzoico donde Z es el resto de la fórmula -SO<sub>2</sub>-Cl.

25. 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se acilan los compuestos obtenidos en los cuales el grupo fenilamínico R<sub>2</sub> muestra un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno.

30. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se hidrolizan los compuestos obtenidos en los cuales el grupo fenilamínico lleva un resto acílico en el átomo de

285846



nitrógeno.

5. 13ª.- Procedimiento según las reivindicación 1-10, caracterizado porque en los compuestos obtenidos con grupo carboxílico libre se esterifica el grupo carboxílico libre.

10. 14ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque en los compuestos obtenidos con grupo carboxílico libre, el grupo carboxílico libre se transforma en un grupo carboxílico amidizado.

15. 15ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10 y 14, caracterizado porque los compuestos obtenidos con grupo carboxílico libre se hacen reaccionar con amoniaco o un amida y la sal amónica obtenida se deshidrata.

20. 16ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10 y 14, caracterizado porque un ácido 2-R<sub>2</sub>-5-(R<sub>1</sub>-sulfonil)-benzoico, donde el grupo fenilamínico R<sub>2</sub> muestra un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno, se hace reaccionar con un aldehido, tal como formaldehido, al correspondiente 2-H-3,1-benzoxacinon-(4) y éste entonces se hace reaccionar con amoniaco o un amina.

25. 17ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque los ésteres o amidas obtenidos se hidrolizan a ácidos libres.

30. 18ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque los ésteres obtenidos se transforman en las amidas por reacción con amoniaco o aminas.

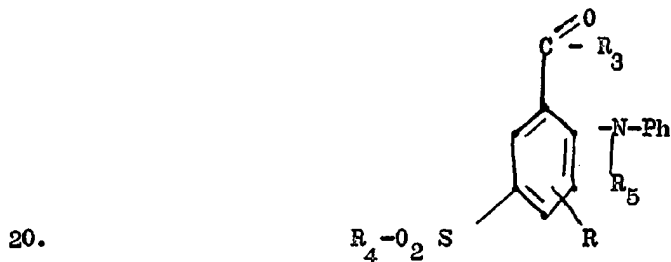
19ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque las amidas



insustituidas o monosustituidas obtenidas se hacen reaccionar con ésteres reaccionables de alcoholes.

- 20<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas que faltan del procedimiento, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en el cual un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.

- 21<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula

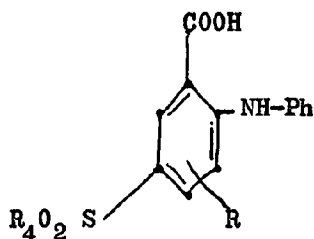


- donde R es alquilo bajo, alcoxi bajo, halógeno o trifluorometilo, Ph significa un resto fenílico y R<sub>3</sub> es un grupo hidroxílico, un grupo alcoxi bajo, un grupo fenilalcoxi bajo, en caso dado - sustituido, un grupo amínico libre o un grupo mono- ó di-alquilo bajo-aminico, un grupo de pirrolidino, piperdino, piperacino, morfolino ó tiamorfolino, un grupo de di-alquilo bajo - amino-alquilamino o un grupo pirrolidino-, piperidi
- 25.
- 30.

285846-SMAR

no-, N-metilpiperacino -, morfolino- ó tiamorfoli-  
no-etilo-, propilo, ó -butilo-amínico,  $R_4$  un gru-  
po d-alquilo bajo-amínico, un grupo pirrolidíni-  
co, piperidínico, piperacínico, morfolínico o  
5. tiamorfolínico y  $R_5$  hidrógeno, un grupo alqui-  
lo bajo o un grupo de alcanóilo bajo ó un gru-  
po benzoílico, o en cada caso sus sales.

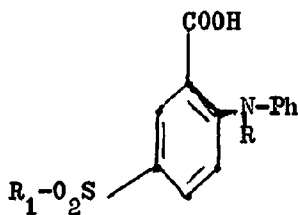
22ª.- Procedimiento según las reivin-  
dicaciones 1-20, caracterizado porque se obtienen  
10. los ácidos de la fórmula



15.

donde R es alquilo bajo o halógeno, Ph es un resto  
fenílico sin sustituir o sustituido por grupos -  
del/alquilo bajo, grupos de alcoxi bajo, átomos de  
halógeno y/o grupos de trifluorometilo y  $R_4$  un -  
20. grupo de di-alquilo bajo-amino, un grupo de pi-  
rrolidino, piperidino, piperacino, morfolino o -  
tiamorfolino, o sus sales.

23ª.- Procedimiento según las reivin-  
dicaciones 1-20, caracterizado porque se obtienen  
25. ácidos de la fórmula



30.

donde  $R_1$  es un grupo amínico bisustituido por res-



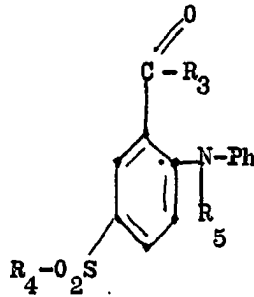
tos de hidrocarburo alifático que también pueden estar sustituidos por átomos de hetero, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre y/o sustituidos por grupos funcionales, tales como grupos de oxi, amino, mercapto o átomos de halógeno, R' significa hidrógeno, un resto de alquilo o acilo y Ph es un resto fenílico, sus ésteres o amidas o en caso dado las sales de estos compuestos.

5.

10.

24<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula

15.

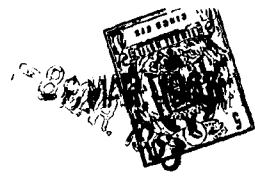


20.

25.

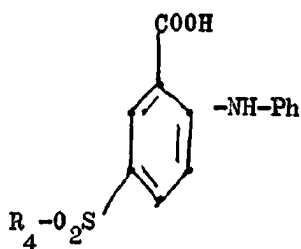
30.

donde Ph significa un resto fenílico y R<sub>3</sub> es por un grupo hidroxílico, un grupo de alcoxi, bajo, un grupo de fenilalcoxi bajo, en caso dado sustituido, un grupo de amino libre o por un grupo mono- ó di-alquilo bajo-amínico, un grupo pirrolidínico, piperidínico, piperacínico, morfolínico o tiamorfolínico, un grupo di-alquilo bajo-amino-alquilamino o un grupo pirrolidino-, piperidino-, piperacino-, N-metilpiperacino-, morfolino- ó tiamorfolino-etilo-, propilo- ó butilo-amínico, R<sub>4</sub> un grupo di-alquilo bajo-amínico, un grupo pirrolidínico piperidínico, piperacínico, morfolínico o tiamorfolínico y R<sub>5</sub> es hidrógeno, un grupo de alquilo bajo o un grupo de -



alcanoilo bajo o un grupo benzoílico, o en caso de sus sales.

5. 25<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque se obtienen ácidos de la fórmula



10.

donde Ph es un resto fenílico sin sustituir, o sustituido por grupos de alquilo bajo, grupos de alcoxi bajo, átomos de halógeno y/o grupos de trifluorometilo y R<sub>4</sub> es un grupo de di-alquilo-bajo-amino un grupo pirrolidínico, piperdínico, piperacínico, morfolínico o tiamorfolínico, o sus sales.

25.

20. 26<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque se obtiene el ácido 5-dimetilsulfamil-2-anilino-benzoico ó sus sales.

25.

27<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque se obtiene el ácido 5-dimetilsulfamil - 4-cloro-2-anilino-benzoico o sus sales.

30.

28<sup>a</sup>.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido antranílico; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.



Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cata.

Madrid,

8 MAR, 1963

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

J. GOMEZ ABEJO Y MODET