

526244

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 2136. 37/KU/MK.

326244



*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la preparación de derivados del ácido antranílico".

=====

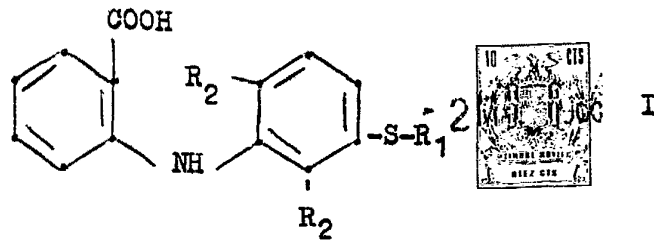
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y un procedimiento para su producción.

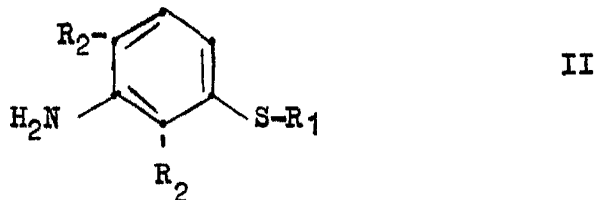
La presente invención proporciona compuestos  
5. de fórmula general I,

326244



5. en la que  $R_1$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive o un radical aralquilo que contiene de 7 a 9 átomos de carbono inclusive, y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, con la condición de que por lo menos uno de los símbolos  $R_2$  debe significar cloro o bromo, y sus sales.

10. La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula general II,



15. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, con ácido o-clorobenzoico o una sal alcalina del mismo en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un catalizador de condensación y, cuando se requiere una sal se efectúa la salificación.

326244 - 3 - 02

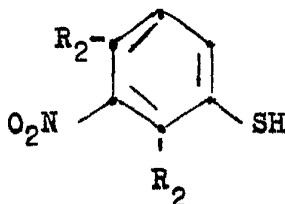


- El ácido o-clorobenzoico se usa preferentemente en la forma de su sal sódica o potásica mientras que el catalizador de condensación es bronce de cobre. La reacción se efectúa a una temperatura externa de aproximadamente 140 a 220°C, la cual corresponde a una temperatura interna de aproximadamente 120 a 200°C, preferentemente, sin embargo, a una temperatura externa de aproximadamente 160 a 180°C, correspondiente a una temperatura interna de aproximadamente 135°C. El tiempo de reacción queda comprendido entre 5 y 24 horas. Cuando se usa un compuesto monohalógeno-sustituido de fórmula general II, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 a 7, mientras que para el compuesto dihalógeno-sustituido es de 15 a 24 horas. Son disolventes orgánicos adecuados que son inertes bajo las condiciones de la reacción los alcoholes con puntos de ebullición entre los 120 a 180°C, preferentemente el 4-metil-pentanol-(2).

- Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en calentar en un condensador al reflujo a una temperatura interna de 135°C durante 15 horas una mezcla del o-clorobenzoato potásico, un compuesto II dicloro-sustituido, bronce de cobre y 4-metil-pentanol-(2). Después de haberse finalizado la reacción, se alcaliniza la mezcla de la reacción con una solución acuosa de carbonato alcalino y se somete a una destilación al vapor. Se filtra el residuo de la destilación, se acidifica el filtrado y se aísla y purifica el compuesto I resultante en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante recristalización, y luego se convierte opcionalmente en una de sus sales.

Los materiales iniciales de fórmula general II son nuevos y juntamente con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención. Los compuestos II pueden producirse como sigue:

5. Se convierte un compuesto de fórmula general VI,

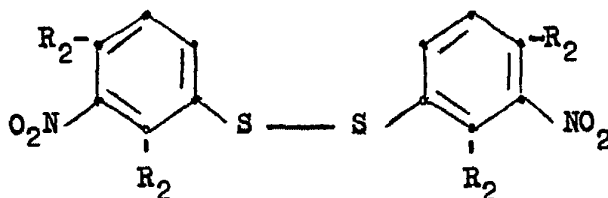


VI



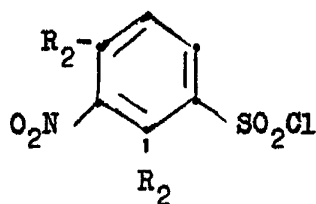
- 2 -

en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, en forma de por sí conocida en su derivado S-alquilo o S-aralquilo y se reduce ésta a continuación para formar el compuesto deseado de fórmula general II. La conversión en el derivado S-alquilo y derivado, S-aralquilo se efectúa preferentemente por reacción con un cloruro o bromuro alquílico o aralquílico o un sulfato dialquílico, mientras que la reducción se efectúa preferentemente con hidrógeno nascente. Los compuestos de la fórmula general VI pueden producirse reduciendo un compuesto de fórmula general V,



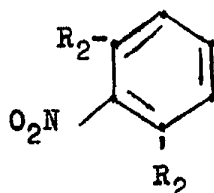
V

en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, en solución alcalina con sulfuro de sodio. Los compuestos de fórmula general V pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV,



5. en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, en solución acuosa con yoduro de potasio y piro-sulfito de sodio o yoduro de potasio y ácido fosforoso.

El compuesto de fórmula general IV puede producirse calentando un compuesto de fórmula general III,



10. en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, con ácido clorosulfónico hasta 100 a 145 °C. La reacción del compuesto III con ácido clorosulfónico solo proporciona un producto de reacción uniforme cuando ambos substituyentes  $R_2$  significan cloro o bromo. Cuando se usa como
15. material inicial un compuesto III en el que uno de los



5. substituyentes  $R_2$  significa hidrógeno, es necesario separar la mezcla de isómeros resultante de la clorosulfonación en forma de por sí conocida, por ejemplo por destilación fraccionada, y aislar el compuesto deseado de fórmula general IV en esta forma.

10. Los compuestos monohalógeno-substituidos de fórmula general IV pueden, sin embargo, obtenerse también sin la separación en isómeros arriba descrita, mediante la diazotización de una 3-nitroanilina monohalógeno-substituida correspondiente en forma de por sí conocida y la reacción de la sal de diazonio resultante en forma de por sí conocida con dióxido de azufre que ha sido disuelto en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo ácido acético glacial.

15. Los compuestos I son compuestos cristalinos a la temperatura ambiente y pueden convertirse en sus sales por reacción con las bases correspondientes. Son sales adecuadas las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Sin embargo, las sales de trialkilamónio, o de mono-, di- o trialkanolamónio, por ejemplo trietilamónio, etanolamónio, dietanolamónio o trietanolamónio, también pueden usarse.

25. Los compuestos resultantes de fórmula general I y sus sales se caracterizan por efectos antiflogísticos, analgésicos y antipiréticos. Así, aún cuando se aplican en dosis bajas, inhiben el desarrollo de edemas inflamatorios, reducen la temperatura del cuerpo de animales febriles y elevan el umbral del dolor. Pueden usarse sistémicamente o localmente en la terapia.

30. De los compuestos de fórmula general I se ha en-

contrado que el ácido N-(2,6-dicloro-3-bencilmercapto-  
-fenil)-antranílico es especialmente útil.

Una dosificación diaria adecuada de los compues-  
tos I y sus sales es de 50 a 500 mg.

5. Los compuestos del invento y sus sales pueden  
usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en  
la forma de preparaciones medicinales adecuadas para  
aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con  
el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas  
10. se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o  
inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente acepta-  
bles. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:  
para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y  
ácido esteárico;  
15. para jarabes : soluciones de azúcar de ca-  
ña, azúcar invertido y glu-  
cosa;  
para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina  
y aceites vegetales.  
20. Las preparaciones pueden además contener adecuados agen-  
tes de conservación, estabilización y humectación, faci-  
litadores de la solución, sustancias edulcorantes y co-  
lorantes y aromatizantes.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas  
25. las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

EJEMPLO 1: Acido N-(2,6-dicloro-3-metilmercapto-fenil)-  
antranílico.

a) Sulfocloruro 2,4-dicloro-3-nitrobencénico.

30. Se añaden 300 g de 2,6-dicloronitrobenceno a  
500 cc de ácido clorosulfónico a la temperatura ambiente



mientras se agita y se deja reposar la mezcla a una temperatura interna de  $145^{\circ}$  durante dos horas. Luego se vierte la mezcla sobre 4 kg de hielo, se filtra a una temperatura de  $45^{\circ}$ , se lava perfectamente con agua y se seca. Se sigue trabajando el disulfuro directamente del sulfocloruro 2,4-dicloro-3-nitrobencénico bruto.

5.

b) Disulfuro 2,2',4,4'-tetracloro-3,3'-dinitro-difenílico.

Se agita a una temperatura de baño de  $70^{\circ}$  una mezcla de 480 g de sulfocloruro 2,4-dicloro-3-nitrobencénico, 27,5 g de yoduro potásico y 400 cc de agua hasta que el yodo se separa.

10.

Se añade por gotas una solución de 418 g de piro-sulfito de sodio en 720 cc de agua en el transcurso de aproximadamente 3 horas de tal modo que siempre se halle presente una pequeña cantidad de yodo en la solución y después de haberse añadido la mitad de esta solución por gotas, se eleva la temperatura del baño hasta  $90^{\circ}$ . Después de enfriar, se filtra la mezcla, se lava perfectamente con agua y se seca. Mediante la cristalización en acetato etílico, se obtiene disulfuro 2,2',4,4'-tetracloro-3,3'-dinitro-difenílico puro con un P.F. de  $180-182^{\circ}$ .

15.

20.

c) 2,4-dicloro-3-nitrotoluenol.

Se añade por gotas una solución de 19,8 g de sulfuro de sodio al 60 % y 26,2 g de hidróxido sódico en 400 cc de agua a una suspensión de 194 g de disulfuro 2,2',4,4'-tetracloro-3,3'-dinitro-difenílico en 800 cc de metanol en el transcurso de media hora a la temperatura ambiente y se completa la reacción dejando reposar la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente du-

25.

30.

- 9 - 26244



- rante media hora y en un baño de María a  $55^{\circ}$  durante una hora. Se filtra la solución resultante, se diluye con 600 cc de metanol y 200 cc de agua y se añaden seguidamente por gotas 136 cc de dimetilsulfato mientras se agita a la temperatura ambiente. Después de media hora se añaden 60 cc de hidróxido sódico al 30 % mientras se enfría ligeramente y se agita la solución durante otros 15 minutos. Se diluye la solución con 2,7 litros de agua, se filtra, se lava perfectamente con agua y se seca. Después de la cristalización en n-hexano, se obtiene el 2,4-dicloro-3-nitrotioanisol puro con un P.F. de  $100-102^{\circ}$ .

d) 2,4-dicloro-3-amino-tioanisol.

- Se agita a una temperatura de baño de  $110^{\circ}$  una mezcla de 10 g de 2,4-dicloro-3-nitro-tioanisol, 7,1 g de polvo de hierro y 20 cc de agua, se añaden por gotas 0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado en el transcurso de una hora y seguidamente se agita la solución durante otra hora. Después de enfriar se añaden 100 cc de cloroformo, se filtra luego la solución y se separa la capa clorofórmica. Después de secar sobre sulfato magnésico, se evapora la solución y se cristaliza el residuo de la evaporación de 50 cc de n-hexano. El 2,4-dicloro-3-amino-tioanisol puro resultante tiene un P.F. de  $51-54^{\circ}$ .

e) Acido N-(2,6-dicloro-3-metilmercapto-fenil)-antranílico.

- Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita a una temperatura de baño de  $150^{\circ}$  durante 5 horas una mezcla de 21,3 g de o-clorobenzoato potásico,

- 25 g de 2,4-dicloro-3-amino-tioanisol, 1,5 g de bronce de cobre y 100 cc de 4-metil-pentanol-(2). Seguidamente se añaden a la mezcla de la reacción 20 g de carbonato sódico y 100 cc de agua y se efectúa la destilación al vapor. Se filtra el residuo de la destilación y se acidifica al Rojo Congo con aproximadamente 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se filtra y se seca el ácido carboxílico estable que se separa. Después de cristalizar de 180 cc de acetato etílico y luego de 100 cc de etanol, se obtiene el ácido N-(2,6-dicloro-3-metilmercapto-fenil)-antranílico puro con un P.F. de 229-231°.

EJEMPLO 2: Acido N-(2,6-dicloro-3-bencilmercapto-fenil)-antranílico.

- a) Bencil sulfuro 2,4-dicloro-3-nitro-fenílico.
15. Se efectúa la reacción en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 c), utilizándose las siguientes cantidades: 150 g de disulfuro 2,2',4,4'-tetracloro-3,3'-dinitro-difenílico, 600 cc de metanol, 15,3 g de sulfuro de sodio al 60 %, 20,3 g de hidróxido sódico en 310 cc de agua y 127 cc de cloruro bencílico. Se diluye la solución con 500 cc de agua, se filtra, se lava y se seca. Después de cristalizar de 400 cc de etanol, se obtiene el bencil sulfuro 2,4-dicloro-3-nitro-fenílico puro con un P.F. de 92-93°.
- 20.
- b) Bencil sulfuro 2,4-dicloro-3-amino-fenílico.
25. Se efectúa la reducción en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 d) con: 152 g de bencil sulfuro 2,4-dicloro-3-nitro-fenílico, 81 g de polvo de hierro, 600 cc de agua y 5,7 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de cristalizar el residuo de la evaporación
- 30.

- 11. - 6244



de cloroformo en 100 cc de etanol absoluto, se obtiene el bencilsulfuro 2,4-dicloro-3-amino-fenilico puro con un P.F. de 59-61°.

5. c) Acido N-(2,6-dicloro-3-bencilmercapto-fenil)-antra-  
nfilico.

Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita a una temperatura de baño de 160° durante 15 horas una mezcla de 15,6 g de o-clorobenzoato potásico, 25 g de bencilsulfuro 2,4-dicloro-3-amino-fenilico, 1,1 g de bronce de cobre y 100 cc de 4-metil-pentanol-(2).  
10. Luego se añaden a la mezcla de la reacción 17 g de carbonato sódico y 90 cc de agua y se destila al vapor. Se filtra el residuo de la destilación y se acidifica al indicador Rojo Congo con aproximadamente 45 cc de ácido clorhídrico.  
15.

Se extrae el ácido carboxílico que se separa con 200 cc de cloroformo, se lava la capa cloroformica con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Después de cristalizar dos veces en acetato etílico, se  
20. obtiene el ácido N-(2,6-dicloro-3-bencilmercapto-fenil)-antranfilico puro con un P.F. de 220-222°.

EJEMPLO 3: Acido N-(2,6-dicloro-3-isobutilmercapto-fenil)-  
antranfilico.

- a) Sulfuro 2,4-dicloro-3-nitro-fenil-isobutílico.

25. El sulfuro 2,4-dicloro-3-nitro-fenil-isobutílico con un P.E. de 152°/0,2 mm de Hg se obtiene del disulfuro 2,2',4,4'-tetracloro-3,3'-dinitro-difenilico mediante la disociación del enlace disulfúrico y subsiguiente alqui-  
lación con bromuro isobutílico, en forma análoga a la de-  
30. crita en el Ejemplo 1 c).



b) Sulfuro 2,4-dicloro-3-amino-fenil-isobutilico.

5. El sulfuro 2,4-dicloro-3-amino-fenil-isobutilico con un P.E. de 115°/0,1 mm de Hg se obtiene por reducción del sulfuro 2,4-dicloro-3-nitro-fenil-isobutilico mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 d).

c) Acido N-(2,6-dicloro-3-isobutilmercapto-fenil)-antranílico.

10. Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita a una temperatura de baño de 160° durante 15 horas una mezcla de 21,2 g de o-clorobenzoato potásico, 30 g de sulfuro 2,4-dicloro-3-amino-fenil-isobutilico, 1,5 g de bronce de cobre y 120 cc de 4-metil-pentanol-(2). Luego se añaden a la mezcla de la reacción 20 g de carbonato sódico y 120 cc de agua y se efectúa la destilación al vapor. Se filtra el residuo de la destilación y se acidifica al indicador Rojo Congo con aproximadamente 55 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae el ácido carboxílico precipitado con 250 cc de cloroformo, se lava la capa clorofórmica con 75 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Después de cristalizar 2 veces de éter de petróleo de punto de ebullición bajo, se obtiene el ácido N-(2,6-dicloro-3-isobutilmercapto-fenil)-antranílico puro con un P.F. de 129-131°.

25. EJEMPLO 4: Acido N-(2-cloro-5-metilmercapto-fenil)-antranílico.

a) 4-cloro-3-amino-tioanisol.

30. Se añade en porciones un total de 44,7 g de polvo de hierro a una solución de 50 g de 4-cloro-3-nitro-tioanisol, 8,8 cc de ácido clorhídrico concentrado y



150 cc de metanol mientras se agita a una temperatura de baño de aceite de 100° en el transcurso de media hora y se hierve durante otras 5 horas.

5. Se alcaliniza la mezcla de la reacción con 15 cc de hidróxido sódico concentrado y se evapora el metanol en un vacío. Se añaden al residuo 120 cc de agua y 150 cc de cloroformo y luego se filtra. Después de separar la capa clorofórmica, se lava ésta con agua, se evapora y se destila en un vacío. La fracción principal, el 4-cloro-3-amino-tioanisol, tiene un P.E. de 158-160°/12 mm de Hg.
- 10.

b) Acido N-(2-cloro-5-metilmercapto-fenil)-antranílico.

15. Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita a una temperatura de baño de 180° durante 5 horas una mezcla de 50,0 g de o-clorobenzoato potásico, 49,1 g de 4-cloro-3-amino-tioanisol, 0,5 g de bronce de cobre y 160 cc de 4-metil-pentanol-(2). Seguidamente se añaden a la mezcla de la reacción 45 g de carbonato sódico y 250 cc de agua y se destila al vapor. Se filtra
20. el residuo de la destilación y se acidifica al indicador Rojo Congo con aproximadamente 125 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa el ácido carboxílico precipitado por filtración y se seca. Después de cristalizar 2 veces, cada vez en 150 cc de acetato etílico, se obtiene
25. el ácido N-(2-cloro-5-metilmercapto-fenil)-antranílico puro con un P.F. de 163-165°.

EJEMPLO 5: Acido N-(2-cloro-3-metilmercapto-fenil)-antranílico.

- a) Sulfocloruro 2-cloro-3-nitro-bencénico.
30. Se añade por gotas una solución de 48,4 g de ni-

- 14 326244 - 2



- trito sódico en 175 cc de agua a una mezcla de 100 g de 2-cloro-3-nitroanilina y 1020 cc de ácido clorhídrico concentrado mientras se agita en el transcurso de aproximadamente media hora a una temperatura de 0°, se deja reaccionar luego la mezcla durante otros 15 minutos.
5. Se añade esta solución diazo fría por gotas a una solución de 16,2 g de cloruro cúprico, 39 cc de agua y 1200 cc de ácido acético glacial, en el cual se han disuelto 28 % de dióxido de azufre, en el transcurso de una hora y a una temperatura interna de 25-30° y se agita durante otros 15 minutos. Se vierte la mezcla de la reacción en 3200 cc de agua helada, se separa la sustancia precipitada por filtración y se seca. Después de cristalizar en una cantidad 3 veces mayor de éter isopropílico, se obtiene el sulfocloruro 2-cloro-3-nitrobencénico puro con un P.F. de 76-78°.
10. b) Disulfuro 2,2'-dicloro-3,3'-dinitro-difenílico.
- Se añade por gotas una solución de 97,5 g de sulfocloruro 2-cloro-3-nitro-bencénico en 95 cc de ácido acético glacial a una solución de 174,3 g de ácido fosforoso y 6,3 g de yoduro potásico en 135 cc de agua mientras se agita a una temperatura interna de 85° en el transcurso de una hora y se deja finalizar la reacción durante otra hora y media a una temperatura interna de 95°. Después de haberse añadido por gotas 950 cc de agua a la solución se enfría, se filtra y se seca. Después de cristalizar 2 veces, cada vez de una cantidad 30 veces mayor de 4-metil-pentanol-(2), se obtiene el disulfuro 2,2'-dicloro-3,3'-dinitro-difenílico puro con un P.F. de 179-181°.
15. 20. 25. 30.

326244



c) 2-cloro-3-nitro-tioanisol.

5. Se añade por gotas una solución de 22,4 g de no-  
nahidrato de sulfuro sódico y 10,6 g de hidróxido sódico en 160 cc de agua a una suspensión de 60,4 g de di-  
sulfuro 2,2'-dicloro-3,3'-dinitro-difenílico en 240 cc  
de metanol a una temperatura de 20° en el transcurso de  
15 minutos y luego se sigue agitando a una temperatura  
interna de 50° durante tres cuartos de hora. Se separa  
10. la solución de partículas no disueltas por filtración  
y se añaden por gotas 50 cc de sulfato dimetílico mien-  
tras se agita a la temperatura ambiente en el transcur-  
so de media hora. Después de media hora, se añaden 24 cc  
de hidróxido sódico concentrado y 1100 cc de agua y des-  
pués de enfriar a 0°, se filtra y se seca. Después de  
15. cristalizar de una cantidad 8 veces mayor de alcohol iso-  
propílico, se obtiene el 2-cloro-3-nitro-tioanisol puro  
con un P.F. de 94-96°.

d) 2-cloro-3-amino-tioanisol.

20. Se añade por gotas mientras se agita una solución  
de 55,7 g de 2-cloro-3-nitro-tioanisol en 280 cc de eta-  
nol a una mezcla de 59 g de polvo de hierro, 5 cc de áci-  
do clorhídrico concentrado y 90 cc de agua a una tempera-  
tura de baño de 130° en el transcurso de una hora y lue-  
go se calienta durante otra hora. Se evapora la mezcla  
25. de la reacción, se trata el residuo de la evaporación con  
250 cc de cloroformo caliente y se filtra. Después de se-  
parar la capa clorofórmica, se lava y se evapora. Después  
de cristalizar el residuo de la evaporación de una canti-  
dad 9 veces mayor de éter/éter de petróleo de punto de  
30. ebullición bajo (1:2), se obtiene el 2-cloro-3-amino-tio

326244



anisol puro con un P.F. de 45-47°.

e) Acido N-(2-cloro-3-metilmercapto-fenil)-antranílico.

5. Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita a una temperatura de baño de aceite de 160° durante 17 horas una mezcla de 67,3 g de o-clorobenzoato potásico, 40,0 g de 2-cloro-3-amino-tioanisol, 3,3 g de bronce de cobre y 210 cc de 4-metil-pentanol-(2). Seguidamente se añaden a la mezcla de la reacción 45 g de carbonato potásico y 400 cc de agua y se destila al vapor.
10. Se filtra el residuo de la destilación y se acidifica al indicador Rojo Congo con aproximadamente 175 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa el ácido carboxílico precipitado por filtración y se seca. Después de cristalizar 2 veces, cada vez de una cantidad 10 veces mayor
15. de acetato etílico, se obtiene el ácido N-(2-cloro-3-metilmercapto-fenil)- antranílico puro con un P.F. de 206-208°.

EJEMPLO 6: Acido N-(2,6-dibromo-3-metilmercapto-fenil)-antranílico.

20. a) Sulfocloruro 2,4-dibromo-3-nitrobenceno.

- Se añaden 214 g de 2,6-dibromonitrobenceno a 396 cc de ácido clorosulfónico mientras se agita a la temperatura ambiente y se deja reposar la mezcla durante 2 horas a una temperatura interna de 145°. Luego se vierte la mezcla sobre 4 kg de hielo, se filtra a una temperatura de +3°, se lava perfectamente con agua y se seca. Se disuelve el compuesto en 330 cc de cloroformo y se añade luego un litro de n-hexano. Se enfría y se filtra la solución. El sulfocloruro 2,4-dibromo-3-nitrobencénico puro resultante tiene un P.F. de 116-118°.
- 25.
- 30.

- 17-526244 - 21

b) Disulfuro 2,2'-4,4'-tetrabromo-3,3'-dinitro-difenílico.

Se agita a una temperatura de baño de 70° una mezcla de 304 g de sulfocloruro 2,4-dibromo-3-nitrobencénico, 101 g de yoduro potásico y 1500 cc de agua hasta que el yodo se separa de la mezcla. Se añade por gotas una solución de 304 de piro-sulfito de sodio en 550 cc de agua a una temperatura interna de 70-80° en el transcurso de aproximadamente 5 horas de tal modo que se halle siempre presente una pequeña cantidad de yodo en la solución. Se deja reposar la solución a una temperatura de baño de 95° durante media hora, luego se enfría, se filtra, se lava perfectamente con agua y se seca. Mediante la cristalización de dimetil formamida, se obtiene el disulfuro 2,2'-4,4'-tetrabromo-3,3'-dinitro-difenílico puro con un P.F. de 235-237°.

c) 2,4-dibromo-3-nitrotoluenol.

Se añade por gotas una solución de 7,2 g de sulfuro de sodio al 60 % y 9,5 g de hidróxido sódico en 145 cc de agua a una suspensión de 98,3 g de disulfuro 2,2'-4,4'-tetrabromo-3,3'-dinitro-difenílico en 700 cc de metanol a la temperatura ambiente en el transcurso de media hora y se deja finalizar la reacción durante media hora a la temperatura ambiente y una hora a una temperatura de baño de 70°. Se filtra la solución resultante, se diluye el filtrado con 150 cc de metanol y luego se añaden por gotas 49 cc de sulfato dimetílico mientras se agita a una temperatura interna de aproximadamente 40°. Después de media hora, se añaden por gotas 23 cc de hidróxido sódico al 30 % mientras se enfría ligeramente y se si-

326244



1966

- gue agitando durante 15 minutos. Se diluye la solución con un litro de agua, se filtra, se lava perfectamente con agua y se seca. Después de cristalizar en etanol al 90 %, se obtiene el 2,4-dibromo-3-nitrotioanisol puro con un P.F. de 102-104°.
5. d) 2,4-dibromo-3-amino-tioanisol.  
Se agita a una temperatura de baño de 110° una mezcla de 75,5 g de 2,4-dibromo-3-nitrotioanisol, 50 g de polvo de hierro y 300 cc de agua. Se añaden 105 cc de ácido clorhídrico concentrado en el transcurso de una hora y tres cuartos y seguidamente se calienta durante otras 4 horas. Después de enfriar se añaden a la mezcla 300 cc de cloroformo y 155 cc de amoníaco concentrado y se filtra. Se separa la capa clorofórmica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Después de cristalizar el residuo de la evaporación en etanol, se obtiene el 2,4-dibromo-3-amino-tioanisol puro con un P.F. de 84-86°.
10. e) Acido N-(2,6-dibromo-3-metilmercapto-fenil)-antra-nílico.  
Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita a una temperatura de baño de 180° durante 24 horas una mezcla de 49,2 g de o-clorobenzoato potásico, 50 g de 2,4-dibromo-3-amino-tioanisol, 2,4 g de bronce de cobre y 270 cc de 4-metil-pentanol-(2). Seguidamente se añaden a la mezcla de la reacción 30 g de carbonato potásico y 200 cc de agua y se destila al vapor. Se filtra el residuo de la destilación y se acidifica al indicador Rojo Congo con aproximadamente 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa el ácido carboxílico precipitado por filtración y se seca. Después de crista-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

326244



lizar 2 veces en acetato etílico, se obtiene el ácido N-(2,6-dibromo-3-metilmercapto-fenil)-antranílico puro con un punto de descomposición de 241-243°.

EJEMPLO 7: Acido N-(2,6-dibromo-3-bencilmercapto-fenil)-antranílico.

5.

a) Bencilsulfuro 2,4-dibromo-3-nitro-fenílico.

10.

Se efectúa la reacción en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 c), utilizándose las siguientes cantidades: 93,6 g<sup>de</sup>/disulfuro 2,2',4,4'-tetrabromo-3,3'-dinitro-difenílico, 360 cc de metanol, 7 g de sulfuro sódico al 60 %, 9,5 g de hidróxido sódico en 150 cc de agua y 57 cc de cloruro bencílico. Se diluye la solución con 300 cc de agua, se filtra, se lava y se seca. Después de cristalizar en acetato etílico, se obtiene el bencilsulfuro 2,4-dibromo-3-nitro-fenílico puro con un P.F. de 135-137°.

15.

b) Bencilsulfuro 2,4-dibromo-3-amino-fenílico.

20.

Se efectúa la reacción en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 d) con 83 g de bencilsulfuro 2,4-dibromo-3-nitro-fenílico, 45 g de polvo de hierro, 330 cc de agua y 95 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de cristalizar el residuo de la evaporación de cloroformo en metanol, se obtiene el bencilsulfuro 2,4-dibromo-3-amino-fenílico puro con un P.F. de 79-81°.

25.

c) Acido N-(2,6-dibromo-3-bencilmercapto-fenil)-antranílico.

30.

Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita a una temperatura de baño de 180° durante 24 horas una mezcla de 43,1 g de o-clorobenzoato potásico, 55 g de bencilsulfuro 2,4-dibromo-3-amino-fenílico, 2,1 g de

326244



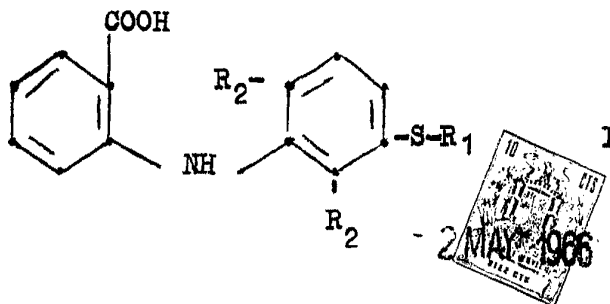
5. bronce de cobre y 195 cc de 4-metil-pentanol-(2). Luego se añaden a la mezcla de la reacción 45 g de carbonato potásico y 400 cc de agua y se efectúa la destilación al vapor. Se filtra el residuo de la destilación y luego se acidifica al indicador Rojo Congo con 150 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae el ácido carboxílico precipitado con 450 cc de cloroformo, se lava la capa clorofórmica con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. Después de cristalizar el residuo de la evaporación 2 veces en acetato etílico, se obtiene el ácido N-(2,6-dibromo-3-bencilmercapto-fenil)-antranílico puro con un punto de descomposición de 238-240°.

N O T A

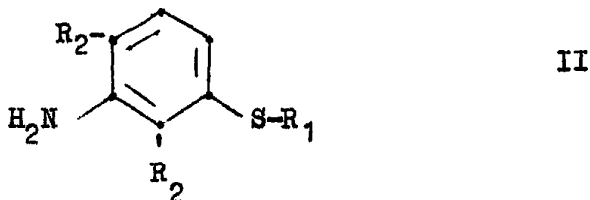
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamenta. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente presentadas en Suiza, con fechas 3 de mayo de 20. 1965, nº 6.121/65 y 1 de diciembre de 1965, nº 16.574/65; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: 25. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ANTRANILICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados del ácido antranílico", de fórmula general I,

326244



5. en la que  $R_1$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive o un radical aralquilo que contiene de 7 a 9 átomos de carbono inclusive, y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, con la condición de que por lo menos uno de los símbolos  $R_2$  debe significar cloro o bromo, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula general II,



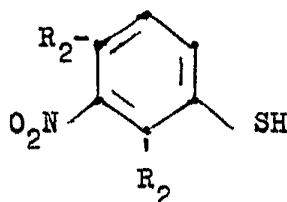
10. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, con ácido o-clorobenzoico en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un catalizador de condensación.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa el ácido o-clorobenzoico en la forma de una sal alcalina y el catalizador de condensación es bronce de cobre.

326244

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la sal alcalina del ácido o-clorobenzoico es la sal potásica o la sal sódica.

5. 4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se producen los compuestos II convirtiendo un compuesto de fórmula general VI,

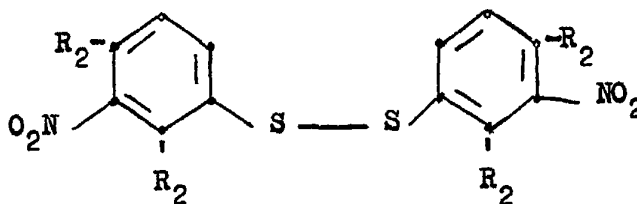


VI



10. en la que R<sub>2</sub> tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en su derivado S-alquilo o S-aralquilo y se reduce éste seguidamente para formar el compuesto II deseado.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se produce el compuesto VI reduciendo un compuesto de fórmula general V,

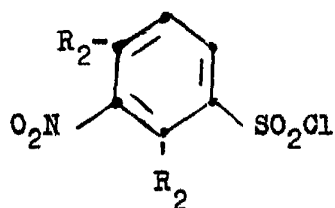


V

15. en la que R<sub>2</sub> tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en solución alcalina con sulfuro de sodio.

326244

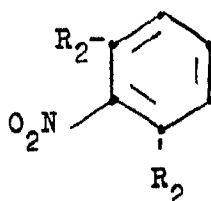
6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula general V haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV,



IV

5. en la que  $R_2$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en solución acuosa con yoduro potásico y piro-sulfito sódico o yoduro potásico y ácido fosforoso.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula general IV calentando un compuesto de fórmula general III,



III

en la que  $R_2$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con ácido clorosulfónico hasta 100 a 145°C.

326244

8ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados del ácido antranílico", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

SANDOZ, A.G.

2 MAY 1966



2 MAY 1966

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ  
p. Firmado: F. Hernández Ruiz

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name and company information.