

333429



PATENTE DE INVENCION

Case SU 458/1+2.

---

---

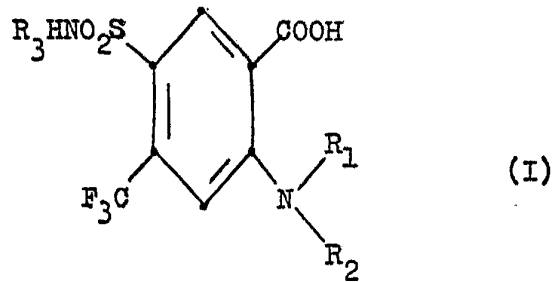
## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DEL  
ACIDO ANTRANILICO".

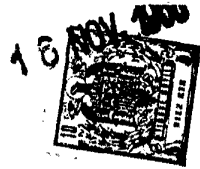
-----  
*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

-----  
La presente invención se refiere  
a la preparación de compuestos del ácido 5-sulfamil-  
-4-trifluormetil-antranílico de fórmula I.



- en la que  $R_1$  significa un resto alifático, un resto cicloalifático, un resto aralifático, un resto aromático, un resto heterocíclico de carácter aromático o un resto alifático sustituido por un resto heterocíclico de carácter aromático, y cada uno de los grupos  $R_2$  y  $R_3$  significan un átomo de hidrógeno o un resto alifático, un resto cicloalifático, un resto aralifático, un resto aromático, un resto heterocíclico de carácter aromático, un resto alifático sustituido por un resto heterocíclico de carácter aromático, o un resto acílico, sus esteres, así como las sales de estos compuestos.
- 5.
- 10.

- Los restos alifáticos y cicloalifáticos  $R_1$  hasta  $R_3$ , que también pueden estar interrumpidos por heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, son por ejemplo los radicales de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, n- ó iso-propilo, n-, iso-, sec- ó terc- butilo, n- ó iso-pentilo, neopentilo, n-hexilo ó n-heptilo, de alquenilo inferior, tales como radicales de vinilo, alilo, metililo, 2-butenilo ó 3-metil-2-butenilo, de alquinilo inferior, tales como los radicales de propargilo, los radicales de cicloalquilo, -
- 15.
- 20.

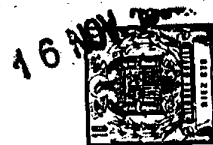


- cicloalqueno, cicloalquil-alquilo inferior ó cicloalquil-alquilo inferior, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener preferentemente 5-7 átomos de carbono de anillo y 1-4 átomos de carbono, de cadena, tales como los radicales de ciclopropilo, 2,3-dimetil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2- ó 3-metil-ciclopentilo, 2,5- ó 3,4-dimetil-ciclopentilo, ciclohexilo, 2-, 3- ó 4-metil-ciclohexilo, 2,3-, 2,4- ó 3,5-dimetil-ciclohexilo, 2,4,6-trimetil-ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 2- ó 7-norbornanilo ó 1- ó 2-decahidronaftilo, así como los correspondientes radicales cicloalquil-alquilo inferior, - en los cuales la cadena de alquilo inferior puede ser en primer lugar un radical metileno, pero también un radical etileno, n- ó iso-propileno, n-, iso, sec- ó terc.-butileno, que en cualquier posición adecuada para la sustitución puede contener uno de los radicales cicloalquilo arriba mencionados, radicales 1- ó 2-ciclopenténilo, 2,4-ciclopentadienilo, 2- ó 3-metil-2-ciclopentenilo, 4,5-dimetil-2-ciclopentenilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, 2-, 3- ó 4-metil-1- ó -2-ciclohexenilo; 2,4- ó 3,5-dimetil-1- ó -2-ciclohexenilo, 2,4,5-trimetil-2,5-ciclohexadienilo, 1-, 2- ó 3-cicloheptenilo, 2,6-cicloheptadienilo, 2-ciclooctenilo ó 2-norborn-5-enilo, así como los correspondientes radicales cicloalqueno-alquilo inferior en los cuales la cadena de alquilo inferior tiene los significados de arriba y que en cualquier posición adecuada para la sustitución pueden contener - uno de los radicales de cicloalqueno arriba mencio



nados.

- Cuando se toman juntos, los radicales  $R_1$  y  $R_2$  pueden significar asimismo un resto alifático bivalente, por ejemplo un radical alquileo inferior ó alquilenilo inferior, tal como un radical 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,4- ó 1,5-pentileno, 1,5- 2,5- ó 1,6-hexileno ó 2,6-heptileno, 1,4-but-2-enileno, 1,4- ó 1,5-pent-2-enileno, 1,5-hex-2-enileno, 1,6-hex-3-enileno ó 2,6-hept-3-enileno.
- 5.
10. Restos alifáticos y cicloalifáticos interrumpidos por heteroátomos son por ejemplo los radicales aza-, oxa- ó tialquileo, tales como 3-aza-, 3-oxa- ó 3-tia-1,5-pentileno, 3-metil- ó 3-etil-3-aza-1,5-pentileno, 3-aza-1,6-hexileno, 3-metil-3-aza-1,6-hexileno ó 4-aza- ó 4-oxa-2,6-heptileno,
15. así como los radicales amino-alquilo inferior secundarios y terciarios, tales como el mono, ó di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, alquilenamino-alquilo inferior, aza-, oxa- ó tia-alquilenamino-alquilo inferior, por ejemplo 2-etilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dietilamino-propilo, 2-pirrolidino-etilo, 2-piperidino-etilo, 2-(4-metil-piperacino)-etilo ó 2- morfolino-etilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-mercapto-alquilo inferior,
20. oxacicloalquilo ú oxacicloalquil-alquilo inferior, - por ejemplo 2-etoxi-etilo- 3-metoxi-propilo, 2-etilmercapto-etilo, 3-tetrahidro-furilo, 2-tetrahidro-furilmetilo, 2,3-dihidro- ó 2-tetrahidro-piraniometilo.
- 25.
30. Un resto aromático o aralifático



- es preferentemente un resto monocíclico o bicíclico de arilo-alquilo inferior, aril-alquenil inferior ó arilo, mientras que un resto heterocíclico o un resto heterocíclico-aromático de caracter aromático es
5. un resto monocíclico o bicíclico heterocíclico, especialmente monoazacíclico, monooxacíclico o monotiazocíclico o un resto alquilo inferior o alquenilo inferior sustituido por un radical heterocíclico correspondiente en el cual el alquilo inferior o el
10. alquenilo inferior contiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono de cadena. Tales restos son por ejemplo los radicales bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, 2-fenil-2-propilo, 1-, 2-, 3- ó 4-fenilbutilo, 1- ó 2-fenil-2-butilo, estirilo o cinamilo,
15. fenilo ó 1- ó 2-naftilo, así como los restos heterocíclicos correspondientes en los cuales los radicales fenilo o naftilo están sustituidos por ejemplo por 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 5-(1,2-oxazolilo), 2-(1,3-oxazolilo), 2-(1,3-tiazolilo) ó 2-bencimidazolilo. Los restos aromáticos pueden estar también parcialmente saturados y representar preferentemente restos de arilo bicíclicos o tricíclicos o restos heterocíclicos de caracter aromático, por ejemplo 1- ó 2-indolinilo, 1- ó 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftililo) ó 9-fluorenilo.
- 25.

Los restos de arriba pueden estar sin sustituir ó, especialmente los radicales aromáticos, estar sustituidos por uno o varios sustituyentes iguales ó distintos, tales como radicales de alquilo inferior, por ejemplo los arriba mencionados,

30.



- radicales hidroxilo o mercapto libres o funcionalmente modificados, tales como alcoxi inferior, o radicales alquilo inferior-mercapto, átomos de halógeno, por ejemplo fluor, cloro o bromo, trifluormetilo, nitro, amino, especialmente di-alquilo inferior-amino, por ejemplo dimetilamino ó dietilamino, sulfamilo, carbamilo o ciano. Restos sustituidos son por ejemplo los restos de halógeno-alquilo inferior, por ejemplo radicales de cloro-, bromo- o yodo-metilo, difluor-  
 5. ó dicloro-metilo, tricloro-metilo, 1- ó 2-cloroetilo, 1,1-, 2,2- ó 1,2-dicloroetilo, 1,1,2- ó 1,2,2-tricloroetilo, 1-, 2- ó 3-cloropropilo o 2,2-dicloropropilo, radicales de alcoxi- inferior-alquilo inferior halogenados ó de alquilo inferior-mercapto-alquilo inferior halogenados, por ejemplo (2,2-dicloroetoxi)-  
 10. metilo 2-(2-cloroetoxi)-etilo, (2,2,2-trifluoretil-mercapto)-metilo ó 2-(2,2-dicloretil-mercapto)-etilo, los radicales carbamil-alquilo inferior, tales como carbamilmetilo, N,N-dimetil-carbamil-metilo, 2-carbamil-etilo ó 2-N,N-dietil-carbamil-etilo, o los radicales de cian-aralquilo, tales como  $\alpha$ -cianbencilo.

- Un resto acílico  $R_2$  y/o  $R_3$  es preferentemente un alcanoil inferior, tal como un resto de acetilo, propionilo, butirilo ó pivalilo, pero también un resto alquenoilo inferior, tal como acrililo o metacrililo, un resto aroilo o un resto monocíclico aril-alcanoilo inferior o -alquenoilo inferior, tal como benzoilo, fenilacetilo o cinamoilo. Estos resto acílicos pueden estar sin sustituir o,  
 25. estar sustituido como se ha señalado para los restos  
 30.



anteriores.

5. Un resto orgánico  $R_3$  es preferentemente un radical alquilo inferior, pero también puede ser un resto cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior o un resto aril-alquilo inferior monocíclico ó un resto alquilo inferior sustituido por un radical monocíclico, heterocíclico de caracter aromático, tal como uno de los restos arriba mencionados.

10. Esteres de los compuestos de fórmula I son especialmente aquéllos con alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, 1- ó 2-propanol, 1-, 2- ó terc.-butanol, ó aril-alcoholes inferior monocíclicos, tales como alcohol bencílico o 2-fenil-etanol.

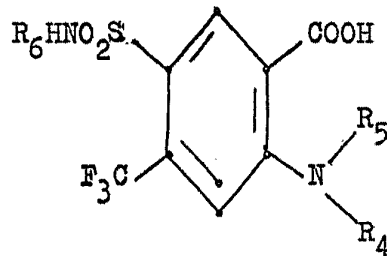
15. Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas. En primer lugar tienen efectos diuréticos o saluréticos que se pueden demostrar en los ensayos con animales, tales como ratas y perros; contrario a otros compuestos conocidos de efectos diurético y salurético muestran una duración más prolongada del efecto.

20. Tienen asimismo propiedades hipotensoras. Se pueden emplear como compuestos diuréticos y saluréticos, - así como antihipertensores, especialmente mediante -  
25. administración oral, para el tratamiento de excesiva retención de agua y/o sal, por ejemplo en conexión con enfermedades cardíacas y nefríticas, así como adicionalmente para el tratamiento de altas tensiones sanguíneas. Asimismo se pueden emplear como productos  
30. intermedios para la preparación otros compuestos



valiosos, en primer lugar de eficacia farmacológica.

Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula II,



(II)

5. en la cual  $R_4$  significa un radical alquilo inferior o un radical alquenilo inferior, un radical cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo ó cicloalquenil-alquilo con 5-7 átomos de carbono de anillo o 1-4 átomos de carbono de cadena, un radical arilalquilo monocíclico con 1-4 átomos de carbono de cadena, un radical alquilo con 1-4 átomos de carbono de cadena; sustituido por un radical monocíclico, monoazacíclico, monooxacíclico o monotiacíclico, un radical fluor- ó cloro-alquilo inferior, un radical alcoxi inferior o alquilo inferior-mercapto-alquilo inferior, un radical fluor- ó cloro-alcoxi inferior-alquilo inferior- ó alquilomercapto inferior-alquilo inferior, o un radical di-alquilo inferior-amino ó alquilenio inferior-amino-alquilo inferior,  $R_5$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o alcanilo inferior y  $R_6$  un átomo de hidrógeno, así como un radical arilalquilo con 1-4 átomos de carbono de cadena, o un resto alquílico con 1-4 átomos de carbono de cadena sustituido por un radical monocíclico

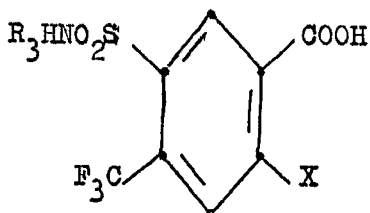


co, monoazacíclico, monocacíclico o monotiacíclico de caracter aromático, así como sus sales alcalinas, alcalino-térreas o amónicas.

Se dá preferencia a los compues-

5. tos de fórmula II, en los cuales R<sub>4</sub> significa un radical ciclopentilo, ciclohexilo, 3-ciclohexenilo, -2-norborn-5-enilo, ciclopentil-metilo, 1- ó 2-ciclopentil-etilo, bencilo, 1- ó 2-fenil-etilo, furfuri-  
10. lo o tenilo, R<sub>5</sub> un átomo de hidrógeno, un radical bencilo o un resto alcanilo con 1-4 átomos de carbono y R<sub>6</sub> un átomo de hidrógeno así como un radical bencilo, 1- ó 2-feniletilo, furfurilo o tienilo, y sus sales alcalinas, alcalino-térreas o amónicas -  
15. que, en administración oral a ratas en dosis de 0,025 hasta 0,1 g/kg, muestran excelentes efectos diuréticos. Especialmente valioso son el ácido 2-furfuril-amino-5-sulfamil-4-trifluormetil-benzoico así como el ácido 2-bencilamino-5-sulfamil-4-trifluormetil-benzoico y sus sales alcalinas, alcalino-térreas o -  
20. amónicas.

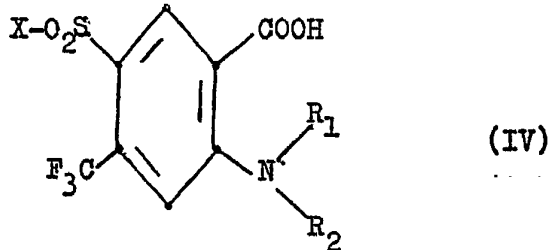
Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en si conocidos, - por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III,



(III)



en la cual X significa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de fluor o de cloro, o un éster del mismo, con una amina de fórmula  $R_1-NH-R_2$ , o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



5. o un éster del mismo con una amina de fórmula  $R_3-NH_2$  y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto de fórmula I.

El procedimiento de arriba se efectúa según métodos convencionales, en presencia o  
10. bajo ausencia de diluyentes, especialmente de aquéllos que se comportan en forma inerte con relación a los participantes en la reacción y que además sean capaces de disolverlos, de catalizadores, agentes de condensación y/o bajo atmósfera de gas inerte, bajo  
15. enfriamiento, a temperatura ambiente o preferentemente bajo calentamiento, bajo presión atmosférica o más elevada.

En las reacciones de arriba se emplea para la neutralización de los hidrácidos de  
20. halógeno formados un exceso en amina. Esta última se puede sin embargo emplear en cantidades equivalentes y en presencia de un medio adecuado, tal como de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo de un -



carbonato alcalino o bicarbonato alcalino, o de una base de nitrógeno terciaria, por ejemplo de una tri-  
alquilo inferior-amina, N,N-dimetil-anilina o piridi-  
na.

5. Los compuestos obtenidos se pueden transformar entre si en forma conocida. Así se pueden, por ejemplo, los compuestos en los cuales -  
R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno hacer reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol y de -  
10. un ácido, especialmente de un ácido mineral fuerte o sulfónico, tal como el ácido clorhídrico, el ácido -  
bromhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido p-toluéni-  
15. co, bajo sustitución del átomo de hidrógeno por un radical orgánico, o por ejemplo acilar mediante tratamiento con un derivado funcional capaz de reacción de un ácido correspondiente, tal como un haluro o an-  
hidrido del mismo; los derivados acílicos obtenidos se pueden hidrolizar por ejemplo mediante tratamiento con agentes de hidrolización ácidos o alcalinos. Los  
20. ésteres obtenidos se pueden hidrolizar en forma en -  
si conocida a los ácidos correspondientes o transfor-  
mar en otros ésteres o los ácidos obtenidos se pueden esterizar.

- Los compuestos de la presente in-  
25. vención se pueden obtener, según las condiciones del procedimiento empleado, en forma libre o en forma de sus sales; las sales forman asimismo un objeto de la presente invención. Son éstas especialmente las sa-  
les de aplicación farmacéutica de los ácidos libres  
30. con bases inorgánicas u orgánicas, en primer lugar -



las sales alcalinas o alcalino-térreas, tales como -  
las sales sódicas, potásicas, de magnesio o de cal-  
cio, o las sales amónicas con amoniaco o aminas, tal  
como por ejemplo aquéllas que corresponden al radi-  
cal amino  $R_1-N-R_2$ , por ejemplo las mono-, di- ó tri-  
alquilo inferior-aminas, las mono- ó di-alquilo infe-  
rior-cicloalquilaminas, -cicloalquil-alquilo inferior-  
aminas o -aralquilaminas, las aminas mixtas o las ba-  
ses de nitrógeno terciarias, tales como piridina, co-  
lidina o lutidina.

La invención abarca asimismo aqué-  
llas modificaciones del procedimiento según las cua-  
les un producto intermedio obtenido en cualquier eta-  
pa del procedimiento se emplea como material de par-  
tida y se realizan las etapas del procedimiento que  
faltan, o según la cual el procedimiento se interrump-  
pe en cualquier etapa, o en la cual los materiales -  
de partida se forman bajo las condiciones de reacción  
o se emplean en forma de sus derivados, tales como la  
de sus sales. En el caso de que por ejemplo la amina  
de fórmula  $R_1-NH-R_2$  sea idéntica a la amina de fór-  
mula  $R_3-NH_2$  se puede hacer reaccionar, en una sola  
etapa, con un ácido 2-halógeno-5-halógeno-sulfonil-4-  
trifluormetil-benzoico o con un éster del mismo, pu-  
diéndose formar bajo las condiciones de reacción los  
compuestos de fórmula III como productos intermedios.

En primer lugar se emplean en el  
procedimiento de la presente invención aquéllos mate-  
riales de partida que se pueden utilizar para la for-  
mación de los compuestos mencionados anteriormente -



como especialmente valiosos.

- Los materiales de partida se pueden obtener por ejemplo como sigue: Un 3-(fluor-ó cloro)-bromo-trifluormetilbenceno ó 3-(fluor-, cloro- ó bromo)-4-yodo-trifluormetil-benceno se puede transformar en compuestos 4-metálico, por ejemplo en un compuesto según Grignard, del cual, mediante tratamiento con dióxido de carbono se obtiene un ácido 2-(fluor-, cloro- ó bromo)-4-trifluormetil-benzoico.
5. Este último, o un éster del mismo, se puede o bien halogeno-sulfonar o hacer reaccionar con una amina de fórmula  $R_1-NH-R_2$ , con lo cual se obtiene el correspondiente compuesto 5-halogeno-sulfonilo o bien el derivado del ácido antranílico. El primero se
10. puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula  $R_3-NH_2$  a un compuesto de fórmula III o a un éster del mismo; éste último, o un derivado N-acílico correspondiente, se puede halogeno-sulfonar y se obtiene un compuesto de fórmula IV o un éster del mismo.
15. Los productos intermedios arriba descritos para la preparación de los materiales de partida, partiendo de los ácidos 2-halógeno-4-trifluormetil-benzoico y los ésteres de los mismos, son nuevos y se incluyen asimismo dentro del alcance de la presente invención.
20. Otro método para la obtención de los materiales de partida se ilustra en los ejemplos siguientes.
- 25.

Los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos, los cuales forman un ulterior objeto de la presente invención. Es

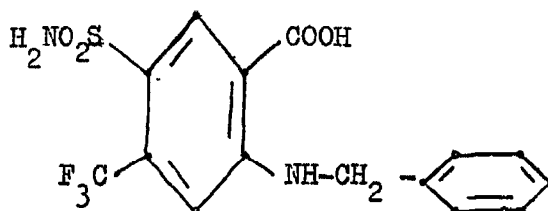
30.



- tos contienen los compuestos junto con materiales ex ci pi en tes orgánicos o inorgánicos, sólidos o líqui- dos, de aplicación farmacéutica, que sean especialmen- te adecuados para administración enteral. Materiales
5. ex ci pi en te son por ejemplo agua, gelatina, lactosa, - fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, los aceites vegetales, los alcoholes bencíli- cos, goma, el glicol propilénico y otros materiales ce hí cu lo me dic ina le s co no ci do s. Los preparados se -
10. pu ed en pre sen ta r en fo r ma s ó l i d a, por ejemplo como - tabletas, píldoras o supositorios, o en forma líqui- da, por ejemplo como soluciones, suspensiones y/o emul- siones. Pueden estar esterilizadas y/o contener agen- tes adyuvantes, tales como agentes de conservación,
15. es ta bi liz ac i ó n, hu me ct ac i ó n o emulsión; facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmóti- ca o tampones, así como otras sustancias terapéutica- mente valiosas; se preparan según métodos en si co no ci do s.
20. La invención se describe en los - ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- EJEMPLO 1
25. Una solución de 6 g de ácido 2-clo- ro-5-sulfamil-4-trifluormetil-benzoico en 20 ml de - éter dietilenglicol-dimetílico se trata con 6,4 g de bencilamina; la mezcla de reacción se calienta duran- te 2-3 horas a 160° y después se concentra bajo pre- sión más reducida. El residuo se recoge en agua, la
30. so l u ci ó n ac u o s a se separa por decantación del material



insoluble y se trata con un preparado de carbón activo, se filtra y se acidifica. Se separa el deseado ácido 2-bencilamin-5-sulfamil-4-trifluormetil-benzoico de fórmula,



5. se deja cristalizar y el producto se recristaliza en etanol acuoso.
- El material de partida se obtiene como sigue:
- 2,43 g de virutas de magnesio en 12 ml de éter anhidro se tratam con 2,5 g de 4-bromo-3-cloro-trifluormetil-benceno y un pequeño cristal de yodo. La reacción se inicia mediante un ligero calentamiento; se agrega agitando una solución de 23,5 g de 4-bromo-3-cloro-trifluormetil-benceno en 65 ml de éter anhidro para mantener una fuerte reacción. Terminada la adición se hierve la mezcla de reacción durante 30 minutos bajo ligero reflujo; se agregan 55 ml de benceno, la mezcla se enfría a -7° a través de ella se conduce dióxido de carbono seco, de manera que la temperatura no sobrepase -2°, pudiéndose considerar la reacción como terminada al caer la temperatura. Para descomponer las sales de magnesio se agrega ácido sulfúrico diluído y la mezcla de reacción se extrae con éter. Los extractos orgánicos



reunidos se extraen agitando con 3 porciones de solución acuosa al 25% de sosa cáustica, los extractos alcalinos, reunidos se levantan con éter y se acidifican; se obtiene así el ácido 2-cloro-4-trifluorometil-benzoico.

5. Agitando se agregan 10 g de este producto a 50 g de ácido clorosulfónico; la mezcla se calienta durante 3 horas a 170° y después se enfría. La fusión se vierte cuidadosamente sobre hielo y agua, con lo cual se precipita en forma cristalina el ácido 2-cloro-5-cloro-sulfonil-4-trifluorometil-benzoico - en bruto. Este se para por filtración y lentamente se vierte enfriando en un baño de hielo a 50 ml de amoníaco concentrado. Después de reposar durante 3 horas a temperatura ambiente se calienta la mezcla - para retirar el amoníaco, se filtra a través de un preparado de carbón activo y se acidifica. El ácido 2-cloro-5-sulfamil-4-trifluorometil-benzoico se precipita en forma cristalina; éste se separa por filtración y se recristaliza en etanol acuoso.

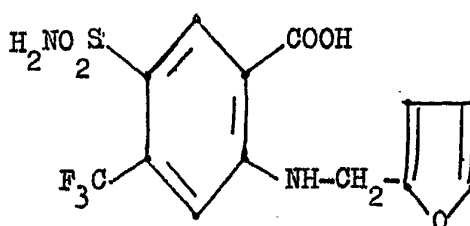
EJEMPLO 2

Una solución de 3,1 g de ácido 2-cloro-5-sulfamil-4-trifluorometil-benzoico en 6 ml de 2-metoxi-etanol se mezcla con 5,2 ml de furfurilamina; la mezcla se hierve durante 4 horas al reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregan 100 ml de solución 2N de ácido clorhídrico; la solución acuosa se separa por decantación y el residuo se solidifica triturando con agua y se separa por filtración.

30. Se disuelve en 50 ml de solución acuosa 2N de sosa -



5. cáustica, la solución se filtra y el filtrado se extrae con éter y después se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separa por filtración y se recrystaliza en etanol. Se obtiene así el ácido 2-fulfurilamino-5-sulfamil-4-trifluormetil-benzoico de fórmula,



- que funde a 209° bajo descomposición. El material de partida se obtiene como sigue:
10. Una solución de 40 g de 3-amino-4-bromo-trifluorometil-benceno en 550 ml de 1,1,2,2-tetracloro-etanol se trata gota a gota, agitando y enfriando, con 13,2 ml de ácido clorosulfónico en 100 ml de 1,1,2,2-tetracloro-etano. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a 130-140°, después se enfría
15. a temperatura ambiente y se filtra, y el residuo de filtración se lava con 1,1,2,2-tetracloro-etano y se disuelve en una solución acuosa al 10% de carbonato sódico. La solución se lava con 1,1,2,2-tetracloro-etano y se filtra, el filtrado se acidifica con ácido
20. clorhídrico concentrado y después de enfriar en un baño de hielo se filtra la mezcla. Se obtiene así el ácido 3-bromo-6-trifluorometil-sulfanílico, p.f. - 261-263° (bajo descomposición).

25. 37,6 g del ácido 3-bromo-6-trifluorometil-sulfanilo se agregan en porciones y agitando a



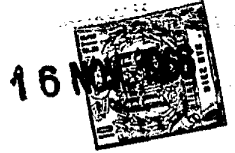
128 ml de ácido clorosulfónico y la mezcla se calienta durante 3 horas a unos 113°. Después de enfriar se agregan 55 ml de cloruro tiónílico; la mezcla se calienta durante 1/2 hora a 100°, después se enfría y se vierte sobre hielo. El residuo se separa por filtración, se lava con una pequeña cantidad de agua y se vierte a 970 ml de amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se calienta durante 1  $\frac{1}{2}$  horas en el baño de vapor, se enfría en un baño de hielo y el precipitado se separa por filtración. Después de lavar con agua se recristaliza en etanol acuoso; se obtiene así la 3-bromo-6-trifluormetil-sulfanilamida del p.f. - 200,5 - 201,5°.

Una mezcla de 15 g de 3-bromo-6-trifluormetil-sulfanilamida, 12,6 g de cianuro cúprico y 105 ml de 1-metil-2-pirrolidina se mantiene durante 18 horas a 153-155°, bajo agitación, en una atmósfera de nitrógeno, después se enfría y se vierte en 600 ml de agua. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se filtra. El residuo de filtración se lava con acetato de etilo y el filtrado se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánico reunidos se lavan dos veces con agua, se filtra y se seca y bajo presión reducida se evapora. El residuo se tritura con una mezcla 1:1 de isopropanol y cloroformo, se separa por filtración, se lava con una mezcla de isopropanol y cloroformo y se recristaliza en etanol acuoso. El 2-amino-5-sulfamilo-4-trifluormetil-benzonitrilo funde a 206-209°.

Una suspensión de 0,5 g de 2-amino-



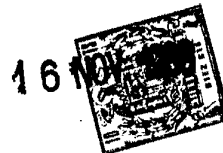
- 5-sulfamil-4-trifluormetil-benzonitrilo en 10 ml de solución acuosa al 55% de ácido sulfúrico se hierve al reflujo durante  $\frac{1}{2}$  hora, después se vierte sobre hielo. El precipitado obtenido se separa por filtración y se disuelve en carbonato sódico acuoso. La solución se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en agua; el ácido 5-sulfamil-4-trifluormetil-antranílico así obtenido
5. funde a 258° (bajo descomposición)
- Una solución de 2,07 g de ácido 5-sulfamil-4-trifluormetil-antranílico en 15 ml de agua, conteniendo 0,7 g de bicarbonato sódico y 0,52 g de nitrito sódico, se agrega gota a gota a una mezcla agitada de 2,6 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 ml de agua, manteniéndose la temperatura en 5°.
15. La mezcla se agita durante  $\frac{1}{2}$  hora y después se agrega a una solución de cloruro cúprico; este último se obtiene reuniendo la solución de 2 g de pentahidrato de sulfato cúprico y 0,62 g de cloruro sódico en 7 ml de agua con 0,37 g de bisulfato sódico en 1 ml de agua, filtrado y lavado del precipitado con agua y su adición a una mezcla de 4 ml de ácido clorhídrico concentrado y 4 ml de agua. La mezcla se agita durante 1  $\frac{1}{2}$  horas a 55-65°, después se enfría y se filtra; el residuo de filtración se lava con agua y se seca y se obtiene el ácido 2-cloro-5-sulfamil-4-trifluormetil-benzoico; p.f. 233-236° (bajo descomposición).
- 20.
- 25.
30. EJEMPLO 3



- Una solución de 1,5 g de ácido -  
2-cloro-5-sulfamil-4-trifluormetil-benzoico en 3 ml  
de 2-metoxi-etanol y 2,2 ml de bencilamina se calient  
ta durante 4 horas al reflujo. Después de enfriar a
5. temperatura ambiente se vierte sobre 50 ml de solu-  
ción 2N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenid  
do se separa por filtración, se disuelve en aproximad  
damente 30 ml de solución acuosa 2N de sosa cáustica;  
la solución se lava 3 veces con éter y se acidifica
10. con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado -  
se separa por filtración y se recristaliza en etanol  
acuoso; el ácido 2-bencilamino-5-sulfamil-4-trifluor  
metil-benzoico, así obtenido funde, después de secar  
a 70° bajo alto vacío, a 240-241° (bajo descomposición)
15. y es idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.

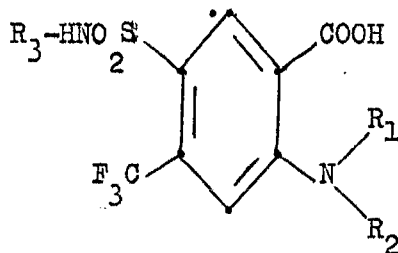
N O T A

- Descrita suficientemente la natu-  
raleza del invento, así como la manera de realizarlo  
en la práctica, debe hacerse constar que las disposic  
ciones anteriormente indicadas son susceptibles de mod
20. dificaciones de detalle en cuanto no alteren su -  
principio fundamental. También se hace constar que  
el invento corresponde a una solicitud de patentes -  
presentadas en norteamérica con fechas 18 de noviembre
25. de 1.965 y 31 de mayo de 1.966, bajo los números -  
508.556 y 553.703, acogiéndose por tanto a los benef  
ficios que conceden los Convenios Internacionales en  
vigor, siendo lo que constituye la esencia del refe-  
rido invento y por lo que se solicita Patente de In-
30. vención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO

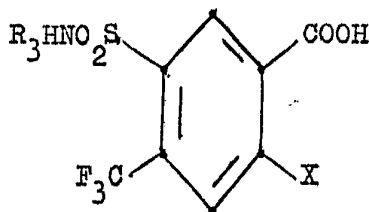


PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DEL ACIDO ANTRANILICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos del acido antranílico, de fórmula,



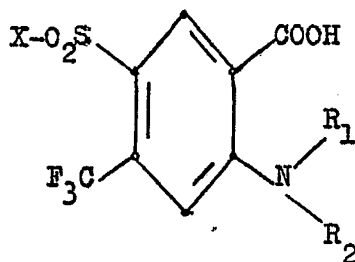
- 5. en la cual R<sub>1</sub> significa un resto alifático, un resto cicloalifático, un resto aralifático, un resto aromático, un resto heterocíclico de carácter aromático o un resto alifático sustituido por un radical heterocíclico de carácter aromático, y cada uno de los radicales R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno o un resto alifático, un resto cicloalifático, un resto aralifático, un resto aromático, un resto heterocíclico de carácter aromático, un resto alifático sustituido por un radical heterocíclico de carácter aromático ó un resto de acilo, o los ésteres de los mismos, o las sales de estos compuestos, caracterizado porque un compuesto de fórmula,
- 10.
- 15.



(III) ,

- en la cual X representa un átomo de halógeno, o un éster del mismo, se hace reaccionar con una amina -
- 20. de fórmula R<sub>1</sub>-NH-R<sub>2</sub>, ó un compuesto de fórmula,

16



(IV) ,

o un éster del mismo se hace reaccionar con una amina de fórmula  $R_3-NH_2$  y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto de fórmula I y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal o un compuesto libre obtenido en una sal.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X significa un átomo de cloro o de bromo.

10. 3ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el reactivo amínico se emplea en exceso.

15. 4ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una base inorgánica u orgánica.

20. 5ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa se emplea como material de partida y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

6ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque los



16 N

materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus derivados.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de compuestos del ácido antranílico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

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

Madrid, 16 NOV. 1966

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEDO Y MODET  
Firmado: F. Hernández Ruiz