



287538

P. 24.116.-

PH 964

30 ABR. 1963

287538

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

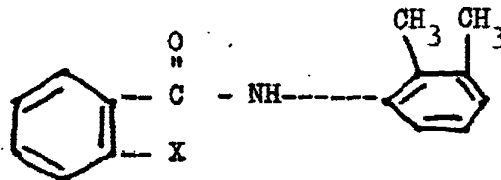
ESPAÑA

por VEINTE años

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

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO N-(2,3-DIMETIL-FENIL) ANTRANILICO"

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar un ácido antranílico N-sustituído y sus sales. La invención se refiere más especialmente, a un procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales, mediante calentamiento de un compuesto benzanilida o-halogenada de la fórmula:



5



con una sustancia básica de metal alcalino o alcalino-térreo y una cantidad catalítica de agua y, si se desea, convertir subsiguientemente mediante acidificación, la sal del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico así producida, en el ácido libre; en cuya fórmula X representa bromo o iodo.

El procedimiento puede ser realizado a temperaturas que varían desde aproximadamente 200 hasta 300°C. El margen de temperatura preferido es de aproximadamente 225 a 265°C. La temperatura precisa no es muy crítica pero, naturalmente, debe ser suficientemente elevada para efectuar la reacción en un espacio de tiempo razonable, empleando las otras condiciones particulares.

Algunos ejemplos de sustancias metálicas básicas alcalinas o alcalino-térreos que pueden ser utilizadas para realizar el procedimiento, con los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato sódico, alcóxidos de metales alcalinos, tales como etóxido sódico y metóxido sódico, hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido bórico, hidruros, tales como hidruro sódico, y metales, tales como sodio y potasio. Las sustancias básicas preferidas para uso en el procedimiento son los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos. La relación de la cantidad de sustancia básica a benzanilida o-halogenada no es particularmente crítica, pero para obtener los mejores resultados, debe utilizarse por lo menos un equivalente de la sustancia básica para cada equivalente de benzanilida o-halogenada. Si se desea, se pueden utilizar de 4 a 6 equivalentes de sustancia básica por cada equivalente de benzanilida o-halogenada.



El procedimiento puede ser realizado con o sin disolvente. Los disolventes preferidos son los que hierven a, o por encima de, la temperatura de reacción, aunque pueden ser utilizados, si la reacción se realiza en un recipiente cerrado, otros disolventes orgánicos de punto de ebullición más bajo. Algunos ejemplos de los disolventes preferidos son los poliglicoles, tales como glicerol, trietilén-glicol y dietilén-glicol; mono- y diésteres de poliglicoles, tales como éter butílico de dietilén-glicol, éter dimetilico de trietilén-glicol, y éter dietílico de dietilén-glicol; aceite mineral; naftaleno; éter difenilico; mezclas de naftaleno y éter difenilico; 2,3-dimetilanilina; quinoleína; N-metilpirrolidona, tetrahidrotiofeno-1, 1-dióxido, hexametilfosforamida, y sustancias orgánicas semejantes no ácidas y de alto punto de ebullición (200°C o más alto).

Como se ha mencionado arriba, la reacción se realiza en presencia de una cantidad catalítica de agua. La cantidad precisa de agua utilizada no es crítica, pudiendo variar desde trazas hasta 1 ó 2 equivalentes o más. Sin embargo, como la reacción se realiza considerablemente por encima del punto de ebullición del agua, no se consigue ninguna finalidad útil utilizando un exceso muy grande, pudiendo dar lugar tales excesos a grandes dificultades prácticas de manipulación. En general, no es necesario añadir agua a la mezcla de reacción, ya que hay suficiente agua presente en las sustancias reaccionantes o en el recipiente de reacción utilizado. Si se emplea un disolvente, también está, presentes por general en él las trazas de agua necesarias.

El tiempo de reacción depende algo de la temperatura de reacción empleada, pero puede ser variado dentro de lími-



tes muy amplios. En general, se pueden utilizar tiempos de reacción de 1/2 hora a 24 horas o más. Sin embargo, en la mayor parte de los casos se utiliza un tiempo de reacción entre aproximadamente 1 a 6 horas.

5 El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico está presente en la mezcla de reacción en forma de una sal metálica. Puede ser aislado en esta forma o, más preferiblemente, después del tratamiento con ácido, en forma de ácido libre. Se pueden utilizar una amplia variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos para convertir la sal metálica en ácido libre, pero desde 10 el punto de vista práctico, la acidificación se realiza usualmente con un ácido mineral. Como es natural, el ácido libre puede volver a ser convertido en una sal mediante tratamiento con una base inorgánica u orgánica, tal como carbonato 15 sódico, carbonato potásico, hidróxido cálcico, amoníaco, dietilamina y semejantes.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales farmacéuticamente aceptables, son valiosos farmacéuticamente para aliviar dolores y para mitigar los síntomas asociados 20 con los estados reumáticos, artríticos y otros estados inflamatorios. Estas sustancias son eficaces cuando se administran oralmente.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

25 Ejemplo 1.

Se agita y se calienta a 240°C, durante 7 horas, una mezcla que contiene trazas de agua y que consiste en 7,26 g de o-bromobenz-2,3-dimetilanilida, 8,26 g de carbonato potásico y 35 ml de éter butílico de dietilén-glicol. La mezcla 30 de reacción se enfría, y se pulveriza cualquier sólido. Se



añaden 200 ml de agua y se calienta la mezcla hasta ebullición. La mezcla caliente se filtra, se enfría el filtrado, y se acidifica con ácido clorhídrico diluido el filtrado que contiene la sal potásica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico que precipita.

Si se desea, puede ser purificado el producto arriba indicado, disolviéndose en álcali, tratándolo con carbón activo y volviéndolo a precipitar con ácido y/o por recristalización en etanol; p.f. 229-230°C. (ef.).

#### Ejemplo 2.

Una mezcla que contiene trazas de agua y que consiste en 3,04 gramos de o-bromobenz-2,3-dimetilanilida, 1,4 g de carbonato potásico y 5 ml de éter dimetilico de tristilenglicol, se agita y se calienta a 230°C durante 45 minutos, se enfría y se pulveriza cualquier sólido. La mezcla de reacción se hierve con 100 ml de agua, se filtra en caliente y, después de enfriamiento, se acidifica con ácido clorhídrico el filtrado que contiene la sal potásica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico que precipita. Si se desea, puede ser purificado el producto como se describe en el Ejemplo 1.

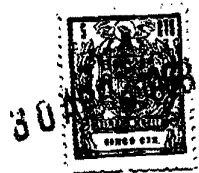
El procedimiento puede ser realizado también, utilizando el procedimiento arriba indicado con las modificaciones expuestas en la siguiente tabla. Como en el procedimiento arriba indicado, no se añade agua a la mezcla de reacción, ya que hay suficiente cantidad presente en los materiales o en el recipiente de reacción usados.



	G de com- puesto de	g de	Disol- vente	Tempera- tura °C	Tiempo de ca- lentamiento, horas
5	3.04	2.76	1,5 ml de 2,3-dimetil anilina	240	3.5
10	3.04	1.4	5 ml de mezcla de naftaleno y éter difenili- co	255	3
15	3.04	1.4	25 ml de éter dimetil- lico de trie- tilén-glicol	230	1
20	2.42	2.76	aproximada- mente 0,5 ml de éter dieti- lico de dieti- lén-glicol	235 - 240	13

25 Ejemplo 3.

Se muele hasta la forma de un polvo fino, una mezcla que consiste en 6,1 g de o-bromobenz-2,3-dimetilanilida y 3,1 g de carbono potásico. La mezcla, que contiene trazas de agua, se calienta a 200°C durante 2 horas y, finalmente, a 290°C durante 45 minutos. Se enfría la mezcla de reacción, se hierve



con 200 ml de agua aproximadamente, y se aísla el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico como se ha descrito en los ejemplos precedentes.

Ejemplo 4.

5           Se añade, agitando, 1,1 g de hidruro sódico al 50% en peso en aceite mineral, a 7 g de o-bromobenz-2,3-dimetilanilida en 140 ml de éter anhidro, agitándose la mezcla resultante durante un corto espacio de tiempo. El éter se elimina por destilación, y se añaden al residuo 35 ml de éter dimetílico  
10 de trietilén-glicol. Se calienta la mezcla a 230°C durante 5 horas, se enfría y se mezcla con solución diluida caliente de hidróxido amónico. Se filtra la mezcla, se acidifica el filtrado y se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico que precipita. El producto se disuelve en etanol caliente, se  
15 trata la solución con carbón activo, se filtra y se enfría el filtrado. Recristalizando más el producto en etanol, se obtiene el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico deseado en forma pura.

Ejemplo 5.

20           Se disuelven 0,23 g de sodio metálico en 10 ml de etilén-glicol y se añaden 3,04 g de o-bromobenz-2,3-dimetilanilida. Se calienta la mezcla a 210°C durante seis horas, se enfría y se añade la reacción sobre agua caliente. Se agita la mezcla, se elimina por filtración el material sólido, y se  
25 retiene el filtrado. El material sólido se extrae con hidróxido sódico diluido, se filtran los extractos, y se reúnen los extractos con el filtrado principal de la mezcla de reacción. La solución reunida se acidifica, recogién dose y purificándose por recristalización, el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico que precipita.  
30



Ejemplo 6.

Una mezcla que consiste en 3,04 g de o-bromobenz-2,3-dimetilanilida, 0,7 g. de hidróxido potásico y 10 ml de éter dimetílico de trietilén-glicol, se calienta a 240°C durante 8 horas, enfriándose la mezcla. Se añade agua a la mezcla y se separa el material insoluble. El material insoluble se extrae con hidróxido sódico diluido y los extractos se añaden al filtrado principal de la mezcla de reacción. La solución reunida se acidifica, recogiénose y purificándose por recristalización el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico que se separa.

Los nuevos compuestos de benzanilida o-halogenada utilizados como materiales de partida en el procedimiento de la invención, pueden ser preparados por reacción de un cloruro de benzoilo o-halogenados con 2,3-dimetilanilina, como se muestra en el siguiente ejemplo específico.

Se añaden lentamente y con agitación, 175 g de cloruro de o-bromobenzoilo, a 100 g de 2,3-dimetilanilina en 450 ml. de piridina anhidra, manteniendo la temperatura a 85-90°C. Después de completada la adición, se calienta la mezcla durante un corto periodo de tiempo y, seguidamente, se añaden 1,5 litros de agua caliente. Se agita la suspensión y se calienta sobre un baño de vapor durante un corto espacio de tiempo, recogiénose seguidamente la o-bromobenz-2,3-dimetilanilida deseada. El producto se lava con agua caliente, con ácido clorhídrico diluido y, de nuevo, con agua caliente. El producto puede ser utilizado como tal o, si se desea puede ser más purificado por recristalización en mezcla de etanol y agua.

Esta solicitud, que correspondió a la presentada en Canadá el 18 de septiembre de 1962, bajo el número 287538



acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

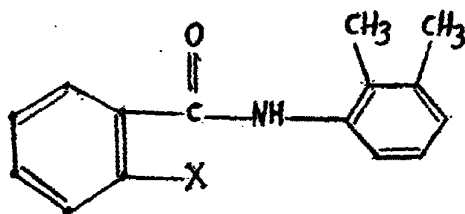
5

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

10

1º. - Procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, caracterizado por que se calienta un compuesto de benzanilida o-halogenada de la fórmula:

15



20

con una sustancia metálica básica alcalina o alcalino-térrea y una cantidad catalítica de agua y, si se desea, se convierte por acidificación la sal del ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico así producida, en ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico; donde X representa bromo o iodo.

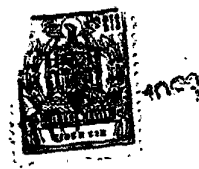
25

2º. - Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el cual la reacción se realiza a una temperatura de unos 200 a 300°C y la sustancia básica es un carbonato o bicarbonato de metal alcalino.

30

3º. - Procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, caracterizado por que se calienta o-bromobenz-2,3-dimetilanilida a una temperatura de aproxima-

287538



damente 200 a 300°C, con por lo menos un equivalente molecular de un carbonato de metal alcalino, y una cantidad catalítica de agua, convirtiéndose por acidificación la sal de metal alcalino y de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico así producida, en ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico.

4º. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en el cual el calentamiento se realiza en presencia de un disolvente orgánico no ácido, que tiene un punto de ebullición por encima de los 200°C.

5º. - Procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico.

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

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

Madrid, 30 ABR. 1963

P. A.

Alberto de Eizabau  


287538

I.GH/ 