

30 ABR. 1963

287539

P-24.117

FD. 965.



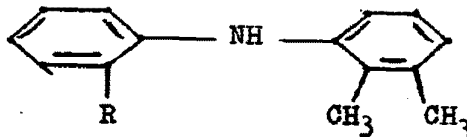
287539

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
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-DIMETILFENIL) ANTRANILICO Y SUS SALES."

Este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de un ácido antranílico N-sustituido y de sus sales.

Más particularmente, el invento se refiere a un procedimiento para la obtención de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales por hidrólisis de compuestos de 2,3-dimetildifenilamina de fórmula,





donde R es un grupo hidrolizable para pasar a un grupo carboxi, tal como un grupo ciano, carboalcoxi, carboariloxi, carboaralcoxi, carbamoilo, carbamoilo N-sustituido, carbamoilo N,N-sustituido, trihalometilo, amidino, $\overset{\text{NH}}{\text{C}}\text{-halógeno}$, $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-halógeno}$, $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-NHNH}_2$, $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-OHOH}$, $\overset{\text{NH}}{\text{C}}\text{-O-alcohilo}$, o $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-C}\equiv$ (halógeno)₃.

La naturaleza exacta del grupo hidrolizable para pasar a un grupo carboxi no es crítica ya que, durante el curso del proceso, se convierte en un grupo carboxi. Por tanto, si se desea, en casos adecuados, el grupo R puede contener uno o más sustituyentes, tal como, por ejemplo, alcohilo bajo, alcoxi bajo, halógeno, nitro, carboxi, y carboalcoxi, y, tal como aquí se emplea, el término "grupo hidrolizable para pasar a un grupo carboxi" se entenderá que abarca los radicales sustituidos y los no sustituidos.

La hidrólisis puede realizarse en medio ácido o alcalino. Se prefiere el medio alcalino, debiendo usarse exclusivamente con algunos de los grupos R, particularmente, por ejemplo, el $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-O}(\text{halógeno})_3$.

El medio más conveniente de realizar la hidrólisis es calentando una solución o una suspensión del compuesto de 2,3-dimetildifenilamina y una base, ácido mineral, o ácido orgánico fuerte en agua o en una solución acuosa de un disolvente orgánico inerte, miscible con agua.

Como ejemplos de disolventes orgánicos inertes, miscibles en agua, adecuados, pueden citarse: alcoholes alifáticos, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, propanol, y butanol; dioxano; etilenoglicol; y éteres de etilenoglicol, tales como los éteres dimetílicos y dietílico de



etilenoglicol y el éter dimetilico de dietilenoglicol.
Como agentes hidrolíticos básicos, pueden usarse hidróxi-
dos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo,
carbonatos de metal alcalino, alcoholatos de metal alcali-
5 no, hidróxido de trimetilamonio, etc. Como agentes hidro-
líticos ácidos pueden usarse los ácidos minerales, ácidos
orgánicos fuertes y resinas de cambio iónico ácidas. Se
prefieren los ácidos minerales y, particularmente, los
ácidos clorhídrico y sulfúrico. Estos últimos ácidos y
10 los hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido
sódico, se prefieren por su bajo coste y a causa de que
son particularmente eficaces para terminar la reacción en
poco tiempo.

La temperatura y el tiempo jecesario para la hi-
15 drolisis varían, como es natural, inter alia, de acuerdo
con la naturaleza del grupo R y el agente hidrolítico áci-
do o alcalino que se emplea. Sin embargo, en general, la
reacción puede realizarse a una temperatura de 30 a 200°C,
estando comprendida la temperatura preferida entre los lí-
20 mites de 60 y 125°C.

El tiempo necesario depende de la temperatura
empleada y puede variar entre 1 y 48 horas. Cuando se ope-
ra dentro de los límites de temperatura preferidos, será
suficiente, en general, un calentamiento durante 1-4 ho-
25 ras.

Cuando la hidrolisis se realiza en condiciones
alcalinas, el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico está
presente en la mezcla de reacción en forma de una sal y
puede aislarse bien sea en esta forma, o bien, mediante
30 tratamiento posterior con ácido, preferiblemente ácido mi-

287539



neral, aislarse en forma de ácido libre. Cuando se usan
condiciones hidrolíticas ácidas, el ácido N-(2,3-dimetil-
fenil) antranílico está presente en la mezcla de reacción
como ácido libre. Como es natural, el ácido libre puede
5 convertirse en una sal por tratamiento con una base inor-
gánica u orgánica, por ejemplo, carbonato sódico, hidró-
xido potásico, hidróxido cálcico, 2-hidroxi-etilamina, co-
lina, amoníaco, dietilamina, etc.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus
10 sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en far-
macia para aliviar los dolores y mitigar los síntomas que
acompañan a los estados reumáticos, artríticos y otros
estados inflamatorios. Estas sustancias son eficaces cuan-
do se administran por vía oral.

15 El invento se ilustra por los siguientes ejem-
plos específicos.

EJEMPLO I

20 Se mezclan 5 gr. de 2'-carbometoxi-2,3-dimetil-
difenilamina en 50 ml. de etanol con 19 gr. de solución
acuosa de hidróxido sódico al 50%, y la mezcla se calien-
ta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción que
contiene la sal sódica de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antra-
25 nilico se enfría, se diluye con agua y se acidifica con
ácido clorhídrico. La mezcla ácida se enfría y el ácido
N-(2,3-dimetilfenil) antranílico se recoge y se recrista-
liza de etanol; p.f. 229-30°C; (ef.)

La 2'-carbometoxi-2,3-dimetildifenilamina emple-
30 da en el procedimiento anterior puede prepararse como si-



gue:

Una solución de 11 gr. de antranilato de metilo
9,3 gr. de 2,3-dimetilciclohexanona y unos pocos milígramos
de ácido p-toluenosulfónico en 25 ml. de tolueno se
5 calienta a reflujo durante 24 horas mientras se recoge el
agua que se forma durante la reacción. Se añaden sobre la
solución de la imina, 100 ml de xileno, 2 gr. de cataliza-
dor de paladio sobre carbono al 10% y 10 ml. de nitroben-
ceno, y se calienta la mezcla a reflujo durante 72 horas
10 mientras se recoge el agua que se forma. El catalizador
se separa por filtración y la solución orgánica se lava
con ácido clorhídrico 0,1 N y con agua. La solución orgá-
nica se seca, se evaporan los disolventes en vacío, y el
residuo se cristaliza de ciclohexano; p.f.97-99°C.

15

EJEMPLO II

Se disuelven 5 gr. de 2'-carbamoil-2,3-dimetil-
difenilamina en 50 ml. de etanol, y esta disolución se
20 mezcla con 10 gr. de solución acuosa de hidróxido sódico
al 50%, y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas.
La solución alcalina se enfría, se diluye con agua, se aci-
difica con ácido clorhídrico, y el ácido N-(2,3-dimetilfe-
nil) antranílico que se separa se recoge. Si se desea, pue-
25 de recristalizarse el producto de etanol; p.f.229-30°C.
(ef.).

La 2'-carbamoil-2,3-dimetildifenilamina empleada
en el procedimiento anterior puede prepararse como sigue:

una solución de 9,9 gr. de antranilamida, 9,3
30 gr. de 2,3-dimetilciclohexanona, y unos pocos miligramos

287539



de ácido p-toluenosulfónico en 25 ml. de tolueno se calienta a reflujo durante 24 horas mientras se recoge el agua formada durante la reacción. Sobre la solución de la imina se añaden 100 ml de xileno, 2 gr. de catalizador de paladio sobre carbono al 10% y 10 ml. de nitrobenzeno, y la mezcla se calienta a reflujo durante 72 horas, mientras se recoge el agua que se forma. El catalizador se separa por filtración, y la solución orgánica se lava con ácido clorhídrico 0,1 N y luego con agua. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminan destilando en vacío. La 2'-carbamoil-2,3-dimetildifenilamina así obtenida puede usarse en el procedimiento de este invento sin necesidad de purificación posterior.

15

EJEMPLO III

Se mezclan 5 gr. de 2'-ciano-2,3-dimetildifenilamina en 50 ml. de etanol con 19 gr. de hidróxido sódico al 50%, la mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos horas y se enfría. La solución se diluye con agua, se acidifica con ácido sulfúrico diluido, y el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico se recoge y se recristaliza de etanol; p.f. 229-230°C. (ef.).

Se añaden 5 gr. de 2'-ciano-2,3-dimetildifenilamina en 50 ml. de etanol sobre 100 ml. de ácido clorhídrico 3N y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante tres horas. La mezcla se enfría, se diluye con 100 ml. de agua y el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico se recoge y se recristaliza de etanol; p.f. 229-230°C. (ef.).

30

Si se desea, pueden emplearse las siguientes sus

287539



tancias en cada uno de los procedimientos anteriores en lugar de la 2'-ciano-2,3-dimetildifenilamina:

2'-(N,N-dimetilcarbamoil)-2,3-dimetildifenilamina;

5 2'-carbobenciloxi-2,3-dimetildifenilamina;

o-(2,3-dimetilanilino)benzoil hidrazina;

N - o-(2,3-dimetilanilino)benzoil hidroxilamina;

2'-amidino-2,3-dimetildifenilamina.

10 La 2'-ciano-2,3-dimetildifenilamina empleada para los procedimientos anteriores puede prepararse como sigue:

Una solución de 8,6 gr. de o-aminobenzonitrilo, 9,3 gr. de 2,3-dimetilciclohexanona y unos pocos miligramos de ácido p-toluenosulfónico en 25 ml. de tolueno se calienta a reflujo durante 24 horas mientras se recoge el agua formada durante la reacción. Se añaden sobre la solución de la imina 100 ml. de xileno, 2 gr. de catalizador de paladio sobre carbono al 10% y 10 ml. de nitrobenceno y la mezcla se calienta a reflujo durante 72 horas mientras se recoge el agua formada. El catalizador se separa por filtración y la solución orgánica se lava con ácido clorhídrico 0,1 N, y luego con agua. La solución orgánica se seca y los disolventes se evaporan a presión reducida. La 2'-ciano-2,3-dimetildifenilamina es suficientemente pura para usarse en el procedimiento del invento sin nueva purificación.

287539



EJEMPLO IV

Se mezclan 2 gr. de 2'-acetil-2,3-dimetildifenilamina y 5 gr. de yoduro potásico con 25 ml. de solución acuosa de hidróxido sódico al 5% y se añade suficiente dioxano para formar una solución homogénea. Se añaden gota a gota, agitando, 60 ml. de una solución acuosa de hipoclorito sódico al 5,25%. Después de terminada la adición, se diluye la mezcla de reacción con una pequeña cantidad de agua y se separa el yodoformo por filtración. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido y el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico que precipita se recoge. Si se desea, el producto puede recristalizarse de etanol.

Como se observará, el material de partida 2'-triyodoacetil-2,3-dimetildifenilamina se crea y se utiliza in situ en el procedimiento anterior.

Si se desea, puede obtenerse también ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico calentando 2'-tricloroacetil 2,3-dimetildifenilamina con hidróxido sódico acuoso al 10% y acidificando la mezcla de reacción resultante.

Puede prepararse 2'-acetil-2,3-dimetildifenilamina condensando o-amino-acetofenona con 2,3-dimetilbromobenceno en presencia de un catalizador que contiene cobre y un aceptor de protones. La 2'-tricloroacetil-2,3-dimetildifenilamina puede prepararse por cloración de 2'-acetil-2,3-dimetildifenilamina.

Los nuevos compuestos de 2,3-dimetildifenilamina usados como materiales de partida en el procedimiento del invento pueden prepararse de varias maneras. Muchos de ellos pueden prepararse del modo más conveniente por el método

287539



30

descrito detalladamente en los ejemplos anteriores, es decir, condensación de una anilina que contenga un grupo hidrolizable para dar un grupo carboxilo en la posición orto, con 2,3-dimetilciclohexanona, seguido de deshidrogenación de la imina así obtenida. Pueden prepararse otros materiales de partida a partir de los obtenidos por este método. Por ejemplo, el grupo ciano de la 2'-ciano-2,3-dimetilfenilamina puede convertirse en un grupo haluro imido ácido ($-\overset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{halógeno}$), por la acción de haluro de hidrógeno seco; en un grupo amidino ($-\overset{\text{NH}}{\text{C}}-\overset{\text{NH}}{\text{NH}_2}$), por la acción de amoníaco; en el grupo $-\text{C}-\text{O}-\text{alcoholo}$, por la acción de un alcohol alifático. Además, el grupo éster de la 2'-carboetoxi-2,3-dimetilfenilamina puede convertirse en el grupo $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NHNH}_2$, por la acción de hidrazina, en $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NHOH}$, por la acción de hidroxilamina; en un grupo carbamilo, por la acción de amoníaco, etc.

Otro método que puede usarse en la preparación de los materiales de partida de 2,3-dimetildifenilamina se basa en condensar un halobenceno, convenientemente sustituido en orto, con dimetilanilina, en presencia de un catalizador que contiene cobre. Por ejemplo, puede prepararse 2'-carbometoxi-2,3-dimetildifenilamina (el material de partida del Ejemplo I) de la manera siguiente:

Una mezcla constituida por 5,8 gr. de o-clorobenzoato de metilo, 4,13 gr. de 2,3-dimetilanilina, 0,115 gr. de acetato cúprico anhidro, 4,4 gr. de acetato potásico anhidro y 20 gr. de naftaleno se calienta a unos 215-220°C., durante unas diez horas, se enfría y la mezcla de reacción solidificada, después de machacada, se disuelve del modo más completo posible en 300 ml. de éter de petróleo calien-



te. El material insoluble se separa por filtración y se tira. El filtrado de éter de petróleo se enfría a -25°C durante la noche, y el naftaleno que se separa se elimina por filtración. El filtrado de éter de petróleo se evapora en vacío dando un residuo sólido oscuro que contiene la 2'-carbometoxi-2,3-dimetildifenilamina buscada en forma bruta. Este material es suficientemente puro para emplearse como material de partida en el procedimiento del invento. Sin embargo, si se desea, puede purificarse el producto destilando en vacío. De esta manera, se pueden preparar otras 2'-carboalcoxi-2,3-dimetildifenilaminas, así como los correspondientes compuestos de 2'-carbamoilo, carbamoilo N-sustituido, ciano, carboariloxi, etc.

Como se ha indicado arriba y en los ejemplos citados, las sustancias empleadas como materiales de partida en el procedimiento del invento no es preciso que estén en forma pura. En muchos casos, es preferible una forma bruta del material de partida, ya que el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico puede purificarse fácilmente disolviéndose en álcali y precipitando con ácido, cristalizando, y mediante otras técnicas corrientes de purificación. También se pueden crear los materiales de partida in situ y usarlos sin necesidad de aislarlos y purificarlos.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en el Canadá, el 18 de Septiembre de 1.962 bajo el Número 858.222, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

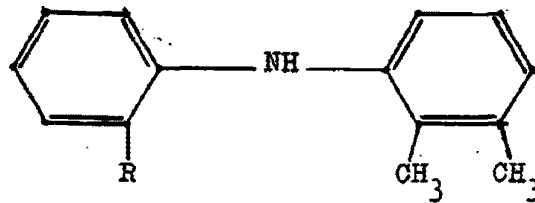
287539



N O T A

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

1º. - Procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de 2,3-dimetil-difenilamina de fórmula:



donde R es un grupo hidrolizable para pasar a un grupo carboxi.

2º. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hidrólisis se realiza en condiciones alcalinas y la sal del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico así obtenida se convierte por acidificación en ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico.

3º. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la hidrólisis se realiza en condiciones ácidas en presencia de un ácido mineral y el producto de reacción se aísla en forma de ácido libre.

4º. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la hidrólisis se realiza a una temperatura elevada en una solución acuosa

287533



30

de un disolvente orgánico inerte, miscible con agua.

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

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

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

30 ABR. 1963

P.A.

Alberto de Echevarría
Alberto de Echevarría

287539