

30 ABR. 1963

P.- 24.119

PD 967

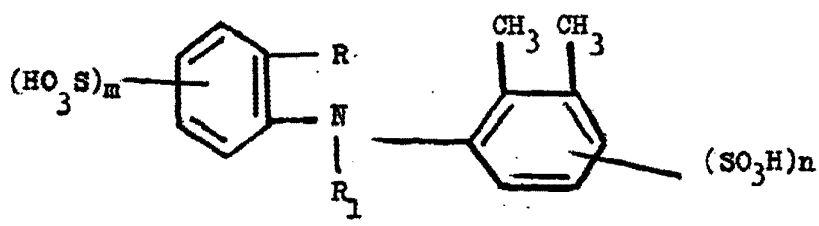
287541



MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
PATENTE DE INVENCION  
en  
ESPAÑA  
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANYY, 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 producción de un ácido antranílico N-sustituído y de sus sales. Más particularmente, el invento se refiere a un procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico a partir de nuevos compuestos de ácido sulfónico que, en su forma de ácido libre, tienen la fórmula



5

o a partir de una sal o éster del mismo; donde R es un grupo carboxi o un grupo hidrolizable a grupo carboxi con ácido acuoso, por ejemplo, un grupo ciano, carboalcoxi, carboariloxi, carboaralcoxi, carbamoilo o amidino, R<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo eliminable por hidrólisis ácida, tal como un grupo acilo, carboalcoxi, carbamoilo o amidino y m y n son 0 ó 1, siendo por lo menos uno de dichos m y n 1.

10

15

De acuerdo con el invento, se produce ácido N-(2, 3-dimetilfenil)antranílico a partir de compuestos de ácido sulfónico que tienen la fórmula dada arriba o a partir de sales o ésteres del mismo, por calentamiento de dichos compuestos de ácido sulfónico con ácido mineral acuoso. Los ácidos minerales preferidos para uso en el procedimiento son el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Los mejores resultados se obtienen con ácido clorhídrico concentrado y con ácido sulfúrico de 25 a 35% en peso aproximadamente. Cuando se emplea ácido sulfúrico, no es aconsejable usar el ácido en una concentración de más de, aproximadamente 35% en peso, ya que las concentraciones mayores del ácido tienden a deshidratar el ácido antranílico buscado pasándole a la correspondiente acridona. La reacción puede realizarse dentro de límites de temperatura amplios. En general, pueden emplearse temperaturas entre unos 75 y 150°C. A estas temperaturas la reacción suele estar termi

20

25

30

28754



nada en unas 1 a 5 horas.

Desde luego, la naturaleza exacta del grupo R y el R<sub>1</sub> no es crítica ni tiene importancia particular, ya que, en los casos en que estos grupos no son, respectivamente, un grupo carboxi e hidrógeno, se convierten, respectivamente, por hidrólisis en un grupo carboxi e hidrógeno durante la reacción. Análogamente, cuando se emplea una sal del compuesto de ácido sulfónico como material de partida, se convierte en la forma de ácido libre por contacto con el ácido mineral. Cuando se emplea como material de partida un éster del compuesto de ácido sulfónico, por ejemplo, un éster alcohílico, el grupo éster se hidroliza produciendo el ácido sulfónico libre antes de que se elimine el grupo ácido sulfónico del anillo fenilo. Así, pues, en general, es preferible emplear la forma de ácido libre del compuesto de ácido sulfónico como material de partida.

El ácido N-(2,3-dimetilfenol)antranílico obtenido como resultado del procedimiento arriba descrito, puede convertirse, si se desea, en una sal por tratamiento con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo, bicarbonato de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino-térreo amoníaco, dialcohileminas, etc.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en farmacia para el alivio de dolores y para mitigar los síntomas que acompañan a los estados reumáticos, artríticos y otros estados inflamatorios. Estas sustancias son efectivas cuando se administran por vía oral.

287541



El invento se ilustra por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

5 Se calienta a 100°C. durante una hora una mezcla de 5 gr. de ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-5-sulfoantranílico en 100 ml. de ácido sulfúrico al 30% en peso. La mezcla de reacción se agrega sobre dos volúmenes de agua y la mezcla se enfría. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble se recoge por filtración y se recristaliza de metanol acuoso; p.f. 229-230°C. (ef.).

10 Si se desea, puede emplearse N-(2',3'-dimetilfenil)-5-sulfoantranilato de etilo en lugar del ácido libre en el procedimiento anterior.

Ejemplo 2

15 Se calienta, agitando, a 100°C. durante una hora una mezcla de 5 gr. de ácido N-(2,3-dimetil-4-sulfofenil)-antranílico y 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se agrega sobre dos volúmenes de agua, se enfría la mezcla y el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico se recoge por filtración. El producto se lava con agua fría y se recristaliza de metanol acuoso o etanol; p.f. 229-230°C. (ef.).

Ejemplo 3

25 Se calienta a 100°C. durante dos horas, agitando, una mezcla constituida por 5 gr. de N-benzoil-2'-carbometoxi-4'-sulfo-2,3-dimetildifenilamina y 125 ml. de ácido sulfúrico de 30% en peso. La mezcla de reacción se diluye con dos volúmenes de agua, se enfría y el ácido N-(2,3-di



metilfenil)antranílico insoluble se recoge por filtración y se purifica por recristalización de etanol acuoso; p.f. 229-230°C. (ef.).

#### Ejemplo 4

5

Se calienta y se agita a 100°C. durante dos horas una mezcla constituida por 5 gr. de 2'-ciano-2,3-dimetil-6-sulfodifenilamina y 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se agrega sobre 300 gr. de hielo machacado y el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble se recoge por filtración y se recristaliza de etanol o de etanol acuoso; p.f. 229-230°C. (ef.).

10

15

Si se desea, puede emplearse 2'-carbamoil-2,3-dimetil-5-sulfodifenilamina en lugar de la 2'-ciano-2,3-dimetil-6-sulfodifenilamina en el procedimiento anterior.

20

25

30

Los compuestos de ácido sulfónico empleados como materiales de partida pueden prepararse de varios modos. Por ejemplo, las sustancias en que  $R_1$  es hidrógeno, pueden prepararse por reacción de un halobenceno, convenientemente orto-sustituido, con una 2,3-dimetilanilina que contenga un grupo ácido sulfónico, o haciendo reaccionar un halobenceno orto-sustituido que contenga también un grupo ácido sulfónico con 2,3-dimetilanilina. Se emplea una sal de metal alcalino de los reaccionantes ácidos y la reacción se realiza en presencia de un catalizador que contenga cobre, tal como bromuro cúprico y un aceptor de protones, tal como carbonato potásico o una amina terciaria, tal como N-etil-morfolina y dimetilanilina. La aplicación de este método se ilustra por la preparación de ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-5-sulfoantranílico, material

287541



de partida empleado en el Ejemplo I.

Una mezcla de 12,1 gr. de 2,3-dimetilanilina, 35,7 gr. de la sal potásica del ácido 2-bromo-5-sulfobenzoico, 13,8 gr. de carbonato potásico y 0,5 gr. de bromuro cúprico en 30 ml. de éter dietílico de dietilenglicol se calienta en una atmósfera de nitrógeno a 130°C. durante una hora. La mezcla se enfría y se trata primero con 60 ml. de ácido clorhídrico concentrado y luego con 60 ml. de agua. El ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-5-sulfoantranílico insoluble se recoge por filtración y se lava con agua.

Los materiales de partida en que  $R_1$  es un grupo hidrolizable, por ejemplo, un grupo acilo, pueden prepararse por acilación de la sustancia correspondiente en que  $R_1$  es hidrógeno. Cuando  $R_1$  es un grupo carboalcoxi, pueden prepararse dichos compuestos haciendo reaccionar la sustancia correspondiente, en que  $R_1$  es hidrógeno, con un haluro de carboalcoxi.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Canada, el 18 de Septiembre de 1962, bajo el número 858.232, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### 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:

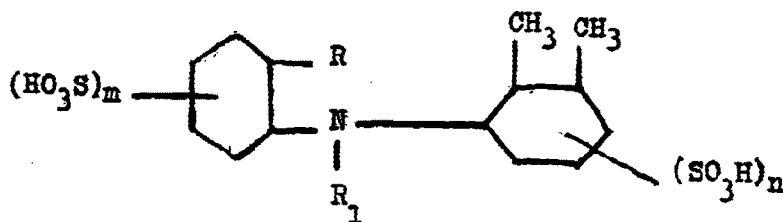
1. Procedimiento para la producción de ácido N-(2,

287541



3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, caracterizado por que un compuesto de ácido sulfónico de fórmula

5



10

15

o una sal o éster del mismo, se calienta con ácido mineral acuoso, y, si se desea, el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico así obtenido se convierte, por alcalinización, en una sal; donde R es un grupo carboxi o un grupo hidrolizable para pasar a grupo carboxi, con un ácido acuoso,  $R_1$  es hidrógeno o un grupo eliminable por hidrólisis ácida y m y n son 0 ó 1, siendo por lo menos uno de dichos m y n 1.

20

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el ácido mineral acuoso es ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico de 25 a 35 % en peso.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 75 y 150° C.

25

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que se emplea la forma de ácido libre del compuesto de ácido sulfónico como material de partida y R es un grupo carboxi,  $R_1$  es hidrógeno y m o n es 1, siendo el otro 0.

30

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

28754



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

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

Madrid,

30 ABR. 1963

Alc. de Madrid  
Por F. de

287541

G.D.S.