

30 ABR. 1953

287543

P.- 24.121

PD 969



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

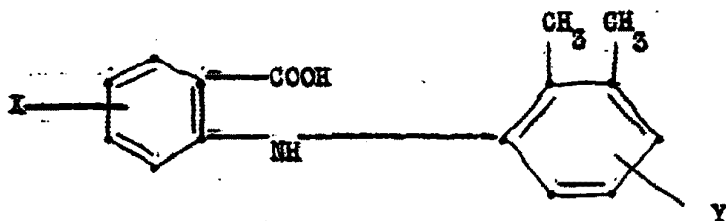
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana,
establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit,
Michigan (EE.UU), por:

* PROCEDIMIENTO PARA PRODUCCION DE ACIDO N-(2,3- DIMETILFENIL)
ANTRANILICO Y SUS SALES *

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para pro-
ducir un ácido antranílico N-sustituido y sus sales. Más es-
pecialmente, la invención se refiere a un procedimiento para
producir ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico a partir de
sales por adición de ácido de ciertos ácidos N-(2,3-dimetil-
fenil) antranílicos nuevos amino sustituidos de la fórmula



5

donde X representa hidrógeno o un grupo amino en posición
4, 5 ó 6 del anillo fenilo con respecto al grupo carboxilo,
e Y representa hidrógeno o un grupo amino en las posiciones
4 ó 5 del anillo fenilo con respecto al grupo -NH-, siendo
10 un grupo amino por lo menos uno de dichos X e Y.

De acuerdo con la invención se produce ácido N-(2,3-
dimetilfenil) antranílico a partir de sales por adición de
ácido de ácidos N-(2,3-dimetilfenil) antranílicos amino sus-
tituidos que tienen la fórmula dada arriba, por reacción de
15 tales sales por adición de ácido con ácido nitroso y hacien-
do reaccionar, seguidamente, el compuesto de diazonio inter-
medio así obtenido con ácido hipofosforoso. La naturaleza
de la sal por adición de ácido utilizada como material de
partida no es crítica. Pueden ser utilizadas sales por adi-
20 ción de ácidos minerales, tales como clorhidratos, fosfatos,
nitratos y sulfatos, así como sales por adición de ácidos
orgánicos, tales como acetatos bencenosulfonatos y p-tolueno-
sulfonatos. La sal por adición de ácido puede ser añadida
a la mezcla de reacción como sal, o bien creada in situ me-
25 diante reacción de la base libre con un ácido presente en
la mezcla de reacción. El ácido nitroso se crea preferible-
mente in situ mediante la reacción de un nitrito de metal
alcalino o de un nitrito de alcohol con un ácido presente
en la mezcla de reacción. El ácido nitroso puede ser creado
30 también in situ utilizando un medio de reacción que contiene



ácido nítrico, y añadiendo una cantidad calculada de un agente reductor, tal como cloruro estannoso o metabisulfito potásico. El término "ácido nitroso" tal como se utiliza aquí, incluye materiales equivalentes tales como ácido nitrosil-sulfúrico. Con el fin de reducir al mínimo la posibilidad de reacciones indeseables, se emplean preferiblemente cantidades aproximadamente equivalentes de ácido nitroso y de material de partida de sal por adición de ácido. Están permitidos también ligeros excesos de ácido nitroso. La reacción entre el ácido nitroso y la sal por adición de ácido como material de partida, se realiza en condiciones ácidas, manteniendo la temperatura por debajo de unos 25° C y, preferiblemente entre -10 y + 10° C. El ácido utilizado para crear las condiciones de reacción ácidas puede ser el mismo o diferente del que está presente en el material de partida de sal por adición de ácido, pudiendo ser un ácido mineral o un ácido orgánico. La reacción puede ser realizada en condiciones acuosas o en condiciones anhidras, en un disolvente orgánico tal como ácido acético glacial o un alcohol alifático inferior. Se prefieren condiciones acuosas. Cuando se utilizan condiciones acuosas se puede añadir, si se desea, un disolvente orgánico miscible con agua, tal como dimetilformamida, tetrahydrofurano o dioxano, para aumentar la solubilidad del material de partida de sal por adición de ácido en la mezcla de reacción, y facilitar la reacción. Con el fin de hacer el uso más eficaz y de reducir al mínimo la cantidad de, ácido hipofosforoso en la siguiente etapa del procedimiento, es conveniente mantener el volumen de la mezcla de reacción en esta etapa del procedimiento tan pequeño como sea posible.

El compuesto de diazonio formado por reacción del

287543



30

ácido nitroso con la sal por adición de ácido del ácido amino-N-(2,3-dimetilfenil)antranílico se emplea en la siguiente etapa del procedimiento sin aislamiento ni purificación. Esta se realiza mezclando la solución ácida del compuesto de diazonio con ácido fosforico. Esta fase del procedimiento se realiza en condiciones acuosas. La concentración del ácido hipofosforoso no es particularmente crítica, pero la concentración final del ácido hipofosforoso en la mezcla de reacción acuosa ácida debe estar preferiblemente en las cercanías de 15 a 30 %. Se obtienen los mejores resultados cuando se realiza la reacción por debajo de unos 25° C y, preferiblemente a unos -10 a + 10° C. A medida que la reacción transcurre se deja usualmente que la temperatura aumente lentamente hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 25° C). Esta etapa del procedimiento se realiza convenientemente en presencia de una pequeña cantidad de una sal de cobre, tal como sulfato de cobre, que sirve como catalizador.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico obtenido como se describe arriba, puede ser convertido en una sal, si se desea, mediante tratamiento con una base orgánica o inorgánica, tal como bicarbonato de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, hidroxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, hidroxido de metal alcalino-térreo, amoniaco, dialcoholaminas y semejantes.

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

287543



La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

5 12,8 g de ácido N-(2,3 -dimetil-5-aminofenil)antranílico se suspenden en 250 ml de ácido clorhídrico y se añade suficiente N,N'-dimetil-formamida para hacer homogénea la solución, se añaden gota a gota y con agitación 3,45 g de nitrito sódico en 20 ml de agua, manteniendo la temperatura a unos 5-7° C. La mezcla de reacción se agita durante unos 20 minutos y la solución que contiene el compuesto de diazotio se añade lentamente, con agitación, a 250 ml de ácido hipofosforoso del 50 %, manteniendo la temperatura a unos 10° C o menos. Se puede utilizar opcionalmente, ácido hipofosforoso que contiene aproximadamente 1 g de sulfato de cobre. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura del baño de hielo durante aproximadamente tres horas y, seguidamente, se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se deja en reposo durante la noche. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico sólido, se disuelve en metanol caliente y se trata la solución con carbón activo. Se filtra la solución y se cristaliza el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico del filtrado caliente, mediante adición de agua caliente y enfriamiento; punto, de fusión 229-230° C (ef.).

Si se desea, se puede sustituir el ácido clorhídrico concentrado utilizado en el procedimiento arriba indicado, por ácido clorhídrico 6N o por ácido sulfúrico 6N.



Ejemplo 2

14,6 g de clorhidrato del ácido 2', 3'-dimetil-4-amino-
nodifenilamino-2-carboxílico se suspenden en 250 ml de ácido
5 clorhídrico concentrado, y se añade suficiente N,N-dimetil-
formamida para hacer la solución homogénea. La solución se
enfria hasta 5° C y se añaden gota a gota y con agitación,
3,45 g de nitrito sódico en 20 ml de agua. La mezcla de reac-
ción se agita durante 1/2 hora, se mantiene la temperatura a
10 unos 5° C y, seguidamente, se mezcla lentamente con 250 ml
de ácido hipofosforoso al 50 % que contiene 1 g de sulfato
de cobre, manteniendo la temperatura a unos 5° C. La mezcla
se agita durante unas tres horas a 5° C, y, seguidamente, se
deja calentar hasta la temperatura ambiente y se deja en re-
15 poso durante la noche. Se recoge por filtración el ácido
N-(2,3-dimetilfenil)antranílico sólido, se disuelve en solu-
ción de hidróxido sódico diluida, se trata con carbón activo
la solución acuosa que contiene la sal sódica del ácido
N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, y se precipita el ácido
20 libre mediante adición de ácido clorhídrico. El ácido N-(2,3-
dimetilfenil)antranílico así obtenido se reprecipita seguida-
mente en metanol acuoso; punto de fusión 229 - 230° C (ef.).

La sal sódica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico
puede ser preparada disolviendo ácido N-(2,3-dimetilfenil)
25 antranílico en etanol, añadiendo un equivalente de hidróxido
sódico acuoso o alcohólico y evaporando la mezcla a vacío.
Se pueden preparar de la misma manera otras sales, tales como
la sal de calcio, utilizando el hidróxido metálico apropiado.

30 Los ácidos N-(2,3-dimetilfenil)antranílicos amino sus-



tituidos y sus sales por adición de ácido utilizadas como materiales de partida, pueden ser preparados de varias maneras. Por ejemplo, pueden ser preparados mediante condensación de un ácido o-halobenzoico con una 2,3-dimetilanilina, conteniendo cualquiera de ellos o ambos un grupo nitro en el anillo en la posición o posiciones apropiadas, y por reducción del grupo nitro en el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico nitrodo en el anillo así obtenido. Alternativamente, pueden ser condensados juntos un ácido o-halobenzoico y/o una 2,3-dimetil-
5 anilina que contiene un grupo o grupos aminoacilados en la posición o posiciones apropiadas, para obtener un ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico que contiene un grupo o grupos amino acilados en uno o ambos anillos fenilo, y eliminando seguidamente del grupo o grupos amino, por hidrólisis, el grupo o
10 grupos acilo. Ejemplos específicos de la aplicación de estos métodos particulares se dan a continuación.

Una mezcla que consiste en 67,6 g de ácido 2-bromo-5-nitrobenzoico y 19 g de carbonato potásico anhidro en 500 ml de alcohol amílico, se agita y se calienta a 100° C durante
20 20 minutos. Se añaden 33,3 g de 2m3-dimetil anilina, 19 g de carbonato potásico anhidro, 5 g de cobre precipitado y 200 ml de alcohol amílico, y se calienta la mezcla a reflujo durante 1-1/2 horas, bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se destila con vapor y el residuo se diluye hasta
25 3 litros de agua. Se calienta la mezcla hasta ebullición, se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se recoge el ácido 2',3'-dimetil-4-nitrodifenilamina-2-carboxílico y se recristaliza en mezcla de etanol y agua, después de tratarlo con carbón acti-
30 vo; punto de fusión 265-266° C con descomposición. Se agitan



20 gramos de ácido 2',3'-dimetil-4-nitrodifenilamina-2-carboxílico en unos 2 litros de etanol, en una atmosfera de hidrógeno, con 2 g de catalizador de 5 % de paladio sobre carbón, hasta que se absorba la cantidad necesaria de hidrógeno, aproximadamente 1/2 hora. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico 2 N, se filtra para eliminar el catalizador, y se evapora el filtrado a vacío hasta pequeño volumen. El residuo se enfría y se recoge el clorhidrato del ácido 2',3'-dimetil-4-aminodifenilamina-2-carboxílico, recristalizando en etanol y agua; punto de fusión 260 - 262° C con descomposición. Este es el material de partida utilizado en el Ejemplo 2.

Una mezcla que consiste en 17,8 g de 2,3-dimetil-5-acetamidoanilina (preparada por reducción catalítica del compuesto nitro correspondiente), 23,9 g de o-bromobenzoato potásico, 11,5 g de N-etilmorfolina, 1 g de bromuro cúprico y 50 ml de éter dimetilico de dietilen-glicol, se calienta bajo nitrógeno a 120 - 130° C, durante 1 hora. Se diluye la mezcla con 50 ml de éter dimetilico de dietilen-glicol y, seguidamente, se añaden 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua. El ácido N-(2,3-dimetil-5-acetamidofenil)antranílico sólido se recoge por filtración. Se calientan a reflujo durante dos horas, 10 g de ácido N-(2,3-dimetil-5-acetamidofenil)antranílico, 38 g de solución de hidroxido sódico al 50 % y 100 ml de etanol. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetil-5-aminofenil)antranílico sólido y se recristaliza en mezcla de acetona y agua, punto de fusión 204,5° C con descomposición. Este es el material de partida utilizado en el Ejemplo 1. Si se desea, se puede realizar la



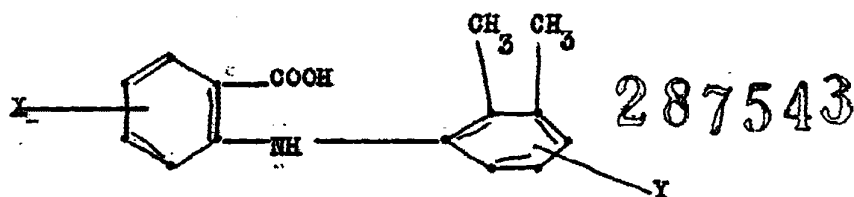
5 hidrólisis del ácido N-(2,3-dimetil-5-acetamidofenil)-antra-
nílico con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico con-
centrado, pudiéndose utilizar la mezcla de reacción así ob-
tenida como material de partida para el procedimiento de la
invención.

La presente solicitud que corresponde a la presentada
en Canadá el 18 de Septiembre de 1962, con el nº 858.225,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Esta-
tuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presen-
tan 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-
(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, caracterizado por-
que se hace reaccionar una sal por adición de ácido de un
20 ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico amino sustituido de
la fórmula



con ácido nitroso en condiciones ácidas, y el compuesto de
diazonio intermedio así producido se hace reaccionar sin ais-
lamiento ni purificación, con ácido hipofosforoso en condi-
30 ciones acuosas ácidas y, si se desea, se convierte en una sal



por basificación el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico así producido donde X representa hidrógeno o un grupo amino en las posiciones 4, 5 ó 6 con respecto al grupo carboxilo e Y representa hidrógeno o un grupo amino en las posiciones 4 ó 5 con respecto al grupo -NH-.

2º.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el cual la reacción entre el ácido nitroso y la sal por adición de ácido del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico amino sustituido se realiza en condiciones acuosas ácidas, utilizando cantidades aproximadamente equivalentes de las dos sustancias reaccionantes, y manteniendo la temperatura por debajo de unos 25°C durante la reacción con el ácido nitroso y durante la reacción subsiguiente con ácido hipofosforoso.

3º.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes en el cual la sal por adición de ácido del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico amino sustituido es una sal por adición de ácido mineral, y el ácido nitroso utilizado en la reacción se crea in situ.

4º.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en el cual la reacción con el ácido nitroso se realiza en presencia de un ácido mineral, y la reacción con el ácido hipofosforoso se realiza en presencia de una sal de cobre.

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

287543



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

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

Madrid, 30 ABR. 1963

P.A.
Alberto de Euzkadi
Por P.A.
[Handwritten signature]

287543

mtr

[Handwritten signature]