

30 ABR. 1963

P.- 24.122

PD 970



287544

287544

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

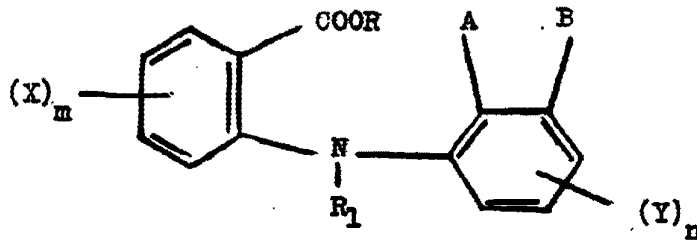
e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campen 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"

Esta invención se refiere a un procedimiento para producir 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 la reducción de un compuesto de la fórmula



10



donde X e Y son iguales o diferentes y representan cada uno de ellos halógeno; m y n son iguales o diferentes y tiene cada uno de ellos un valor de 0, 1 ó 2; R es hidrógeno, un catión formador de sal, o un grupo convertible en hidrógeno por reducción; R₁ es hidrógeno o un grupo convertible en hidrógeno por reducción; y A y B son iguales o diferentes y representan cada uno de ellos metilo o un grupo convertible en metilo por reducción; siempre que por lo menos uno de A y B no sea metilo cuando m y n son ambos cero, R₁ es hidrógeno y R es hidrógeno o un catión formador de sal.

Por ejemplo, de acuerdo con la definición precedente, X e Y pueden representar cloro, bromo o iodo. Cuando R es un grupo convertible en hidrógeno por reducción, puede representar bencilo o bencilo sustituido. Cuando R₁ es un grupo convertible en hidrógeno por reducción, puede representar bencilo, bencilo sustituido, nitroso, amino o amino sustituido. Cuando A o B es un grupo convertible en metilo por reducción, puede representar hidroximetilo, halometilo, aminometilo, N-alcohlaminometilo, N,N-dialcohlaminometilo, alcoximetilo, aciloximetilo o sus derivados sustituidos. Lo que precede son simplemente ilustraciones específicas de diversos grupos que pueden representar los símbolos mencionados. Se apreciará que, por ejemplo, cuando R o R₁ es un grupo bencilo, es indiferente que el anillo fenilo contenga sustituyentes adicionales, ya que este grupo es eliminado en el curso de la reacción.

De acuerdo con la invención, se producen ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales, por reacción de un compuesto de la fórmula precedente con un agente re



ductor. En general, la reducción puede ser realizada en condiciones neutras, básicas o ácidas, aunque el agente reductor preferido y las condiciones de reacción se determinan por la naturaleza específica de los grupos X, Y, R, R₁, A y B, y los valores representados por m y n. Cuando m o n son un número entero, es decir, cuando la reacción se realiza por reducción de un halógeno, el método preferido es la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de un metal noble o de níquel Raney. La reacción se realiza más comúnmente a unos 15-100°C y a 1-21 kg/cm² de presión. Como disolventes, son adecuados los alcoholes inferiores, dimetilformamida, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Generalmente, se añade a la mezcla de reacción una base, tal como un acetato de metal alcalino, un hidróxido u óxido de metal alcalino-térreo, o una amina terciaria. Cuando se utiliza catalizador de níquel Raney, se puede utilizar también como base un hidróxido de metal alcalino. Para la reducción pueden utilizarse también paladio sobre carbón e hidrato de hidrazina al 85% en un alcohol alifático inferior, así como hidruro de trifenil-estaño.

Cuando R es un grupo bencilo o bencilo sustituido, el método preferido de reducción es por hidrogenación catalítica en un disolvente no reactivo, tal como un alcohol inferior o un éster de un alcohol inferior, siendo la presión y la temperatura como se han descrito arriba.

Cuando R₁ es un grupo bencilo o bencilo sustituido, el método preferido de reducción es por hidrogenación catalítica en un disolvente no reactivo, tal como un alcohol inferior, ácido acético o acetato de etilo. Con un di



solvente tal como un alcohol inferior, se puede utilizar una pequeña cantidad de un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético. Son satisfactorias las presiones de 1 a 70 kg/cm² y las temperaturas de 15 a 100°C.

Cuando R₁ es un grupo nitroso, amino o amino sustituido, el procedimiento de la invención puede ser realizado por una reducción llamada "química", así como por una hidrogenación catalítica. Un agente reductor químico preferido es el zinc en ácido acético, a una temperatura de unos 15 a 100°C. También es satisfactoria una hidrogenación catalítica que utiliza catalizador de níquel Raney, una presión de 1 a 21 kg/cm² y una temperatura de 15 a 100°C.

Cuando A o B es un grupo convertible en metilo por reducción, como se ha ilustrado previamente, el método de reducción preferido es por hidrogenación catalítica en un disolvente no reactivo, tal como alcohol inferior, ácido acético o acetato de etilo. Con un disolvente tal como un alcohol inferior, se puede utilizar una pequeña cantidad de un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético. Son satisfactorias las presiones de 1 a 70 kg/cm² y las temperaturas de 15 a 100°C. La reducción puede ser realizada también con sodio en amoníaco líquido. Cuando A y/o B son grupos hidroximetilo o aciloximetilo, la reducción puede ser realizada con amalgama de zinc y un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o con polvo de zinc y un ácido mineral en un alcohol alifático.

En la mayor parte de los casos que implican hidrogenación

287544



5 genación catalítica, el catalizador más satisfactorio para realizar el procedimiento de la invención con buen rendimiento y con una formación mínima de productos secundarios, es un catalizador de paladio. Por razones de conveniencia en el uso, el paladio puede estar soportado sobre un portador tal como carbón.

10 Al realizar el procedimiento de la invención, se utiliza el agente reductor en una cantidad por lo menos igual a la cantidad teóricamente requerida para convertir todos los grupos reducibles presentes. Naturalmente, el tiempo necesario para realizar la reducción depende algo de los grupos reducibles específicos, de la temperatura y de la cantidad y actividad del catalizador, pero, en general, el procedimiento es sustancialmente completo dentro de menos de 24 horas. El producto de reacción puede ser aislado directamente o después de la conversión en ácido libre o en una forma salina.

15 El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico puede ser convertido en cualquiera de una diversidad de sales mediante reacción con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, 2-hidroxietilamina, colina, amoniaco y dietilamina. Las formas salinas pueden ser convertidas en el ácido libre por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico en solución acuosa.

25 El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales farmacéuticamente aceptables son valiosas farmacéuticamente para aliviar los dolores y para mitigar los síntomas asociados con los estados reumáticos, artríticos y otros estados inflamatorios. Estas sustancias son efica-

30 287544



ces cuando se administran por vía oral.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

5

Una solución de 2,0 g de ácido N-(2,3-dimetil-4-clorofenil)antranílico en 75 ml de etanol del 95% se mezcla con 0,5 g de catalizador de 20% de paladio sobre carbono y 1,0 g de acetato sódico, y se agita la mezcla en una atmósfera de hidrógeno a 3,5 kgs/cm² de presión y a 25°C durante 1 1/4 horas o hasta que ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa el catalizador, se añade un volumen igual de agua y se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico; P.F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

15

La sal sódica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico puede ser preparada disolviendo ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico en etanol, añadiendo un equivalente de hidróxido sódico en solución acuosa o alcohólica, y evaporando la mezcla a vacío. Las sales de potasio, calcio, amonio y 2-hidroxi-etilamina pueden ser preparadas de una manera similar a partir de carbonato potásico, hidróxido cálcico, amoníaco y 2-hidroxi-etilamina.

20

El material de partida se obtiene como sigue. Una mezcla de 10,0 g de 2,3-dimetil-4-cloroanilina, 15,6 g de o-bromobenzoato potásico, 7,5 g de N-etilmorfolina y 0,5 g de bromuro cúprico en 30 ml de éter dimetílico de dietilen-glicol, se calienta bajo nitrógeno a 120-130°C, durante 1 hora. La mezcla se diluye con 30 ml de éter dimetílico de dietilen-glicol, 15 ml de ácido clorhídrico concen-

30

287544



trado y 60 ml de agua, y se enfría. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetil-4-clorofenil)antranílico insoluble; P. F. 246-248°C, después de cristalización en acetona acuosa.

5 Ejemplo 2.

Una solución de 2,0 g de ácido N-(2,3-dimetilfenil)-5-bromoantranílico en 150 ml de tetrahidrofurano que contienen 0,2 g de catalizador de 20% de paladio sobre carbono y 0,52 g de acetato sódico anhidro, se agita en una atmósfera de nitrógeno a 3,2 kg/cm² de presión y a 25°C, hasta que ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, se evapora el filtrado hasta sequedad y se cristaliza el residuo de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico en etanol acuoso; punto de fusión 229-230°C.

10 El material de partida se obtiene como sigue. Diez gramos de carbonato potásico anhidro se añaden en porciones a una solución caliente de 40 g de ácido 2,5-dibromobenzoico en 100 ml de metanol, y se calienta la mezcla hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono. A continuación, se filtra y se concentra el filtrado para obtener 2,5-dibromobenzoato potásico como polvo blanco. Una mezcla de 10 g de 2,5-dibromobenzoato potásico, 7,6 g de 2,3-dimetilacilina, 0,8 g de bromuro cúprico y 25 ml de éter dimetílico de dietilen-glicol, se agita y se calienta bajo nitrógeno a 110-135°C, durante 35 minutos. Se añaden 3 ml de ácido clorhídrico concentrado y se enfría la mezcla. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)-5-bromoantranílico insoluble; P.F. 257°C en un baño precalentado hasta 250°C, después de varias cristalizaciones en et

287544



noí acuoso.

Ejemplo 3.

5 Se agitan en una atmósfera de hidrógeno, a 3,2
kg/cm² de presión, durante 8 horas y a 70°C, 10 g de áci-
do N-bencil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico en 100 ml de
ácido acético glacial que contienen 0,1 g de catalizador
de óxido de platino. Se filtra la mezcla y se concentra
10 el filtrado para obtener un residuo de ácido N-(2,3-dime-
tilfenil)antranílico; P.F. 229-230°C, después de cristali-
zación en éter bis(2-metoxietílico).

15 El material de partida se obtiene como sigue. Se
suspenden 20 g de hidruro sódico al 54% en dispersión en
aceite mineral, en 190 ml de éter dimetílico de dietilen-
-glicol y, agitando y enfriando en baño de hielo, se aña-
den 72 g de o-bromofenol a lo largo de un período de una
hora, manteniéndose la temperatura por debajo de 10°C. Se
20 seguidamente, se calienta la mezcla hasta 40°C y se añaden
100 g de cloruro de N-(2,3-dimetilfenil)benzimidino. Se agi-
ta la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente y
se calienta a 100°C durante una hora. Seguidamente, se en-
fría, se diluye con 500 ml de agua y se extrae con éter.
La solución en éter se lava con agua, se seca y se evapo-
ra para obtener N-(2,3-dimetilfenil) o-bromofenilbenzimidino
25 -éter; P.F. 67-69°C, después de cristalización en éter de
petróleo. Este compuesto se calienta bajo nitrógeno duran-
te 5 1/2 horas a 200-227°C, para obtener el producto de
reagrupación N-benzoil-N-(2,3-dimetilfenil) o-bromoanilina,
la cual se hidroliza seguidamente mediante calentamiento
30 a reflujo con 2000 ml de etanol y 500 g de solución de hi

287544



dróxido sódico al 50%, durante 160 horas. Se separa el etanol por destilación bajo presión reducida, y se diluye el residuo con 1500 ml de agua, extrayéndolo con éter. El extracto en éter se lava con agua, se seca y se evapora hasta obtener 2-bromo-2',3'-dimetildifenilamina; P.F. 67-70°C, después de destilación y cristalizaciones en heptano y en metanol. Una solución de 27,6 g de este compuesto en 200 ml de éter dimetílico de dietilen-glicol seco, se trata con 5,0 g de hidruro sódico al 50%, y se calienta la mezcla a 120°C hasta que el desprendimiento de hidrógeno es completo. Después de enfriamiento, se añaden 20 g de cloruro de bencilo y se calienta la mezcla a reflujo bajo nitrógeno, durante 24 horas. La mezcla se vierte en agua, se extrae con éter y se lava con agua el extracto en éter, se seca y se evapora para obtener N-bencil-2-bromo-2',3'-dimetildifenilamina. Este producto puede ser destilado antes de utilizarlo en la operación siguiente.

100 ml de tetrahidrofurano se destilan en un recipiente de reacción seco que contiene 3,0 g de virutas de magnesio. Se añade un pequeño cristal de iodo seguido por una solución de 18 g de N-bencil-2-bromo-2',3'-dimetildifenilamina en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante la noche. La solución se vierte sobre 200 g de dióxido de carbono sólido pulverizado, y se deja que llegue hasta la temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se separa por destilación y se añade hidróxido sódico diluido y éter. Se filtra la mezcla y se separa la capa acuosa, acidificándola para obtener ácido N-bencil-N-(2,3-dimetilfenil)entranílico; P.F. 159-161°C, después de cristalizaciones en benceno-heptano y en etanol



acuoso.

Ejemplo 4.

5 Una solución de 4,5 g de ácido N-[2-metil-3-(hidroximetil)fenil]antranílico en 120 ml de ácido acético, que contienen 0,5 g de catalizador de paladio sobre carbón, se agita en una atmósfera de hidrógeno y a 3,2 kg/cm² de presión, a 25°C, durante 16 horas. La mezcla se filtra y se concentra el filtrado hasta un volumen de 50 ml, diluyéndolo con agua. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico insoluble; P.F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

15 El material de partida se obtiene como sigue. Una mezcla de 20,3 g de o-bromobenzoato potásico, 11,0 g de alcohol 2-metil-3-aminobencílico, 20 ml de dimetilformamida, 9,3 g de N-etilmorfolina y 0,8 g de acetato cúprico anhidro, se calienta a 105°C, durante 4 horas. La mezcla se acidifica con 20 ml de ácido clorhídrico 6N y se diluye con 40 ml de agua. Después de enfriamiento, se recoge el ácido N-[2-metil-3-(hidroximetil)fenil]antranílico insoluble, se lava con metanol al 50% frío y se seca; P.F. 232-233°C, después de cristalizaciones en etanol acuoso y acetona acuosa.

25 Ejemplo 5.

30 Una solución de 3,0 g de ácido N-[2-metil-3-(acetoximetil)fenil]antranílico en 100 ml de ácido acético que contienen 0,3 g de catalizador de 20% de paladio sobre carbón, se agita en una atmósfera de hidrógeno, a 3,2 kg/cm² de presión, a 25°C, durante 16 horas, o hasta que

287544



ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se filtra y se diluye el filtrado con agua. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble. P. F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

5 El material de partida se obtiene como sigue. Una solución de 5,0 g de ácido N-[2-metil-3-(hidroximetil)fenil]-antranílico en 75 ml de ácido acético glacial, se calienta a reflujo durante 30 minutos, se enfría y se diluye con agua. Se recoge el ácido N-[2-metil-3-(acetoximetil)fenil]-antranílico insoluble; P.F. 186-187°C, después de cristalización en etanol acuoso.

Ejemplo 6:

15 Una solución de 4,0 g de ácido N-[2-metil-3-(metoximetil)fenil]-antranílico crudo en 100 ml de ácido acético que contienen 0,4 g de catalizador de 20% de paladio sobre carbón, se agita en una atmósfera de hidrógeno, a 3,2 kg/cm² de presión, durante 16 horas, o hasta que ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla y el filtrado se diluye con agua. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble; P. F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

20 El material de partida se obtiene como sigue. Se añaden, en porciones, 10 g de ácido N-[2-metil-3-(hidroximetil)fenil]-antranílico, a una suspensión de 3,74 g de hidruro sódico al 50% en 50 ml de éter dimetílico de dietilenglicol. Se calienta la mezcla hasta 60°C hasta que termina el desprendimiento de hidrógeno y, seguidamente, se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añaden 28,4 g de yoduro de metilo y se agita la mezcla durante la noche



a la temperatura ambiente. Se añaden 25 ml de agua y 10 g de hidróxido sódico, y se calienta la mezcla a reflujo durante 6 horas, se diluye con agua y se extrae con éter. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se recoge el ácido N-(2-metil-3-(metoximetil)-fenil)antranílico. Es adecuado para utilizarlo sin más purificación.

Ejemplo 7:

Una solución de 10,0 g de ácido N-(2-metil-3-(dimetilaminometil)fenil)antranílico en 500 ml de etanol de 90%, que contienen 3,0 ml de ácido clorhídrico concentrado, se agita en una atmósfera de hidrógeno, a 3,2 kg/cm² de presión, con 1 g de catalizador de 20% de paladio sobre carbón, a 25°C, durante 16 horas, o hasta que ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla y se concentra el filtrado hasta 200 ml, se diluye con agua y se enfría. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico; P.F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

El material de partida se obtiene como sigue. Una mezcla de 50 g de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 150 ml de cloruro de tionilo se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas, eliminándose seguidamente el exceso de cloruro de tionilo por destilación bajo presión reducida. El residuo de cloruro de 2-metil-3-nitrobenzoico se añade en porciones a 5-10°C, a una mezcla bien agitada de 50 ml de dimetilamina al 40% y 300 ml. de éter. Al cabo de seis horas se diluye la capa etérea hasta 500 ml con éter adicional, se separa, se lava con agua y con solución de cloru-

287544



30

ro sódico, se seca y se evapora para obtener N,N-dimetil-
2-metil-2-nitrobenzamida; P. F. 67-69°C (en N-heptano y,
seguidamente, en etanol). Se agitan 42 g de este producto
5 en 200 ml de etanol que contienen 3 g de catalizador de
níquel Raney, en una atmósfera de hidrógeno a 3,2 kg/cm²
de presión, a 25°C y, cuando ha sido absorbida la canti-
dad teórica de hidrógeno, se filtra la mezcla y se con-
centra el filtrado bajo presión reducida, para obtener un
residuo de 2-metil-3-amino-N,N-dimetil-benzamida; P. F.
10 74-77°C sin recristalizar. Se añaden 35 g de este produc-
to a una suspensión agitada de 8 g de hidruro de aluminio
y litio en 1000 ml de éter, y se calienta la mezcla a re-
flujo durante la noche. Se añaden cuidadosamente 8 ml de
agua, seguidos por 14 ml de hidróxido sódico 2N y 16 ml
15 de agua. Se calienta la mezcla a reflujo brevemente y se
filtra, añadiéndose al filtrado un lavado de éter. La so-
lución etérea se evapora a presión reducida para obtener
un residuo de 2-metil-3-(dimetilaminometil)anilina, ade-
cuado para uso sin más purificación; punto de ebullición
20 82-90°C a 1,3 mm.

Una mezcla de 14,6 g de o-bromobenzoato potásico,
10 g de 2-metil-3-(dimetilaminometil)anilina, 10 ml de
N-etilmorfolina y 0,5 g de bromuro cúprico en 35 ml de
éter dimetílico de dietilen-glicol, se calienta bajo re-
flujo en una atmósfera de nitrógeno, durante 3 horas. Des-
25 pués de enfriamiento, se añaden 750 ml de agua y 17 ml de
ácido clorhídrico concentrado, y se recoge el ácido N-2-
metil-3-(dimetilaminometil)fenil/antranílico insoluble; P.
F. 205-208°C, después de cristalización en etanol acuoso.

287544



Ejemplo 8.

Una solución de 1 g de ácido N-(2,3-dimetilfenil)
-N-nitrosantranílico en 10 ml de ácido acético, se trata
con exceso de polvo de zinc añadido en pequeñas porciones,
enfriando y agitando. Al cabo de 2 horas a la temperatura
ambiente, se filtra la mezcla y se diluye el filtrado con
agua. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico
insoluble, se lava con agua y se disuelve en solución di-
luida de hidróxido sódico. Se calienta con carbón vegetal
la solución alcalina, se filtra y se reprecipita el produc-
to con ácido clorhídrico diluido; P.F. 229-230°C, después
de cristalización en éter bis(2-metoxietílico).

El material de partida se obtiene como sigue. Se
añaden 18,6 g de o-nitrobenzoilo a una solución de 27,2 g
de 2,3-dimetilfenilhidrazina en 200 ml de éter anhidro, y
se deja la mezcla en reposo durante la noche. Se recoge
el sólido precipitado, se hierve con 1000 ml de agua y se
recoge la 2-(2,3-dimetilfenil)hidrazida del ácido o-nitro-
benzoico, insoluble, se recoge en un filtro y se seca. Se
añade exceso de solución de sulfato amónico a una solu-
ción de 20 g de este producto en 200 ml de etanol calien-
te. Al cabo de 4 horas se concentra la mezcla casi hasta
sequedad y se extrae el residuo con ácido clorhídrico di-
luido. Se filtra la solución y el filtrado se hace básico
con amoníaco acuoso. Se recoge por filtración la 2-(2,3-
dimetilfenil)hidrazida del ácido o-aminobenzoico insoluble,
se lava con agua y se seca. Una solución agitada de 10 g
de este producto en 200 ml de agua y 10 ml de ácido clor-
hídrico concentrado, se trata gota a gota con una solu-
ción de 5,4 g de nitrito sódico en 15 ml de agua, mante-

287544



niendo la temperatura a 0-5°C. Se recoge el producto precipitado y se añade a 100 ml de etanol, calentándose la mezcla cuidadosamente, con agitación, hasta que termina el desprendimiento de nitrógeno y enfriando a baja temperatura y diluyendo, seguidamente, con agua. Se recoge el producto precipitado y se extrae con solución de hidróxido sódico diluida y caliente. Se filtra la solución alcalina y se acidifica con ácido clorhídrico. Se recoge la 1-(2,3-dimetilfenil)indazolona insoluble, se lava con agua y se seca. Se agita vigorosamente una solución de 4,5 g de este producto en 400 ml de agua que contienen 0,8 g de hidróxido sódico, mientras se añade, durante 6 horas, una solución de 6 g de permanganato potásico en 120 ml de agua. Se deja en reposo la mezcla durante 10 horas y, seguidamente, se trata con etanol para destruir el exceso de permanganato, y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico y se recoge sobre un filtro el ácido N-(2,3-dimetilfenil)-N-nitrosoantranílico insoluble, se lava con agua y se seca; P.F. 125°C.

20 Ejemplo 9.

Se agitan diez gramos de ácido N-(2,3-dimetilfenil)-N-nitrosoantranílico en 100 ml de etanol, con 15 g de polvo de zinc, y se trata cuidadosamente con 50 ml de ácido acético añadido en porciones. Se deja que se eleve la temperatura hasta unos 68°C y, seguidamente, se hace descender hasta temperatura ambiente. En esta y en otras reducciones del compuesto N-nitroso, el compuesto N-amino, es decir la N-(o-carboxifenil)-N-(2,3-dimetilfenil)-hidrazina aparece en una etapa intermedia de la reducción y,

287544



sin aislamiento, experimenta más reducción. La mezcla se filtra y el filtrado se diluye con agua. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble; P.F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

5

Ejemplo 10.

Una mezcla de 5 g de ácido N-(2,3-dimetilfenil)-N-nitrosantranílico en 200 ml de etanol que contiene 0,5 g de catalizador de níquel Raney, se agita en una atmósfera de hidrógeno a 3,5 kg/cm² de presión, a 25°C, hasta que ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla y el filtrado se diluye con agua. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble; P.F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

15

Ejemplo 11.

Una mezcla de 3 g del éster bencílico del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, 100 ml de acetato de etilo y 0,3 g de catalizador de 20% de paladio sobre carbono, se agita en una atmósfera de hidrógeno, a 3,5 kg/cm² de presión, a 25°C, durante 2 horas, o hasta que ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora casi hasta sequedad, para obtener un residuo de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico; P.F. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

25

El material de partida se obtiene como sigue. Se añaden en porciones 18 g de 2,3-dimetilfenol, a una suspensión enfriada y agitada de 6,9 g de hidruro sódico al

30

287544



54% en 75 ml de éter dimetílico de dietilen-glicol. La mezcla se calienta a 50°C hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno y, seguidamente, se añaden de una sola vez 25 g de 2-cloro-4-metilquinoleína. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche, se diluye con agua y hielo y se extrae con éter. El extracto en éter se lava con varias porciones de agua, se seca y se evapora para obtener 2-(2,3-dimetilfenoxi)-4-metilquinoleína, P.F. 123-124°C, después de cristalización en etanol acuoso. Se calientan bajo nitrógeno a 320-330°C, durante 3 horas, 47,8 g de este producto y se enfría parcialmente la masa fundida, se diluye con 300 ml de ciclohexano y se agita a reflujo. Se recoge el N-(2,3-dimetilfenil)-4-metilcarbocetirilo insoluble; P.F. 194-195°C, después de cristalización en etanol acuoso. Se disuelven 2 g de este producto en 25 ml de piridina, calentando, y se diluye la solución con 10 ml de hidróxido sódico 2N y, seguidamente, con 15 ml de agua. Se añaden 5,6 g de permanganato potásico a lo largo de un período de 2 horas, mientras se mantiene la temperatura enfriando, a 35-40°C. La mezcla se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente y, después de 18 horas, se hace ligeramente más básica y se filtra. El filtrado se lava dos veces con éter, se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico y se deja en reposo durante la noche. Se recoge la N-(2,3-dimetilfenil)isatina y se recristaliza en etanol; P.F. 188-188,5°C; una mezcla de 5,0 g de este producto en 50 ml de ácido acético se calienta hasta 50-70°C y se mantiene a esta temperatura mientras se añaden en porciones 1,33 g de trióxido de cromo. Se reco-

287544



ge el anhídrido N-(2,3-dimetilfenil)isatoico que se forma, y se diluye el filtrado con agua para obtener una cantidad adicional del mismo producto; P.F. 197-198,5°C, después de recristalización en etanol absoluto.

5 Una solución de 4,2 g de alcohol bencílico en 15 ml de éter dimetílico de dietilen-glicol anhidro, se trata con 0,08 g de hidruro sódico al 50% y, seguidamente, con 10,0 g de anhídrido N-(2,3-dimetilfenil)isatoico. La mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas o hasta que ce
10 sa el desprendimiento de dióxido de carbono. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y hielo y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca y se evapora para obtener un residuo de éster bencílico de ácido N-(2,3-dimetilfenil)entranílico, adecuado para uso sin más purificación.
15

Los materiales de partida utilizados en el procedimiento de la invención, pueden ser preparados de varias maneras como se ilustra específicamente en los ejemplos precedentes. Entre las maneras en que pueden ser preparados
20 están las siguientes. Los derivados del ácido N-(2,3-dimetilfenil)entranílico sustituidos por halógeno pueden ser preparados por condensación de una sal sódica o potásica de un ácido benzoico di- o poli-halogenado que contiene un halógeno en posición orto con respecto al grupo carboxilo, con 2,3-dimetilanilina o con 2,3-dimetilanilina
25 halogenada. Los derivados N-bencílicos pueden ser preparados por conversión de N-bencil-2-bromo-2',3'-dimetildifenilamina o uno de sus productos de sustitución, en un reactivo de Grignard, seguido por reacción con dióxido de carbono e hidrólisis. Los materiales de partida que tienen un
30



30 APR 1962

sustituyente hidroxilo o amino sobre un grupo metilo pueden ser preparados por condensación de una sal sódica o potásica de un ácido benzoico o-halogenado, con un derivado de anilina 2,3-sustituída. Cuando el sustituyente 2 ó 3 del derivado de anilina es un grupo amino metilo primario o secundario, es preferible emplear el derivado N-acilado y eliminar subsiguientemente el grupo N-acilo del sustituyente aminometilo. El grupo hidroxilo puede ser transformado posteriormente por esterificación y eterificación. Los compuestos N-nitroso pueden ser obtenidos por tratamiento de 1-(2,3-dimetilfenil)indazolonas con permanganato potásico en solución de hidróxido sódico. Los ésteres benzílicos se obtienen mediante la reacción catalizada por base, de un derivado anhídrido isoftálico con alcohol benzílico. Los materiales de partida pueden ser utilizados en crudo, así como en forma purificada y pueden ser producidos también in situ y utilizados sin aislamiento si se desea.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Canadá, el 18 de Septiembre de 1.962, bajo el número 858.226, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

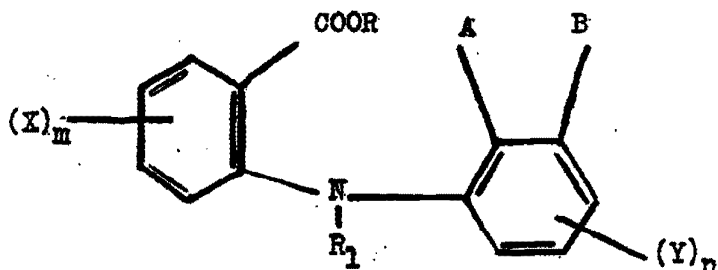
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la producción de ácido

287544



N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, caracteriza-
do porque se reduce un compuesto de la fórmula



10 donde X e Y son iguales o diferentes, representando cada uno de ellos halógeno; m y n son iguales o diferentes y tienen cada uno de ellos un valor de 0, 1 ó 2; R es hidrógeno, un catión formador de sal o un grupo convertible en hidrógeno por reducción; R₁ es hidrógeno o un grupo convertible en hidrógeno por reducción; y A y B son iguales o diferentes y representan cada uno de ellos metilo o un grupo convertible en metilo por reducción; siempre que por lo menos uno de A y B no sea metilo cuando m y n son ambos 15
cero, R₁ es hidrógeno y R es hidrógeno o un catión formador de sal.

20 2.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el cual la reducción es una hidrogenación catalítica.

3.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el cual la reducción es una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio.

25 4.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el cual el producto de la reacción se convierte subsiguientemente en el ácido libre o en una forma salina.

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

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

287544

30



cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

30 ABR. 1963

Alberto de Elorza
por el autor

G.D.S.

- 21 -

287544