

30 ABR. 1963

P - 24.123

FD 971



63 287 545

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

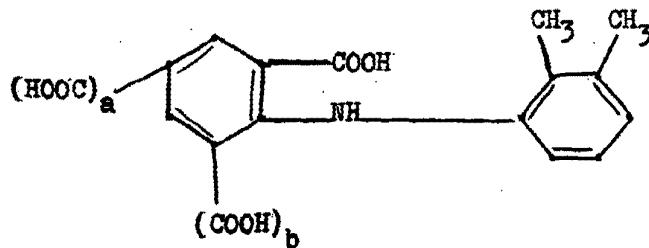
en

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 PRODUCIR ACIDO N-(2,3-DIMETILFENIL)-ANTRANILICO Y SUS SALES".

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para producir un ácido antranílico N-sustituido y sus sales. Más especialmente, la invención se refiere a un procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales mediante descarboxilación selectiva de nuevos ácidos policarboxílicos de la fórmula



5 1

o de una sal monocarboxilato de los mismos; donde a y b son 0 ó 1, siendo 1 por lo menos una de dichas a y b.

10

La descarboxilación selectiva se realiza de acuerdo con la invención, calentando el ácido policarboxílico o una sal monocarboxilato del mismo. La reacción puede ser efectuada a una temperatura entre unos 180 y 250°C. Se pueden utilizar temperaturas por encima de los 250°C, pero, en general, no son necesarias ni convenientes. La temperatura preferida para la reacción está entre unos 200

15

y 240°C. Es preferible realizar la reacción en un disolvente orgánico, inerte, de alto punto de ebullición (200°C o más). Esto es así, especialmente en el caso en que se utiliza como material de partida una sal monocarboxilato del ácido policarboxílico, debido a que tales sales tienden a fundir por encima de la temperatura de reacción y, por consiguiente, no experimentan fácilmente descomposición en ausencia de disolvente que solubiliza por lo menos parcialmente la sal. Algunos ejemplos de los disolventes inertes de alto punto de ebullición que pueden

25

ser utilizados, son las aminas orgánicas terciarias, tales como quinoleína, quinaldina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; hidrocarburos tales como difenilo y aceite mineral; y éteres tales como éter difenílico y éter dimetílico de trietilén-glicol. Los disolventes preferidos para la reacción son las aminas terciarias de alto punto

30

287545



de ebullición. La reacción puede ser realizada en presencia o ausencia de un catalizador que contiene cobre. Es preferible emplear un catalizador. Algunos ejemplos de catalizadores adecuados que contienen cobre son polvo de cobre, óxido de cobre y sales de cobre, tales como sulfato de cobre y acetato de cobre. El tiempo de reacción varía con la temperatura y con otras condiciones, pero, en general, la reacción es completa en el espacio de diez minutos a dos horas.

Los materiales de partida preferidos para el procedimiento son el ácido N-(2',3'-dimetilfenil)2-amino-isoftálico y sus sales monocarboxilato de metales alcalinos.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico puede ser aislado de la mezcla de reacción de una diversidad de maneras, como ácido libre y como sal. Uno de los métodos más convenientes cuando se utiliza como disolvente una amina terciaria, implica acidificar la mezcla de reacción con un ácido mineral diluido y recoger el ácido libre. Si se desea, se puede convertir el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico en una sal, mediante tratamiento con una base orgánica o inorgánica, tal como un bicarbonato de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino-térreo, amoníaco, dialcoholaminas y semejantes.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales farmacéuticamente aceptables, son valiosos desde el punto de vista farmacéutico para aliviar dolores y para mitigar los síntomas asociados con los estados reumático, artríticos y otros estados inflamatorios. Estas sus-

287545



tancias son eficaces cuando se administran por vía oral.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

5

10

15

Una mezcla que consiste en 1 g de ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-2-amino-isoftálico, 5 ml de quinoleína y unos miligramos de acetato cúprico, se calienta por medio de un baño de aceite a una temperatura entre 215 y 224°C, durante 10 minutos, durante cuyo tiempo se desprende dióxido de carbono. Se enfría la mezcla y se diluye con 100 ml de ácido clorhídrico 1 N. La solución acuosa ácida se separa del precipitado gomoso, y se disuelve el precipitado en solución de hidróxido sódico 1 N. La solución alcalina se extrae con éter, se desecha el extracto etéreo y se acidifica la solución acuosa. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico precipitado, se recoge y se recristaliza en metanol; punto de fusión 229-230°C (ef).

Ejemplo 2.

20

25

30

2 g de la sal monosódica del ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-2-amino-isoftálico, 10 ml de quinoleína y unos miligramos de acetato cúprico, se calientan por medio de un baño de aceite a una temperatura entre 170 y 240°C, durante unas dos horas. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con 100 ml de ácido clorhídrico 1 N y se separa la solución acuosa ácida del precipitado gomoso. El precipitado se disuelve en hidróxido sódico 1 N, se extrae la solución con éter y se desecha el extracto etéreo. La solución alcalina se acidifica con ácido clorhí-

287545



drico diluido y se recoge el ácido N-(2,3-dimetil-fenil) antranílico que precipita y se recristaliza en metanol; punto de fusión 229-230°C (ef.).

5 La sal sódica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antra-
nílico puede ser preparada disolviendo el ácido libre en
etanol, añadiendo un equivalente de hidróxido sódico y
evaporando la mezcla hasta sequedad a vacío.

10 Los nuevos ácidos policarboxílicos utilizados como
materiales de partida en el procedimiento de la invención,
pueden ser preparados mediante condensación de una sal
del ácido meta carboxilado o-halobenzoico apropiado con
2,3-dimetilanilina, y acidificando el producto de la reac-
ción. Las sales monocarboxilato de los ácidos policarbo-
xílicos pueden ser preparadas mediante reacción del áci-
15 do policarboxílico con un equivalente de una base. Estos
métodos se ilustran mediante las siguientes descripcio-
nes para la preparación de los materiales de partida pa-
ra los ejemplos 1 y 2.

20 40 g de ácido 2-bromo-isoftálico se añaden a 12 g
de carbonato potásico anhidro suspendidos en 250 ml de
isopropanol. Se añaden 20 ml de 2,3-dimetilanilina, 22
ml de N-etil morfolina y 4 g de acetato cúprico, y se
calienta la mezcla a reflujo durante 19 horas. La mez-
cla de reacción se diluye con 1 l de agua, se enfría y
25 se acidifica con ácido clorhídrico condensado. Se reco-
ge el producto sólido, se lava con un poco de benceno
frío y se recristaliza en metanol acuoso, para obtener
el ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-2-amino-isoftálico de-
seado; punto de fusión 233-234°C (ef.).

30 5 g de ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-2-amino-isoftá-



lico se disuelven en 50 ml de etanol caliente al 50% y se añaden 17,6 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. Se evapora la mezcla a vacío hasta sequedad, para obtener la sal monosódica del ácido N-(2,3-dimetilfenil)-2-amino-isoftálico.

5

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Canadá el 18 de Septiembre de 1962, bajo el Nº 858.227, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

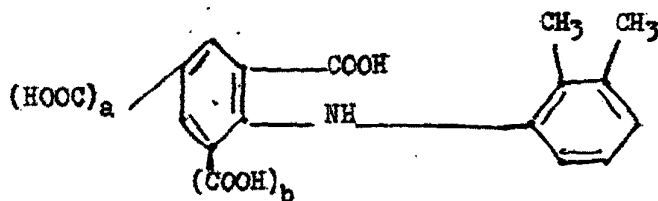
N O T A

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

15

1º. - Procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico y sus sales, caracterizado porque un ácido policarboxílico de la fórmula

20



25

en la que a y b son 0 ó 1, siendo 1 por lo menos uno de dichos a y b; o una sal monocarboxilato del mismo, se descarboxila selectivamente mediante la acción del calor.

30

2º. - Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en



el cual el ácido policarboxílico o la sal monocarboxilato del mismo es calentada a una temperatura entre 180 y 250°C, en un disolvente orgánico inerte de alto punto de ebullición.

5 3a. - Procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico y sus sales, caracterizado porque se calienta ácido N-(2',3'-dimetilfenil)-2-aminoisofталico o una sal minocarboxilato de metal alcalino del mismo, a una temperatura entre unos 180 y 250°C en una amina terciaria de alto punto de ebullición.

10 4a. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en el cual el calentamiento se realiza en presencia de un catalizador que contiene cobre.

15 5a. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en el cual el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico es aislado de la mezcla de reacción en forma de ácido libre.

20 6a. - Procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico y sus sales.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 30 ABR. 1963

P. A.

Alonso de Euzkano

287545

DG/