

30 ABR. 1963



287546

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

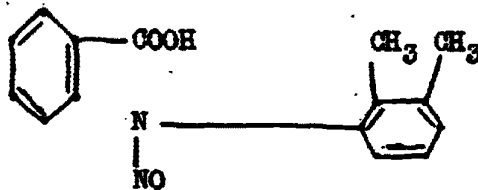
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR 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. Más especialmente, la invención se refiere a un procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, a partir de ácido N-(2,3-dimetilfenil)-N-nitrosoantranílico que tiene la fórmula,





o de una sal carboxilato del mismo.

De acuerdo con la invención, se producen ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, por reacción de ácido N-(2,3-dimetilfenil)-N-nitrosoantranílico con un disolvente hidroxilado o con un halogenuro de hidrógeno. En presencia de un disolvente hidroxilado, se puede realizar la reacción en condiciones ácidas, neutras o básicas. La reacción no tiene lugar rápidamente en condiciones básicas y, por lo tanto, se prefieren condiciones neutras o ácidas. Es particularmente rápida en presencia de ácido mineral y, en estas condiciones, es por lo general completa en el espacio de menos de una hora, incluso a la temperatura ambiente o ligeramente por encima. Como disolventes hidroxilados, se pueden utilizar agua, alcoholes alifáticos inferiores, glicoles, poliglicoles, monoésteres de glicoles y poliglicoles, ácidos alcanólicos inferiores, y mezclas de los mismos.

También pueden ser empleados disolventes orgánicos inertes, tales como dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida y semejantes, que contienen los disolventes hidroxilados anteriormente mencionados o semejantes. Si se utiliza como sustancia reaccionante un halogenuro de hidrógeno, tal como cloruro de hidrógeno, el procedimiento de la invención puede ser realizado en un medio no hidroxilado, tal como un éter anhidro.

La temperatura de la reacción no es particularmente crítica. Cuando se emplean condiciones de reacción ácidas, esto es, cuando la reacción se realiza en presencia de un catalizador ácido, tal como un ácido mineral, se puede utilizar la temperatura ambiente o por encima hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Cuando se utilizan con-



diciones alcalinas, la reacción es lenta, realizándose por lo tanto el procedimiento generalmente a una temperatura igual al punto de ebullición de la mezcla. El tiempo de reacción varía de igual modo con las condiciones empleadas.

5 Solamente se necesitan unos pocos minutos para obtener rendimientos satisfactorios cuando se emplean condiciones de reacción ácidas, mientras que para obtener los mejores rendimientos en condiciones alcalinas, se necesitan uno o dos días.

10 La reacción se realiza preferentemente en presencia de un agente que descompone el ácido nitroso, tal como urea ácido sulfámico, o una amina primaria. Tales agentes reaccionan con el ácido nitroso liberado y sirven para evitar que se oscurezca la mezcla de reacción. La cantidad de agente de descomposición del ácido nitroso no es crítica, pero, 15 por lo general, se emplea un equivalente o más.

Si se desea, se puede utilizar como material de partida una sal carboxilato del ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosantranílico. Sin embargo, como es preferible realizar la reacción en condiciones neutras o ácidas, el material de partida preferido es el ácido libre. El ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico o una sal del mismo, producidos en el curso del procedimiento, pueden ser aislados como ácido libre o como la sal. Se prefiere aislar el producto como ácido libre. Cuando se utilizan condiciones de 25 reacción ácidas o neutras, esto se consigue con mucha sencillez recogiendo el producto sólido, o diluyendo la mezcla de reacción con agua y recogiendo a continuación el producto sólido.

30 Si se desea, se puede convertir el ácido N-(2,3-dime



til fenil)antranílico en una sal mediante tratamiento con una base orgánica o inorgánica, tal como un bicarbonato de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, amoníaco, dietilamina y semejantes. Las sales pueden ser convertidas en el ácido libre mediante acidificación, preferiblemente con un ácido mineral.

El ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, son farmacéuticamente valiosas para aliviar el dolor y mitigar los síntomas asociados con los estados reumático, artrítico y otros estados inflamatorios.

La invención es ilustrada por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

10 g de ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico se disuelven en 100 ml de etanol. Se añade 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta la mezcla a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfría, se diluye con agua, y se recoge el ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico, recristalizándolo en metanol acuoso; punto de fusión 229-302°C (efectivo).

Ejemplo 2

5 g de ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico se disuelven en 50 ml de etanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se recoge el ácido N-(2,3-dimetil fenil)-antranílico, recristalizándolo en metanol acuoso; punto de fusión 229-302°C

287546



(efectivo).

Si se desea, en el procedimiento arriba indicado, se puede sustituir el etanol por metanol, isopropanol o n-propanol.

5

Ejemplo 3

10 g de ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico se disuelven en 100 ml de etanol. Se añaden unas gotas de ácido clorhídrico concentrado y 2,0 g de urea, y se calienta la mezcla sobre baño de vapor, durante 5 minutos. La mezcla se diluye con agua fría y se recoge el ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico, recristalizándolo en metanol acuoso; punto de fusión 229-230°C (efectivo).

15

Ejemplo 4

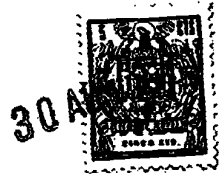
Una solución que consiste en 10 g de ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico, 50 ml de agua y 70 ml de dioxano, se calienta sobre baño de vapor. Al cabo de unos 8 minutos, se puede detectar en la mezcla de reacción ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico. Se añaden 2,5 g de urea y se pone a reflujo la mezcla de reacción durante unas 20 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua y se recoge el ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico; punto de fusión 229-230°C (efectivo) después de recristalización en metanol.

25

Ejemplo 5

Se hace burbujear durante varios minutos cloruro de hidrógeno seco a través de una mezcla agitada de 1,0 g de ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico, 25 ml.

30



de éter seco y 0,5 g de urea a la temperatura ambiente. La mezcla se calienta a continuación a reflujo durante 1-1/2 horas, y se evapora hasta sequedad. El producto sólido crudo se disuelve en solución de hidróxido sódico 2N y, seguidamente, se reprecipita por adición de ácido acético. El producto es ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico; punto de fusión 229-302C (efectivo) después de recristalización en metanol.

10 Ejemplo 6

Una solución de 1,0 g de ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico, 5 ml de etanol absoluto y 2 ml de solución de hidróxido potásico al 42%, se calienta a reflujo durante 3-1/2 días. A continuación, se enfría la mezcla de reacción y se acidifica, recogién dose el ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico que se separa; punto de fusión 229-302C (efectivo) después de recristalización en metanol.

15 Ejemplo 7

20 Una solución que consiste en 1 g de ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico y 10 ml de solución de hidróxido sódico 2N, se calienta a reflujo durante 24 horas. Al cabo de este tiempo una pequeña muestra de ensayo demuestra la presencia de material de partida no alterado y de algo del ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico deseado. La solución se calienta a reflujo durante otras 42 horas, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido N-(2,3-dimetil fenil)antranílico se recoge y se purifica por recristalización en metanol; punto de fusión 229-302C (efectivo).

30



El ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico y sus sales, utilizados como materiales de partida, pueden ser preparados de varias maneras. Un método es el ilustrado por la descripción siguiente.

5 18,6 g de cloruro de o-nitrobenzoilo se añaden a 27,2 g de 2,3-dimetil fenil hidrazina en 200 ml de éter seco, y se deja en reposo la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente. El sólido se recoge por filtración, se hierve con 1 litro de agua y se recoge la 2-(2,3-dimetil fenil)hidracida del ácido o-nitrobenzoico en 200 ml de etanol ca-
10 liente, y, después de 4 horas, se concentra la mezcla. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se filtra la solución y se alcaliniza el filtrado con hidróxido amónico. La 2-(2,3-dimetil fenil)hidracida del ácido o-aminobenzoico que se separa, se recoge, se lava con agua y se
15 seca. Se añaden, gota a gota y agitando, 5,4 g de nitrito sódico en 15 ml de agua, a 10 g de 2-(2,3-dimetil fenil)hidracida del ácido o-aminobenzoico en 200 ml de agua, y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, manteniendo la temperatura por debajo de 52°C. El precipitado resultante se recoge, se añade a 100 ml de etanol caliente y se calienta -
20 cuidadosamente la mezcla, agitando. Cuando ha terminado el desprendimiento de nitrógeno, se enfría la solución y se diluye con agua. El precipitado se recoge y se extrae con solución de hidróxido sódico diluida caliente. La solución
25 alcalina se acidifica con ácido clorhídrico y se recoge la 1-(2,3-dimetil fenil)indazolona, 4,5 g de 1-(2,3-dimetil fenil)indazolona en 400 ml de agua que contiene 0,8 g de hidróxido sódico, se agitan vigorosamente y se añade una
30 solución de 6 g de permanganato potásico en 120 ml de agua,



5 durante un período de 6 horas. La mezcla se deja en reposo durante 10 horas, se trata con etanol para destruir el exceso de permanganato y se filtra. El filtrado se acidifica en frío para convertir la sal del ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico en el ácido libre. El ácido libre se recoge, se lava con agua y se seca; punto de fusión 12520 con descomposición. Las sales carboxilato pueden ser preparadas disolviendo el ácido libre en etanol frío, añadiendo un equivalente de base mientras se mantiene la solución fría, y evaporando el disolvente a vacío a una temperatura baja.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en - Canadá, con fecha 18 de Septiembre de 1962, bajo el número 858.239, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

20 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:

25 12. - Procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetil fenil)-antranílico y sus sales, caracterizado porque - se hace reaccionar ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico o una sal del mismo, con un disolvente hidroxilado o con un halogenuro de hidrógeno.

30 22. - Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el cual se calienta ácido N-(2,3-dimetil fenil)-N-nitrosoantranílico con agua, con un alcohol alifático inferior, o con -



30

una solución acuosa de un alcohol alifático inferior, y se
aisla como ácido libre el ácido N-(2,3-dimetil fenil)antra
nílico.

32. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los
5 puntos precedentes, en el cual la reacción se realiza en -
presencia de un catalizador de ácido mineral a la tempera-
tura ambiente o por encima.

42. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los
puntos precedentes, en el cual la reacción se realiza en -
10 presencia de un agente que descompone el ácido nitroso.

52. - Procedimiento para producir ácido N-(2,3-dime-
tilfenil)-antranílico y sus sales.

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

15 Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máqui-
na por una sola de sus caras.

Madrid,

30 ABR. 1963

P.A.

Alberto de Ezpeleta
P. A.

287546