

30 ABR. 1963



87 547

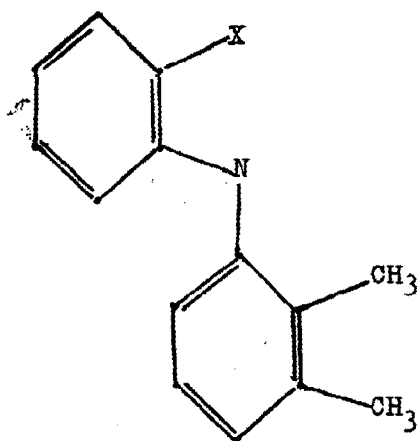
MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
en  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan (EE.UU), por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO N-(2,3 dimetilfenil) ANTRANILICO Y SUS SALES".

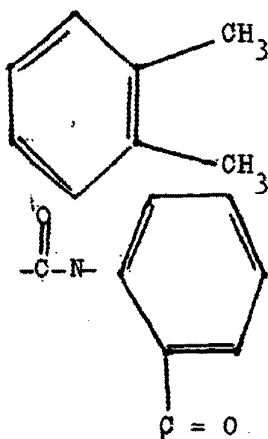
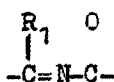
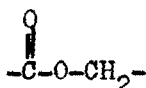
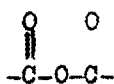
Esta invención se refiere a un procedimiento para producir un ácido antranílico N-sustituído y sus sales. La invención se refiere, más particularmente, a un procedimiento para producir ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, por hidrólisis de un compuesto heterocíclico de la fórmula

5

10



10 donde X representa un grupo que tiene la fórmula



30 donde R representa hidrógeno o un radical hidrocarburo, tal como un radical alcoholo, fenilo o fenalcoholo, el cual puede opcionalmente contener sustituyentes, y R<sub>1</sub>



representa halógeno o un radical amino primario, secundario o terciario.

De acuerdo con la invención, el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales se producen por hidrólisis de un compuesto heterocíclico de la fórmula precedente. En la mayor parte de los casos, la hidrólisis se realiza, preferentemente, con un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, aunque pueden ser utilizadas otras bases fuertes o moderadamente fuertes, tales como hidróxidos de metales alcalino-térreos y, en algunos casos, amoníaco o una amina. En casos particulares, tales como la hidrólisis de un anhídrido de ácido, se puede utilizar también un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico. Es preferible utilizar un exceso del agente hidrolítico y realizar el procedimiento en un disolvente hidroxilado, tal como un alcohol inferior, un glicol, agua, o mezclas de los mismos, opcionalmente con un co-disolvente no hidroxílico, tal como un éter de glicol. La temperatura necesaria para la reacción depende algo de los reactivos particulares que están siendo empleados, pero, en general, una temperatura de 80 a 150°C hace que la reacción transcurre a una velocidad satisfactoria. En el caso de la hidrólisis de un anhídrido de ácido, la reacción puede ser realizada a una temperatura de unos 25 hasta 150°C. En las condiciones precedentes, la hidrólisis es sustancialmente completa en el espacio de menos de 24 horas. El producto de reacción puede ser aislado completamente, o después de la conversión a la forma de ácido libre o de sal.

287547



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

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

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

Una solución de 6,9 g. de 1,3-di(2,3-dimetilfenil)-2,4-(1H,3H)quinazolinadiona bruta en 100 ml de etanol que contiene 37 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 50%, se calienta a reflujo durante 10 horas. El etanol se elimina a vacío, se diluye el concentrado con 100 ml de agua y la solución así obtenida, se añade lentamente y con agitación a 140 ml de ácido clorhídrico 6 N. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico que precipita, se recoge, se lava con agua y se purifica por recristalización en metanol acuoso; punto de fusión 229-230°C. Del filtrado ácido puede recuperarse como producto secundario, clorhidrato de 2,3-dimetilanilina.

287547



La 1,3-di(2,3-dimetilfenil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinadiona empleada como material de partida, puede ser preparada como sigue. Se prepara 2,3-dimetilfenolato sódico por adición gradual de 24 g de 2,3-dimetilfenol a una suspensión de 9,6 g de hidruro sódico al 55% en 90 ml de éter dimetílico de dietilén-glicol anhídrido, en un baño de hielo. La mezcla se calienta hasta 50°C, hasta que termina el desprendimiento de hidrógeno y, seguidamente, se añaden de una vez 18,0 gramos de 2,4-dicloroquinazolina. Después de la reacción exotérmica inicial, se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfría, se diluye con agua y hielo, y se extrae con éter. El éter se lava con 2.500 ml de agua en 6 porciones y con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra. El producto que se separa se tritura con éter de petróleo y puede ser más purificado por cristalización en etanol acuoso; 2,4-di(2,3-dimetilfenoxi)-quinazolina, punto de fusión 177-178°C. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calientan 8,9 g de este producto a 320-333°C, durante 3 horas, para obtener 1,3-di(2,3-dimetilfenil)-2,4(1H,3H)quinazolinadiona, adecuada para ser utilizada sin más purificación.

Ejemplo 2.

Una solución de 1,0 g de 1-(2,3-dimetilfenil)-2,4-(1H,3H)quinazolinadiona en 20 ml de etilén-glicol que contienen 4,0 g de hidróxido potásico al 85% y 2,8 ml de agua, se calienta a reflujo durante 24 horas, se diluye hasta 120 ml con agua, y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble; p.f. 229-230°C después de

227547



cristalización en etanol acuoso.

El material de partida se prepara como sigue. Una solución de 10 g, de 2,4-di(2,3-dimetilfenoxi)-quinazolina en 30 ml de éter dimetílico de dietilén-glicol, se diluye con 15 ml de hidróxido sódico 2 N y se calienta brevemente hasta 50°C. Seguidamente, se añaden agua y hielo y se lava la solución alcalina con éter, acidificándose con ácido clorhídrico diluido. Se recoge la 2-(2,3-dimetilfenoxi)-4-(3H)-quinazolinona insoluble, y se cristaliza en etanol; punto de fusión 272-273°C. Una mezcla de 1 g de este producto en 20 ml de aceite mineral pesado, se calienta bajo nitrógeno y con agitación, durante 2 horas, a 328-335°C. Después de enfriamiento, se diluye con éter de petróleo y se recoge la 1-(2,3-dimetilfenil)-2,4(1H,3H)quinazolinadiona insoluble; p.f. 270°C. después de cristalización en etanol.

### Ejemplo 3.

Diez gramos de 4-fenoxi-2-(2,3-dimetilfenoxi)-quinazolina se calientan bajo nitrógeno, con agitación, durante 3 horas a 320-330°C. La masa fundida que contiene 3-fenil-1-(2,3-dimetilfenil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinadiona se enfría y se vierte en 150 ml de etanol, utilizándose algo de etanol para enjuagar el recipiente de reacción. Se añaden 55 g de solución acuosa de hidróxido sódico al 50% y se calienta la mezcla a reflujo durante 24 horas, se concentra hasta pequeño volumen, se diluye con 250 ml de agua, y se acidifica con ácido clorhídrico 6 N. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico que se separa, se recoge y se cristaliza en etanol acuoso;

287547

punto de fusión: 229-230°C.



El material de partida se prepara como sigue. Se añaden 15 g de 2-cloro-4-fenoxiquinazolina a una solución preparada a partir de 7,3 g de 2,3-dimetilfenol y 2,7 g de hidruro sódico al 55% en 50 ml de éter dimetílico de dietilénglicol. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas, se diluye con agua y hielo, y se extrae con éter. El extracto en éter se lava con agua, se seca, se evapora, triturándose el residuo con éter de petróleo. Este residuo es 4-fenoxi-2-(2,3-dimetilfenoxi)-quinazolina, adecuada para ser utilizada sin más purificación.

Ejemplo 4:

2,2 g de 3-metil-2-(2,3-dimetilfenoxi)-4(3H)-quinazolinona se calientan bajo nitrógeno, con agitación, en 5 ml de aceite mineral pesado, a 320-335°C, durante 3 horas. La solución en aceite mineral que contiene 3-metil-1-(2,3-dimetilfenil)-2,4-(1H,3H) quinazolinadiona, se vierte en una solución de 38 g de hidróxido sódico acuoso al 50% en 100 ml de etanol, y se calienta la mezcla a reflujo durante 24 horas. El etanol se separa a vacío y se diluye con agua la mezcla remanente, se lava con éter de petróleo y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble y se cristaliza en etanol acuoso; P.F. 229-230°C.

El material de partida se prepara como sigue. Una solución de 3,0 g de 2-(2,3-dimetilfenoxi)-4-(3H)-quinazolinona en 50 ml de hidróxido sódico 1N, se trata con 5 ml de sulfato de dimetilo y se agita a la temperatura

227547



ambiente durante 24 horas. La 3-metil-2-(2,3-dimetilfenoxi)-4(3H)-quinazolinona se recoge, se lava con agua y se seca.

Ejemplo 5:

5 Una mezcla de 5 g de 1-(2,3-dimetilfenil)-4-pirrolidino-2(1H)-quinazolinona, 100 ml de etanol y 37 g de hidróxido sódico acuoso al 50%, se calienta a reflujo durante 24 horas. El etanol se separa a vacío y el residuo se diluye con agua, para obtener una solución acuosa que se  
10 filtra, a continuación, y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico que se separa, se recoge y se cristaliza en etanol acuoso; P.F. 229-230°C.

15 El material de partida se prepara como sigue. Se disuelven parcialmente en 500 ml de éter a ebullición, 25 g de 2,4-dicloroquinazolina. La mezcla se enfría hasta 7°C y se añaden 18 g de pirrolidina en 100 ml de éter, agitando durante un periodo de 50 minutos. Se forma un precipitado blando y granular. La mezcla se agita durante 1  
20 hora a 7-10°C, durante otra hora a 10-22°C, y durante una hora más a 22°C. Se recoge el producto insoluble, se lava con éter de petróleo, se disuelve en 1.200 ml de agua de hielo que contiene 100 ml de ácido clorhídrico 6N, y se lava dos veces con éter. Se enfría y se alcaliniza la solución acuosa con hidróxido sódico diluido, recogándose  
25 la 2-cloro-4-pirrolidinoquinazolina que se separa; P.F. 172°C después de cristalización en ciclohexano. Se añaden 20 g de este producto a una solución de 14,8 g de 2,3-dimetilfenolato sódico en 100 ml de éter dimetílico de dietilenglicol anhidro. La mezcla se calienta a reflujo  
30

287547



5 durante 3 horas, se diluye con 600 ml de éter, 100 g de hielo y 100 ml de agua. Se separa la capa de éter, se lava con 2000 ml de agua en 6 porciones y, seguidamente, con solución de cloruro sódico, se seca y se evapora para obtener 4-pirrolidino-2-(2,3-dimetilfenoxi)-quinazolina; p.f. 125°C después de cristalizaciones en ciclohexano y etanol acuoso. 4 g de este producto se añaden a 15 ml de aceite mineral pesado, y se calienta la mezcla bajo nitrógeno, con agitación, durante 2 horas, a 320-325°C. 10 Se enfría la solución en aceite mineral y se diluye con éter de petróleo, recogiendo la 1-(2,3-dimetilfenil)-4-pirrolidino-2(1H)-quinazolinona que se separa. Es adecuada para utilizarla sin más purificación.

Ejemplo 6:

15 Una mezcla de 1 g de 5,11-bis(2,3-dimetilfenil)-dibenzo[b,f] [1,5]-diazocina-6,12-diona, 1 g de hidróxido potásico y 10 ml de etilen-glicol, se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se filtra, acidificándose el filtrado con ácido clorhídrico diluido y calentando sobre baño de vapor durante 5 minutos. Se recoge el ácido N-2,3-dimetilfenil)-antranílico; p.f. 229-230°C después de cristalización en etanol.

20 El material de partida se prepara como sigue. Una suspensión de 0,9 g de hidruro sódico al 54% (dispersados en aceite mineral) en 10 ml de éter bis(2-metoxietílico) anhidro, se agita y se enfría en un baño de hielo. Se añaden en pequeñas porciones, 2,5 g de 2,3-dimetilfenol y se agita la mezcla durante varios minutos a la temperatura ambiente y, seguidamente, en un baño de agua caliente, 25 hasta que se obtiene solución completa y cesa el desprendimiento de gas.

30  
287547



dimiento de hidrógeno. Se enfría la solución hasta la temperatura ambiente, se añaden en pequeñas porciones 2,75 g de 6,12-diclorodibenzo [5,8/1,5]-diazocina y se agita la mezcla durante 1 hora, calentándola seguidamente sobre un baño de vapor durante 17 horas. La solución resultante se vierte en 200 ml de agua y se extrae la mezcla con benceno. El extracto en benceno se lava con agua, se seca y se evapora, y el residuo se tritura con éter de petróleo. Se recoge el producto sólido 6,12-bis(2,3-dimetilfenoxi)dibenzo [5,8/1,5]-diazocina; p.f. 210-215°C. Seguidamente, se reagrupa este producto a 5,11-bis(2,3-dimetilfenil)-dibenzo [5,8/1,5]-diazocina-6,12-diona, calentándolo bajo nitrógeno, durante 2 ½ horas a 250-290°C.

Ejemplo 7:

Una mezcla de 5,0 g de N-(2,3-dimetilfenil)-isatina 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 recoge 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°C después de cristalización en etanol. El producto crudo en 50 ml de etanol, se calienta a reflujo con 10 g de hidróxido sódico al 50%, durante una hora. La mezcla se concentra hasta pequeño volumen, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico que se separa; p.f. 229-230°C después de cristalización en etanol. Se obtiene el mismo producto hidrolizando el anhídrido

287547



N-(2,3-dimetilfenil)isatoico en una mezcla a reflujo de 25 ml de éter dimetílico de dietilén-glicol y 10 ml de ácido clorhídrico 6 N.

El material de partida se prepara 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 54% en 75 ml de éter dimetílico de dietilén-glicol. La mezcla se calienta a 50° C hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno y, seguidamente, se añaden 25 g de 2-cloro-4-metilquinoleína de una sola vez. 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-metilcarboestirilo insoluble; punto de fusión 194-195°C, después de cristalización en etanol acuoso. Dos gramos de este producto se disuelven en 25 ml de piridina, calentando, y se diluye la solución con 10 ml de hidróxido sódico 2 N y, seguidamente, con 15 ml de agua. Se añaden 5,6 g de permanganato potásico durante un período de 2 horas, mientras se mantiene la temperatura con enfriamiento a 35-40°C. La mezcla se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente y, después de 18 horas, se hace ligeramente más

287547



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; p.f. 188°C, después de cristalización en etanol.

Ejemplo 8:

Se trata una solución de 1 g de N-(2,3-dimetilfenil)-1,2-dihidro-4H-3,1-benzoxazina-4-ona en 2 ml de etanol absoluto, con 10 ml de amoníaco acuoso concentrado, y se calienta ligeramente por debajo del punto de ebullición, durante 30 minutos, o hasta que se obtiene una solución transparente. La solución se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se enfría, recogiendo el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble; p.f. 229-230°C, después de cristalización en etanol acuoso.

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 acuoso o alcohólico, y evaporando la mezcla a vacío. Se pueden preparar las sales potásicas, cálcicas, amónicas y de 2-hidroxietilamina, de una manera similar, a partir de carbonato potásico, hidróxido cálcico, amoníaco y 2-hidroxietilamina.

El material de partida se prepara como sigue. Se añaden 5,5 g de 2-bromo-2',3'-dimetildifenilamina en 30 ml de éter anhidro, a una mezcla que contiene magnesio y bromuro de etilmagnesio (preparada a partir de 3,03 g de bromuro de etilo y 2,53 g de limaduras de

287547



magnesio en 100 ml de éter anhidro), se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante la noche, en una atmósfera de nitrógeno. La mayor parte del éter se separa por destilación de la mezcla que contiene magnesio y bromuro N-magnesio de 2-bromo-2',3'-dimetildifenilamina. Se añaden 80 ml de tetrahidrofurano anhidro y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 horas, enfriándola para obtener una solución que contiene la sal bromuro de N-magnesio de bromuro de 2-(2',3'-dimetilnilino)-fenilmagnesio. Se hace pasar por esta solución, a 35°, formaldehído procedente de la despolimerización de 5,0 g de para formaldehído, manteniéndose la temperatura a 35°C durante una hora, después de completada la adición. La mezcla de reacción se separa por decantación de cualquier magnesio que pueda estar presente, se diluye con 20 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 6 N, y se agita a 40-50°C durante una hora. Seguidamente, se diluye con agua adicional y se extrae con éter, secándose y evaporándose el extracto en éter, para obtener 2-hidroximetil-2',3'-dimetil-difenilamina, p.f. 65-67°C, después de cristalización en hexano. Una solución de 20 g de este producto en 100 ml de etanol, se trata con 40 g de formaldehído al 37% en metanol acuoso, y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas y a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfría y se recoge la N-(2,3-dimetilfenil)-1,2-dihidro-4H-3,1-benzoxazina; p.f. 61-64°C, después de cristalización en heptano. Una mezcla de 1,0 g de este producto, 5 ml de piridina y 2 ml de agua, se mantiene a unos 30°C, mientras se añaden, en un periodo de 2 horas, 1,7 g de permanganato potásico. La

287547



mezcla se deja en reposo durante la noche y, seguidamente, se añaden 2 ml más de piridina, y se agita durante 2 horas más. El dióxido de manganeso presente, se separa por filtración y se diluye el filtrado con agua, extrayéndolo con éter. La solución etérea se lava con ácido clorhídrico 1,5 N, agua, solución de carbonato sódico y solución de cloruro sódico. Seguidamente, se seca y se evapora para obtener N-(2,3-dimetilfenil)-1,2-dihidro-4H-3,1-benzoxazina-4-ona; p.f. 82-83°C, después de cristalización en ciclohexano.

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, tenemos: mediante la introducción de uno o más grupos 2,3-dimetilfenoxi en un núcleo de quinazolina o dibenzodiazocina, seguida por la reagrupación del grupo 2,3-dimetilfenilo a un átomo de nitrógeno adyacente, mediante calentamiento; oxidación de la N-(2,3-dimetilfenil)isatina a un anhídrido de ácido; u oxidación de N-(2,3-dimetilfenil)-1,2-dihidro-4H-3,1-benzoxazina a N-(2,3-dimetilfenil)-1,2-dihidro-4H-3,1-benzoxazina-4-ona. Los materiales de partida pueden ser utilizados en crudo, así como en forma purificada, pudiendo ser también producidos in situ y utilizados sin ais

287547



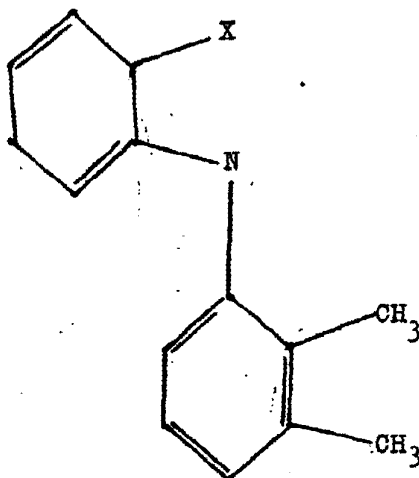
lamiento, si se desea.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Canadá, el 18 de septiembre de 1962, bajo el nº 858.228, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

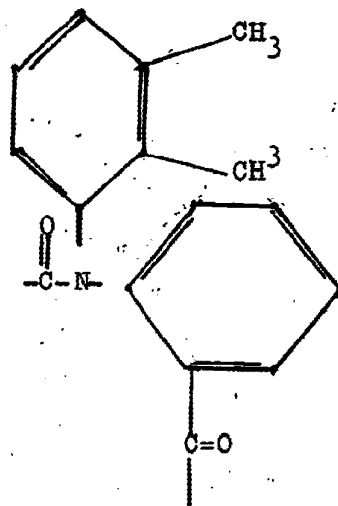
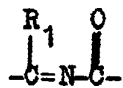
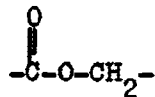
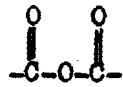
NOTA

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-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales, caracterizado por que se hidroliza un compuesto heterocíclico de la fórmula



donde X es un grupo que tiene la fórmula



donde R representa hidrógeno o un radical hidrocarburo, tal como un radical alcohilo, fenilo o fenalcohilo, que puede contener opcionalmente substituyentes, y R<sub>1</sub> representa halógeno o un radical amino primario, secundario o terciario.

2.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el cual la hidrólisis se realiza en condiciones alcalinas y la sal del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico así producida, se convierte, mediante acidificación, en ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico.

287547



3.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó  
2, en el cual la hidrólisis se realiza con un hidróxi-  
do de metal alcalino en un alcohol acuoso, y la sal de  
metal alcalino del ácido N-(2,3-dimetilfenil)antraníli-  
co así producida, se convierte, mediante acidificación,  
en ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico.

4.- Procedimiento para la producción de 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 diez y siete hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid

30 ABR. 1963

Alberto de Euzkadi  
Firma

287547