

30 ABR. 1963

P. 24.126

PD 974

287 548



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

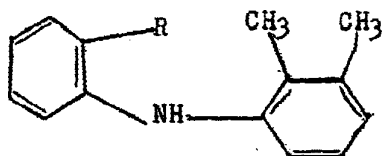
por VEINTE años

a nombre de Parke, Davis & Company, entidad norteamericana establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, E.U.A., por:

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

-----

Este invento se refiere a un procedimiento para la producción de un ácido antranílico N-sustituido y de sus sales. Más particularmente, se refiere a un procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y de sus sales por oxidación de un compuesto de fórmula:



10 donde R es un grupo oxidable a grupo carboxilo, con la condición



de que R no sea alcoholo. Lo más corriente es que R represente grupos en los cuales el átomo de carbono unido al núcleo fenilo lleva un átomo de oxígeno o un doble enlace, haciéndole así sensible a la oxidación en dicha posición. Por ejemplo, R puede representar hidroximetilo, formilo, vinilo, beta-metilvinilo, -COCO<sub>2</sub>H, y -COCOOM donde M es un catión formador de sal. El grupo R puede contener también sustituyentes adicionales tales como hidroxilo, alcoxilo, halógeno y otros varios que se pierden durante la oxidación a grupo carboxilo. R no representa radicales alcoholo tal como metilo y etilo.

De acuerdo con el invento, se obtienen ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales por la reacción de un compuesto de la fórmula anterior con un agente oxidante. El agente oxidante seleccionado es un agente capaz de convertir el grupo R en un grupo carboxilo o una sal del mismo, y la naturaleza exacta del grupo R determina hasta cierto punto el agente oxidante preferido. Cuando R es formilo, un agente oxidante preferido es óxido de plata, aunque pueden emplearse otros agentes suaves, por ejemplo, oxígeno y aire. Cuando R es hidroximetilo, un agente preferido como oxidante es el permanganato potásico. Cuando R es un radical olefínico, un método preferido para realizar la oxidación es el tratamiento con ozono seguido de ácido fórmico y peróxido de hidrógeno. Cuando R es -COCO<sub>2</sub>H, un agente preferido como oxidante es el peróxido de hidrógeno alcalino.

El agente oxidante particular usado determina en cierto modo las condiciones óptimas para poner en práctica el procedimiento del invento. En general el procedimiento del invento se realiza normalmente a una temperatura de 0-100° C. durante un plazo de 30 minutos a 10 horas, o en ocasiones más largo.



Algunos ejemplos de disolventes adecuados con agentes oxidantes particulares son agua para peróxido de hidrógeno; tetracloruro de carbono, cloroformo, dicloruro de etileno, y benceno para hióxido de manganeso; metanol, cloroformo, tetracloruro de carbono, y acetato de etilo para ozono; pridina para permanganato potásico y trióxido de cromo; y etanol acuoso para óxido de plata. En algunos casos, el disolvente actúa principalmente como agente de suspensión y la reacción transcurre en un medio heterogéneo. Las temperaturas preferidas para agentes oxidantes particulares son 0°C para ozono; 25-75° C para peróxido de hidrógeno 0-25° C. para permanganato potásico y trióxido de cromo; y 10-50° C. para óxido de plata. Se emplea por lo menos un equivalente del agente oxidante, y, en el caso de los agentes más suaves, puede emplearse un exceso considerable sin influencia desfavorable. El procedimiento del invento puede realizarse, en casos específicos, en condiciones alcalinas, ácidas o aproximadamente neutras. En general, se prefieren condiciones alcalinas.

El producto de reacción puede aislarse directamente o después de conversión al ácido libre o a una forma de sal.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico puede convertirse en cualquiera de una diversidad de sales por reacción con bases inorgánicas u orgánicas, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, 2-hidroxi-etilamina, colina, amoníaco, y dietilamina. Las formas salinas pueden convertirse en el ácido libre por tratamiento con un ácido fuerte, por ejemplo, ácido clorhídrico en solución acuosa.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en farmacia



para el alivio de dolores y para mitigar los síntomas que acompañan a los estados reumáticos, artríticos y otros estados inflamatorios. Estas sustancias son efectivas cuando se administran por vía oral.

5 El invento se ilustra por los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Una solución de 5,0 gr. de nitrato de plata en 5 ml. de agua se añade sobre una solución de 1,6 gr. de 2-formil-2,3-dimetildifenilamina en 20 ml. de etanol. Sobre esta  
10 mezcla se añade, en pequeñas porciones 1,6 gr. de hidróxido sódico en 5 ml. de agua. La mezcla parda resultante que contiene óxido de plata se agita a temperatura ambiente durante una hora y se filtra a través de un coadyuvante de filtración. El filtrado se acidifica con ácido nítrico diluido y el ácido  
15 N-(2,3-dimetilfenil) antranílico se recoge; p.f. 220-230°C., después de recristalización de etanol acuoso.

El material de partida se obtiene como sigue: una solución de 11 gr. de antranilato de metilo, 9,3 gr. de 2-3-dimetilciclohexanona y 20 mg. de ácido p-toluenosulfónico en 25  
20 ml. de tolueno se calienta a reflujo durante 24 horas con eliminación continua del agua formada en la reacción. Se añaden 100 ml. de xileno, 2 gr. de catalizador de paladio sobre carbono al 10% y 10 ml. de nitrobenceno, y la mezcla se calienta a reflujo durante 72 horas con eliminación continua de agua. El  
25 catalizador se separa por filtración y el filtrado se lava con ácido clorhídrico 0,1 N y con agua, se seca y se evapora en vacío para dar el éster metílico de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico; p.f. 97-99°C. después de cristalización de ciclohexano. Una solución de 50 gr. de este producto en 200 ml. de  
30 tetrahidrofurano se añade gota a gota sobre una suspensión



agitada de 9,0 gr. de hidruro de aluminio y litio en 500 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas después de terminada la adicción y el exceso de hidruro se descompone mediante adicción cuidadosa de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos más y se filtra, y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo de 2-hidroximetil-2,3-dimetildifenilamina se cristaliza de hexano; p.f. 65-67°C. Una solución de 5,0 gr. de este producto en 200 ml. de tetracloruro de carbono se mezcla con 25 mgr. de bióxido de manganeso y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra a través de un coadyuvante de filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo es 2-formil-2,3-dimetildifenilamina bruta que puede purificarse, si se desea, por cromatografía sobre gel de sílice o por cristalización de hexano enfriado; p.f. 46-48°C.

La 2-formil-2,3-dimetildifenilamina puede prepararse también de la manera siguiente. Se añaden, gradualmente, al mismo tiempo que se agita, 2,0 gr. de trióxido de cromo finamente molido, sobre 20 ml. de piridina a 20°C. Sobre la mezcla amarilla, espesa resultante se añade lentamente una solución de 5,0 gr. de 2-hidroximetil-2,3-dimetildifenilamina en 20 ml. de piridina, y la mezcla parda oscura resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla se vierte sobre agua y se extrae dos veces con éter. El éter se lava con agua, se seca y se evapora dejando un residuo de 2-formil-2,3-dimetildifenilamina.

#### Ejemplo 2.

Una solución agitada de 1,0 gr. de 2-hidroximetil-2,3-dimetildifenilamina, 2 ml. de agua y ml. de piridina se enfría en un baño de hielo y se trata con 0,93 gr. de permanganato



potásico, añadido en pequeñas porciones durante un período de 2 horas. La mezcla se deja en reposo durante la noche y luego se añaden 5 ml. de hidróxido sódico 2N. El bióxido de manganeso se separa por filtración y el filtrado se diluye con agua, se lava con éter y luego se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico se recoge y se cristaliza de metanol acuoso; p.f. 229-230°C.

La sal sódica del ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico puede prepararse disolviendo ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico en etanol, añadiendo un equivalente de hidróxido sódico acuoso o alcohólico, y evaporando la mezcla en vacío. Puede prepararse de modo análogo las sales de potasio, calcio, amonio y 2-hidroxi-etilamina a partir de carbonato potásico, hidróxido cálcico, amoníaco y 2-hidroxi-etilamina.

### Ejemplo 3

Una solución de 1,0 gr. de 2-vinil-2,3'-dimetil-difenilamina en 300 ml. de metanol se trata con ozono a 0°C. hasta que ha sido absorbida la cantidad requerida de ozono. Esta cantidad requerida de ozono se ha absorbido cuando los gases de salida forman un color definido con solución de yoduro potásico. Se añaden 15 ml. de ácido fórmico y 10 ml. de peróxido de hidrógeno al 30%, y la solución se deja en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluye con 200 ml. de agua. El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble se recoge y se cristaliza de metanol acuoso; p.f. 229-230°C. Se obtiene el mismo producto empleado 1,0 gr. de 2-(beta-metilvini)-2,3'-dimetrilfifenilamina en lugar de la 2-vinil-2,3'-dimetil-difenilamina

287548



miento anterior.

El material de partida se obtiene de la manera siguiente. Se disuelven 14,2 gramos de 2-acetil-2,3-dimetildifenilamina (preparada, por ejemplo, calentando cantidades equimolares de *o*-aminoacetofenona, 2,3-dimetilbromobenceno y acetato potásico con una cantidad catalítica de acetato cúprico en naftaleno durante 12 horas a 220°C) en 100 ml. de etanol. La solución se enfría a 0°C y se trata con 4 ml. de hidróxido sódico 2N y 3,0 gr. de borohidruro de sodio. La mezcla se agita durante 2 horas a 0°C. y luego se deja en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se añade ácido clorhídrico diluido para descomponer el exceso de borohidruro sódico y la mezcla, que contiene 2-(alfa-hidroxietil)-2,3-dimetildifenilamina, se concentra casi a sequedad bajo presión reducida. Se añaden 100 ml. de benceno y 0,2 gr. de ácido *p*-toluenosulfónico y la mezcla se calienta a reflujo con eliminación continua de agua en un colector hasta que no puede recogerse ya más agua. La solución bencénica se agita con exceso de bicarbonato sódico, se filtra y se evapora para dar 2-vinil-2,3-dimetildifenilamina adecuada para empleo sin necesidad de purificar adicionalmente.

Ejemplo 4

Se calienta a 60°C durante una hora una mezcla agitada de 8 gr. de N-(2,3-dimetilfenil) isatina, 16 gr. de hidróxido potásico y 145 ml. de agua. La solución, que contiene la sal sódica del ácido 2-(2,3-dimetilanilino) fenilglioixílico, se trata a 60°C con 5 ml. de peróxido de hidrógeno de 30% seguido de 5 ml. más de peróxido de hidrógeno de 30% dos horas más tarde. La solución se mantiene a 60°C



durante 3 horas más y luego se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico se recoge; p.f. 229-230°C. después de cristalización de bis (2-metoxietil) éter.

5. El material de partida se prepara como sigue: Se añaden 18 gramos de 2,3-dimetilfenol, en porciones, sobre una suspensión enfriada, agitada, de 6,9 gr. de hidruro sódico al 54% en 75 ml. de éter dimetilico de dietilenoglicol. La mezcla se calienta a 50°C hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno y luego se añaden 25 gr. de 2-cloro-4-metilquinolina en una sola porción. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se deja en reposo a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con hielo y agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con varias porciones de agua, se seca y se evapora para dar 2-(2,3-dimetilfenoxi)-4-metilquinolina, p.f. 123-124°C, después de cristalización de etanol acuoso. Se calientan 47,8 gr. de este producto bajo nitrógeno a 320-330°C durante 3 horas y el fundido se enfría parcialmente, se diluye con 300 ml. de ciclohexano, y se agita a reflujo. Se recoge el N-(2,3-dimetilfenil)-4-metilcarbostirilo insoluble; p.f. 194-195°C. después de cristalización de etanol acuoso. Se disuelven dos gramos de este producto en 25 ml. de piridina calentando, y la solución se diluye con 10 ml. de hidróxido sódico 2<sup>N</sup> y luego con 15 ml. de agua. Se añaden, a lo largo de un período de 2 horas, 5,6 gr. de permanganato potásico mientras se mantiene la temperatura con enfriamiento a 35-40°C. La mezcla se enfría lentamente a temperatura ambiente y, después de 18 horas, se alcaliniza un poco más y se filtra. El filtrado se lava dos veces con éter, se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico y se deja en

287548



reposo durante la noche. Se recoge la N-(2,3-dimetilfenil) isatina; p.f. 188°C. después de recristalización de etanol acuoso.

5 Los materiales de partida empleados en el procedimiento del invento pueden prepararse de varias maneras, según se ilustra específicamente en los ejemplos precedentes. Entre los métodos que pueden emplearse para la preparación están los siguientes. Se hace reaccionar un éster alcohólico bajo de ácido antranílico con 2,3-dimetilciclohexanona y el  
10 producto se deshidrogena para dar un éster alcohólico bajo de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico. Este compuesto se reduce a 2-hidroximetil-2,3-dimetildifenilamina por reacción con hidruro de aluminio y litio en un éter anhidro, seguido de hidrólisis. El producto así obtenido se oxida con bióxido de manganeso a 2-formil-2,3-dimetildifenilamina. Los compuestos en que el grupo R del material de partida contiene un  
15 doble enlace carbono-carbono pueden prepararse por deshidratación del correspondiente alcohol. El ácido 2-(2,3-dimetilanilino)-fenilglioixílico y sus sales pueden prepararse por hidrólisis de N-(2,3-dimetilfenil) isatina. Los materiales de partida pueden emplearse en forma bruta o en forma  
20 purificada y también puede obtenerse in situ y utilizarse sin necesidad de aislamiento si se desea.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Canada, el día 18 de septiembre de 1962, bajo el nº 858.229,

287548



se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

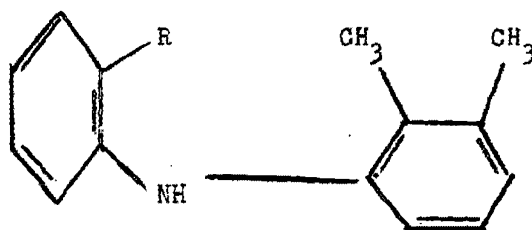
5

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:

10

1. Procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antraílico y sus sales caracterizado porque se oxida un compuesto de la fórmula

15



20

con lo cual el grupo R se convierte en un grupo carboxilo o en una sal del mismo; donde R es un grupo oxidable a grupo carboxilo, con la condición de que R no es alcohol.

25

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R es vinilo y la oxidación se realiza por reacción con ozono seguido de ácido fórmico y peróxido de hidrógeno.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es -COCOOH y la oxidación se realiza con peróxido de hidrógeno en medio alcalino.



4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el producto de reacción se convierte después en la forma de ácido libre o en la forma de sal.

5. 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 once hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

30 ABR. 1963

P.A.

Alfonso de Echevarría  
Por Poder

F.B.

- 11 -

287548