

30 ABR. 1963

P-24.127

FD.975



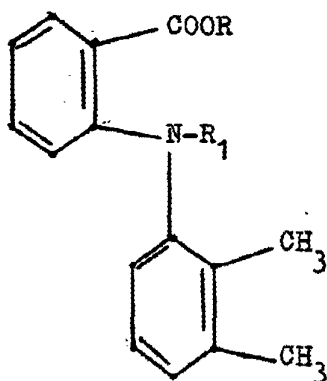
287549

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 LA PRODUCCION DE ACIDO N-(2,3-DIMETIL
FENIL) 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) antranili-
co y de sus sales por la descomposición térmica de un com-
5 puesto de la fórmula:



5

10

donde R representa hidrógeno o alcoholo terciario bajo y R₁ representa hidrógeno, -CHO o -COCOOH, seleccionándose R y R₁ de manera que ambos no sean hidrógeno.

15

20

25

30

De acuerdo con el invento se produce ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sales por la descomposición térmica de un compuesto de la fórmula anterior, si se desea en combinación, con un tratamiento subsiguiente con una base o un ácido para convertir el producto en la forma de ácido libre o de sal. En los casos en que R es hidrógeno o un radical alcoholo terciario, por ejemplo, butilo terciario o amilo terciario, y R₁ es hidrógeno, -CHO o -COCOOH, la descomposición térmica puede realizarse sin disolvente o en presencia de un disolvente acuoso o no acuoso, tal como agua, bifenilo, éter difenílico, dimetilacetamida, éter dimetílico de dietilenoglicol, benceno, tolueno, o mezclas de los mismos. Cuando R₁ es -CHO, resulta monóxido de carbono como subproducto de la descomposición. Cuando R₁ es -COCOOH, se forman como subproductos de la descomposición monóxido de carbono y dióxido de carbono. Cuando R es un radical alcoholo terciario, resulta como subproducto de

287549



30

la descomposición una olefina, por ejemplo, isobutileno, y, para evitar la necesidad de emplear temperaturas excesivas, conviene realizar el procedimiento en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

5

El procedimiento del invento se realiza preferiblemente bajo condiciones ácidas o aproximadamente neutras, pero, en casos particulares, por ejemplo, cuando R₁ es -CHO, puede realizarse también en presencia de base. En tales circunstancias, puede haber presente un grupo carboxilo en forma de sal, tanto en el material de partida como en el producto final.

10

El procedimiento del invento requiere calentar a una temperatura a la cual la reacción quede terminada dentro de un período de tiempo razonable, pero la elección de una temperatura exacta no es crítica. En general, se emplea una temperatura entre los límites aproximados de 75-250°C., siendo los límites preferidos aproximadamente 90-200°C.; aunque no mayor que el punto de ebullición del disolvente que pueda haber presente. Dentro de los límites de temperatura preferidos, la reacción está terminada normalmente dentro de un período de unos pocos minutos a 48 horas, como se ilustra de modo más específico en los ejemplos que se dan a continuación. El producto de reacción suele estar presente en la forma de ácido libre y puede aislarse directamente como ácido libre, o después de convertido en sal. En los casos en que el producto de reacción está presente en una forma de sal, puede aislarse directamente en esta forma, o después de conversión a la forma de ácido libre.

15

20

25

30

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico puede convertirse en cualquiera de una diversidad de sales por reacción con bases orgánicas o inorgánicas, tal como hidróxido

287549



sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato
sódico, 2-hidroxietilamina, colina, amoníaco, y dietilami-
na. Las formas salinas pueden convertirse en el ácido libre
por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhi-
5 drico en solución acuosa.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico y sus sa-
les farmacéuticamente aceptables son de utilidad en farma-
cia para el alivio de dolores y para mitigar los síntomas
que acompañan a los estados reumáticos, artríticos y otros
10 estados inflamatorios. Estas sustancias son efectivas cuan-
do se administran por vía oral.

El invento se ilustra por los ejemplos siguientes:

EJEMPLO I

15

Se calientan 3 gramos de ácido N-(o-carboxifenil)-
N-(2,3-dimetilfenil)oxámico en un baño de aceite a 170°C.,
durante 15 minutos o hasta que se completa la efervescencia.
El producto, ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, se cris-
20 taliza de etanol acuoso; p.f. 229-230°C.

El material de partida se prepara como sigue. Se
prepara una suspensión de 2,3-dimetilfenol sódico por adi-
ción gradual de 32 gr. de 2,3-dimetilfenol a una suspensión
de 12,6 gr. de hidruro sódico al 54% (dispersado en aceite
25 mineral) en 400 ml. de dimetilformamida-éter dimetílico de
etilenoglicol 1:1. La mezcla se mantiene a unos 25°C duran-
te la adición y luego se calienta a 50°C; se añaden 40,9 gr.
de 2-cloroquinolina, y se calienta la mezcla a reflujo du-
rante 11 horas. Se enfría, se diluye con hielo y agua y se
30 extrae dos veces con éter. El extracto etéreo se lava con

237549



hidróxido sódico 0,5 N frío, 4 veces con agua, y con solu-
ción de cloruro sódico. Luego se seca y se evapora dando
2-(2,3-dimetilfenoxi)-quinolina; p.f. 72-73°C. después de
cristalizaciones de heptano y de metanol acuoso. Se calien
5 ta una mezcla de 23,7 gr. de este producto en 25 ml. de
aceite mineral pesado, bajo nitrógeno, a 325-330°C. duran-
te 4 horas. (La reacción puede hacerse también calentando
analogamente un fundido del material de partida). El pro-
ducto se extrae con 600 ml. de ciclohexano hirviendo y se
10 recupera por concentración de la solución y separando el
producto por filtración. Es el N-(2,3-dimetilfenil)carbos-
tirilo, p.f. 167-168°C. después de cristalización de eta-
nol acuoso, Una solución de 2,5 gr. de este producto en 35
ml. de piridina se diluye con 40 ml. de agua, se enfría en
15 un baño de hielo y luego se trata con 5,9 gr. de permanga-
nato potásico añadido en 4 porciones a lo largo de un perio-
do de 40 minutos entre 0-20°C. Luego se mantiene la mezcla
a 3°C durante 18 horas y se agita durante 2 horas más a tem-
peratura ambiente. El exceso de permanganato potásico se de-
20 colora con metanol. La mezcla se diluye con agua e hidróxi-
do sódico 2N, se añade un coadyuvante de filtración, y se
filtra la mezcla. El filtrado se lava con éter y la fase
acuosa se acidifica. Se tira una pequeña cantidad de sólido
gomoso que se separa primero, y el producto principal que
25 se separa después de nuevo reposo en forma de sólido blanco
granular, se recoge. El ácido N-(o-carboxifenil)-N-(2,3-
dimetilfenil)oxámico, adecuado para empleo sin necesidad
de nueva purificación.

287549



EJEMPLO II

5 Una solución de 3 gr. de ácido N-(o-carboxifenil)
-N-(2,3-dimetilfenil)oxámico en 200 ml. de agua se calienta
a reflujo durante 24 horas. El producto insoluble, ácido N-
(2,3-dimetilfenil)antranílico, se recoge por filtración de
la mezcla caliente; p.f. 229-230°C.

10 EJEMPLO III

Una solución de 5 gr. de ácido N-(o-carboxifenil)
-N-(2,3-dimetilfenil)oxámico en 10 ml. de éter dimetílico
de dietilenoglicol se calienta a 95-100°C. durante 40 horas.
La solución se enfría y se diluye con 10 ml. de agua y el
15 producto sólido se recoge. Este sólido se seca y se extrae
con 250 ml. de éter y el extracto etéreo se filtra y se eva
pora dando ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico; p.f. 229-
230°C. después de cristalización de etanol acuoso.

El material que queda sin disolver después de ex-
20 tracción con éter es ácido N-formil-N-(2,3-dimetilfenil)an-
tranílico p.f. 211-212°C. que puede convertirse también en
ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico por calentamiento, se-
gún se describe en otro ejemplo.

25 EJEMPLO IV

Se calienta 1 gramo de ácido N-formil-N-(2,3-dime
30 tilfenil)antranílico en un baño de aceite a 195°C. durante
20 minutos, durante cuyo tiempo funde y efervesce. El pro-
ducto, ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, se cristaliza

287549



de etanol acuoso; p.f. 229-230°C. Se obtiene el mismo producto calentando ácido N-formil-N-(2,3-dimetilfenil)antranílico en agua durante 24 horas bajo reflujo o en éter dimetílico de dietilenoglicol durante 40 horas a 100°C.

5 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 alcoholico, y evaporando la mezcla en vacío. De manera análoga, pueden prepararse las sales de potasio, calcio, amonio y 2-hidroxi-etilamina partiendo de carbonato potásico, hidróxido cálcico, amoníaco y 2-hidroxi-etilamina.

10

EJEMPLO V

15 Se mezclan 5 gramos del éster butílico terciario de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico con 0,1 gr. de ácido p-toluenosulfónico y se calienta a 100°C hasta que se ha completado el desprendimiento de gas. El producto, ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, se cristaliza de etanol acuoso, p.f. 229-230°C.

20

El material de partida se prepara como sigue. Se suspenden 20 gramos de dispersión de hidruro sódico al 54% en aceite mineral en 190 ml. de éter dimetílico de dietilenoglicol y se añaden con agitación y enfriando en baño de hielo, 72 gr. de p-bromofenol a lo largo de un periodo de una hora, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se calienta después a 40°C. y se añaden 100 gr. de cloruro de N-(2,3-dimetilfenil)-benzimidino. Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente y se calienta

25

30

287549



a 10°C durante una hora. Luego se enfría, se diluye con 500 ml. de agua y se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua, se seca y se evapora dando éter N-(2,3-dimetilfenil)-o-bromofenilbenzimidino; p.f. 67-69°C, después de cristalización de éter de petróleo. Este compuesto se calienta bajo nitrógeno durante 5 horas y media a 200-227°C dando el producto de reagrupación, N-benzoil-N-(2,3-dimetilfenil)-o-bromoanilina, que luego se hidroliza por calentamiento bajo reflujo con 2000 ml. de etanol y 500 gr. de solución de hidróxido sódico al 50% durante 160 horas. El etanol se elimina por destilación bajo presión reducida y el residuo se diluye con 1500 ml. de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca, y se evapora dando 2-bromo-2,3-dimetilfenilamina; p.f. 67-70°C., después de destilación y cristalizaciones de heptano y de metanol. Se trata una solución de 27,6 gr. de este compuesto en 200 ml. de éter dimetílico de dietilenoglicol seco con 5,0 gr. de hidruro sódico al 50% y la mezcla se calienta 120°C. hasta que se ha completado el desprendimiento de hidrógeno. Después de enfriar, se añaden 20 gr. de cloruro de bencilo y la mezcla se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 24 horas. Se vierte la mezcla sobre agua, se extrae con éter, y el extracto etéreo se lava con agua, se seca, y se evapora dando N-bencil-2-bromo-2,3-dimetilfenilamina. Este producto puede destilarse antes de emplearle en la operación siguiente.

Se destilan 100 ml. de tetrahidrofurano recogiendo los en una vasija de reacción seca que contiene 3,0 gr. de torneaduras de magnesio. Se añade un pequeño cristal de yodo seguido de una solución de 18 gr. de N-bencil-2-bromo-

287549



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 gr. de dióxido de carbono sólido, en polvo, y se deja que adquiera la temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se separa por destilación y después se añade hidróxido sódico diluido y éter. La mezcla se filtra y la capa acuosa se separa y se acidifica dando ácido N-bencil-N-(2,3-dimetilfenil)antranílico; p.f. 159-161°C. después de cristalizaciones de benceno-heptano y de etanol acuoso. Una mezcla de 20 gr. de este producto 100 ml. de dioxano, 5 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml. de isobutileno (condensado en un baño de dióxido de carbono sólido-acetona) se agita a temperatura ambiente en una vasija de presión durante 24 horas. La vasija se enfría y se abre, y el contenido se vierte sobre una mezcla de hielo, 500 ml. de hidróxido sódico 3N, y éter. La solución etérea se lava con hidróxido sódico y con agua, se seca y se evapora dando el éster butílico terciario del ácido N-bencil-N-(2,3-dimetilfenil)antranílico. Una solución de 12 gr. de este producto en 200 ml. de metanol, conteniendo 1,0 gr. de catalizador de paladio sobre carbono al 20%, se agita con hidrógeno bajo 3 atmósferas de presión hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se filtra y se evapora dando el éster butílico terciario de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico.

EJEMPLO VI

Una solución de 4 gr. del éster butílico terciario de ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico en 50 ml. de

287549



benceno que contiene 0,1 gr. de ácido p-toluenosulfónico se calienta a reflujo con agitación durante 2 horas. El producto, ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, se recoge por filtración; p.f.229-230°C., después de cristalización de etanol acuoso.

Los materiales de partida empleados en el procedimiento del invento pueden prepararse de varias maneras, tal como se ilustra específicamente en los ejemplos anteriores. Entre los métodos que pueden seguirse para la preparación están los siguientes. Se hace reaccionar 2,3-dimetilfenolato sódico con 2-cloroquinolina dando 2-(2,3-dimetilfenoxi)quinolina. La reagrupación por calentamiento para dar N-(2,3-dimetilfenil)carbostirilo seguido de oxidación, da ácido N-(p-carboxifenil)-N-(2,3-dimetilfenil)oxálico. El calentamiento de este compuesto en éter dimetílico de dietilenoglicol, da, junto con ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico, algo de ácido N-formil-N-(2,3-dimetilfenil)antranílico. Pueden prepararse ésteres alcohólicos terciarios por la reacción de ácido N-bencil-N-(2,3-dimetilfenil)antranílico con una olefina, tal como isobutileno, seguido de la eliminación del grupo bencilo con hidrógeno y un catalizador de paladio. Los materiales de partida pueden emplearse en forma purificada o en forma bruta o también pueden producirse in situ y emplearse sin necesidad de aislarlos, si se desea.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en el Canadá el 18 de Septiembre de 1962, bajo el Número 858.230, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

287549

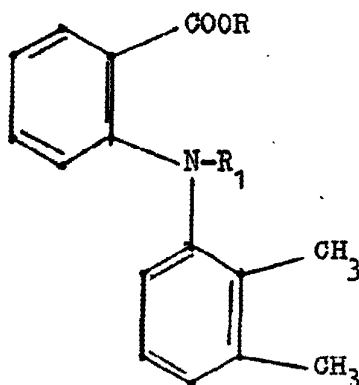


N O T A

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
5 tente de Invención en España por VEINTE años, son los si-
guientes:

1º. - Procedimiento para la producción de
ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales, carac-
terizado porque se somete un compuesto de la fórmula

10



15

20 a descomposición térmica; donde R es hidrógeno o un alco-
hilo terciario bajo y R₁ es hidrógeno, -CHO o -COOOH, se-
leccionándose R y R₁ de manera que ambos no sean hidróge-
no.

25 2º. - Procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 donde R es hidrógeno y R₁ es -CHO o -COOOH, y
la descomposición térmica se realiza a 90 - 200°C.

30 3º. - Procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 donde R es butilo terciario y R₁ es hidrógeno,
y la descomposición térmica se realiza en presencia de un
catalizador ácido a 90 - 200°C.

287549



4º. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el producto de la descomposición se convierte posteriormente en una forma de ácido libre o de sal.

5º. - 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 doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 30 ABR. 1963
P.A.

Alberto de Echeverría
Alberto de Echeverría
Ingeniero

287549

LS. 6