

30 ABR. 1963



P. 20128

287550

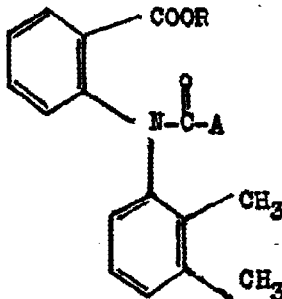
287550

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:

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

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

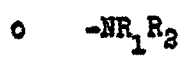




30 APR

donde A representa hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula

5



10

donde R, R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa hidrógeno o un radical alcoholo o ari- lo que, si se desea, puede contener sustituyentes. Excepto en ciertos casos especiales, según se ilustra más adelante en el ejemplo 1, no aparece ninguna parte del grupo A en el producto final y, por lo tanto, apenas tiene importan- cia la presencia o ausencia de sustituyentes adicionales.

15

De acuerdo con el invento, se produce ácido N-(2,3- dimetilfenil) antranílico y sus sales por la hidrólisis de un compuesto de la fórmula arriba indicada. En general, pueden emplearse agentes ácidos o alcalinos para realizar la hidrólisis aunque, el reactivo preferido está determi- nado en gran parte por la naturaleza específica del grupo A. Se prefieren agentes alcalinos, especialmente hidróxi- dos de metal alcalino e hidróxidos de metal alcalino-té- rreo. En los casos en que A representa -CONR₁R₂, -COOR₁, -OR₁, o -SR₁, pueden usarse ácidos fuertes, por ejemplo ácidos minerales. Es preferible emplear un exceso del agente hidrolítico. Entre los disolventes adecuados para poner en práctica el procedimiento del invento figuran alcoholes bajos, por ejemplo, etanol, glicoles, glicol- éteres, tetrahidrofurano, piridina, y mezclas de los mis- mos. El agua es también un disolvente satisfactorio en los

20

25

30

287550



casos en que el material de partida es suficientemente soluble. La temperatura requerida para la reacción depende en cierto grado del grupo A así como del agente hidrolítico particular que se está empleando, pero, en general, se
 5 emplea una temperatura de 40-150° C, prefiriéndose en la mayoría de los casos una temperatura comprendida entre los límites de 75-125° C. El tiempo necesario para completar la reacción varía desde unos 30 minutos a 48 horas. El producto de reacción puede aislarse directamente, o después de
 10 conversión a la forma de ácido libre o de una sal.

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, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico,
 15 co, carbonato sódico, 2-hidroxi-etilamina, colina, amoniaco 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.

25 El invento se ilustra por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

Una mezcla de 2,0 gr. de N,N'-bis(2,3-dimetilfenil)-N,N'-bis(p-metoxicarbonilfenil) oxamida, 8,6 gr. de hidróxido sódico al 50 % y 18,2 ml. de etanol absoluto se ca-
 30 lienta a reflujo durante 4 horas y luego se vierte sobre

287550



agua. Se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 6N. El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble se recoge; p.f. 229-230° C. después de varias cristalizaciones de etanol acuoso y de etanol.

5

El material de partida puede obtenerse como sigue. Una solución agitada de 85 gr. de 2,3-dimetilanilina, 500 ml. de benceno y 70,7 gr. de trietilamina se trata con 44,4 gr. de cloruro de oxalilo en 400 ml. de benceno, añadidos muy lentamente y con precaución. La mezcla se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente y el producto insoluble se recoge, se suspende nuevamente en agua caliente para separar hidrocloreto de trietilamina, y se recoge otra vez. Es N,N'-bis(2,3-dimetilfenil) oxamida, p.f. 333-335° C. Una mezcla de 25 gr. de este producto, 100 ml. de tolueno y 45 gr. de pentacloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentra casi a sequedad bajo presión reducida y el residuo se tritura con ciclohexano-éter de petróleo. El residuo de cloruro de N,N'-bis(2,3-dimetilfenil) oximidilo se recoge; p.f. 144-147° C.

10

15

20

25

30

Mientras se enfría en baño de hielo, se añaden 20,8 gr. de salicilato de metilo sobre una mezcla agitada de 50 ml. de éter dimetílico de dietilenglicol seco y 7,2 gr. de hidruro sódico al 55 %. Después de que ha terminado casi el desprendimiento de hidrógeno, se añaden 22,8 gr. de cloruro de N,N'-bis(2,3-dimetilfenil) oximidilo y se calienta la mezcla a 115° C. durante 1 hora, se enfría, se vierte sobre solución diluida de cloruro sódico y se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua y con

287550



solución de cloruro sódico, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida dando un residuo de *p*-metoxicarbonilfenil N,N'-bis(2,3-dimetilfenil) oximidato. Este producto se reagrupa calentándolo en una atmósfera de nitrógeno a 250° C. durante 30 minutos pasando a dar N,N'-bis(2,3-dimetilfenil)-N,N'-bis(*p*-metoxicarbonilfenil) oxamida, que se puede emplear sin necesidad de nueva purificación.

Ejemplo 3:

Una solución de 3 gr. de ácido N-(*p*-carboxifenil)-N-(2,3-dimetilfenil) oxámico en 30 ml. de etanol que contienen 11 gr. de hidróxido sódico al 50 % se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico 6 N. El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble se recoge; p.f. 229-230° C. después de cristalización de etanol acuoso.

El material de partida se obtiene como sigue. Se prepara una suspensión de 2,3-dimetilfenolato sódico mediante adición gradual de 32 gr. de 2,3-dimetilfenol sobre una suspensión de 12,6 gr. de hidruro sódico al 54 % (dispersado en aceite mineral) en 400 ml. de dimetilformamida-éter dimetilico de etilenoglicol (1:1). La mezcla se mantiene a unos 25° C. mientras dura la adición y luego se calienta a 50° C., se añaden 40,9 gr. de 2-cloroquinolina y se calienta la mezcla a reflujo durante 11 horas. Se enfría se diluye con hielo y agua, y se extrae dos veces con éter. El extracto etéreo se lava con hidróxido sódico 0,5 N frío, 4 veces con agua, y luego con solución de cloruro sódico. Después 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. Una mezcla de 23,7 gr. de es-

287550



te producto en 25 ml. de aceite mineral pesado se calienta bajo nitrógeno a 325-330° C. durante 4 horas. (La reacción puede hacerse también calentando análogamente un fundido del material de partida). El producto se disuelve en 500 ml. de ciclohexano hirviendo y se recupera enfriando la solución y separando el producto por filtración. Es N-(2,3-dimetilfenil) carbostirilo, p.f. 167-168° C. después de cristalización de etanol acuoso. Una solución de 3,5 gr. de este producto en 35 ml. de piridina se diluye con 40 ml. de agua, se enfría en un baño de hielo y luego se trata con 5,9 gr. de permanganato potásico añadidos en 4 porciones a lo largo de un período de 40 minutos entre 0-30° C. La mezcla se mantiene luego a 3° C. durante 18 horas y se agita durante 2 horas más a temperatura ambiente. El exceso de permanganato potásico se decolora con metanol. La mezcla se diluye con agua e hidróxido sódico 2 N, 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 se separa dejando en reposo nuevamente, en forma de sólido blanco, granular, se recoge. Es ácido N-(p-carboxifenil)-N-(2,3-dimetilfenil)-oxémico, que puede emplearse sin necesidad de nueva purificación.

35 Ejemplo 3:

Una mezcla de 8 gr. de p-metoxicarbonilfenil N-(2,3-dimetilfenil)-N-(p-metoxicarbonilfenil) carbamato, 18,7 gr. de hidróxido sódico al 50 % y 35 ml. de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría, se diluye con agua, y se filtra a través de una capa de coad-

287550



yuvante de filtración. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 6N y el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble se recoge; p.f. 229-230° C. después de cristalización de etanol acuoso.

5 El material de partida se obtiene como sigue. Se añaden 24,2 gr. de 2,3-dimetilanilina durante un plazo de 45 minutos sobre una mezcla agitada de 25 gr. de tiosogeno y 350 ml. de agua. La mezcla se agita durante una hora más y el producto aceitoso se disuelve mediante adición de una
10 pequeña cantidad de cloruro de metileno. La capa orgánica se separa y el cloruro de metileno se elimina por evaporación. El residuo se destila con vapor de agua, usando aproximadamente 2.000 ml. de agua. El producto, isotiocianato de 2,3-dimetilfenilo, se recupera del destilado mediante
15 extracción con tetracloruro de carbono; p.f. 22-23° C. Se disuelven 26,7 gr. de este producto en un volumen igual de tetracloruro de carbono y, mientras se agita, se añaden gradualmente 23,2 gr. de cloro. Se agita la mezcla durante 2 horas más, se deja en reposo durante la noche y se destila. A 127-130° C. (16-17 mm.), se recoge una fracción
20 constituida por dicloruro de N-(2,3-dimetilfenil) iminocarbonilo.

Una suspensión de 1,1 gr. de hidruro sódico al 54 %, 15 ml. de éter dimetílico de dietilenoglicol, y 3,2 gr. de salicilato de metilo se agita hasta que ha cesado el desprendimiento de hidrógeno, y luego se añaden 2,14 gr. de
25 dicloruro de N-(2,3-dimetilfenil) iminocarbonilo, y la mezcla se calienta a 115° C. durante una hora y media. Se enfría, se vierte luego sobre una disolución diluida de
30 cloruro sódico fría y se extrae con éter. Se separa la sc-

287550



lución etérea, se lava varias veces con agua y con solución saturada de cloruro sódico, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida dando bis(o-metoxicarbonilfenil) N-(2,3-dimetilfenil) iminocarbonato en forma de un aceite que no necesita purificarse más. Se calientan 4,5 gr. de este producto bruto en una pequeña cantidad de aceite mineral, en atmósfera de nitrógeno, a 220-240° C durante 3 horas. Se enfría la mezcla y se diluye con éter de petróleo, y la fase líquida se separa por decantación dejando o-metoxicarbonilfenil N-(2,3-dimetilfenil)-N-(o-metoxicarbonilfenil)-carbonato, que puede emplearse sin necesidad de nueva purificación.

Ejemplo 4:

Una mezcla de 7,5 gr. de N-(2,3-dimetilfenil)-N-(o-metoxicarbonilfenil) carbonato de metilo bruto, 16,7 gr. de hidróxido sódico al 50 % y 35 ml. de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría, se diluye con agua y se filtra a través de una capa de un coadyuvante de filtración. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 6 N y el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble se recoge; p.f. 229-230° C. después de varias cristalizaciones de etanol acuoso.

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. De una manera análoga, pueden prepararse las sales de potasio, calcio, amonio y 2-hidroxi-etilamina a partir de carbonato potásico, hidróxido cálcico, amoníaco, y 2-hidroxi-etilamina.

287550

30

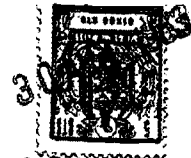


El material de partida se obtiene como sigue. Se añaden 10 gramos de dicloruro de N(2,3-dimetilfenil) iminocarbonilo sobre una mezcla de o-metoxicarbonilfenolato sódico, preparado a partir de 7,54 gr. de salicilato de metilo y 2,25 gr. de hidruro sódico al 54 % en 35 ml. de éter dimetilico de dietilenoglicol seco. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego a 60° C. durante 3 horas y finalmente a 100° C. durante 10 minutos. La mezcla que contiene o-metoxicarbonilfenil N-(2,3-dimetilfenil) iminoclorocarbonato se trata a temperatura ambiente con 2,67 gr. de metóxido sódico y se calienta gradualmente a 75° C. a lo largo de un período de 4 horas. Se destila la mezcla casi a sequedad en vacío y el residuo de o-metoxicarbonilfenil N-(2,3-dimetilfenil) iminocarbonato de metilo bruto se mezcla con un volumen igual de aceite mineral y se calienta en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas a 225° C. La mezcla se enfría y se diluye con éter de petróleo, y la fase líquida se separa por decantación. El residuo es N-(2,3-dimetilfenil)-N-(o-metoxicarbonilfenil) carbamato de metilo, que puede emplearse sin necesidad de nueva purificación.

Ejemplo 5:

Una mezcla de 2,6 gr. de N-(2,3-dimetilfenil)-N-(o-metoxicarbonilfenil)-N',N'-dietilurea, 15 ml. de etilenglicol, 5,2 gr. de hidróxido potásico al 85 % y 3,6 ml. de agua se calienta a reflujo durante 16 horas y luego se diluye con agua, se filtra, y se acidifica con ácido clorhídrico 6N. El ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble se recoge; p.f. 229-230° C. después de cristalización de etanol acuoso.

287550



El material de partida se obtiene como sigue. A lo largo de un período de 4 horas, se añaden, a 55° C., 15 gr. de 3,3-dimetilanilina sobre una mezcla agitada de 18,5 gr. de cloruro de N,N-diethylcarbamoilo y 12,5 gr. de trietilamina en 50 ml. de benceno. La mezcla se enfría y el hidrocioruro de trietilamina insoluble se separa por filtración. El filtrado bencénico se lava con hidróxido sódico 2 N, con agua, y con ácido clorhídrico 3 N, y luego se seca y se concentra hasta un pequeño volumen. Se añade éter de petróleo y se recoge la N-(2,3-dimetilfenil)-N', N'-diethylurea insoluble; p.f. 104-109° C. Una mezcla de 5 gr. de este producto, 4,7 gr. de pentacloruro de fósforo y 12 ml. de benceno se calienta a reflujo durante 2 horas y la mezcla se concentra casi hasta sequedad bajo presión reducida. Se separa el oxiclururo de fósforo residual mediante destilación con porciones adicionales de benceno. El residuo de N,N-diethyl-N'-(2,3-dimetilfenil)-1-cloroformamidina se disuelve en 10 ml. de éter dimetílico de dietilenoglicol y se añade sobre una mezcla de reacción preparada agregando lentamente 3,44 gr. de salicilato de metilo sobre 1,2 gr. de hidruro sódico a 54 % en 15 ml. de éter dimetílico de dietilenoglicol a 10° C., y calentando luego hasta 50° C. Después se calienta la mezcla a 120° C. durante 1 hora, se enfría, se diluye con solución de cloruro sódico y se extrae con éter. La solución etérea se lava varias veces con agua, con solución de cloruro sódico, se seca, y se evapora a presión reducida dando un residuo de N,N-diethyl-N'-(2,3-dimetilfenil)-1-(p-metoxicarbonilfenoxi) formamidina en forma de un aceite ambarino. Este producto se reajusta pasando a N-(2,3-dimetilfenil)-N-(p-meto-

287550



xicarbonilfenil)-N',N'-dietilurea mediante calentamiento en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a 205° C.

En el procedimiento de este ejemplo, pueda emplearse N-(2,3-dimetilfenil)-N-(*o*-metoxicarbonilfenil)-N',N'-difenilurea en lugar de la N-(2,3-dimetilfenil)-N-(*o*-metoxicarbonilfenil)-N',N'-dietilurea, y realizar la hidrólisis a reflujo durante 16 horas en etilenoglicol conteniendo hidróxido potásico acuoso. El material de partida se obtiene de cloruro de N,N-difenilcarbamoilo y por la serie de reacciones descritas arriba.

Ejemplo 6:

Una solución de 1 gr. de ácido N-formil-N-(2,3-dimetilfenil) antranílico en 10 ml. de etanol que contienen 3 gr. de hidróxido sódico al 50 % se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico 6N. Se recoge el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico insoluble; p.f. 229-230° C. después de cristalización de etanol acuoso. El compuesto N-formilo puede hidrolizarse para pasar al mismo producto mediante calentamiento a reflujo durante 10 horas en ácido acético acuoso que contiene ácido clorhídrico.

Se calienta a 95-100° C. durante 40 horas, 5 gr. de ácido (*o*-carboxifenil)-N-(2,3-dimetilfenil)-oxámico, preparado como se ha descrito en el ejemplo 3, en 10 ml. de éter dimetílico de dietilenoglicol. La solución se enfría y se diluye con 10 ml. de agua, y el producto sólido se recoge. Se seca este sólido y se extrae con 250 ml. de éter. El material insoluble en éter se recoge por filtración. Es ácido N-formil-N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico, p.f. 211-212° C.

287550



Los materiales de partida empleados en el procedimiento del invento pueden prepararse de varias maneras, según se ilustra específicamente en los ejemplos anteriores. Entre estos diversos modos de preparación están los siguientes: Pueden prepararse derivados de oxamida N,N,N',N'-tetrasustituídos por reajuste pirolítico de ésteres sustituídos de ácido oximílico. Pueden prepararse ácidos oxámicos N,N-disustituídos por la oxidación de un carbostirilo N-sustituído. Pueden prepararse ésteres de ácidos-carbámicos sustituídos, mediante reajuste pirolítico de ésteres sustituídos de ácido iminocarbónico. Pueden obtenerse ureas N,N,N',N'-tetrasustituídas por reajuste pirolítico de derivados de formamida. Pueden obtenerse ureas N,N,N'-trisustituídas por hidrólisis suave de compuestos de 3,4(1H, 3H)-quinazolinodiona. Puede prepararse ácido N-formil-N-(2,3-dimetilfenil) antranílico por la descarboxilación de ácido N-(o-carboxifenil)-N-(2,3-dimetilfenil) oxímico. Los materiales de partida pueden emplearse en forma bruta o en forma purificada y también pueden obtenerse in situ y utilizarse, si se desea, sin necesidad de aislarlos.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Canadá, el día 18 de septiembre de 1962, bajo el número 858.231, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
5 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 porque se hidroliza un compuesto de la fórmula

10

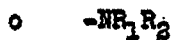


15

donde A es hidrógeno o un grupo que tiene la fórmula



20



donde R, R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa hidrógeno o un radical alcohilo o arilo que, si se desea, puede contener sustituyentes.

25

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

30

287550



3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2 en el que la hidrólisis se realiza con un hidróxido de metal alcalino en alcohol acuoso y la sal de metal alcalino del ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico así producida se convierte, por acidificación, en ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico.

4.- Procedimiento para la producción de un 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 catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 ABR. 1963

P.A.

Alfredo de Echeburu

287550