

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53340

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 03.V.1965 (P 108 650)

Pierwszeństwo: 05.V.1964 dla zastrz. 2
08.I.1965 dla zastrz. 3
22.II.1965 dla zastrz. 4
12.III.1965 dla zastrz. 5 i 6
Szwajcaria

Opublikowano: 20.VI.1967

Kl. 12 q, 6/02

MKP C 07 c

101/54

CZYTELNIA
UKD

Urzędu Patentowego

Reklama - Recepty - Ryzyko

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Adolf J. Lindenmann,
dr Fulvio Gadiant

Właściciel patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych N-podstawionych kwasów antranilowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych N — podstawionych kwasów antranilowych o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z rodników R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową i ich soli z metalami alkalicznymi i metalami ziem alkalicznych.

Według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się w ten sposób, że kwas o-chlorowobenzoesowy o wzorze 2, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, ogrzewa się z alkoholem 3-aminobenzylowym o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora miedziowego i alkalicznego środka kondensującego, mieszaninę reakcyjną zakwasza się i otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza w jego sole z metalami alkalicznymi lub metalami ziem alkalicznych.

Alkohole 3-aminobenzylowe o wzorze 3, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkoksylową, a R_2 atom wodoru, lub R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 niższą grupę alkilową, są związkami nowymi, które można otrzymywać w ten sposób, że na przykład ester alkilowy kwasu 3-amino-2-alkoksy- lub 3-amino-4-alkilobenzoesowego redukuje się przy użyciu wodoru litowoglinowego w eterze dwuetylowym. Dotychczas również nieznane estry alkilowe kwasu 3-amino-2-alkoksy-benzoesowego można otrzymać między innymi z odpowiednich estrów alkilowych kwasu 3-nitro-2-alkoksybenzoesowego

2

przez katalityczne uwodornienie pod ciśnieniem w obecności tlenku platynowego.

Proces reakcji prowadzi się, na przykład tak, że wodny alkaliczny roztwór kwasu o-chlorowobenzoesowego, na przykład kwasu o-chloro-, o-bromo- lub o-jodobenzoesowego, ogrzewa się przez kilka godzin w wyższych temperaturach z alkoholem 3-aminobenzylowym o wzorze 3, jak na przykład alkoholem 3-aminobenzylowym lub alkoholem 3-amino-4-metoksybenzylowym, w obecności katalizatora miedziowego i środka kondensującego, na przykład węglanu potasowego, zaś produkt kondensacji o wzorze 1 izoluje się i oczyszcza znanymi metodami.

Zamiast roztworu wodnego można stosować zawiesinę w wysoko wrzącym alkanolu, korzystnie 4-metylo-2-pentanolu.

Jako katalizator miedziowy odpowiednia jest przede wszystkim miedź metaliczna w postaci brązu. Dalej mogą być również zastosowane związki miedzi, na przykład haloidki miedziawe lub miedziowe, octan miedziowy lub tlenek miedzi.

Otrzymany produkt końcowy można w znany sposób przeprowadzać w odpowiednią sól. Jako sole wchodzi przykładowo w rachubę sole sodowe potasowe, litowe lub wapniowe.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochodne kwasu antranilowego posiadają właściwości farmakodynamiczne, które czynią z nich wartościowe leki. Odznaczają się one silnym działaniem

hamującym powstawanie obrzęków, poprawiającym funkcjonowanie chorobowo usztywnionych stawów i zmniejszającym wrażliwość na ból w stanach zapalnych kończyn.

Szczególną zaletą przy stosowaniu tych połączeń jest fakt, że nie wpływają one na gospodarkę elektrolitową i wodną organizmu, to znaczy, że przez podanie w pełni działających dawek, nie następuje zatrzymywanie płynów przez nerki. Połączenia te nadają się więc do leczenia ostrych i chronicznych stanów zapalnych różnego pochodzenia, oraz jako środki analgetyczne przy różnych stanach bólowych.

Nowe połączenia mogą być stosowane bezpośrednio jako leki lub w postaciach odpowiednich do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego. Celem otrzymania odpowiednich postaci leku przerabia się je z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jako środki pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd., do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itd. Preparaty te mogą poza tym zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwiące, aromatyzujące itd.

Nowe pochodne kwasu antranilowego mogą być również stosowane w kombinacji z innymi środkami przeciwrheumatycznymi, jak na przykład z salicylanami, steroidami, pochodnymi 3,5-dwuketopirazolidyny itd. i/lub ze środkami przeciwbólowymi, na przykład z pochodnymi pirazol-(5)-onu.

W następujących przykładach, które objaśniają wykonanie sposobu według wynalazku nie ograniczając jego zakresu, podano wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza i nie skorygowane.

Przykład I. Kwas N-(3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy

Do roztworu 7,0 g kwasu o-bromobenzoowego i 5,3 g węglanu potasowego w 50 ml wody dodaje się jednorazowo w jednej porcji 4,3 g alkoholu 3-aminobenzylowego i 0,6 g brązu miedziowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 3 godziny w łaźni olejowej do temperatury 120°, sączy na gorąco i wytrząsa wodną fazę dwa razy, każdorazowo z 20 ml eteru. Wodną część zakwasza się następnie 2n kwasem solnym i ekstrahuje trzy razy po 30 ml eteru. Wyciągi eterowe kwaśnego roztworu łączy się, przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem magnezowym, oddestylowuje rozpuszczalnik i przekrystalizowuje krystaliczną pozostałość z chloroformu. Czysty kwas n-(3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy topnieje w temperaturze 143—145°.

Przykład II, Kwas N-(2-metylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy

Do roztworu 6,0 g kwasu o-bromobenzoowego w 80 ml 4-metylo-2-pentanolu wprowadza się w temperaturze 70° łaźni olejowej 4,2 g węglanu potasowego w przeciągu 10 minut. Po ukończonym wydzielaniu się gazu zadaje się zawiesinę jednorazowo 4,1 g alkoholu 3-amino-2-metylobenzylowego

i 0,5 g brązu miedziowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną 3,5 godziny w łaźni olejowej do temperatury 120°. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodaje się 50 ml wody, sączy od nierozpuszczonych składników i oddziela wodną fazę. Tę ostatnią zakwasza się 2n kwasem solnym i wytrząsa 3 razy po 30 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem magnezowym i zagęszcza. Wytrącony kwas N-(2-metylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy krystalizuje się z mieszaniny eter/pentani. Temperatura topnienia 228—232°.

Sól wapniowa: 514 mg kwasu N-(2-metylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowego i 74 mg wodorotlenku wapniowego ogrzewa się w mieszaninie 10 ml wody i 20 ml metanolu przez 30 minut na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu odsąca się sól wapniową kwasu N-(2-metylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowego i suszy w temperaturze 120°. Sól topnieje w temperaturze powyżej 340°.

Przykład III. Kwas N-(6-metoksy-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy

Do roztworu 10,1 g kwasu o-bromobenzoowego w 135 ml 4-metylo-2-pentanolu wprowadza się przy temperaturze 70° łaźni olejowej 6,9 g węglanu potasowego w przeciągu 10 minut. Po ukończonym wydzielaniu się gazu zadaje się zawiesinę jednorazowo 7,7 g alkoholu 3-amino-4-metoksybenzylowego i 0,8 g brązu miedziowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną przez 3 godziny w łaźni olejowej do temperatury 150°. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury 60° dodaje się 100 ml wody, odsąca od części nierozpuszczonych i oddziela fazę wodną. Fazę organiczną wytrząsa się jeszcze raz z 50 ml wody, a połączone wyciągi wodne ze 100 ml eteru.

Roztwór wodny zakwasza się 2n kwasem solnym i wytrząsa 3 razy po 50 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem magnezowym, oczyszcza węglem zwierzęcym i zagęszcza. Wytrącony kwas N-(6-metoksy-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy przekrystalizowuje się z octanu etylu. Temperatura topnienia 180—182°.

Przykład IV. Kwas N-(2-metoksy-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy

Do roztworu 7,6 g kwasu o-bromobenzoowego w 100 ml 4-metylo-2-pentanolu wprowadza się przy temperaturze łaźni olejowej 70° 5,2 g węglanu potasowego w przeciągu 10 minut. Po ukończonym wydzielaniu się gazów zadaje się zawiesinę jednorazowo 5,8 g alkoholu 3-amino-2-metoksybenzylowego i 0,6 g brązu miedziowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną 3 godziny w łaźni olejowej do temperatury 150°. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury 60° dodaje się 80 ml wody, sączy od nierozpuszczonych części i oddziela fazę wodną.

Fazę organiczną wytrząsa się jeszcze raz z 40 ml wody, a połączone wodne wyciągi — 3 razy po 50 ml eteru. Wyciągi wodne zakwasza się 2n kwasem solnym i wytrząsa 3 razy po 50 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do zobojętnienia, suszy nad siarczanem magnezo-

wym, oczyszcza węglem zwierzęcym i zagęszcza. Wytrącony kwas N-(2-metoksy-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy przekrystalizowuje się z mieszaniny eter/pentan. Temperatura topnienia 180—184°.

Stosowany jako produkt wyjściowy alkohol 3-amino-2-metoksybenzylowy otrzymuje się następująco: 7,0 g estru metylowego kwasu 3-nitro-2-metoksybenzoesowego (temperatura topnienia 50—51° z mieszaniny eter/pentan) uwodarnia się w 100 ml etanolu z dodatkiem 50 mg tlenku platynowego przy ciśnieniu 4 atmosfer. Po ukończonym pochłanianiu wodoru odsąca się katalizator i odparowuje przesącz do sucha. Oleista pozostałość destyluje się celem oczyszczenia w łaźni powietrznej, przy czym ester metylowy kwasu 3-amino-2-metoksybenzoesowego przechodzi w temperaturze 140° przy ciśnieniu 0,01 mm słupa rtęci.

Do zawiesiny 3,5 g wodorunku litowoglinowego w 200 ml absolutnego eteru wkrapla się w przeciągu 10 minut roztwór 6,0 g estru metylowego kwasu 3-amino-2-metoksybenzoesowego w 100 ml absolutnego eteru. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną przez 2,5 godziny do wrzenia, chłodzi do temperatury 0° i zadaje kroplami 80 ml 20% ługu sodowego. Fazę eterową dekantuje się, a fazę alkaliczną ekstrahuje 3 razy po 100 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem magnezowym i zagęszcza, przy czym krystalizuje alkohol 3-amino-2-metoksybenzylowy. Po przekrystalizowaniu z eteru związek ten topnieje w temperaturze 75—76°.

Przykład V. Kwas N-(6-etylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy

Do roztworu 8,0 g kwasu o-bromobenzoowego w 150 ml 4-metylo-2-pentanolu wprowadza się przy temperaturze łaźni olejowej 70° 5,5 g węgla potasowego w przeciągu 10 minut. Po ukończonym wydzielaniu się gazu zadaje się zawiesinę jednorazowo 6,0 g alkoholu 3-amino-4-etylobenzylowego i 0,6 g brązu miedziowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną przez 2,5 godziny w łaźni olejowej do temperatury 150°. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej, dodaje się 150 ml wody, odsąca od nierozpuszczonych części i oddziela fazę wodną.

Fazę organiczną wytrząsa się jeszcze raz z 50 ml wody, a połączone wodne wyciągi ze 100 ml eteru. Wyciągi wodne zakwasza się 2n kwasem solnym i wytrząsa 3 razy po 100 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do zobojętnienia, suszy nad siarczanem magnezowym, oczyszcza węglem zwierzęcym i zagęszcza. Pozostałość, którą stanowi kwas N-(6-etylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowy przekrystalizowuje się z mieszaniny eter/pentan. Temperatura topnienia 85—90°.

Stosowany jako produkt wyjściowy alkohol 3-amino-4-etylobenzylowy otrzymuje się następująco:

Do zawiesiny 6,0 g wodorunku litowoglinowego w 300 ml absolutnego eteru wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 10,0 g estru metylowego kwasu

3-amino-4-etylobenzoesowego (temperatura topnienia 52—53° z mieszaniny eter/pentan) w 180 ml absolutnego eteru. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną przez 2,5 godziny do wrzenia, chłodzi do temperatury 0° i zadaje kroplami 120 ml 20% ługu sodowego. Fazę eterową oddziela się, a fazę alkaliczną wytrząsa 3 razy po 100 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do zobojętnienia, suszy nad siarczanem magnezowym i zagęszcza, przy czym krystalizuje alkohol 3-amino-4-etylobenzylowy. Po przekrystalizowaniu z eteru związek topnieje w temperaturze 105—107°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N-podstawionych kwasów antranilowych o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z podstawników R^1 i R^2 oznacza atom wodoru, a drugi atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, **znamienny tym**, że kwas o-chlorowobenzoowy o wzorze 2, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, ogrzewa się z alkoholem 3-aminobenzylowym o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora miedziowego i alkalicznego środka kondensującego, mieszaninę reakcyjną zakwasza się i otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza w jego sole z metalami alkalicznymi lub z metalami ziem alkalicznych.

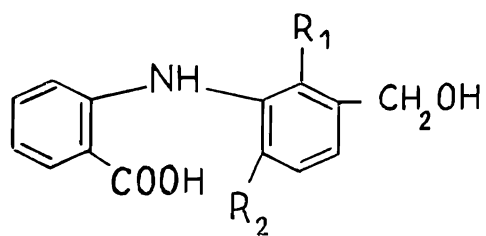
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu N-(3-hydroksymetylofenylo)-antranilowego kwas o-bromobenzoowy poddaje się reakcji z alkoholem 3-aminobenzylowym, korzystnie w obecności brązu miedziowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu N-(2-metylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowego kwas o-bromobenzoowy poddaje się reakcji z alkoholem 3-amino-2-metylobenzylowym, korzystnie w obecności brązu miedziowego.

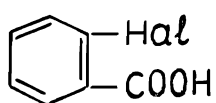
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu N-(6-metoksy-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowego kwas bromobenzoowy poddaje się reakcji z alkoholem 3-amino-4-metoksybenzylowym, korzystnie w obecności brązu miedziowego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu N-(2-metoksy-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowego kwas o-bromobenzoowy poddaje się reakcji z alkoholem 3-amino-2-metoksybenzylowym w obecności brązu miedziowego.

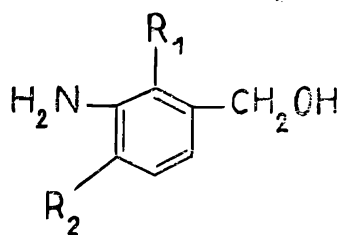
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu N-(6-etylo-3-hydroksymetylofenylo)-antranilowego kwas o-bromobenzoowy poddaje się reakcji z alkoholem 3-amino-4-etylobenzylowym, korzystnie w obecności brązu miedziowego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3