

30 ABR. 1953

287 540 PD 966

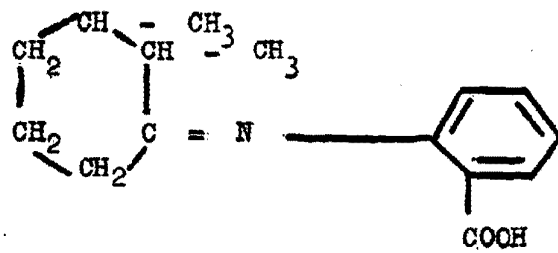


MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campar Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:
"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 sus sales. Más particularmente, se refiere a un procedimiento para la producción de ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico y sus sales por deshidrogenación catalítica de compuestos de N-fenil ciclohexanimina.

De acuerdo con el invento, la N-(o-carboxifenil) 2,3-dimetilciclohexanimina que, en su forma no cíclica, puede representarse por la fórmula,



5

10

15

20

25

30

o una sal de la misma, se calienta con un catalizador de hidrogenación y un aceptor de hidrógeno. Como catalizadores de hidrogenación, son particularmente adecuados para uso en este procedimiento, los catalizadores de hidrogenación de metal noble, tal como óxido de paladio, paladio sobre carbono, óxido de platino, y platino sobre carbono, así como níquel Raney. La cantidad de catalizador de hidrogenación no es crítica y la cantidad empleada es generalmente la misma o algo mayor que la empleada en hidrogenaciones catalíticas. El aceptor de hidrógeno empleado en el procedimiento es una sustancia orgánica que sufre fácilmente hidrogenación por el hidrógeno liberado en el curso de la reacción. Los aceptores de hidrógeno preferidos son compuestos nitro orgánicos, tal como compuestos de benceno que contienen por lo menos un grupo nitro aromático, nitroalcanos, nitro-alcoholes, y compuestos nitro orgánicos análogos que no inactivan al catalizador de hidrogenación. Algunos ejemplos específicos de tales sustancias son: nitrobenceno, o-nitrotolueno, p-nitrotolueno, 3-nitro-1,2-xileno, 4-nitro-1,2-xileno, 2-nitro-1,3-xileno, 4-nitro-1,3-xileno, 2-nitro-1,3,5-trimetilbenceno, nitroetanol y 1-nitropentano. La cantidad relativa de aceptor de hidrógeno empleado no es particularmente crítica, pero debe usarse suficiente cantidad para que reaccione con los dos moles de hidrógeno liberados por cada mol de compuesto

287540



de N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetil ciclohexanimina. Así,
por ejemplo, cuando se use un nitro-compuesto orgánico co
mo aceptor de hidrógeno, deben usarse, por lo menos, dos
tercios de mol por cada mol del compuesto de N-(o-carboxi
5 fenil)-2,3-dimetilciclohexanimina. En la práctica, es pre
ferible emplear un exceso del aceptor de hidrógeno y, si
se desea, puede usarse suficiente cantidad para que fun-
cione como disolvente para la reacción.

La reacción se realiza preferiblemente a una tem-
10 peratura de 100° C. o mayor. En general, las temperaturas
superiores a 175°C. no tienen objeto, y, por tanto, la tem-
peratura usual está comprendida entre los límites de 100
y 175° C. La temperatura preferida para la reacción es de
aproximadamente 110-125°C. El tiempo de reacción puede va-
15 riar también considerablemente. En general, puede usarse
un tiempo de reacción de 10-100 horas, aproximadamente.
No es necesario separar el agua formada durante la reac-
ción de la mezcla de reacción, aunque sí es preferible.
Si se desea, cuando se usa un disolvente inmiscible con
20 agua, puede recogerse el agua formada y la cantidad que
se produce de la misma puede usarse como medio para se-
guir el curso de la reacción y como medida del grado en
que se va completando.

El procedimiento se realiza preferiblemente en un
25 disolvente orgánico. Como se ha mencionado arriba, el
aceptor de hidrógeno, especialmente nitrocompuestos orgá-
nicos, puede usarse en calidad de disolvente. Puede emplear-
se también un hidrocarburo, tal como benceno, xileno, to-
lueno, naftaleno, aceite mineral, y fracciones de petró-
30 leo que hierven a 100° C. o más; un éter de un polialqui-



lenoglicol, tal como éter butílico de dietilenoglicol, éter dimetílico de trietilenoglicol y éter dietílico de dietilenoglicol; amidas, tal como dimetilformamida; éteres, tal como dioxano y éter dibutílico; alcoholes, tal como butanol y alcohol amílico; y glicoles, tal como etilenoglicol. Los disolventes preferidos para el procedimiento cuando se usa la forma de ácido libre de la N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina como material de partida, son los disolventes hidrocarbonados y otros disolventes no polares, mientras que, cuando se usa una sal del compuesto de ciclohexanimina, los disolventes preferidos son los disolventes polares. En este último caso, puede añadirse agua al disolvente orgánico para aumentar la solubilidad de la sal. Cuando se usan disolventes polares, es preferible emplear un catalizador de hidrogenación de metal noble.

La reacción se realiza preferiblemente usando la forma de ácido libre de la N-(o-carboxifenil)-2,3-ciclohexanimina. Cuando se usa el ácido libre como material de partida el ácido N-(2,3-dimetilfenil) antranílico puede convertirse en una sal por tratamiento con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo, bicarbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido cálcico, amoníaco, dietilamina, etc. Cuando se usa una sal de la N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina como material de partida, el ácido N-(2,3-dimetilfenil)-antranílico está presente en la mezcla de reacción en forma de una sal. Puede aislarse en la forma de sal, pero es preferible aislarse como ácido libre después de tratamiento con un ácido.

La N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina

287540



y sus sales utilizadas como materiales de partida no es necesario que estén en forma pura. En muchos casos, es preferible usar una forma bruta del material de partida para ahorrar el trabajo de aislamiento y purificación, ya que el ácido N-(2,3-dimetilfenil)-entranílico puede purificarse fácilmente por solución en álcali y reprecipitación ácida, cristalización, y otras técnicas de purificación corrientes. Una modificación preferida del invento se basa en obtener N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina por reacción de ácido entranílico con 2,3-dimetilciclohexanona en un hidrocarburo inerte, tal como benceno, xileno, o tolueno, y usar luego la solución que contiene la N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina, sin aislamiento ni purificación de la imina, en el proceso de deshidrogenación, añadiendo simplemente el catalizador de hidrogenación y el aceptor de hidrógeno a la solución.

El ácido N-(2,3-dimetilfenil)entranílico y sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad en farmacia para alivio de dolores y para mitigar los síntomas que acompañan a los estados reumáticos, artríticos y otros estados inflamatorios. Estas sustancias son eficaces cuando se administran por vía oral.

El invento se ilustra por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Una solución de 10 gr. de ácido entranílico y 9,3 gr. de 2,3-dimetilciclohexanona en 25 ml. de tolueno se calienta a reflujo durante tres horas y el agua liberada por la reacción se recoge en un colector de agua. Se enfría la solución que contiene la N-(o-carboxifenil)-2,3-



5 dimetilciclohexanimina, y se añaden 100 ml. de xileno, 2
gr. de catalizador de hidrogenación de paladio sobre car-
bono al 10% y 10 ml. de nitrobenzeno. La mezcla de reac-
ción se calienta a reflujo durante 72 horas y el agua des-
prendida se recoge en un colector de agua. La mezcla de
reacción se filtra en caliente para eliminar el cataliza-
dor y, después de enfriar, se extrae el filtrado orgánico
con solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. El extrac-
to acuoso se acidifica con ácido clorhídrico diluido y el
10 ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico que se separa se re-
coge y se recristaliza de etanol: p.f. 229-230°C. (ef.).

Ejemplo 2

15 Se disuelven 10 gr. de N-(o-carboxifenil)-2,3-di-
metilciclohexanimina y 10 ml. de o-nitrotolueno en 100 ml.
de tolueno. Se añaden 2 gr. de catalizador de hidrogena-
ción de platino sobre carbono al 10% sobre la solución y
se calienta la mezcla a reflujo durante 48 horas. El cata-
lizador se separa por filtración y el filtrado se extrae
20 con un exceso de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N.
El extracto acuoso se acidifica con ácido clorhídrico di-
luído y el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico que pre-
cipita se recoge y se recristaliza de etanol; p.f. 229 -
30°C. (ef.).

25

Ejemplo 3

30 Se añaden 10 gr. de la sal sódica de N-(o-carboxi-
fenil)-2,3-dimetilciclohexanimina sobre 125 ml. de dime-
tilformamida y la mezcla se calienta a 75°C. Se añaden 10
ml. de nitrobenzeno y 2 gr. de catalizador de hidrogena-

237540



ción de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas y luego se separa el catalizador por filtración. El filtrado se diluye con 300 ml. de agua, se extrae con varias porciones de éter, y el extracto etéreo se tira. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico insoluble se recoge y se purifica por recristalización de etanol; p.f. 229-30°C. (ef.).

La N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina utilizada como material de partida es una sustancia nueva que puede prepararse calentando ácido antranílico con 2,3-dimetilciclohexanona en un disolvente hidrocarbonado, por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno. Una vez completada la reacción, puede aislarse la N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina por evaporación del disolvente en vacío. Las sales de N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina pueden prepararse disolviendo el ácido libre en un alcohol, por ejemplo, etanol, y añadiendo una cantidad equivalente de un hidróxido o alcóxido metálico y evaporando el disolvente en vacío.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Canada, el 18 de Septiembre de 1.962, bajo el número 858.223, 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 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 porque se calienta N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina o una sal de la misma, con un catalizador de hidrogenación y un aceptor de hidrógeno.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de hidrogenación de metal noble o níquel Raney y el aceptor de hidrógeno es un nitrocompuesto orgánico.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la reacción se realiza a temperaturas de 100°C o más.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte.

5. Procedimiento para la producción de ácido N-(2, 3-dimetilfenil)-antranílico caracterizado porque se calienta N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina a una temperatura comprendida entre 100 y 175°C. con un catalizador de hidrogenación de metal noble y un compuesto benzenico que contiene por lo menos un grupo nitro aromático en un disolvente orgánico inerte, y el ácido N-(2,3-dimetilfenil)antranílico así producido se aísla como ácido libre.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el material de partida N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexanimina se produce por la reacción de ácido antranílico con 2,3-dimetil

287540



ciclohexanona y la N-(o-carboxifenil)-2,3-dimetilciclohexa
nimina se emplea sin aislarla.

7. Procedimiento para la producción de ácido N-(2,
3-dimetilfenil)-antranílico y sus sales.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 30 ABR. 1963

[Handwritten signature]
Alfonso de Castro

287540

G.D.S.
[Handwritten signature]