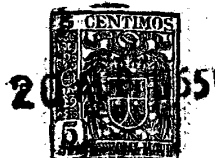


222686

P. 13.452

20 AGO. 1955

222686



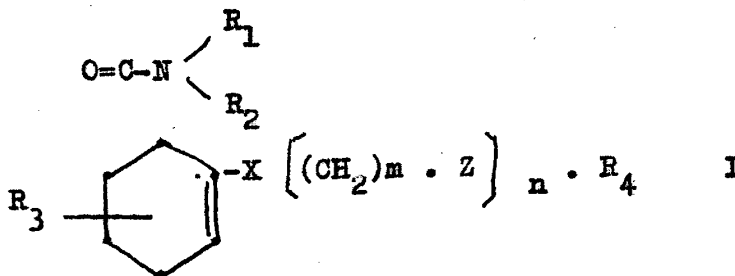
MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAN-
 KTER HAFTUNG, entidad alemana, establecida en Bibe-
 rach, an der Riss, Alemania, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVA-
 DOS DEL ACIDO BENZOICO"

-o-

El presente invento se refiere a un procedi-
 miento para la obtención de derivados del ácido ben-
 zoico de la formula general

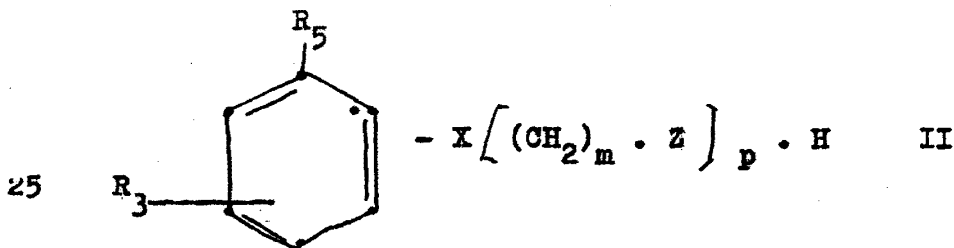




222686

En esta formula significa R_1 hidrogeno, un radical alcoholo con 1-5 atomos de carbono o un radical oxialcoholo con 1 - 4 atomos de carbono, y R_2 , hidrogeno, un radical alcoholo con 1-5 atomos de carbono o un radical aminoalcoholo con 1-4 atomos de carbono, R_1 y R_2 pueden formar tambien, junto con el atomo de nitrogeno, un anillo heterociclico, que a su vez puede contener tambien otro atomo heterogeneo, p.e. el anillo piperidinico o el morfolinico. R_3 representa un atomo de hidrogeno o de halogeno, pudiendo hallarse el halogeno en diferentes posiciones en el anillo benzolico, preferentemente en la posición 5. R_4 significa un radical alcoholo rectilineo o ramificado con 1-4 atomos o de un grupo carboximetilnico. X e Y significan azufre u oxigeno, pudiendo ser iguales o diferentes entre si, m y n significan un numero entero de 1-3, pudiendo ser iguales o distintos entre si.

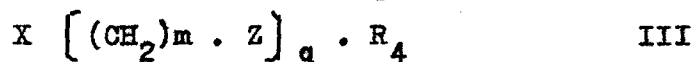
Los compuestos de acuerdo con el invento se obtienen, transformando un compuesto de la formula general





222686

con un compuesto de la formula general



5 En las formulas generales II y III tienen R_3 , R_4 , Z ,
 X y m el significado más arriba indicado, R_5 repre-
senta, o bien el grupo $\text{O}=\text{C}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ (donde R_1 y R_2 tienen
10 el significado arriba indicado) o un sustitutivo trans-
formable en dicho grupo, p.e. un grupo ester - COO -
alcoholo, o el grupo nitrilo - CN . Y representa un ra-
dical reaccionable, tal como halogeno o tosil, p y q
15 significan los numeros 0, 1, 2 o 3; p y q no pueden
tener al mismo tiempo el valor 0; a su vez, la suma
de $p + q$ ha de ser menor o igual a 3.

La esterificación, es decir, la transformación
del compuesto de la formula general II con el compues-
15 to de la formula general III, puede llevarse a cabo
por los metodos en si conocidos. Así, p.e. puede efec-
tuarse esto mediante la transformación de las sales
alcalinas de los compuestos de la formula general II
con los compuestos de la formula general III. La
20 reaccion puede realizarse, tanto en ausencia de di-
solventes, como tambien en suspensión acuosa, o tam-
bien en presencia de disolventes inertes para la
reacción, p.e. alcoholes o toluol. Se opera convenien-
tamente a una temperatura elevada, de p.e. entre 60-
25 150°, ventajosamente a la temperatura de ebullición
de la mezcla de la reacción. Dado el caso, se puede
emplear tambien un acelerador de la reacción, p.e.
ioduro de potasio.



222686

En el caso de que para la transformación se empleen compuestos de la fórmula general II, donde R_5 signifique un sustitutivo transformable en el grupo $-CO.NR_1R_2$, tiene lugar, una vez conseguida la transformación con el compuesto de la fórmula general III, la transformación de este sustitutivo en el grupo $-CO.NR_1R_2$.

Esta transformación puede llevarse a cabo por los métodos en sí conocidos. Si p.e. R_5 signifi-
ca un grupo éster, se puede transformar este directamente por aminólisis en el grupo $-CO.NR_1R_2$. Ahora bien, el grupo éster puede ser también saponificado para formar el grupo ácido, pudiendo entonces los éteres ácidos así formados, ser transformados por
deshidratación de sus sales amínicas, en los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I, o bien se pueden transformar también los éteres ácidos por los métodos en sí conocidos, p.e. con halogenuros tiónílicos, en los éteres de halogenuros ácidos, obteniéndose después a partir de estos, mediante la transformación con aminas, los compuestos de acuerdo con el invento. Si R_5 significa un grupo nitrilo, entonces los éteres nitrílicos obtenidos por la transformación, pueden ser transformados por saponificación en los compuestos de la fórmula general I.



222686

La aminolisis de los éteres estéricos puede llevarse a cabo, tanto en ausencia, como también en presencia de disolventes, p.e. toluol, o bien también en suspensión acuosa. Convenientemente se emplean para ello temperaturas elevadas, preferentemente entre 80 y 150°. Dado el caso, se puede trabajar también en tubo cerrado.

Los éteres estéricos pueden también, según se ha mencionado más arriba, ser saponificados en el grupo éster, transformándose los éteres ácidos así obtenidos, en los compuestos de acuerdo con el invento, mediante deshidratación de sus sales con aminas $NH.R_1R_2$. La deshidratación de las sales aminas se lleva a cabo p.e. mediante calentamiento de una mezcla de éter ácido y de amina $NH.R_1R_2$, debiendo convenientemente uno de ambos componentes hallarse en exceso, o bien por calentamiento de las sales aminas de los éteres ácidos, previamente aisladas. Se emplean para ello temperaturas a partir de aproximadamente 100 - 200°. Dado el caso, se puede trabajar también en presencia de un disolvente, p.e. vinagre glacial.

Los éteres estéricos pueden a su vez ser transformados en los éteres ácidos por saponificación según se ha mencionado ya más arriba, y estos, en los éteres de halógenos ácidos, por los métodos en sí conocidos, p.e. con halógenos tiónílicos. Estos

20 AGO. 1955



222686

5 pueden ser transformados con aminas $\text{HN, R}_1\text{R}_2$ para obtenerse compuestos de la formula general I de acuerdo con el invento. La transformaci3n de los eteres de halogenuros acidos con las aminas, se lleva a cabo convenientemente en disolventes inertes, p.e. eter, cloroformo, benzol, toluol, etc. A este respecto se puede operar, tanto a temperaturas m3s bajas, bajo refrigeraci3n, como tambien a temperaturas m3s elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullici3n del disolvente.

,10

Los eteres nitrilicos pueden ser transformados por saponificaci3n en los compuestos de la formula general I de acuerdo con el invento, en cuyo caso se obtienen compuestos de la formula general I, en los que R_1 y R_2 significan hidrogeno. Ello se consigue p.e. mediante hidrolisis parcial en presencia de fuertes acidos minerales.

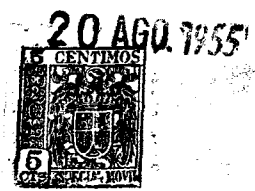
15

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento segun el invento, son sustancias nuevas, que poseen valiosas propiedades terapeuticas.

20

Los compuestos de acuerdo con el invento, superan considerablemente p.e. a la amida salicilica, en cuanto a su acci3n antipiretica, antiflogistica y analgesica.

25 Sorprendentemente se ha descubierto, que en contraposici3n a otros eteres salicilicos hasta ahora conocidos, que fueron descritos p.e. por Bavin y co-



222686

laboradores (I.pharm.exp.therap. 108, 450. (1953) y en la patente norteamericana 2.694.088, estan exentos de efectos sedativos secundarios.

5 Los ejemplos siguientes serviran para ilustrar con más detalle el invento, sin por ello limitarlo.

Ejemplo 1

10 16,5 g de amida salicilica fueron disueltos en 150 ml de alcohol absoluto, al que habian sido agregados 2,8 g de sodio. La solución se calienta al baño maria hasta la ebullición, mezclandose, mientras se agita durante 30 minutos, con 21,7 g de bromuro de 2-butoxi etilo. A continuación se calienta durante 6 horas hasta la ebullición, se extrae el alcohol en el vacio, y se mezcla con agua. La solución acuosa se libera de eter, se seca este, y se vaporiza. El eter 15 2-butoxi etilico de la amida salicilica restante, se recristaliza desde ester acetico y eter petrolico. F.=652, rendimiento % 72% del teorico.

Ejemplo 2

20 13,7 g de amida salicilica, 5,6 g de hidroxido potasico, 25,8 g de ester tosilico del eter etileno glicolmonopropilico y 100 ml de alcohol, calientan durante 6 horas al baño de maria hirviendo. Una vez expulsado el alcohol, se recibe el residuo en 25 eter, y se lava repétidas veces con agua. El eter 2-propoxi etilico de la amida salicilica restante despues de la expulsión del eter, se recristaliza desde

222686

20



alcohol rebajado. F. = 62°, rendimiento, 85% del teórico.

Ejemplo 3

5 76 g de salicilato metílico se disuelven en alcohol absoluto que contenga 11,5 g de sodio, mezclándose a temperatura de ebullición durante 1 hora con 76,5 g de bromuro de 2-etoxietilo. Después de 14 horas de ebullición bajo reflujo, se sigue tratando según se ha indicado en el Ejemplo 1. Se obtienen 80 g
10 de eter 2-etoxietílico del ester metílico del ácido salicílico, de punto de ebullición 0,3 = 124 - 126°.

50 g de este ester se calientan durante 4 horas al baño de aceite a 120° mientras se agita y se hace pasar una corriente de amoníaco. El eter 2-etoxi-
15 etílico de la amida salicílica producido, se solidifica al enfriar. Recristalización desde isopropanol diluido. F. = 78°, rendimiento, 95% del teórico.

Ejemplo 4

20 A partir de cantidades molares de salicilato metílico, sodio y bromuro 2- (2-etoxi)-etoxi -etilico, se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, el eter 2- (2'-etoxi)-etoxi -etilico del ester metílico del ácido salicílico de punto de ebullición 0,06 = 146°, con un rendimiento
25 de 60% del teórico.

Si 50 g de este compuesto, disueltos en 100 ml de toluol, se calientan durante 8 horas hasta la



222686

ebullición, mientras se hace pasar una corriente de amoniaco, se obtiene, una vez extraído el toluol, y recristalización del residuo desde acetona, 40 g de eter 2- (2'-etoxi)-etoxi -etilico de la amida salicilica, de F. = 57%

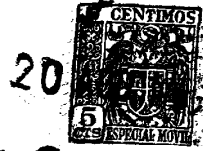
Ejemplo 5

A partir de cantidades molares de salicilato metilico, sodio y bromuro 2- (2'-butoxi) -etilico, se obtiene de acuerdo con el procedimiento indicado en el ejemplo 3, el éter 2- (2'-butoxi)-etoxi -etilico del ester metilico del ácido salicílico, del punto de ebullición 0'09=140°, con un rendimiento de 70% del teórico.

Si 50 grs. de este compuesto se calientan a 120° con 100 ml. de amoniaco al 33% durante 6 horas en un autoclave con agitador, se obtienen después de neutralizar, recibir en éter, secar y expulsar el éter, 39 grs. de éter 2- (2'-butoxi)-etoxi -etilico de la amida salicilica. La substancia se recristaliza desde acetona, F.=62°.

Ejemplo 6.

22'4 g del éter 2-etoxietílico del ester metilico del ácido salicílico citado en el ejemplo 3, se calientan con 100 ml. de sosa cáustica al 20% durante 6 horas al baño de maria hasta la ebullición. Después del tratamiento usual, se obtienen 15 g. de éter etoxietílico del ácido salicílico, en forma de



222686

aceite viscoso. Este, sin previa purificación se transforma mediante cloruro de tionilo en benzol, y calentando al baño de maría, en el cloruro ácido, que una vez diluido en 50 ml de benzol hirviente, se mezcla con el equivalente doble de amina dietilica y se hierve durante dos horas a reflujo. Se obtienen así 10 g de éter 2-etoxietilico de la dietilamida del ácido salicílico, de punto de ebullición $0,06 = 136^{\circ}$.

Ejemplo 7

11,7 g de amida del ácido tiosalicílico, 1,76 g de sodio y 13 g de bromuro 2-propoxietílico se transforman por el método indicado en el Ejemplo 1. Se obtienen 13,5 g de éter propoxietílico de la amida del ácido tiosalicílico de F. = 82° (a partir de ácido acético, glacial).

Ejemplo 8

22,4 g del éter 2-etoxietílico del ester metílico del ácido salicílico citado en el Ejemplo 3, se calientan lentamente a 160° con 6,1 g de amino-etanol en una instalación destiladora sobre baño de aceite, en el curso de cinco horas. El residuo se sigue calentando bajo 1 mm Hg durante 1 hora a 190° (baño de aceite), produciéndose la cristalización. Después de recrystalizar desde metiletil-cetona, se obtienen 16 g de éter 2-atoxietílico de la amida etilica del ácido salicílico. F. = 60° .



222686

Ejemplo 9

21,6 g de amida 5-bromo-salicílica, 2,3 g de sodio, disueltos en 250 ml de alcohol absoluto, y 16,7 g de bromuro 2-propoxietílico, se calientan durante 15 horas en el refrigerador de reflujo, se purifican al vacío del disolvente, y se levigan en una solución de carbonato sódico. El producto de la reacción se extrae de la suspensión con ayuda de éter. Después de lavar, secar y concentrar la solución etérica, se obtienen 23 g de éter propoxietílico de la amida 5-bromosalicílica, de F.=85° (a partir de acetona éter petrólico).

Ejemplo 10

21 g del éter 2-etoxietílico del ácido salicílico citado en el Ejemplo 6, se calientan con 15 g de dietil-amina durante 10 horas a 110°. El producto de la reacción se libera en el vacío de la dietil-amina sobrante. Después de tratarse de la manera usual, se obtienen 24 g del éter 2-etoxietílico de la amida dietílica del ácido salicílico descrito en el Ejemplo 6.

Ejemplo 11

36 g de oxibenzonitrilo, 46 g de bromuro 2-etoxietílico, 17 g de hidróxido potásico y dos g de potasa iodada, se calientan durante 6 horas en acetona hasta la ebullición, Después de enfriar, se extrae el bromuro potásico sedimentado mediante



222686

filtración, se purifica de acetona, se recibe en
éter y se remueve con sosa cáustica 2n. La solución
etérica se libera entonces en el vacío del disolven-
te. El éter 2-etoxietílico del o-oxi-benzonitrilo
5 así obtenido, se disuelve, sin previa purificación
en 250 ml de ácido sulfúrico al 80%, dejándose repo-
sar durante 12 horas a temperatura ambiente. La mez-
cla de la reacción se vierte a continuación en hielo
y se neutraliza con carbonato sódico. La solución se
10 remueve con éter. Al evaporar el éter seco, se obtie-
nen 32 g del éter 2-etoxietílico de la amida salioí-
lica citada en el Ejemplo 3.

Ejemplo 12

El compuesto descrito en el Ejemplo 1 se ob-
15 tiene con un rendimiento de 80%, calentando hasta la
ebullición durante 6 horas una solución de cantidades
equimolares de amida salioílica, hidróxido potásico
y bromuro 2-butoxi-etílico con 2 g de potasa iodada
en acetona.

20 Ejemplo 13

A una mezcla de 95 g de p-tolnolsulfocloruro
y 52 g de éter etilenglicolmonopropílico, se incorpo-
ran 80 ml de sosa cáustica al 25 %, mientras se refri-
gera y se agita. A continuación se sigue agitando la
25 mezcla de la reacción hasta su completa neutralización.
Al éster tésílico del éter etilenglicolmonopropílico
se agregan a temperatura ambiente, 69 g de amida sa-



222686

licilica y 80 ml de sosa caustica al 25%, después de lo cual se calienta durante 2 horas al baño maria hirviente. Después de enfriar se extrae el producto de la reacción de la mezcla, con ayuda de
5 cloroformo. La solución en cloroformo se lava hasta su neutralización, se seca y se concentra en el vacío. El residuo cristalino se lava con eter/eter petrolico (1 : 1), y se recristaliza desde alcohol diluido. Se obtiene el eter 2-propoxietilico de
10 la amida salicilica descrito en el Ejemplo 2, de F. = 62°.

Ejemplo 14

Benzamida o-(2-metiltio-etoxi)

A) 1,15 g de Na se disuelven en 40 ml de
15 alcohol absoluto. A la solución se incorporan, por lo pronto, 6,85 g de amida salicilica, y después, agitando durante 10 minutos, 6,1 g de cloroetilmetiltioeter. La mezcla de la reacción se calienta durante 2 horas hasta el reflujo, después de lo cual
20 se vierte en 200 ml de H₂O. Al enfriar y diluir, se obtiene un sedimento, que se absorbe y recristaliza desde agua. Se obtienen 7,5 g de benzamida o-(metiltio-etoxi), de F. = 113°.

b) 2,3 g de Na se disuelven en 100 ml de
25 alcohol absoluto. A esta solución se incorporan 15,2 g de ester metilico del acido salicilico, y a continuación, mientras se agita, 12,2 g de cloro-



222086

etil-metiltioeter en el curso de 15 minutos. La mezcla de la reacción se calienta durante 3 horas hasta la ebullición, se enfría, y después de absorber el NaCl precipitado, se vierte en 500 ml de agua. Con
5 ello se desprende un aceite, que se recibe en eter, se lava con NaOH 2n y agua, se seca sobre sulfato sodico, y finalmente se libera en el vacio del disolvente. El rendimiento bruto de ester metilico de acido
o-(2-metiltioetoxi)-benzoico así obtenido, asciende
10 a 17,4 g. 11,3 g de este compuesto se calientan durante 2 horas a 100° junto con 50 ml de amoniaco concentrado, utilizandose para ello un tubo-bomba. Al verter el contenido enfriado de la bomba en agua, se obtiene la benzamida o-(2-metiltio-etoxi), que recristalizada desde agua, tiene un F. = 113°.

Ejemplo 15

o-etiltioetoxi-benzamida

Este compuesto se obtiene por el procedimiento indicado en el Ejemplo 14, partiendo de Na de amida salicilica y de clorometil-etiltioeter. Después
20 de recristalizar desde agua, tiene un F. = 102°.

Ejemplo 16

o-(2-carboximetiltio-etoxi)-benzamida

18,4 g de ácido tioglicolico se incorporan a
25 gotas a una solución de 16 g de NaOH en 30 ml de H₂O, enfriada en hielo. A esta solución se agrega una solución fria de 40 g de o-(2-cloro-etoxi)-benzamida



222686

en 300 ml de etanol absoluto. La mezcla de la reacción se calienta entonces durante 2 horas bajo reflujo, turbinando vigorosamente. Una vez dejada enfriar, se absorbe del NaCl sedimentado, y el filtrado se
5 vierte en 700 ml de agua. La solución se enfria a 0° y se pone a un pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado. El sedimento precipitado es absorbido, se lava neutralmente con agua, se recoge en una solución de bicarbonato sodico, se filtra y vuelve a
10 ajustarse a un pH=1 con ácido clorhídrico. El ácido que con ello se desprende, libre de impurezas, es absorbido, se lava neutralmente con agua y se recristaliza desde metanol. Se obtienen 22 g de o-(2-carboximetiltio-etoxi)-benzamida de F = 127°.

15 Ejemplo 17

Por el procedimiento indicado en el Ejemplo 16, se obtiene utilizando 5-bromo-2-(2'-cloro)-etoxi-benzamida como componente de la reacción, el eter
20 2-carboximetiltioetilico de la amida 5-bromosalicilica de F. = 143°.

Ejemplo 18

N-metilamida del ácido o-(2-carboximetiltio-etoxi)-benzoico

25 24,2 g de B-cloroetil-tosilato, 18 g de monometilamida del ácido salicilico y 4,4 g de NaOH en 25 ml de agua, se calientan durante 6 horas al baño de maria hirviente, mientras se agita. De la

20



886

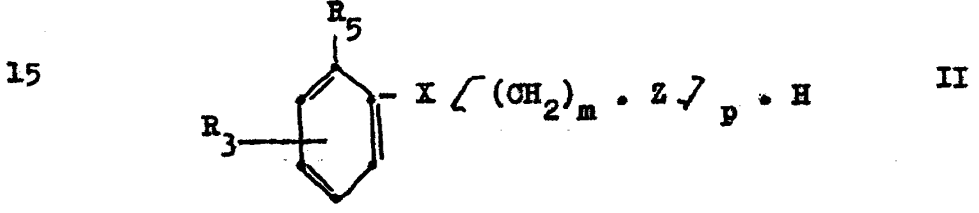
- solución clara precipitan al enfriar cristales amarillos. Estos se absorben, se reciben en cloroformo, se lavan con NaOH y agua, se secan sobre sulfato sodico y se liberan en el vacio del disolvente.
- 5 Después de recrystalizar desde etanol al 60%, se obtienen 18 g de eter B-cloroetilico de la monometilamida del acido salicilico, en forma de polvo ligeramente amarillo de F. = 92 - 93°, 10,7, g de este compuesto se disuelven en 60 ml de etanol caliente, y
- 10 después de removerse con una mezcla de 4,6 g de acido tioglicolico, 4 g de NaOH y 12 ml de agua, se calientan durante 2 1/2 horas bajo reflujo. Después de dejarse enfriar, se extrae por filtración, el NaCl precipitado, y se diluye con agua a 500 ml.
- 15 Después de volver a absorber, se acidifica con HCl 2n, se absorbe y se lava el sedimento neutralmente con agua. El producto brupomse disuelve con NaHCO₃, se filtra, y se precipita del filtrado con HCl 2n. Después de la recrystalización desde etanol, se obtienen 7 g de N-metilamida del acido o-(2-carboximetiltio-etoxi)-benzoico, de F. = 136°.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania, el 29 de Junio de 1954, con el No. T 9675 IVd/12, o, se acoge a los beneficios del articulo 51 del vigente Estatuto Ley, sobre Propiedad Industrial.

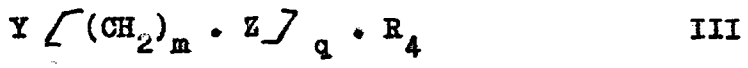


222686

pudiendo R_1 y R_2 tambien forman conjuntamente con el
 atomo de hidrogeno un anillo heterociclico, que puee
 de contener a su vez otro atomo heterogeneo, p.e.
 piperidino o morfolino, donde R_3 significa hidrogeno
 5 e un atomo de halogeno, que puede hallarse en diver-
 sas posiciones del anillo benzoico, preferentemente
 en posición 5, R_4 , un radical alcohilo rectilineo o
 ramificado con 1 - 4 atomos de carbono o un grupo
 carboximetilico, y X y Z, oxigeno o azufre, pudiendo
 10 X y Z ser iguales o distintos entre si, y donde \underline{m} y
 \underline{n} representan un numero entero de 1-3, pudiendo \underline{m} y
 \underline{n} ser iguales o diferentes entre si, caracterizado por
 transformarse un compuesto de la formula general



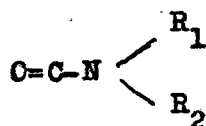
donde R_3 , X, Z y m tienen el significado más arriba
 20 indicado, y R_5 representa el grupo $O=C=N$ $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$, donde
 R_1 y R_2 poseen el significado de más arriba, o de
 un sustitutivo transformable en dicho grupo, p.e.
 un grupo ester -COO-alcohilo o un grupo nitrilo-CN,
 y p, el numero 0, 12 o 3, con un compuesto de la for-
 25 mula general





222686

5 donde R_4 , Z y m poseen el significado arriba indicado, significando Y un radical reaccionable, p.e. halogeno o tosil, y p el numero 0,1,2, o 3, no pudiendo p y q tener simultaneamente el valor 0 y siendo la suma $p + q$ menor o igual a 3, y porque dado el caso, se transforma el radical R_5 en el grupo



10 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación de los compuestos de la formula general II con los compuestos de la formula general III, se lleva a cabo por los metodos en si conocidos, p.e. mediante transformación de las sales alcalinas de los compuestos de la formula general II con los compuestos de la formula general III.

20 3.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la transformación se realiza en ausencia de disolventes.

4.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 2, caracterizado porque la transformación se lleva a cabo en una suspensión acuosa.

25 5.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 2, caracterizado porque la transformación se lleva a cabo en presencia de disolventes inertes para la reacción, p.e. alcohol o toluol.



222686

5 6.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 2, caracterizado porque la transformación se efectúa a temperatura elevada, p.e. entre 60 y 150°, convenientemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

10 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque al emplearse compuestos de la fórmula general II, donde R_5 signifique un grupo éster, se someten los éteres estéricos a la aminólisis.

8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la aminólisis se realiza en ausencia o en presencia de disolventes p.e. toluol, o en suspensión acuosa.

15 9.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7 - 8, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, preferentemente entre 80 y 150°.

20 10.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7-9, caracterizado porque, dado el caso, se opera en tubo cerrado.

25 11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque al emplearse compuestos de la fórmula general II, donde R_5 significa un grupo éster, los éteres estéricos obtenidos se saponifican por métodos en sí conocidos para formar ácidos estercarboxílicos, éster se transforman con



222686

aminas $\text{HN.R}_1\text{R}_2$ en sus sales y se deshidrata.

12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la deshidratación se lleva a cabo mediante calentamiento de una
5 mezcla de ácido etercarboxílico con una amina $\text{HN.R}_1\text{R}_2$ estando convenientemente una de ambas componentes presente en exceso.

13.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la deshidratación se lleva a cabo mediante calentamiento de la sal
10 amina, aislada del ácido etercarboxílico.

14.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11 - 13, caracterizado porque la deshidratación se lleva a cabo a temperaturas de 100-200°,
15 dado el caso en presencia de un disolvente, p.e. ácido acético glacial.

15.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque al emplearse compuestos de la fórmula general II, donde R_5 significa
20 un grupo éster, los éteres estéricos se saponifican por métodos en sí conocidos, para formar los ácidos etercarboxílicos, estos se transforman en los éteres de halogenuros ácidos por los métodos en sí conocidos p.e. con halogenuros tionílicos, y estos se transforman con aminas $\text{HN.R}_1\text{R}_2$.
25

16.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque la transformación

20 AGO



222686

de los éteres de halogenuros ácidos con las amidas, se realiza en disolventes inertes, p.e. éter, cloroforno, benzol, toluol, etc.

5 17.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 15-16, caracterizado porque la transformación de los éteres de halogenuros ácidos con las aminas, se realiza a temperaturas mas bajas bajo refrigeración, o a temperatura mas elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente
10 empleado.

18.-Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque al emplearse compuestos de la fórmula general II, donde R_5 significa un grupo nitrilo, los éteres nitrilicos obtenidos, se
15 transforman por saponificación en los compuestos de la fórmula general I, donde R_1 y R_2 significan hidrogeno.

19.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque los éteres nitrilicos se hidrolizan parcialmente en presencia de
20 fuertes ácidos minerales.

20- Un procedimiento para la obtención de derivados del ácido benzoico.

Tal y como se ha descrito en la memoria que
25 antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 AGO 1955

-22-

E. R. L.