



229721

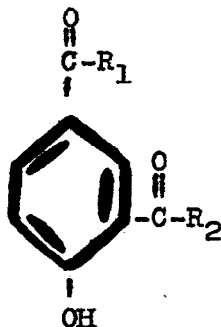
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-ISOFÍTALICO", a favor del Prof. Dr. HANS ERLIENMEYER, Químico, de nacionalidad suiza, domiciliado en BASILEA, (Suiza), Augustinergasse, nº 17.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos de fórmula general



229721



en la cual uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  representa un grupo hidroxilo, y el otro un grupo amino no sustituido o sustituido, así como de sales de estos compuestos.

5. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según un procedimiento que se caracteriza porque se disocia uno de los grupos éster de un diéster del ácido 4-hidroxi-isoftálico, haciendo reaccionar el monoéster obtenido con amoníaco o con una amina.

10. Como diéster se puede utilizar un dialkiléster inferior, por ejemplo el dimetil- o dietiléster, o un diaralkiléster, por ejemplo el benciléster, del ácido 4-hidroxi-isoftálico.

15. La disociación de uno de los grupos éster del diéster del ácido 4-hidroxi-isoftálico puede llevarse a cabo por saponificación, o mediante una reacción de reesterificación.

20. La saponificación se puede llevar a cabo según métodos usuales, si bien, preferentemente, se puede efectuar mediante una solución acuosa o alcohólica de hidróxido alcalino, o mediante  $PbO$  en presencia de agua, en caso deseado bajo presión y/o a temperatura aumentada.

25. La reesterificación del diéster del ácido 4-hidroxi-isoftálico puede llevarse a cabo, por ejemplo, transponiendo entre sí cantidades equimoleculares del diéster y del ácido dicarboxílico correspondiente, por ejemplo 1 mol de dimetiléster 4-hidroxi-isoftálico y 1 mol de ácido 4-hidroxi-isoftálico, en presencia de un intercambiador de iones, como por ejemplo wofatita y, preferentemente, en presencia de un disolvente en que ambos componentes reaccionales son solubles, por ejemplo dioxano.

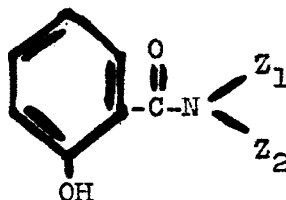
30. La amidación del monoéster obtenido con amoníaco o



con una amina, puede tener lugar a la presión atmosférica y a temperatura ambiente. No obstante, puede ser conveniente, según la amina empleada, llevar a cabo la amidación a temperatura aumentada y/o bajo presión aumentada. Preferentemente se utiliza un abundante exceso de amoníaco o de amina, por ejemplo 10 hasta 20 veces la cantidad de amoníaco referida a la cantidad del monoéster. La amidación se efectúa, convenientemente, en solución acuosa o alcohólica, preferentemente metilalcohólica.

5. El procedimiento antes descrito, resulta particularmente apropiado para la preparación de l-monoamidas del ácido 4-hidroxi-isoftálico. Las monoamidas obtenidas, que pueden estar substituídas en el átomo de nitrógeno, pueden transformarse en sales según métodos usuales, por ejemplo en sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Los monoésteres de ácido 4-hidroxi-isoftálico obtenidos con este procedimiento como productos intermedios, son, lo mismo que las monoamidas, compuestos nuevos.

10. Aquellos compuestos de fórmula I en los que  $R_1$  es un grupo hidroxilo, y  $R_2$  un grupo amino no substituído o substituído, y sus sales, también pueden ser preparados según un procedimiento que se caracteriza porque se introduce un grupo carboxilo en un compuesto de fórmula general



II

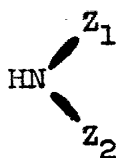
20. en la que  $Z_1$  y  $Z_2$  representan hidrógeno, radicales alquilo o alquénilo, arilo o aralkilo inferiores, en la posición para con respecto al grupo hidroxilo y, porque se transforma, eventualmente, el producto obtenido, en una sal, por ejemplo en una sal de metal alcalino.

25.

229721



- Otro procedimiento según la invención para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo y R<sub>2</sub> un grupo amino no sustituido o sustituido, consiste en hacer reaccionar ácido 4-hidroxi-isoftálico con
5. una sal de metal pesado, preferentemente, un ácido débil, en la proporción de 1 mol de ácido 4-hidroxi-isoftálico a  $\frac{1}{n}$  mol de sal de metal pesado, a cuyo efecto n denota la valencia del metal, haciendo reaccionar con la 3-monosal de metal pesado del ácido 4-hidroxi-isoftálico un alquilhalogenuro, transponiendo el 3-monoalkiléster obtenido del ácido 4-hidroxi-isoftálico con un compuesto de fórmula general
- 10.



III

- en la cual Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> presentan la significación antes definida y, transformando eventualmente el producto obtenido en una sal.
15. Las monoamidas obtenidas según este procedimiento, del ácido 4-hidroxi-isoftálico, pueden ser transformadas de manera conocida en sales, por ejemplo en sales de metales alcalinos.
- Las sales de metales alcalinos pueden ser obtenidas, vg. disolviendo las monoamidas en soluciones acuosas de hidróxido alcalino, y aislando las sales formadas por evaporación de las soluciones acuosas, eventualmente, bajo presión disminuída. También se puede hacer reaccionar las monoamidas en solución alcohólica con hidróxidos alcalinos. Las sales que se originan, en la mayoría de los casos se precipitan de la solución alcohólica en forma cristalina.
- 20.
25. Los radicales designados en la fórmula II con Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> pueden representar, por ejemplo, radicales alkilo inferiores,

229721



como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario, etc., radicales alquenilo inferiores, como alilo, propenilo, etc., radicales arilo no substituídos o substituídos, como fenilo, p-cloro-fenilo, etc., o radicales aralkilo, como bencilo, etc.

5.

Como materiales de partida de fórmula II pueden utilizarse, por ejemplo, 2-hidroxi-N-monometil-benzamida, 2-hidroxi-N,N-di-metil-benzamida, 2-hidroxi-N-monoetil-benzamida, 2-hidroxi-N-bencil-benzamida, 2-hidroxi-N-alil-benzamida, 2-hidroxi-N-p-fenil-benzamida, etc.

10.

Como compuestos de fórmula III se puede utilizar, por ejemplo, amoniaco, monometilamina, dietilamina, alilamina, bencilamina, etc.

15.

La 3-monoamida de ácido 4-hidroxi-isoftálico puede obtenerse, por ejemplo, sometiendo 2-hidroxi-benzamida (salicilamida) a una reacción Kolbe, por ejemplo calentando una mezcla de salicilamida sólida y de carbonato potásico sólido, o la sal potásica de la salicilamida, durante varias horas bajo presión, por ejemplo a 20 atmósferas efectivas, en una atmósfera de dióxido de carbono a unos 200°C. Durante esta reacción se origina ácido 3-ciano-4-hidroxi-benzoico que puede ser hidrolizado, por ejemplo mediante ácido sulfúrico concentrado, a baja temperatura para formar en la 3-monoamida.

20.

25.

La 3-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico, también puede ser preparada en una sola fase operatoria, llevando a cabo la reacción Kolbe bajo otras condiciones. La salicilamida es disuelta en una solución alcohólica, por ejemplo metilalcohólica, de una cantidad de hidróxido potásico equivalente estequiométricamente a la cantidad de salicilamida, después de lo cual se adiciona a la solución kieselgur y arena de mar, evaporando luego la mezcla a sequedad. Entonces se hace circu-

30.

229721



lar sobre la masa sólida seca, a temperatura aumentada, por ejemplo a 200 - 210°, durante varias horas una corriente de dióxido de carbono. De la masa reaccional obtenida, mediante conveniente separación y purificación, puede ser obtenida directamente la 3-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico.

5.

Otro camino más para la preparación de la 3-monoamida de ácido 4-hidroxi-isoftálico, consiste en el hecho de que se parte de ácido 4-hidroxi-isoftálico, haciendo reaccionar este compuesto por transposición con una sal de metal pesado, preferentemente un ácido débil, por ejemplo una sal de plata, de plomo o de cobre, preferentemente con acetato de plata, para obtener una 3-monosal de metal pesado del ácido 4-hidroxi-isoftálico. Esta transposición se lleva a cabo, convenientemente, en medio acuoso a temperatura aumentada. La monosal de metal

10.

pesado del ácido 4-hidroxi-isoftálico obtenida, entonces es llevada a reacción con un alquilhalogenuro, como por ejemplo yoduro de metilo, bromuro de etilo, etc., para obtener un 3-monoalquiléster del ácido 4-hidroxi-isoftálico, por ejemplo

15.

el 3-monometil-, o -etiléster, que seguidamente es sometido a la amidación. La amidación se puede efectuar a presión ordinaria y temperatura ambiente, o a temperatura aumentada y/o con presión aumentada, mediante amoníaco o con una amina. Se utiliza, preferentemente, un exceso abundante, por ejemplo un exceso de 20 a 50 veces de amoníaco o amina. La amidación es llevada a cabo, convenientemente en solución acuosa o alcohólica.

20.

25.

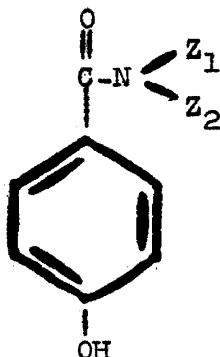
Aquellos compuestos de fórmula I en los que  $R_1$  es un grupo amino no sustituido o sustituido, y  $R_2$  un grupo hidroxilo o sea las 1-monoamidas del ácido 4-hidroxi-isoftálico, y sus sales, pueden ser preparados aún según otro procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto

30.



de fórmula general

229721



IV

5. en la que significan  $Z_1$  y  $Z_2$  hidrógeno, radicales alquilo o alqueno, inferiores, radicales arilo o aralkilo, en presencia de un compuesto de metal alcalino básico, o una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula IV, a temperatura aumentada y bajo presión aumentada, con dióxido de carbono.

10. En la fórmula anterior IV,  $Z_1$  y  $Z_2$  pueden ser radicales alquilo inferiores, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etc., radicales alqueno inferiores, como por ejemplo alilo, propenilo, etc., radicales arilo con o sin sustituyentes nucleares, como por ejemplo fenilo, to-lilo, p-clorofenilo, etc., o radicales aralkilo, como por ejemplo bencilo, feniletilo, etc.

15. Los materiales de partida que se necesita para llevar a cabo este procedimiento pueden ser obtenidos por ejemplo por transposición de un éster p-hidroxibenzoico, preferentemente, del éster metílico, con amoníaco o con una amina primaria o secundaria correspondiente, como vg. mono- o dimetilamina, mono- o dietilamina, etc.

20. Según una variante del procedimiento la amida de partida de fórmula IV es calentada en presencia de un compuesto de metal alcalino básico y en presencia de un medio de desa-



229721

gregación inerte bajo presión, por ejemplo en un autoclave, en una atmósfera de dióxido de carbono. Como compuesto de metal alcalino básico se puede utilizar por ejemplo un carbonato o bicarbonato alcalino, como carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, o bicarbonato potásico.

5.

Por un agente de desagregación inerte ha de entenderse un material que aumenta la superficie de la mezcla reaccional, y que de esta manera facilita la puesta en contacto de la mezcla reaccional con el dióxido de carbono, sin participar el mismo de la reacción. Como medios de desagregación se puede utilizar por ejemplo anillos Raschig, astillas de vidrio, tios de arcilla, etc.

10.

Con empleo de p-hidroxibenzamida como material de partida, es conveniente calentar una mezcla sólida de este compuesto, con carbonato potásico o carbonato sódico y anillos Raschig durante unas 2 1/2 horas a aproximadamente 190°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> bajo presión de más o menos 50 atmósferas efectivas en el autoclave. La elaboración final del producto reaccional puede tener lugar por extracción de este último mediante una mezcla de agua y éter, y acidificación de la porción acuosa mediante ácido clorhídrico. Entonces se obtiene una precipitación de l-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico bruta que puede ser recristalizada por ejemplo de agua.

15.

20.

En vez de hacer reaccionar los compuestos de fórmula IV en presencia de un compuesto de metal alcalino básico con el dióxido de carbono, también se puede transponer las sales de metal alcalino de los compuestos de fórmula IV con CO<sub>2</sub>. Estas sales de metal alcalino pueden ser obtenidas por ejemplo disolviendo un compuesto de fórmula IV en una solución de hidróxido alcalino alcohólica, por ejemplo en solución etanólica

25.

30.

229721



de hidróxido potásico o sódico evaporando luego a sequedad la solución obtenida. El residuo sólido entonces puede ser transpuesto después de la adición de un agente de desagregación inerte, por ejemplo de anillos Raschig, a temperatura aumentada y bajo presión, con CO<sub>2</sub>.

5.

Las l-monoamidas del ácido 4-hidroxi-isoftálico, obtenibles según la presente invención, en su mayor parte son difícilmente solubles en agua y en los disolventes orgánicos usuales. No obstante pueden ser convertidas por transformación en sales metálicas, particularmente sales de metal alcalino, en una forma hidrosoluble. También pueden ser transformadas de modo conocido en sales de metal alcalinotérreo y de aluminio. Las sales de metal alcalino pueden obtenerse disolviendo las l-monoamidas en solución de bicarbonato sódico o potásico acuosa, evaporando la solución acuosa, preferentemente bajo presión disminuída.

10.

15.

Los productos obtenibles según la presente invención, son compuestos nuevos con interesantes propiedades farmacológicas. Particularmente las nuevas monoamidas que preferentemente en forma de sus sales sódicas están destinadas para su empleo para finalidades terapéuticas, presentan un efecto analgésico, marcadamente a modo de amida de ácido salicílico, siendo además bien tolerables para el organismo humano y presentan una toxicidad extraordinariamente reducida. También ofrecen la ventaja de que provocan efectos secundarios menos desagradables que las usuales preparaciones de ácido salicílico. Entre las monoamidas del ácido 4-hidroxi-isoftálico, las monoamidas no substituídas en el nitrógeno, es decir, la l-monoamida de ácido 4-hidroxi-isoftálico y la 3-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico, presentan propiedades particularmente interesan-

20.

25.

30.

229721

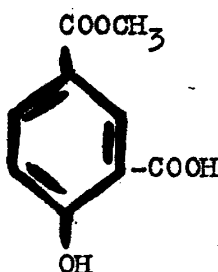


tes en el aspecto farmacológico. Para finalidades terapéuticas, estos dos compuestos son utilizados, convenientemente en forma de sales solubles, por ejemplo de las sales sódicas.

La presente invención, ahora es dilucidada a base de los siguientes ejemplos, si bien no ha de quedar limitada a las variantes de realización en ellos descritas.

E J E M P L O 1.

Se hierve 2 partes de dimetiléster del ácido 4-hidroxi-  
-isoftálico en 22.2 partes de una solución metilalcohólica de  
KOH 0.421N, bajo adición de un poco de agua, durante 50 horas  
al reflujo. La solución reaccional es evaporada a sequedad al  
vacío, a 20°C, el residuo es recogido en 25 partes de agua y  
acidificado con HCl al 5%. La precipitación obtenida es separa-  
da por filtración y tratada con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%. Se  
filtra de lo no disuelto y el filtrado es acidificado con so-  
lución de ácido clorhídrico al 5%. El precipitado es filtrado  
por aspiración, secado y recogido en benceno caliente, a cuyo  
efecto el ácido 4-hidroxi-isoftálico insoluble no transpuesto,  
es eliminado por filtración, evaporando luego el filtra<sub>d</sub>o. De  
este modo se obtiene 1 parte de 1-monometiléster de ácido 4-hi-  
droxi-isoftálico, al cual corresponde la fórmula estructural  
siguiente:



Este compuesto, en estado purificado, presenta un punto de fusión de 190-192°C.



229721

E J E M P L O 2.

5. Se calienta en un tubo, bajo sacudidas 2 partes de dimetiléster de ácido 4-hidroxi-isoftálico, 2.12 partes de PbO, y 5 partes de agua, durante 2 1/2 horas a 120 - 135°C. Al efecto se forman tres capas sólidas. Las dos capas inferiores, que consisten en PbO amarillo rojizo y una masa dura gris, son desmenuzadas y suspendidas en una mezcla de metanol-agua (proporción de mezcla 2:1). En la suspensión se introduce H<sub>2</sub>S durante media hora, después de lo cual la mezcla es filtrada. El filtrado es evaporado a sequedad al vacío, a 80°C y el residuo es tratado con solución NaHCO<sub>3</sub> al 5%. Se elimina por filtración éster dimetílico no disuelto (0.59 parte) y el filtrado es acidificado con HCl 2-n. De esta manera se obtiene 0.5 parte de 1-monometiléster de ácido 4-hidroxi-isoftálico, el cual funde después de purificación a 189 - 190°C.

10.

15.

E J E M P L O 3.

20. 0.1 parte de 1-monometiléster de ácido 4-hidroxi-isoftálico, obtenido según el ejemplo 1 o 2, es sacudida con 6 partes de NH<sub>3</sub> acuoso al 25% durante 3 días. La solución es acidificada al congo con HCl fuerte (1:1), precipitándose un precipitado gelatinoso incoloro. Para la purificación, el precipitado así obtenido es disuelto en NaHCO<sub>3</sub> y otra vez precipitado con HCl fuerte. De este modo se obtiene la 1-monoamida de ácido 4-hidroxi-isoftálico que funde, después de sublimación, a 292 - 296°C.

25.

30. Desde luego se puede utilizar, en lugar del dimetiléster 4-hidroxi-isoftálico empleado en los ejemplos 1 y 2, asimismo cualquier otro diéster del ácido 4-hidroxi-ftálico, llegando así a los monoésteres, o bien a las monoamidas respectivas.



229721

EJEMPLO 4.

3-monometiléster del ácido 4-hidroxi-isoftálico:

5. Se calienta 1 parte en peso de ácido 4-hidroxi-isoftálico, 0.92 parte en peso de acetato de plata y 20 partes en peso de agua bajo agitación y durante 15 minutos a 90° C. El precipitado que se ha originado es filtrado por aspiración y para la eliminación del ácido 4-oxi-isoftálico no transpuesto, extraído repetidas veces con dioxano.

10. 1.2 partes en peso del residuo sólido son pulverizadas a finura de polvo, y mezcladas con 18.2 partes en peso de yoduro de metilo. La mezcla es sacudida durante dos horas en un frasco cerrado. Se recoge la mezcla reaccional en 100 partes en volumen de éter, se filtra el AgI que se ha formado y se evapora el filtrado etéreo a sequedad. La mezcla así  
15. obtenida de dimetiléster de ácido 4-hidroxi-isoftálico y 3-monometiléster de ácido 4-hidroxi-isoftálico, es sacudida con 100 partes en volumen de solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, quedando el dimetiléster (punto de fusión 94 - 95°C) sin disolver. Después de la filtración del componente sólido, el filtrado es  
20. acidificado con HCl concentrado, a cuyo efecto se precipita el 3-monometiléster del ácido 4-hidroxi-isoftálico. Por recristalización del producto de dioxano-agua, se obtiene agujas de punto de fusión 258 - 260°C.

3-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico:

25. El 3-monometiléster obtenido es dejado en reposo con una cantidad aproximadamente 50 veces mayor de amoníaco al 34%, durante 20 horas en un frasco cerrado. Seguidamente se evapora la solución a sequedad al vacío, se disuelve el residuo incoloro en poca agua, se acidifica la solución con HCl 2N y se  
30. filtra la 3-monoamida de ácido 4-oxi-isoftálico precipitada. Después de recristalización de mucha agua, el producto funde



229721

a 287 - 289°C.

E J E M P L O 5.

ácido 3-ciano-4-hidroxi-benzoico

5. 10 partes en peso de salicilamida y 100 partes en peso de carbonato potásico, secado a 400°C, son calentadas en un autoclave durante 15 horas a 200°C, con dióxido de carbono, a una presión de 20 at.

10. Después del enfriamiento el contenido del autoclave es recogido en 200 partes en volumen de agua y 50 partes en volumen de éter. La porción acuosa separada de la mezcla obtenida es sacudida otra vez con éter y filtrada, finalmente sobre carbón animal. Al acidificar el filtrado con una mezcla de HCl concentrado y agua (proporción de mezcla 1:1) se obtiene un precipitado que puede ser purificado por disolución en bicarbonato sódico al 5%, hirviendo la solución con carbón animal, filtrado y precipitado con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y agua (proporción de mezcla 1:1). Por repetido recristalizado de agua, es obtenido el ácido 3-ciano-4-hidroxi-benzoico que funde a 265-266°C.

20. 3-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico

25. 2 partes en volumen de ácido 3-ciano-4-oxi-benzoico son incorporadas dentro de media hora bajo agitación mecánica y enfriamiento con una mezcla de hielo-sal de cocina, a porciones, en 10 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado. Después de terminada la adición, la mezcla es enfriada con hielo durante dos horas más, dejándola seguidamente reposar durante 40 horas a temperatura ambiente, yvirtiéndola luego sobre hielo. El precipitado blanco que se ha formado es recristalizado de mucha agua. La 3-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico obtenida, funde a 291 - 293°C.

30.



229721

E J E M P L O 6.

5. 20 partes en peso de salicilamida son disueltas en una solución metilalcohólica de una cantidad de hidróxido potásico estequiométricamente equivalente a la cantidad de salicilamida. A la solución obtenida se adiciona 20 partes en peso de kieselgur y 20 partes en peso de arena de mar, después de lo cual la mezcla es evaporada a sequedad bajo presión disminuída en un baño maría. El residuo es secado completamente al vacío a 200°C. Entonces se hace circular sobre la masa seca obtenida durante 6 horas a 200 - 210°C una intensa corriente de gas de dióxido de carbono.

10. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional es recogida en 120 partes en volumen de agua. Después de la filtración del kieselgur, el filtrado de color rojo es acidificado con ácido clorhídrico concentrado, por lo cual es causada la segregación de un aceite de color oscuro. Este aceite se solidifica después de haber estado en reposo durante algún tiempo. Son obtenidas 2.4 partes en peso de un producto que funde a 260 - 271°C.

15. Este producto es sacudido con 100 partes en volumen de bicarbonato sódico. Después de la filtración de poco material no disuelto, al filtrado se adiciona ácido clorhídrico concentrado. Se precipita un cuerpo sólido pardo que, transformándose bajo previa sublimación en grupos de cristales reunidos en forma de estrella y descomposición, funde a 278°C.

20. El producto bruto de color pardo es purificado por disolución en solución de bicarbonato sódico y precipitación con ácido clorhídrico concentrado y subsiguiente recristalización de agua y ácido acético glacial. El producto obtenido no produce en mezcla con una muestra de la 3-monoamida del ácido

25.

30.



229721

4-hidroxi-isoftálico, preparada según el ejemplo 4 o 5, de presión alguna del punto de fusión.

E J E M P L O 7.

5. 10 partes en peso de p-hidroxi-benzamida son calentadas, juntamente con 100 partes en peso de carbonato potásico y aproximadamente 250 partes en peso de anillos Raschig durante 2 1/2 horas a 190°C bajo una presión de CO<sub>2</sub> de 50 atmósferas efectivas en autoclave. La mezcla reaccional entonces es enfriada y extraída con 200 partes en volumen de agua y 50 partes en volumen de éter. La capa acuosa es separada y filtrada sobre carbón animal. El filtrado es acidificado con ácido clorhídrico (ácido clorhídrico concentrado y agua en la proporción 1:1). El precipitado segregado es cristalizado por fracciones de agua. De esta manera se obtiene pura l-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico que funde a 288 - 290°C.
- 10.
- 15.

La l-mono-amida del ácido 4-hidroxi-isoftálico puede ser transformada por disolución en solución de bicarbonato sódico acuosa y evaporación de la solución obtenida bajo presión disminuída, en la sal sódica.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios, tiempos, aparatos y temperaturas más convenientes, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 25.



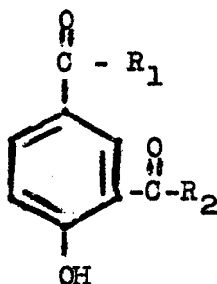
229721

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con las prioridades suizas n° 21821 del 5 de Julio de 1955, n° 26467 del 10 de Noviembre de 1955, y n° 27921 del 16 de Diciembre de 1955.

5.

1. - Procedimiento para la preparación de derivados del ácido 4-hidroxi-isoftálico de fórmula general



I

10.

en la cual uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  designa un grupo hidroxilo, y el otro un grupo amina no sustituido o sustituido, así como de sales de dichos compuestos, caracterizado porque se disocia uno de los grupos de ésteres de un diéster del ácido 4-hidroxi-isoftálico, haciendo reaccionar el monoéster obtenido, con amoníaco o con una amina.

15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la disociación de uno de los grupos de ésteres se lleva a cabo por saponificación del diéster mediante un hidróxido alcalino en presencia de un alcohol inferior, o mediante  $PbO$  en presencia de agua.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

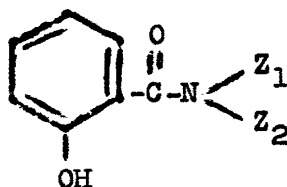


terizado porque la disociación de uno de los grupos de ésteres se lleva a cabo por transposición del diéster con la cantidad equivalente de ácido 4-hidroxi-isoftálico en presencia de un intercambiador de iones.

5. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza como diéster un dialkiléster inferior o un diaralkiléster del ácido 4-hidroxi-isoftálico.

10. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se saponifica dimetiléster 4-hidroxi-isoftálico en 1-monometiléster 4-hidroxi-isoftálico, haciendo reaccionar el último con amoníaco.

15. 6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula indicada en la reivindicación 1, en los cuales R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo, y R<sub>2</sub> representa un grupo amino, no substituído o substituído, así como de sales de dichos compuestos, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general



II

20. en la que Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> simbolizan hidrógeno, radicales inferiores alkilo o alquenoilo, arilo o aralkilo, se introduce un grupo carbonilo en la posición para con respecto al grupo hidroxilo y transformando, eventualmente, el producto obtenido en una sal.

25. 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto que cede iones potásicos, y dióxido de carbono.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 6 y 7,

229721



5. caracterizado porque se hace reaccionar 2-hidroxi-benzamida en presencia de carbonato potásico, o la sal potásica de 2-hidroxi-benzamida, a temperatura aumentada y bajo presión, con dióxido de carbono, saponificando el grupo nitrilo del ácido 3-cian-4-hidroxi-benzoico obtenido, en un grupo de carboxamida.

10. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 6 y 7, caracterizado porque se transforma un compuesto de fórmula II en la correspondiente sal potásica, haciendo reaccionar esta última en presencia de kieselgur y arena de mar, a temperatura aumentada y a presión atmosférica, con dióxido de carbono.

10. 10. Procedimiento según las reivindicaciones 6, 7 y 9, caracterizado porque como material de partida de fórmula II, se utiliza la 2-hidroxi-benzamida.

15. 11. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula indicada en la reivindicación 1, en los cuales  $R_1$  es un grupo hidroxilo, y  $R_2$  un grupo amino, no sustituido o sustituido, así como de sales de estos compuestos, c a r a c t e r i z a d o porque se hace reaccionar ácido 4-hidroxi-isoftálico con una sal de metal pesado en la proporción de 1 mol de ácido 4-hidroxi-isoftálico a  $1/n$  mol de sal de metal pesado, a cuyo efecto  $n$  es la valencia del metal, porque se hace reaccionar con la 3-monosal de metal pesado del ácido 4-hidroxi-isoftálico obtenida un alquilhalogenuro, porque se transpone el 3-mono-alkiléster del ácido 4-hidroxi-isoftálico obtenido con un compuesto de fórmula general



en la que  $Z_1$  y  $Z_2$  presentan el significado facilitado en la

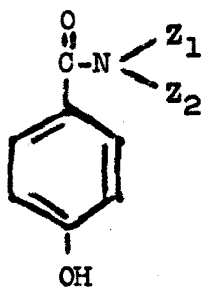


reivindicación 6, y porque se transforma, eventualmente, el producto obtenido en una sal.

5. 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 4-hidroxi-isoftálico en medio acuoso con 1 mol de acetato de plata, porque se hace reaccionar con la 3-monosal de plata del ácido 4-hidroxi-isoftálico obtenida un alquilhalogenuro y porque se transpone el 3-mono-alkyléster del ácido 4-hidroxi-isoftálico obtenido, con amoníaco.

10. 13. Procedimiento según las reivindicaciones 11 y 12, caracterizado porque como alquilhalogenuro se utiliza yoduro de metilo.

15. 14. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula indicada en la reivindicación 1, en los cuales R<sub>1</sub> es un grupo amino, no sustituido o sustituido, y R<sub>2</sub> un grupo hidroxilo, así como de sales de estos compuestos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



IV

20. en la cual Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 6, en presencia de un compuesto de metal alcalino básico, o una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula IV, a temperatura aumentada y bajo presión aumentada, con dióxido de carbono.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, carac-



229721

5. terizado porque se calienta p-hidroxi-benzamida en presencia de  $K_2CO_3$  y de un medio de desagregación, por ejemplo anillos de Raschig, a una temperatura de unos  $190^{\circ}C$ , bajo una presión de  $CO_2$  de aproximadamente 50 atmósferas efectivas, durante más o menos 2 1/2 horas, y porque se aísla de la mezcla reaccional l-monoamida de ácido 4-hidroxi-isoftálico.

10. 16. Procedimiento según las reivindicaciones 14 y 15, caracterizado porque se disuelve la l-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico en una solución acuosa de un bicarbonato de metal alcalino, obteniendo, por evaporación de la solución, la correspondiente sal de metal alcalino de la l-monoamida del ácido 4-hidroxi-isoftálico.

17. Procedimiento para la preparación de derivados del ácido 4-hidroxi-isoftálico.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 hojas, foliadas, y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 4 de Julio de 1956.

HANS ERLLENMEYER

p.a. JAIME ISERN

p. p.

tr:jpt  
mp.n  
mr.m