



271297

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 17 de Octubre de 1.961. con el Nº 271.297

en

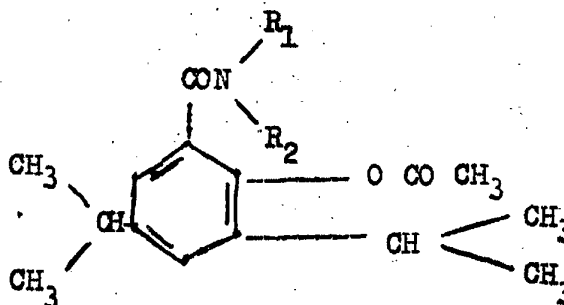
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CONSORTIUM TECHNIQUE DE DIFFUSION DE MARQUES,
entidad francesa, establecida en 45, rue de l'Échiquier,
París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS
DEL ACIDO ACETOXI-2-DIISOPROPIE 3,5-BENZOICO".

La invención se refiere a un procedimiento de prepara-
ción de amidas del ácido acetoxi-2-diisopropil-3.5 benzoico
de fórmula general:



en la cual R₁ y R₂, idénticos o diferentes, son hidrógeno o

271297



un grupo alcoholo o arilo, o incluso son susceptibles de formar un ciclo con nitrógeno para dar grupos piperídino o morfolino por ejemplo.

5 El procedimiento consiste en hacer reaccionar cloruro de tionilo en presencia de trazas de piridina, sobre ácido acetoxi-2-diisopropil 3,5 benzoico, y en transformar en amida el cloruro de ácido así obtenido.

10 El ácido acetoxi-2-diisopropil 3,5 benzoico es obtenido por acción de alcohol isopropílico sobre ácido salicílico, en presencia de un catalizador tal como por ejemplo el ácido sulfúrico, ácido fluorhídrico, ácido fluorobórico, ácido fosfórico, cloruro de aluminio, y por subsiguiente acetilación de la función fenol.

15 Para asegurar la transformación en amida del cloruro de ácido bruto obtenido, se puede

o bien disolver este cloruro de ácido en un disolvente no miscible en agua, tal como el benceno, añadir enfriando un exceso de amina $R_1 R_2 NH$ (donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que arriba), separar el clorhidrato de amina formado insoluble en el disolvente, evaporar la solución, recoger la amida bruta y purificarla por recristalizaciones sucesivas en alcohol etílico por ejemplo después de decoloración con carbón activo,

20 o bien añadir, bajo agitación enérgica, el cloruro de ácido a una solución de la amina $R_1 R_2 NH$ enfriada a alrededor de $0^\circ C$, filtrar a vacío los cristales formados de la mezcla pastosa obtenida, volver a disolver los cristales en un disolvente, alcohol por ejemplo, decolorar la solución con carbón activo y purificar la amida bruta por sucesivas recristalizaciones.

30

271297



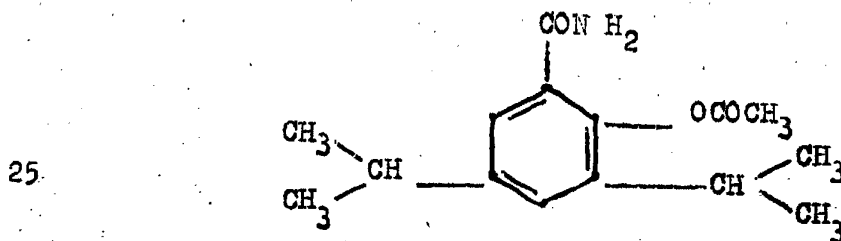
5 Como disolventes de los cristales, se puede utilizar el alcohol metílico o etílico, los hidrocarburos como benceno, tolueno, hexano, ciclohexano, tricloroetileno, éter mono- o dietílico de dimetilo; tiene en general interés el empleo de benceno, tolueno o alcoholes para esta recristalización.

10 Para la obtención de una amida no sustituida, se puede mezclar a la temperatura ambiente, y con agitación energética, el cloruro bruto con un exceso de carbonato de amonio, dando nacimiento la reacción exotérmica a un vivo desprendimiento de CO₂ y de amoniaco, y recogiendo una masa amarillenta de la amida bruta en el medio de carbonato de amonio no reaccionado. Se lava por lo menos dos veces con agua caliente, eventualmente después de trituración, se -
15 neutraliza y se lava otra vez con agua, se seca y se recristaliza en los disolventes anteriores.

A continuación se encontrará diversos ejemplos de realización del procedimiento según la invención.

20 EJEMPLO 1.-

Acetoxi-2-diisopropil 3,5 benzamida de la fórmula



30 Primeramente se preparó como sigue el cloruro de ácido: se añadieron 264 gramos (1 mol) de ácido acetildisopropilsalicílico, sobre 180 gramos (1,5 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla se llevó a 80° en baño de aceite durante 2

27129



horas con un refrigerante a reflujo provisto de un dispositivo para captar el ácido clorhídrico que se desprende. A continuación se destiló a vacío de la trompa de agua, el exceso de cloruro de tionilo. Durante esta operación, se mantuvo el baño de aceite a 80°. De este modo se obtuvo el cloruro de ácido. Líquido espeso utilizado tal cual.

Según un primer método, 28,2 gramos (0,1 moles) del cloruro de ácido bruto así obtenido, se disolvieron en 250 mililitros de benceno. Se hizo pasar, enfriando sobre hielo machacado, en una corriente de amoniaco gaseoso. La mezcla solidificó. Los cristales formados eran una mezcla de la amida buscada y de cloruro de amonio. Se evaporó el benceno y se recogió el residuo en agua que disuelve el cloruro de amonio; la amida bruta, insoluble en agua, recogida, se recogió en alcohol etílico hirviendo y la solución fué decolorada con carbón activo; se dejó enfriar y cristalizar. Así se obtuvo un producto cristalizado, blanco, inodoro, insoluble en agua, muy soluble en alcohol de 95°, y que tiene un punto de fusión de 146° C.

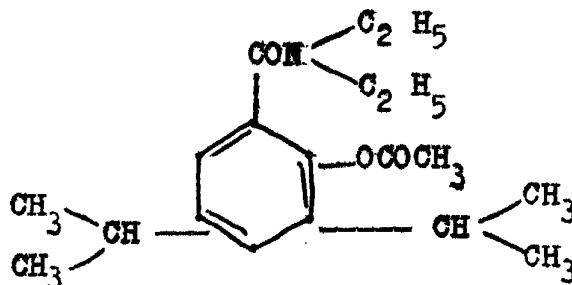
Según un segundo método, 100 cm³ de una solución comercial de amoniaco se enfriaron sobre hielo machacado hasta las proximidades de 0° C, bajo agitación fuerte, se añadieron 28 gr. del cloruro de ácido bruto obtenido anteriormente, se formó una masa pastosa que cristaliza, los cristales se filtraron a vacío y se recogieron en 100 ml. de alcohol de 95° de manera que se obtuvo una solución saturada en caliente. Esta solución se decoloró en caliente con carbón activo; la amida cristalizó por enfriamiento y se obtuvo un producto que tiene las mismas características que el obtenido según el primer método.



Según un tercer método, se tomaron 28,2 gr. del cloruro de ácido bruto obtenido y se mezclaron con 60 g de carbonato de amonio finamente machacado; se produjo desprendimiento de calor, de CO_2 y de NH_3 . Se recogieron alrededor de 75 g. de una masa emrillenta de la mezcla de amida bruta, carbonato y cloruro de amonio; se pulverizó finamente esta masa que se lavó dos veces con agua caliente. Se neutralizó por adición de HCl y se lavó otra vez con agua. Se secó y se recristalizó en tolueno hirviendo (solución saturada). Se obtuvieron, después de decoloración con carbón activo y enfriamiento, alrededor de 20 g. de cristales de amida (rendimiento 76%). Punto de fusión 146-147° C.

EJEMPLO 2.-

Acetoxi 2 diisopropil 3,5 N-dietil benzamida



Primeramente se preparó el cloruro de ácido, como se indicó en el Ejemplo 1.

Según un primer método, 28,2 g (0,1 moles) del cloruro de ácido bruto así obtenido, se disolvieron en 250 cm^3 de benceno. Se hizo caer gota a gota, enfriando, 0,22 moles (o sea 16 g) de dietilamina. Después de algunas horas de reposo a la temperatura ambiente, se lavó la solución bencénica con agua, después se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, y después se destiló completamente. Se obtuvo un resi-

271297

-7 NU



duo aceitoso constituido por la amida bruta. Este residuo se recogió en alcohol de 95%, hirviendo, decolorándose la solución saturada con carbón activo: se añadió agua destilada, se enfrió y se dejó cristalizar. Así se obtuvo un producto

5 cristalizado blando, inodoro, insoluble en agua, muy soluble en alcohol de 95% y que tiene un punto de fusión de -78° C.

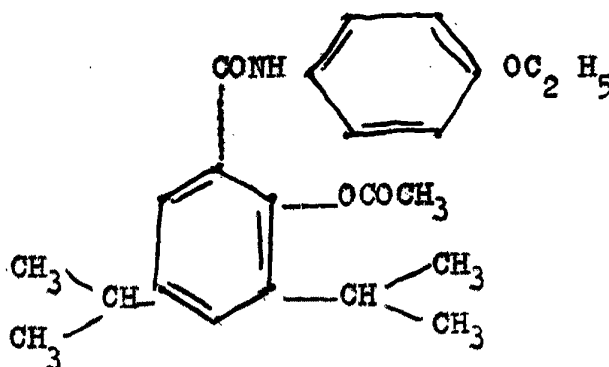
Según un segundo método, (0,22 moles) de dietilamina se disuelven en 100 ml de agua y se enfriaron sobre hielo machacado hasta las proximidades de 0° C, se añadieron 28 g del cloruro de ácido bruto anterior, agitando fuertemente; se forma una masa pastosa que cristaliza; los cristales se filtraron a vacío y se recogieron en 100 cm³ de alcohol de 95% hirviendo; esta solución saturada, caliente, se decoloró en caliente con carbón activo. Después de filtración y enfriamiento, la amida cristalizó y se obtuvo un producto que tenía las mismas características que el obtenido por el primer método.

10

15

20 EJEMPLO 3.-

Acetoxi-2-diisopropil 3,5 fenetil benzamida.



Se preparó el cloruro de ácido como en el Ejemplo 1.

Para preparar la amida, se disolvieron 28,2 g (0,1 mol) de dicho cloruro de ácido bruto, en 100 ml. de benceno hir-

30

21297

-7 NE



viente, con 28 g (0,2 moles) de p. fenetidina. Esta solución se llevó a ebullición a reflujo durante una hora. Se obtuvo una masa pastosa a la cual se añadió agua destilada para disolver el clorhidrato de fenetidina formado. La solución bencénica se lavó con agua acidulada por ácido -
5 clorhídrico, y después con agua destilada. La solución bencénica se secó sobre sulfato de sodio y después se evaporó. El residuo se recogió en el alcohol a 80° C necesario para proporcionar una solución caliente; esta solución se decoloró en caliente con carbón activo. Después de filtración
10 y enfriamiento, se dejó cristalizar.

Así se obtuvo un producto cristalizado, blanco, inodoro, insoluble en agua, muy soluble en alcohol de 95° y que tiene un punto de fusión de 115° C.

15 Los productos obtenidos pueden ser utilizados entre otros como medicamento antirreumático, antitérmico y analgésico.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Francia, con fecha 18 de Octubre de 1.960, bajo el número 841.469,
20 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

25

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:

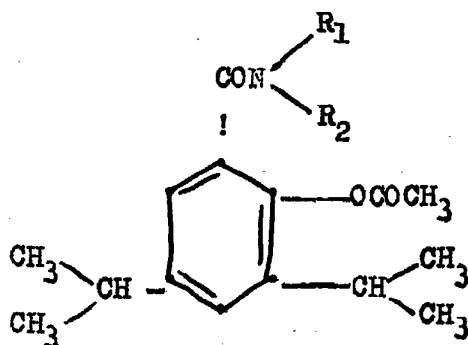
30

1º. - Un procedimiento de preparación de nuevas emi-

271291



das del ácido acetoxi-2-diisopropil 3,5-benzoico de la fórmula



10 donde R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y representan H o un grupo arilo o alcohilo o son susceptibles de formar un ciclo con el nitrógeno para dar grupos piperidino o morfolino, por ejemplo, caracterizado porque se hace reaccionar cloruro de tionilo en presencia de trazas de piridina

15 sobre el ácido acetoxi-2-diisopropil 3,5-benzoico y se transforma en amida el cloruro de ácido así obtenido.

20 2º. - Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque se hace disolver este cloruro de ácido en un disolvente no miscible con agua, tal como benceno, se añade, enfriando, un exceso de amina R_1R_2NH (donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que antes) se separa el clorhidrato formado insoluble en el disolvente, se evapora la solución, se recoge la amida bruta y se la purifica por recristalizaciones sucesivas desde undisolvente, después de decoloración con carbón.

25

3º. - Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque se añade, con viva agitación, el cloruro de ácido a una solución, enfriada a las proximidades de $0^\circ C$, de la amina R_1R_2NH , se aspiran a la trompa los cristales formados de la mezcla pastosa obtenida, se vuelven a poner los cris-

30

271297 - 71



tales en solución en un disolvente, se decolora la solución con carbón y se purifica la amida bruta por recristalizaciones sucesivas.

5 4º. - Un procedimiento según los puntos 1º a 3º, caracterizado porque se utiliza como disolvente alcohol metílico o etílico, los hidrocarburos tales como el benceno, el tolueno, el hexano, el ciclohexano, el tricloretileno, el éter mono- o di-etílico dimetilo.

10 5º. - Un procedimiento de preparación de nuevas amidas del ácido acetoxi-2-diisopropil 3,5-benzóico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

15

Madrid

E. A.

Escritura de

Patente de

Invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la

invención

de

la