

376119



SECCION TECNICA

CLASIFICACION I.P.C.

CLASE C 07 A 61

SUBCLASE c k

P A T E N T E

D E

376119

I N V E N C I O N

POR "UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS CON EL ACIDO ANISICO, MONO O DI SUSTITUIDO", a favor de la razón social española, ANTONIO GALLARDO, S.A., domiciliada en BARCELONA, calle Cardoner, 72-74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un nuevo procedimiento por el cual se obtiene amidas del ácido anisico, mono o disustituido, de aplicación terapéutica, simplificando los metodos hasta ahora descritos. Este método

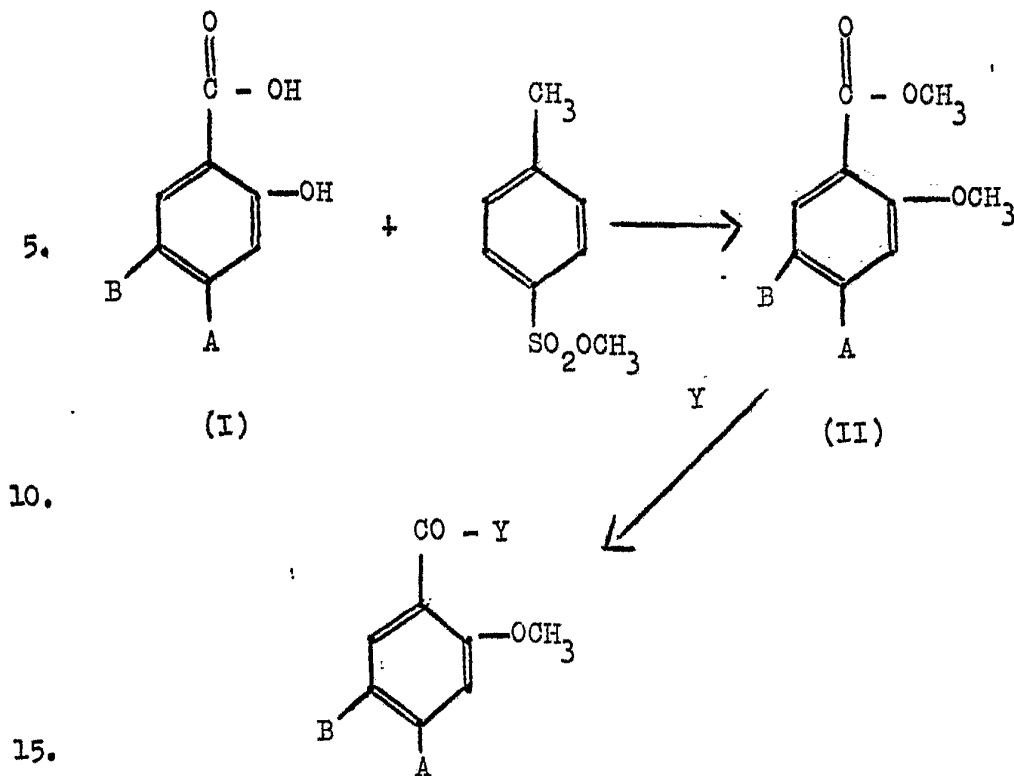
5. consiste fundamentalmente en hacer reaccionar el ácido o-hidroxi-benzoico, mono o disustituido con p-tolueno sulfonato de metilo, logrando al mismo tiempo, la doble metilación, tanto en el grupo hidroxilo, como en el carboxilo.

10. El producto dimetilado se hace posteriormente reaccionar con una amina (Y), para dar lugar a la formación de amidas según el esquema siguiente:

**POOR
QUALITY**



376119



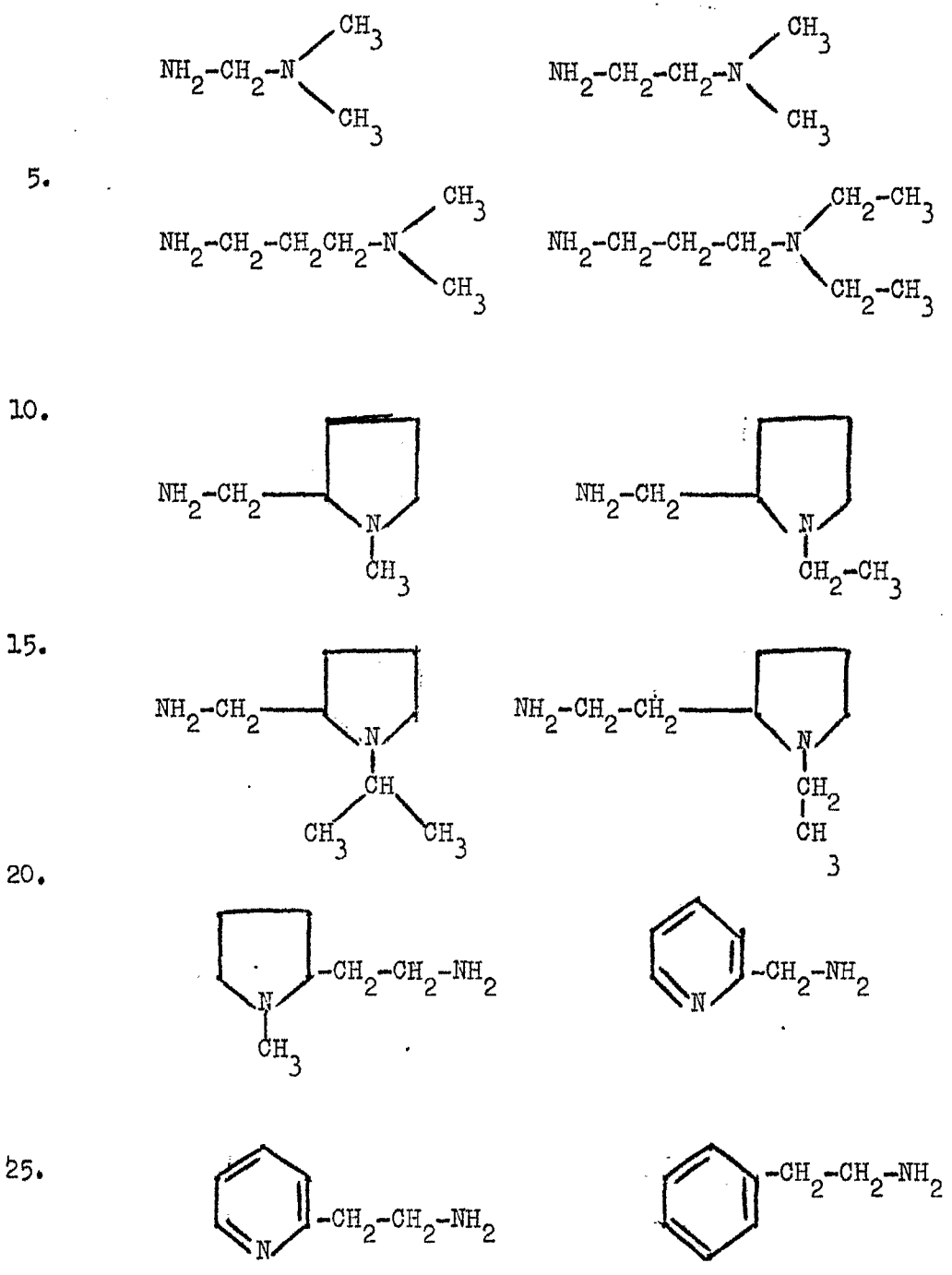
Donde en

20. I, A y B pueden ser indistintamente H, $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$, OH, OCH_3 , NH_2 , $\text{CH}_3 - \text{NH}$, $\text{CH}_3 - \text{CONH}$, SO_3H , SO_2NH_2 , Cl, F, CF_3 , COOH, COOCH_3 , $\text{COOCH}_2 - \text{CH}_3$.

Y donde

25. Y representa los compuestos nitrogenados básicos empleados para la obtención de las referidas amidas, que adoptan las siguientes estructuras:

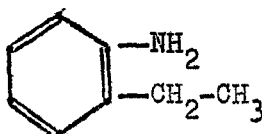
376119





376119

5.



10.

Según las estructuras anteriormente expuestas, se efectúan las preparaciones que a continuación se indican, donde las materias primas empleadas como partida en las diferentes reacciones, se concretan al 4-nitro-salicílico y 4-amino-salicílico.

EJEMPLO I

15.

Obtención del 4-nitro-2-metoxi metil benzoato

20.

Se mezclan 183 grs. de 4-nitro-2-hidroxibenzoico con 304 gr. de carbonato potásico anhidro, en 3 litros de xileno, con el matraz provisto de agitador y colector de retorno para recoger el agua que se forma en la reacción. Después de 3 horas de agitación a temperatura de ebullición de xileno, se añaden 561 grs. de p-tolueno sulfonato de metilo disueltos en xileno, gota a gota.

25.

La reacción se deja aún durante 60 horas, al cabo de las cuales se habrán recogido unos 30 c.c. de agua en el colector, en el experimento realizado. Se filtra el producto para separar las sales las cuales se lavan con xileno.

376119



Se evapora el xileno y de la resina que se obtiene, cristaliza un producto que recristalizado en metanol proporciona el 4-nitro-2-metoxi benzoato de metilo. P.F., 96 - 98°. Rendimiento 90 %.

5. EJEMPLO II

4-amino-2-metoxi-metil-benzoato

A) Metodo de reducción:

10. En un matraz con agitación fuerte, se colocan los 100 grs. de hierro en polvo en 1 litro de ácido acético, se mantiene a temperatura ambiente y se añaden 100 gr. de 4-nitro-2-metoxi-metil benzoato. Se eleva posteriormente la temperatura y se controla la reacción por cromatografía de placa.

15. Una vez finalizada la reacción se neutraliza con carbonato sódico y el producto precipitado se extrae con benceno, se lava con agua y se cristaliza de metanol. Se obtiene 82 gr. de 4-amino-2-metoxi-metil benzoato, de P.F. 130 - 132° en el experimento realizado.

B) Metilación de 4-acetamido-2-hidroxibenzoico

20. En un matraz de tres bocas y de 1 litro de capacidad, provisto de agitación mecánica, manta calefactora, refrigerante de reflujo y trap., se introducen 500 c.c de xileno, 30,4 gr. de carbonato potasico anhidro y pulverizado (0,22 moles) y 19,5 gr. (0,10 moles) de 4-acetamido-2-hidroxibenzoico.

25.



376119

Se calienta a reflujo durante 3 horas, después de las cuales se forman unas gotas de agua en el trap. (1 c.c) y se añade una disolución de 56,1 gr. (0,28 moles) de p-toluensulfonato de metilo en 100 c.c. de xileno.

5. Se agita y refluje durante 48 horas y se encuentra en el trap. 3-4 c.c. de agua formada en la reacción.

El contenido del matraz se filtra y el sólido se lava con xileno caliente.

10. El líquido que queda se lleva al Rotavapor y en el cual se elimina todo el xileno quedando un aceite que se trata con eter y aparece un producto sólido de aspecto cristalino que se lava con eter y se seca en desecadora de vacío.

EJEMPLO III

15. 4-amino-anisilamida de N-diethyl amino etilenamina

En un matraz de reacción se añaden 100 grs. de 4-amino-2-metoxi-benzoato de metilo disueltos en 500 c.c. de xileno, y a la mezcla se deja gotear 85 grs. de N-diethyl-amino-etilenamina, se calienta a reflujo durante 48 horas, y se controla la reacción por cromatografía.

- 20.

Se evapora el xileno y el sirupo resultante se lava con eter de petroleo a 50 - 70° y posteriormente con agua.



376119

- El sirupo obtenido se aisla en forma de clorhidrato, obteniendose 140 grs. Para posteriores reacciones se trabaja con el sirupo ya que observamos que puede cristalizar de eter-eter de petroleo al cabo de algun tiempo a baja temperatura. P.F. 131° - 132°
- 5.

EJEMPLO IV

N-dietilamino-4-amino-5-cloro anisilamida

- 24 grs. de N-dietilamino-4-amino anisilamida, se colocan en un matraz de 250 c.c. disueltos con 150 c.c. de ácido acetico a temperatura ambiente. Se enfria el matraz y se coloca en un tubo de absorción de gases, por el cual se hace pasar una corriente de cloro seco, cuidando de mantener el matraz de reacción entre 5 y 10°C.
- 10.

- Cuando el matraz aumenta de peso algo más del teorico del cloro que debia adicionarse, se da por terminada la reacción.
- 15.

Se mantiene el matraz por espacio de dos horas a temperatura ambiente para completar la absorción del cloro.

- El producto de reacción se vierte sobre un litro de agua de hielo y se alcaliniza con hidroxido amonico hasta reacción alcalina. Se extrae el producto con cloroformo, y se lava con agua la mezcla cloroformica. Una vez seco, se evapora el cloroformo, obteniendose un producto blanco cristalino, que se recrystaliza con cloroformo-eter de petroleo, dando un P.F. de 87-88°, el rendimiento es casi cuantitativo.
- 20.
- 25.

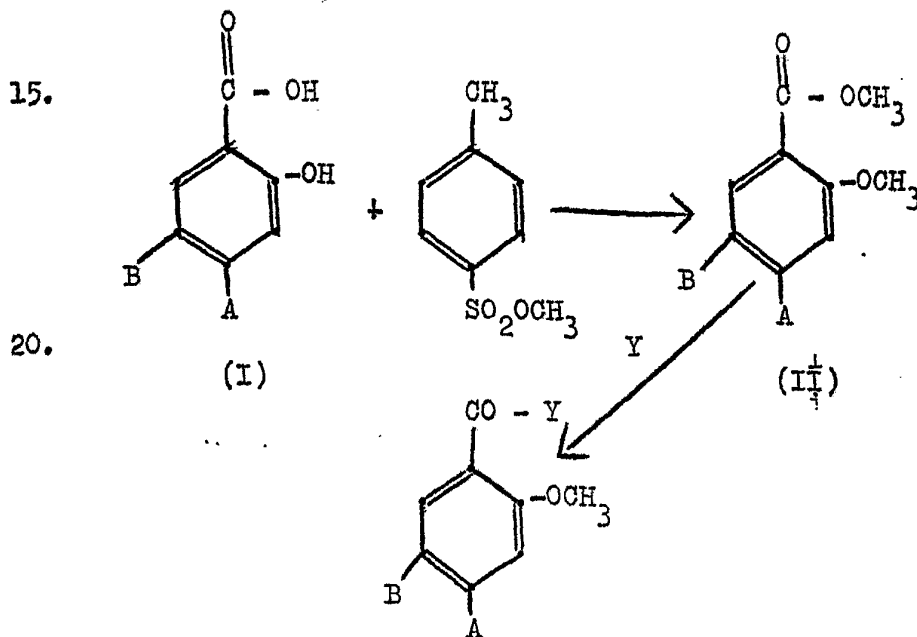


376119

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

- 1.- Un nuevo procedimiento para la obtención de amidas del ácido anísico, mono o di sustituido, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar el ácido o-hidroxibenzoico, mono o disustituido con p-tolueno sulfonato de metilo, logrando al mismo tiempo, la doble metilación, tanto en el grupo hidroxilo, como en el carboxilo, y porque el producto dimetilado se hace posteriormente reaccionar con una amina (Y) para dar lugar a la formación de amidas según el esquema siguiente:





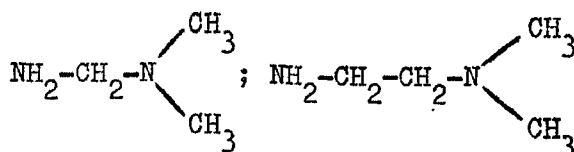
376119

donde

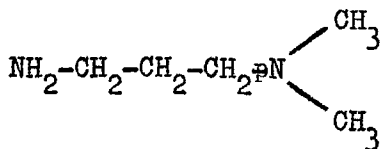
I, A y B, pueden ser indistintamente H, CH₃ - CH₂ - CH₃,
OH, OCH₃, NH₂, CH₃ - NH, CH₃ - CONH, SO₃H,
SO₂NH₂, Cl, F, CF₃, COOH, COOCH₃, - COOCH₂ - CH₃.

5. 2.- Un nuevo procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el empleo de compuestos nitrogenados básicos, donde Y los representa, para la obtención de amidas del ácido anísico, y que tienen las siguientes estructuras:

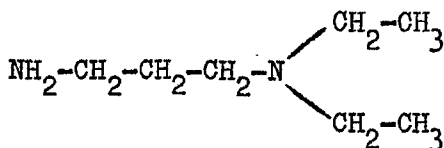
10.



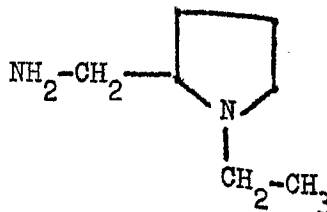
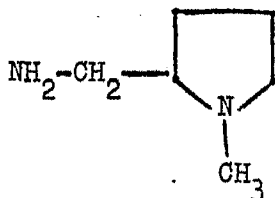
15.



20.



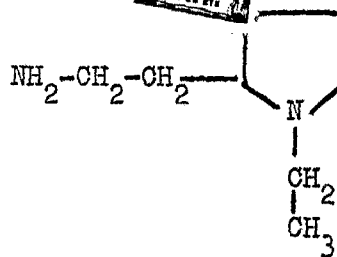
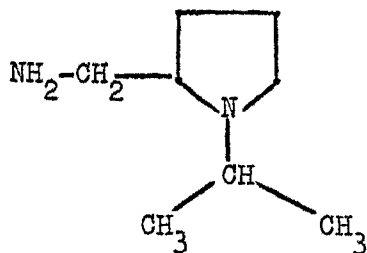
25.



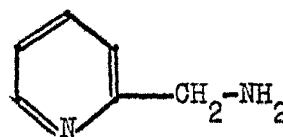
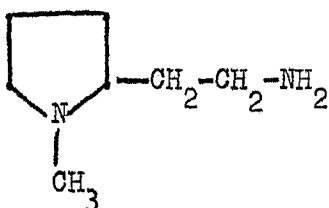
376119



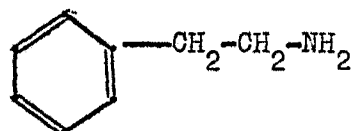
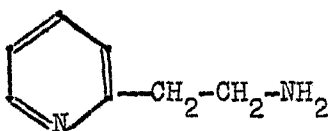
5.



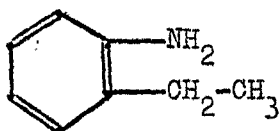
10.



15.



20.



25.

3.- Un nuevo procedimiento para la obtención de amidas del ácido anísico, mono o di sustituido,

= 11 =

370119



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a **2 FEB. 1970**

p. a.

OFICINA REGIONAL

Firmado: LUIS REY PADILLA

mpc.