



418443

418443

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de J. URIACH & CIA, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle del Bruch, 49, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N-[2-(N'-CICLOHEXIL-N'-METIL-N'-METILEN)-4,6-DIBROMO-FENIL]-3-METOXI-4-ACETOXI-BENZAMIDA, HIDROCLORURO".

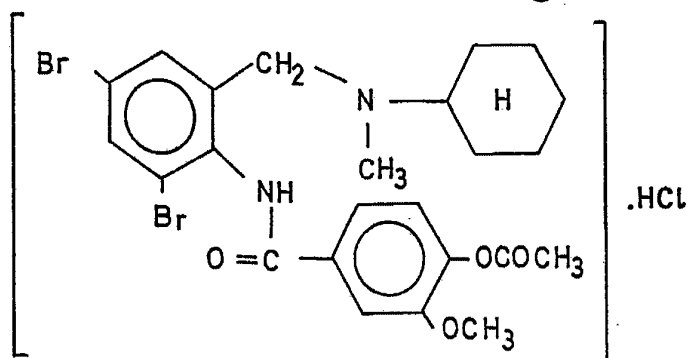
Int. Cl.: C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto de aplicación farmacéutica, cuya estructura química corresponde a la del hidrocloreuro de N-[2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilen)-4,6-dibromo-fenil]-3-metoxi-4-acetoxi-benzamida, cuya fórmula desarrollada es la siguiente:



418443



El producto se obtiene haciendo reaccionar la 3,5-dibromo-N^o-ciclohexil-N^o-metiltolueno-^o,2-diamina, o alguna de sus sales, especialmente de ácidos minerales, con el cloruro del ácido 3-metoxi-4-acetoxi-benzóico (ácido O-acetilvainíllico) en el seno de un disolvente inerte, dentro de amplios límites de condiciones de reacción.

5.

Como muestra de esta obtención, se citan algunos ejemplos no limitativos:

E J E M P L O 1.

10.

Preparación de la 3,5-dibromo-N^o-ciclohexil-N^o-metiltolueno-^o,2-diamina, a partir del hidrocloreuro de la misma, que es el producto comercial.

15.

0,1 moles (41,26 g) de hidrocloreuro de 3,5-dibromo-N^o-ciclohexil-N^o-metiltolueno-^o,2-diamina, de punto de fusión 246-248°C (con descomposición), se suspenden en 300 ml de NaOH 1 N y se extraen con tres porciones de 150 cm³ de benceno. Los tres extractos bencénicos reunidos se secan con sulfato sódico anhidro y se clarifican con car-



5. bón activo. El benceno se evapora a sequedad bajo vacío, a una temperatura no superior a los 40-45°C, con lo que queda un residuo pastoso de color naranja, que se recristaliza tres veces en alcohol etílico absoluto. El producto resultante es un sólido cristalino blanco, que presenta las siguientes características:

Peso obtenido: 26,0 g (lo que supone un rendimiento del 69% sobre el teórico)

Punto de fusión: 51-53°C

Porcentajes elementales:

	C	H	N	Br
Teóricos	44,70%	5,36%	7,45%	42,49%
Hallados	44,71-44,86	5,47-5,36	7,51-7,42	42,30-42,43

E J E M P L O 2.

Preparación del cloruro del ácido 3-metoxi-4-acetoxi-benzóico, a partir del ácido vainílico (producto comercial).

10. 0,4 moles (67,25 g) de ácido vainílico (3-metoxi-4-hidroxi-benzóico) se tratan con 0,8 moles (81,67 g) de anhídrido acético y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, a 59-60°C por espacio de unos 15 minutos, después de lo cual la mezcla reaccionante se deja enfriar y se añaden
15. 800 ml de agua fría, con lo que se provoca la precipitación del ácido 3-metoxi-4-acetoxi-benzóico formado.

418443

24



Para su ulterior transformación en su correspondiente cloruro de ácido, el producto debe ser purificado de la forma que se describe a continuación:

- 5. El ácido bruto se disuelve en unos 500 ml de alcohol etílico absoluto y la disolución se clarifica con carbón activo. Seguidamente esta disolución alcohólica caliente se vierte sobre 2000 ml de agua hirviendo y se agita bien; por enfriamiento cristaliza un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Peso obtenido: 68,6 g (lo que supone un rendimiento del 81,6% sobre el teórico)

Punto de fusión: 147-148°C

Peso equivalente, determinado por acidimetría:

211,66 g/eq (teórico 210,19 g/eq.)

Porcentajes elementales:

	C	H
Teórico	57,14 %	4,80 %
Hallados	56,97-57,21	4,76-4,79

- 16. Para la preparación del correspondiente cloruro de ácido se procede como sigue:
0,2 moles (42,04 g) de ácido 3-metoxi-4-acetoxi-benzóico, se hierven a reflujo con 0,8 moles (58,11 ml) de cloruro de tionilo redistilado hasta que cesa el desprendimiento de HCl y SO₂. El exceso de cloruro de tionilo se
- 15.



elimina por destilación bajo vacío de una trompa de agua (15-20 mm Hg) y el residuo se destila bajo vacío de 1 mm Hg. Se recoge la fracción que pasa entre 120 y 123°C. la cual solidifica a temperatura ambiente. Se obtiene un producto de las siguientes características:

Aspecto: sólido blanco amarillento, que humea expuesto al aire húmedo.

Peso obtenido: 27,89 g (lo que supone un rendimiento del 61% sobre el teórico)

Punto de fusión: 58-59°C

Porcentaje de cloro:

Teórico	15,51 %
Hallado (por argentometría potenciométrica)	15,71-15,35

E J E M P L O 3.

Preparación del hidrocloreto de N-[2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilen)-4,6-dibromo-fenil]-3-metoxi-4-acetoxi-benzamida.

10. 0,11 moles (45,40 g) de hidrocloreto de la 3,5-dibromo-N[∞]-ciclohexil-N[∞]-metiltolueno-[∞],2-diamina se suspenden en 300 cm³ de NaOH 1 N y se extraen con cuatro porciones de 150 cm³ de benceno. Los extractos bencénicos reunidos se secan con sulfato sódico anhidro y se clarifican con
15. carbón activo.

La disolución bencénica así obtenida se deja gotear lentamente sobre 0,1 moles (22,86 g) de cloruro del



ácido 3-metoxi-4-acetoxi-benzóico, obtenidos de acuerdo con el ejemplo 2, disueltos en 150 ml de benceno anhidro. Esta adición debe efectuarse manteniendo una fuerte agitación, al mismo tiempo que la mezcla reaccionante debe hallarse en ebullición.

5.

El hidrocloreuro de la N-[2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil]-3-metoxi-4-acetoxi-benzamida precipita en forma de un sólido blanco, que se separa de la disolución bencénica por filtración succionando a vacío; el producto bruto se lava con benceno y después con éter y por último se recristaliza en alcohol etílico absoluto.

10.

La sustancia así obtenida, después de tres recristalizaciones sucesivas en alcohol, presenta las siguientes características:

15.

Peso obtenido: 50,40 g (10 que supone un rendimiento del 83,4% sobre el teórico).

Punto de fusión: 238-240°C

Porcentajes elementales:

	C	H	N	Br	Cl
Teóricos	47,66%	4,83%	4,63%	26,42%	5,86%
Hallados	47,68-47,75	4,74-4,75	4,56-4,61	26,57-26,48	5,80-5,84

E J E M P L O 4.

Preparación de la N-[2-(N'-ciclohexil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil]-3-metoxi-4-acetoxi-benzamida, hidroclo-

418443

24



ruro.

5. Sobre una disolución de 0,15 moles (56,42 g) de 3,5-dibromo-N[∞]-diclohexil-N[∞]-metiltolueno-[∞],2-diamina (obtenida según se indica en el ejemplo 1) en 500 ml de cloroformo anhidro, se hace gotear lentamente, manteniendo una enérgica agitación e hirviendo a reflujo, una disolución de 0,17 moles (38,86 g) de cloruro del ácido 3-metoxi-4-acetoxi-benzóico (preparado según se indica en el ejemplo 2) en 250 ml de cloroformo anhidro. Una vez terminada la adición se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo por espacio de una hora, con lo cual la disolución clorofórmica queda absolutamente clara y transparente.
- 10.

15. Dicha disolución se lava en un embudo de decantación con sendas disoluciones de bicarbonato sódico al 5%, clorhídrico 5N y finalmente con agua, para eliminar posibles trazas de productos intransformados. Finalmente se seca con sulfato sódico anhidro, se clarifica con carbón activo y se evapora a sequedad bajo vacío. El residuo sólido se recrystaliza en alcohol etílico absoluto.

20. La sustancia así obtenida, después de tres recrystalizaciones sucesivas en alcohol, presenta las siguientes características:

Peso obtenido: 73,7 g (lo que representa un rendimiento del 81,2% sobre el teórico).

Punto de fusión: 236-239°C

418443

24



Porcentajes elementales:

	C	H	N	Br	Cl
Teóricos	47,66%	4,83%	4,63%	26,42%	5,86%
Hallados	47,61-47,68	4,79-4,84	4,58-4,68	26,39-26,44	5,79-5,90

Serán independientes del objeto de la invención los aparatos utilizados para la puesta en marcha del proceso descrito, aplicaciones ulteriores del producto obtenido, y, en general, todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse, siempre que no aparten al conjunto de su esencialidad.

5.

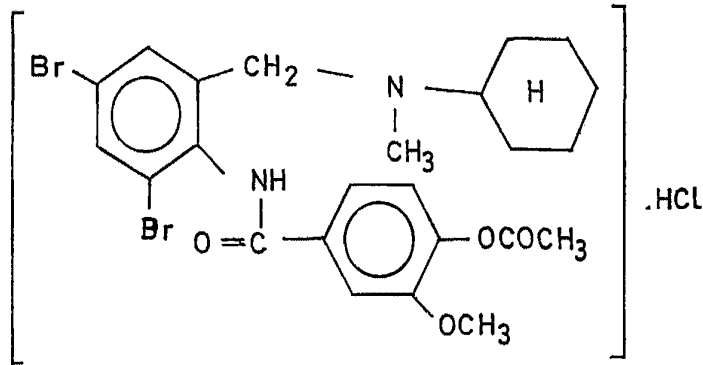
- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

10.

1. Procedimiento para la obtención de N-(2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil)-3-metoxi-4-acetoxi-benzamida, hidrocioruro, de fórmula química:



que consiste en hacer reaccionar la 3,5-dibromo-N[∞]-ciclohexil-N[∞]-metiltolueno[∞],2-diamina, o alguna de sus sales, especialmente de ácidos minerales, con el cloruro del ácido 3-metoxi-4-acetoxi-benzóico en el seno de un medio inerte.

5.

2. Procedimiento para la obtención de N-[2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil]-3-metoxi-4-acetoxi-benzamida, hidrocioruro.

La presente memoria descriptiva consta de nueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 24 de agosto de 1973

J. URIACH & CIA, S.A.

P.a. I. PONTI

P.P.