

26



Int. Cl.: C07C//A61K

424668

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

RESIDENCIA: No. 5-1, 5-chome, Ukima, Kita-ku,

Tokyo, Japon

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

DERIVADOS DE ACIDO BIS(BENZAMIDO) BEN-

ZOICO.

Prioridad: Patente japonesa n.º 34152/1973 del 27-3-1973

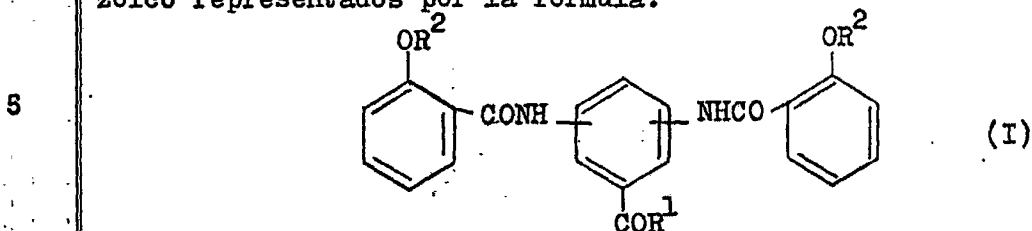
IN.-

-1-

**POOR
QUALITY**

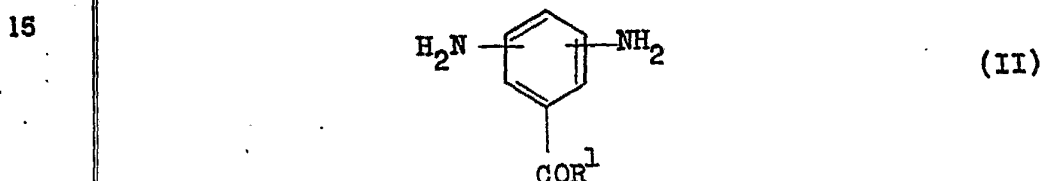


1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de ácido bis(benzamido)ben-
zoico representados por la fórmula:

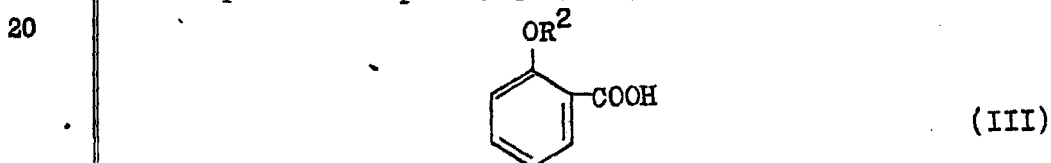


10 donde R¹ es un radical hidroxilo, un radical alcoxi inferior
o un radical amino y R² es un átomo de hidrógeno, un radical
acilo o un radical alquilo inferior.

En un aspecto de esta invención, los compuestos repre-
sentados por la fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar
un compuesto representado por la fórmula:



20 donde R¹ es el definido anteriormente, con un ácido carboxí-
lico representado por la fórmula:



25 donde R² es el definido o un derivado reactivo del mismo y,
opcionalmente, hidrolizando el radical éster del producto o
acilando dos radicales hidroxilo fenólicos del producto.

30 Los compuestos representados por la fórmula (II) que
pueden ser utilizados como material de partida son el ácido
3,5-diaminobenzoico, ácido 3,4-diaminobenzoico, ácido 2,4-
diaminobenzoico, ácido 2,5-diaminobenzoico y ésteres alquílicos



1 de un ácido diaminobenzoico (siendo el número de átomos de
carbono del radical alquilo entre 1 y 4), por ejemplo, 2,4-
5 diaminobenzoato de metilo, 2,4-diaminobenzoato de etilo, 2,4-
diaminobenzoato de butilo, y 3,5-diaminobenzoato de metilo y
2,4-diaminobenzamida y 3,5-diaminobenzamida.

10 Los compuestos de fórmula (III) y sus derivados reac-
tivos que pueden ser empleados en esta invención son: ácido
salicílico; ácidos 2-alcoxibenzoicos donde el número de áto-
mos de carbono del radical alquilo es de 1 a 4, por ejemplo
15 ácido 2-metoxibenzoico, ácido 2-etoxibenzoico y ácido 2-n-bu-
toxibenzoico; ácidos 2-aciloxibenzoicos donde el número de
átomos de carbono del radical acilo es de 1 a 4, por ejemplo
ácido 2-acetoxibenzoico y los correspondientes haluros de
ácido, ésteres, anhídridos y anhídridos de los ácidos ante-
20 riores con otro ácido, como otro ácido carboxílico, ácido
carbónico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico
y similares.

25 Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, sometiendo
un compuesto representado por la fórmula (II) a una reacción
de condensación con un derivado reactivo de un ácido carbo-
xílico representado por la fórmula (III), a una temperatura
comprendida habitualmente entre -10° y 50°C , preferiblemente
entre 0 y 20°C , durante un periodo de 30 minutos a 4 horas.

30 Los disolventes que pueden emplearse en esta reacción
son, por ejemplo, agua, benceno, tolueno, tetrahidrofurano,
éter dietílico, dioxano, dimetilformamida, cloroformo, clo-
ruro de metileno, acetonitrilo, acetona, tetracloruro de
carbono, acetato de etilo, mezclas de los mismos y similares.

Los catalizadores que pueden utilizarse en esta reacción
son, por ejemplo, bases inorgánicas como hidróxidos, carbona-



1 tos y acetatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, por
ejemplo acetato potásico, acetato sódico, carbonato sódico,
5 carbonato potásico, hidróxido sódico, acetato cálcico y car-
bonato cálcico y bases orgánicas amínicas terciarias, por
ejemplo piridina, trietilamina, dimetilanilina y picolina.

 En otro aspecto de esta invención, puede hacerse reac-
cionar un compuesto de fórmula (II), cuyo radical amino ha
sido activado empleando tricloruro de fósforo o un éster de
ácido clorofosforoso, con un compuesto representado por la
10 fórmula (III), a una temperatura comprendida entre la ambien-
te y la de reflujo del disolvente empleado. Es preferible
efectuar esta reacción después de proteger el radical hidro-
xilo del compuesto (II) donde R¹ es hidroxilo. Esta reacción
se lleva a cabo en presencia de un disolvente, por ejemplo
15 un disolvente neutro como benceno, tolueno, xileno, dioxano
o tetrahidrofurano, o un disolvente básico como piridina,
trietilamina, dimetilanilina o picolina. Si la reacción se
lleva a cabo en presencia de un disolvente neutro, es prefe-
rible emplear una amina terciaria como catalizador. El perio-
20 do requerido para la reacción es entre 30 minutos y 3 horas.

 Todavía en otro aspecto de esta invención, puede hacer-
se reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto
de fórmula (III) en un disolvente orgánico inerte, en pre-
sencia de un catalizador de la formación de amida, como dici-
25 clohexilcarbo-di-imida, a una temperatura entre la ambiente
y la de reflujo del disolvente empleado, durante 1 a 5 horas.
En el caso de que el compuesto de fórmula (II) lleve un ra-
dical hidroxilo, es preferible protegerlo antes de la reac-
ción. Los disolventes que pueden emplearse en la reacción
30 son benceno, tolueno, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro



1 de metilene, acetonitrilo y similares. Los compuestos de fórmula (I) así formados pueden ser hidrolizados en el caso del éster o pueden ser acilados en el caso del compuesto que contiene uno o dos radicales hidroxilo fenólicos. Estas reacciones pueden efectuarse por cualquier método convencional. Por ejemplo, la hidrólisis del éster puede realizarse por acción de un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo en agua o en un disolvente orgánico acuoso, a una temperatura entre la ambiente y 100°C, durante 0,5 a 30 horas.

5

10 La acilación del radical hidroxilo fenólico puede llevarse a cabo por la acción de un cloruro de ácido o un anhídrido de un ácido graso inferior a 0-100°C, durante 1 a 10 horas. No es esencial el uso de disolvente pero puede utilizarse un disolvente inerte como tetrahidrofurano, dioxano o acetona. Puede emplearse convenientemente un catalizador básico como piridina, trietilamina o acetato sódico o un catalizador ácido como ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico.

15

En el caso de que el producto lleve un radical carboxilo libre, puede utilizarse una sal farmacológicamente aceptable para los mismos fines que el producto.

20

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta inversión presentan actividades biológicas características, especialmente sobre un sistema de reacción antígeno-anticuerpo. Por ejemplo, se ha observado en ensayos in vitro que cualquiera de los compuestos solubles en agua de fórmula (I), incluso en cantidades muy pequeñas, puede inhibir la hemólisis de los glóbulos rojos del cordero (GRc) que es inducida por la reacción de suero de ratón GRc y anti-GRc, en presencia de complemento (hemólisis inmune). En las pruebas con animales, los compuestos de fórmula (I) inhiben en alto grado la reacción

25

30



1 anafiláctica cutánea por administración oral incluso a dosis de hasta 100 mg/kg.

5 Los compuestos de fórmula (I) no solamente inhiben esta reacción inmune como ya se ha dicho, sino también ejercen un efecto antipirético, sedante, anti-inflamatorio y antialérgico. Los compuestos son especialmente útiles en el tratamiento de las enfermedades causadas por trastornos inmunológicos, por ejemplo artritis reumática, asma bronquial y nefritis.

10 Esta invención será explicada además mediante los siguientes experimentos y ejemplos. Sin embargo, no pretendemos que la invención quede limitada a los mismos.

Experimento 1

Actividad inhibidora de la hemólisis inducida por el calor

15 Unos glóbulos rojos (GR) obtenidos de ratas macho Wistar-Imamichi se suspenden en solución reguladora de fosfato 0,15 M (pH 7,4) para obtener una suspensión al 1 % de GR. Se carga un tubo de ensayo con 5 ml de la suspensión y después se añaden a la misma 0,1 ml de una solución al 10 % de dimetilsulfóxido en etanol conteniendo el compuesto a experimentar, seguido de incubación a 53°C durante 20 minutos. Después el tubo de ensayo se enfría con agua y el contenido del tubo se centrifuga a 2000 rpm durante 10 minutos. Se mide la densidad óptica del líquido que sobrenada así obtenido con un espectrofotómetro Hitachi-124 a 540 m μ y se calcula la relación de inhibición de la hemólisis sobre la base de la siguiente ecuación.

30



1 Relación de inhibición de la hemolisis (%).

$$= 1 - \frac{\left(\begin{array}{l} \text{absorbancia de la suspen} \\ \text{si3n incubada contienien} \\ \text{do el compuesto de ensa} \\ \text{yo} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{absorbancia de la suspen} \\ \text{si3n no incubada no con} \\ \text{teniendo compuesto de en} \\ \text{sayo} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{absorbancia de la suspen} \\ \text{si3n incubada no conte} \\ \text{niendo compuesto de ensa} \\ \text{yo} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{absorbancia de la suspen} \\ \text{si3n no incubada no con} \\ \text{teniendo compuesto de en} \\ \text{sayo} \end{array} \right)} \times 100$$

5

Los resultados se encuentran en la siguiente Tabla I.

TABLA I

Compuestos	Relaci3n de inhibici3n de la hemolisis
Compuesto del Ejemplo 1	+++
" " Ejemplo 2	+++
" " Ejemplo 3	++
" " Ejemplo 4	++
" " Ejemplo 5	+++
" " Ejemplo 6	+++
" " Ejemplo 7	++
" " Ejemplo 8	+++
" " Ejemplo 9	+
" " Ejemplo 10	++
" " Ejemplo 11	+
" " Ejemplo 12	+
" " Ejemplo 13	+
" " Ejemplo 14	++
" " Ejemplo 17	+++
" " Ejemplo 18	+++
" " Ejemplo 19	++
" " Ejemplo 20	+
" " Ejemplo 22	+
" " Ejemplo 23	++

10

18

20

25

30



1
5
10
15
20
25
30

TABLA I (continuación)

<u>Compuestos</u>	<u>Relación de inhibición de la hemólisis</u>
Benzidamina	+
Fenilbutazona	-
Acido salicílico	-
Acido mefenámico	+
+++	: inhibición superior al 80 % a $1 \times 10^{-5}M$
++	: inhibición alrededor del 50 % a $1 \times 10^{-5}M$
++	: { inhibición inferior al 20 % a $1 \times 10^{-5}M$ o inhibición por encima del 80 % a $1 \times 10^{-4}M$
+	: inhibición alrededor del 50 % a $1 \times 10^{-4}M$
-	: inhibición inferior al 20 % a $1 \times 10^{-4}M$.

Experimento 2

Inhibición de la hemólisis inducida por una reacción inmune

Se preparan las cuatro soluciones siguientes:

A. Solución de antisuero

Una sangre de cordero comercial se lava tres veces con solución salina fisiológica y se centrifuga a 2000 rpm durante 5 minutos. Se resuspende 1 ml de glóbulos rojos de cordero compactados en 10 ml de solución salina fisiológica. La solución resultante se inyecta intravenosamente en ratones (IV cs 5W) a una dosis de 0,2 ml y 4 días después de la inyección se toma una muestra de sangre a los ratones. De esta muestra se recupera el suero conteniendo anticuerpos anti-GRC y se diluye hasta 40 veces su volumen original con solución reguladora de Vernal a un pH de 7,5, conteniendo gelatina, Ca^{++} y Mg^{++} (GVB⁺⁺) para obtener una solución de antisuero.



1 B. Solución de complemento

Como fuente de complemento, se emplea suero de cobaya. El suero de cobaya se diluye hasta 40 veces su volumen original con GVB⁺⁺ para obtener una solución de complemento. Todos los procesos para preparar la solución se realizan con enfriamiento.

5 C. Suspensión de GRc

Se suspende GRc en GVB⁺⁺. Se homolizan por completo 0,25 ml de la suspensión con agua hasta llegar a 3,3 ml. Después la suspensión resultante se ajusta hasta que la densidad óptica es de 0,455 a 541 mμ una vez completada la hemolisis.

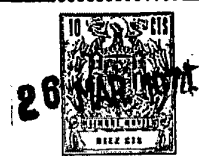
10 D. Solución de ensayo

Se disuelve el compuesto que se ha de experimentar en GVB⁺⁺ para obtener una concentración de 1,5 veces la concentración final predeterminada.

A 2 ml de la solución de ensayo se añaden 0,5 ml de la solución de antisuero, 0,25 ml de la suspensión de GRc y 0,25 ml de la solución de complemento y la mezcla se incuba a 37°C durante 40 minutos. Después se añaden a la mezcla de reacción 0,3 ml de una solución acuosa de citrato trisódico al 3,8 % para terminar la reacción. Los glóbulos rojos de corde-
ro no hemolizados se separan de la mezcla centrifugando durante 5 minutos a 2000 rpm. Se mide la absorbancia del líquido que sobrenada a 541 mμ.

Independientemente se prepara un control de forma similar a la indicada, a excepción de que se utilizan 2 ml de GVB⁺⁺ sin compuestos de ensayo.

30 Incidentalmente, se prepara una solución de blanco en cada ensayo por un procedimiento similar al mencionado ante-



1 riormente, a excepción de que se utilizan 0,25 ml de GVB⁺⁺ en lugar de 0,25 ml de la solución de complemento y se corrigen los errores del ensayo causados por la coloración de la solución experimental.

5 Se calcula la relación de inhibición de la hemolisis (%) de acuerdo con la siguiente ecuación.

Relación de inhibición de la hemolisis (%)

$$10 \quad = \left(1 - \frac{\begin{array}{l} \text{absorbancia de la muestra} \\ \text{conteniendo el complemento} \\ \text{puesto de ensayo} \end{array} - \begin{array}{l} \text{absorbancia del} \\ \text{blanco correspondiente} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{absorbancia del control} \\ \text{blanco del control} \end{array}} \right) \times 100$$

Los resultados obtenidos se encuentran en la siguiente Tabla II.

TABLA II

15	<u>Compuestos</u>	<u>Relación de inhibición de la hemolisis</u>
	Compuesto del Ejemplo 1	+++
	" " Ejemplo 2	+++
	" " Ejemplo 8	+++
20	Acido mefenámico	+
	Cromoglicato disódico	+
	Acido salicílico	-
	Fenilbutazona	++

25

+++ : { Inhibición superior al 50 % a $3,5 \times 10^{-4}M$ o
 Inhibición superior al 80 % a $8,8 \times 10^{-4}M$

++ : Inhibición del 50-80 % a $8,8 \times 10^{-4}M$

+ : Inhibición al 20-50 % a $8,8 \times 10^{-4}M$

- : Inhibición inferior al 20 % a $8,8 \times 10^{-4}M$.



EJEMPLO 1

Se añade de una sola vez una solución de 17,5 g de cloruro de 2-acetoxibenzoilo en 20 ml de dioxano a una mezcla de 4,6 g de ácido 3,5-diaminobenzoico, 15,3 g de acetato potásico y 80 ml de agua mientras se agita a una temperatura comprendida entre 0° y 5°C. Se continúa agitando a esta temperatura durante 1 hora, después a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agrega sobre 200 ml de solución diluída y fría de ácido clorhídrico y se separa la sustancia no disuelta. Esta sustancia se disuelve en unos 100 ml de solución acuosa 1 N de NaOH y después la solución se trata con carbón activo y se acidula con ácido clorhídrico hasta un pH de 3-4, precipitando así unos cristales. Estos últimos se recuperan por filtración y se lavan con agua. Por recristalización en metanol/agua se obtienen 7,2 g de ácido 3,5-bis(salicilamido)benzoico con un punto de fusión entre 305 y 308°C (con descomposición).

Análisis:

Calculado : C, 64,3; H, 4,1; N, 7,1 %

Encontrado: C, 64,5; H, 4,1; N, 7,1 %

EJEMPLO 2

Una solución de 17,2 g de cloruro de 2-acetoxibenzoilo en 20 ml de dioxano se agrega de una sola vez a una mezcla de 4,6 g de ácido 3,4-diaminobenzoico; 15,3 g de acetato potásico y 70 ml de agua, mientras se agita a una temperatura de 0 a 5°C, seguido de agitación a esa temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se añade una solución de 1 g de cloruro de 2-acetoxibenzoilo en 3 ml de dioxano. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después



1 a 50°C durante 30 minutos. Se agrega la mezcla de reacción a
200 ml de ácido clorhídrico diluido y, frío y se separa la
mezcla no disuelta de aceite y sólido pulverulento. La mez-
5 cla se disuelve en unos 100 ml de solución acuosa 1 N de hi-
dróxido sódico y la solución se trata con carbón activo y
después se acidula para precipitar los cristales. Se recupe-
ran los cristales por filtración y se lavan con agua. Por re-
cristalización en una mezcla de dioxano y agua se obtienen
6,9 g de ácido 3,4-bis(salicilamido)benzoico con un punto de
10 fusión entre 305 y 307°C (con descomposición).

Análisis:

Calculado : C, 64,3; H, 4,1; N, 7,1 %

Encontrado: C, 64,4; H, 4,1; N, 6,8 %

EJEMPLO 3

15 Una mezcla de 3,32 g de 2,5-diaminobenzoato de metilo,
5,8 ml de trietilamina y 20 ml de tetrahidrofurano se agre-
ga gota a gota a una solución de 8,7 g de cloruro de 2-aceto-
xibenzoilo en 150 ml de tetrahidrofurano durante 30 minutos,
mientras se agita a 5-10°C. Una vez completada la adición,
20 la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente du-
rante 1 hora y después se vierte en 500 ml de agua de hielo
para precipitar unos cristales. Los cristales se recuperan
por filtración, se lavan con agua y se secan al aire. Por
recristalización en acetato de etilo se obtienen 8,1 g de
25 2,5-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoato de metilo con un punto
de fusión entre 170 y 171°C.

Análisis:

Calculado : C, 63,7; H, 4,5; N, 5,7 %

Encontrado: C, 63,5; H, 4,6; N, 5,7 %

30



EJEMPLO 4

1
5
10
En 150 ml de metanol se disuelven 5,3 g de 2,5-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo 3. A la solución se añaden 2,5 g de carbonato sódico disueltos en 40 ml de agua y después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vierte en 500 ml de agua conteniendo 10 ml de ácido acético para precipitar los cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua, se secan y recrystalizan de acetato de etilo para dar 3,8 g de 2,5-bis(salicilamido)-benzoato de metilo con un punto de fusión entre 243-244°C.

Análisis:

Calculado : C, 65,0; H, 4,5; N, 6,9 %

Encontrado: C, 65,1; H, 4,6; N, 7,0 %

EJEMPLO 5

15
20
25
30
Se añade una solución acuosa de 4 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua a una mezcla de 5,3 g de 2,5-bis(2'-acetoxibenzamido)-benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo 3 y 100 ml de metanol. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 20-30 horas y después se vierte en 500 ml de agua conteniendo 10 ml de ácido acético para precipitar unos cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua y se recrystalizan en una mezcla de dioxano y agua para dar 3,5 g de ácido 2,5-bis(salicilamido)-benzoico con un punto de fusión entre 280 y 283°C (con descomposición).

Análisis:

Calculado : C, 64,3; H, 4,1; N, 7,1 %

Encontrado: C, 64,3; H, 4,0; N, 6,9 %



EJEMPLO 6

Una mezcla de 6,64 g de 2,4-diaminobenzoato de metilo, 11,5 ml de trietilamina y 50 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota a una solución de 17,4 g de cloruro de 2-acetoxibenzoilo en 300 ml de tetrahidrofurano, durante 0,5-1 hora, mientras se agita a 5-10°C. Después se prosigue la agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se vierte en 1,5 litros de ácido clorhídrico diluído para precipitar cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua, se secan y recristalizan en acetato de etilo para dar 15 g de 2,4-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoato de metilo con un punto de fusión entre 143 y 145°C.

Análisis:

Calculado : C, 63,7; H, 4,5; N, 5,7 %

Encontrado: C, 63,5; H, 4,3; N, 5,6 %

EJEMPLO 7

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, se hidroliza el 2,4-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoato de metilo con carbonato sódico para obtener unos cristales. Por recristalización de los cristales en una mezcla de acetona, dioxane y agua se obtiene 2,4-bis(salicilamido)benzoato de metilo con un punto de fusión entre 259 y 260°C (rendimiento: 82 %).

Análisis:

Calculado : C, 65,0; H, 4,5; N, 6,9 %

Encontrado: C, 65,1; H, 4,4; N, 6,8 %

EJEMPLO 8

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se hidroliza el 2,4-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoato



1 de metilo obtenido en el Ejemplo 6 empleando hidróxido sódico. Por recristalización del producto hidrolizado en una mezcla de dioxano y agua se obtiene ácido 2,4-bis(salicilamido)benzoico con un punto de fusión entre 250 y 252°C (con descomposición). (Rendimiento: 85 %).

5 **Análisis:**

Calculado : C, 64,3; H, 4,1; N, 7,1 %

Encontrado: C, 64,1; H, 4,2; N, 6,9 %

EJEMPLO 9

10 Una solución de 3,86 ml de oxiclорuro de fósforo en 20 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota a una mezcla de 3,3 g de 2,4-diaminobenzoato de metilo, 6,7 g de ácido 2-metoxibenzoico, 1,8 ml de trietilamina y 100 ml de tetrahidrofurano, durante 1-2 horas, mientras se agita entre -10 y -5°C, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se vierte en 1 litro de agua de hielo para precipitar cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua, se secan y recristalizan en acetato de etilo para obtener 7,2 g de 2,4-bis(2'-metoxibenzamido)benzoato de metilo con un punto de fusión entre 166 y 167°C.

15 **Análisis:**

Calculado : C, 66,4; H, 5,1; N, 6,5 %

Encontrado: C, 66,6; H, 5,1; N, 6,5 %

20 EJEMPLO 10

25 Se mezclan 5 g del 2,4-bis(2'-metoxibenzamido)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo 9 con 250 ml de dioxano, 3 g de hidróxido potásico y 50 ml de agua, seguido de agitación de la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 a 30 horas. Después la mezcla se vierte en 1,5 litros de agua de

30



1 hielo conteniendo 20 ml de ácido acético para precipitar cris-
tales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan
con agua y se recrystalizan en etanol/agua para dar 3,6 g de
5 ácido 2,4-bis(2'-metoxibenzamido)benzoico con un punto de
fusión entre 232 y 233°C.

Análisis:

Calculado : C, 65,7; H, 4,8; N, 6,7 %

Encontrado: C, 65,4; H, 4,9; N, 6,7 %

EJEMPLO 11

10 En 250 ml de tetrahydrofurano se disuelven 2 g de 2,4-
diaminobenzamida y 3,7 ml de trietilamina y a la solución se
añade gota a gota una solución de 4,5 g de cloruro de 2-meto-
xibenzoilo en 20 ml de tetrahydrofurano, durante 1 hora, se-
guido de agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora.
15 Después la mezcla de reacción se vierte en 1,5 litros de áci-
do clorhídrico diluido para precipitar cristales. Los crista-
les se recuperan por filtración, se lavan con agua y se re-
cristalizan en una mezcla de dimetilformamida y agua para
obtener 4,1 g de 2,4-bis(2'-metoxibenzamido)benzamida con un
20 punto de fusión entre 270 y 272°C (con descomposición).

Análisis:

Calculado : C, 65,9; H, 5,1; N, 10,0 %

Encontrado: C, 65,7; H, 5,3; N, 10,1 %

EJEMPLO 12

25 En 40 ml de tetrahydrofurano se disuelven 4,35 g de
cloruro de 2-acetoxibenzoilo y a la solución se añaden 1,5 g
de 3,5-diaminobenzamida. Se añade gota a gota una solución
de 3,08 ml de trietilamina en 10 ml de tetrahydrofurano a la
mezcla de reacción, durante hora y media, mientras se agita
30 a la temperatura ambiente, seguido de agitación a la tempera-



1 tura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción así ob-
tenida se vierte después en 300 ml de ácido clorhídrico di-
luido y frío y se extrae con acetato de etilo. La capa orgá-
nica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se con-
5 centra a presión reducida. Por recristalización del residuo
en benceno caliente se obtienen 2,1 g de 3,5-bis(2'-acetoxi-
benzamido)benzamida con un punto de fusión superior a 105°C
(con descomposición).

Análisis:

10 Calculado : C, 63,2; H, 4,5; N, 8,8 %

Encontrado: C, 63,0; H, 4,4; N, 8,6 %

EJEMPLO 13

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 4, se hi-
droliza la 3,5-bis(2'-acetoxibenzamido)benzamida obtenida
15 en el Ejemplo 12 empleando carbonato sódico. Por recrista-
lización del producto hidrolizado en una mezcla de etanol y
agua, se obtiene 3,5-bis(salicilamido)benzamida con un punto
de fusión entre 276 y 277°C. (Rendimiento: 83 %).

Análisis:

20 Calculado : C, 64,4; H, 4,4; N, 10,7 %

Encontrado: C, 64,1; H, 4,7; N, 10,7 %

EJEMPLO 14

Una solución de 16,2 g de cloruro de 2-metoxibenzoilo
25 en 40 ml de dioxano se agrega gota a gota a una mezcla de
4,6 g de ácido 3,5-diaminobenzoico, 15,3 g de acetato potá-
sico y 70 ml de agua, durante 30 minutos, mientras se agita
a 0-5°C, seguido de agitación a la temperatura ambiente du-
rante 1 hora y después a 50°C durante otra hora. Se enfría la
mezcla de reacción y se vierte en 100 ml de ácido clorhídri-
co diluido para precipitar cristales. Los cristales se recu-
30

20



1

peran por filtración, se lavan con agua y se recristalizan en etanol para dar 6 g de ácido 3,5-bis(2'-metoxibenzamido)-benzoico con un punto de fusión entre 253 y 254°C.

5

Análisis:

Calculado : C, 65,7; H, 4,8; N, 6,7 %

Encontrado: C, 65,5; H, 4,9; N, 6,5 %

EJEMPLO 15

10

En 200 ml de piridina se disuelven 8,3 g de 2,4-diaminobenzoato de metilo y a la solución se añade otra solución de 4,4 ml de tricloruro de fósforo en 30 ml de piridina, enfriando con hielo, seguido de agitación entre 50 y 70°C durante 1 hora. A la mezcla se añaden 21 g de ácido salicílico calentando después a 90°C durante 3 horas. Una vez enfriada la mezcla dejándola en reposo, se separa por filtración la sustancia no disuelta y el filtrado se somete a concentración a presión reducida. El concentrado se agrega sobre ácido clorhídrico diluido y frío para precipitar cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua y se recristalizan en una mezcla de acetona-dioxano-agua para obtener 11,1 g de 2,4-bis(salicilamido)benzoato de metilo con un punto de fusión entre 259 y 260°C. Se confirma que el producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 7.

15

20

25

EJEMPLO 16

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 15, se condensa el 2,5-diaminobenzoato de metilo con ácido salicílico empleando tricloruro de fósforo para obtener 2,5-bis(salicilamido)benzoato de metilo (rendimiento: 54 %). Se confirma que el producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 4.

30



1

EJEMPLO 17

5

Se mezcla 1 g del ácido 3,5-bis(salicilamido)benzoico obtenido en el Ejemplo 1 con 30 ml de anhídrido acético y 3 ml de piridina, seguido de agitación de la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua de hielo para precipitar cristales que se recuperan por filtración. Por recristalización en una mezcla de dioxano y agua se obtienen 0,8 g de ácido 3,5-bis-(2'-acetoxibenzamido)benzoico con un punto de fusión entre 211 y 212°C (con descomposición).

10

Análisis:

Calculado : C, 63,0; H, 4,2; N, 5,9 %

Encontrado: C, 62,8; H, 4,4; N, 5,7 %

15

EJEMPLO 18

20

A una mezcla de 4,9 g de ácido 2,4-diaminobenzoico, 12 g de acetato sódico, 90 ml de cloruro de metileno y 90 ml de agua se añaden 19,2 g de cloruro de 2-acetoxibenzoilo mientras se agita a 5-10°C, continuando la agitación a 5-15°C durante 4 horas. Los cristales precipitados se recuperan por filtración, se lavan con agua y después con cloruro de metileno y se mezclan íntimamente con 70 ml de metanol. A la mezcla se añaden 30 ml de agua, dejando en reposo para que precipiten los cristales. Estos últimos se recuperan por filtración y se recristalizan en metanol acuoso al 90 % para obtener 7,5 g de ácido 2,4-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoico con un punto de fusión entre 194 y 195°C.

25

Análisis:

Calculado : C, 63,0; H, 4,2; N, 5,9 %

Encontrado: C, 62,7; H, 4,1; N, 6,0 %

30



1

EJEMPLO 19

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, se condensa ácido 2,4-diaminobenzoico con cloruro de 2-etoxibenzoilo para obtener ácido 2,4-bis(2'-etoxibenzamido)benzoico con un punto de fusión entre 225 y 226°C.

5

Análisis:

Calculado : C, 67,0; H, 5,4; N, 6,3 %

Encontrado: C, 66,7; H, 5,5; N, 6,0 %

EJEMPLO 20

10

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 12, se condensa 3,5-diaminobenzamida con cloruro de 2-metoxibenzoilo para obtener 3,5-bis(2'-metoxibenzamido)benzamida con un punto de fusión entre 226 y 227°C.

Análisis:

15

Calculado : C, 65,9; H, 5,1; N, 10,0 %

Encontrado: C, 65,5; H, 5,3; N, 10,1 %

EJEMPLO 21

20

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 6, se condensa 2,4-diaminobenzoato de etilo con cloruro de 2-acetoxibenzoilo para obtener 2,4-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoato de etilo con un punto de fusión entre 154 y 155°C.

Análisis:

25

Calculado : C, 64,3; H, 4,8; N, 5,6 %

Encontrado: C, 64,4; H, 4,9; N, 5,5 %

EJEMPLO 22

30

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 6, se condensa 2,4-diaminobenzoato de etilo con cloruro de 2-n-butoxibenzoilo para obtener 2,4-bis(2'-n-butoxibenzamido)benzoato de etilo con un punto de fusión entre 134-136°C.



1
5
10
15
20
25
30

Análisis:

Calculado : C, 69,9; H, 6,8; N, 5,3 %

Encontrado: C, 70,0; H, 6,8; N, 5,3 %

EJEMPLO 23

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 6, se condensa 2,4-diaminobenzoato de n-butilo con cloruro de 2-acetoxibenzoilo para obtener 2,4-bis(2'-acetoxibenzamido)benzoato de n-butilo con un punto de fusión entre 149 y 152°C.

Análisis:

Calculado : C, 65,4; H, 5,3; N, 5,3 %

Encontrado: C, 65,7; H, 5,2; N, 5,3 %

EJEMPLO 24

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 6, se condensa 2,4-diaminobenzoato de metilo con cloruro de 2-etoxibenzoilo para obtener 2,4-bis(2'-etoxibenzamido)benzoato de metilo con un punto de fusión entre 199 y 200°C.

Análisis:

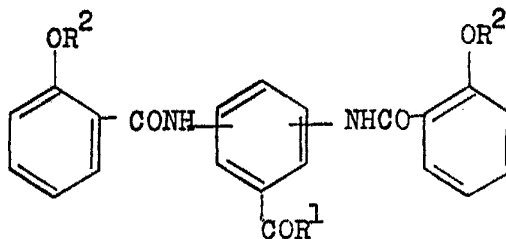
Calculado : C, 67,5; H, 5,7; N, 6,1 %

Encontrado: C, 67,5; H, 5,5; N, 6,0 %

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

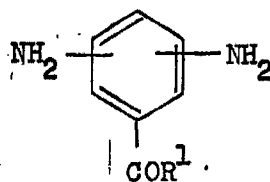
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido bis(benzamido)benzoico representados por la fórmula:



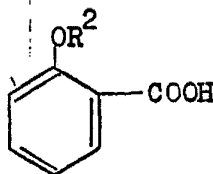
Handwritten signature
30



1 donde R¹ es un radical hidroxilo, un radical alcoxi inferior
o un radical amino y R² es un átomo de hidrógeno, un radical
5 acilo o un radical alquilo inferior, cuyo procedimiento con-
siste en hacer reaccionar un compuesto representado por la
fórmula:



10 donde R¹ es el definido anteriormente, con un ácido carboxí-
lico representado por la fórmula:



15 donde R² es el definido anteriormente o un derivado reactivo
del ácido y, opcionalmente, hidrolizar el radical éster del
producto o acilar dos radicales hidroxilo fenólicos del pro-
ducto.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado en-
tre el grupo formado por agua, benceno, tolueno, tetrahidro-
furano, éter dietílico, dioxano, dimetilformamida, cloroformo,
cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, tetracloruro
de carbono, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en-
tre -10°C y 50°C, durante un periodo de 30 minutos a 4 horas.

30 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde
el intervalo de temperatura es de 0° a 20°C.

Be
30



26 MAR. 1974

1

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica seleccionada entre el grupo formado por acetato potásico, acetato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, acetato cálcico y carbonato cálcico o de una base orgánica amínica terciaria seleccionada entre el grupo formado por piridina, trietilamina, dimetilanilina y picolina.

5

10

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO - BIS(BENZAMIDO) BENZOICO.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 de Marzo de 1.974

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30