



Pat. No. 428254

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

428254

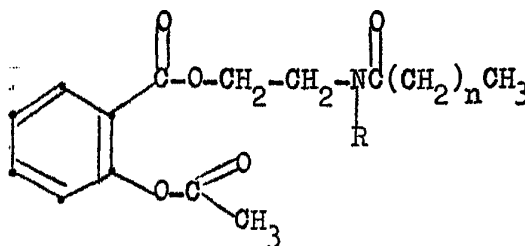
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-ACETOXIBENZOATOS DE N-(2-HIDROXIETIL)AMIDAS DE ACIDOS GRASOS", a favor de la firma española INSTITUTO INTERNACIONAL TERAPEUTICO S.A. INSTINTERSA, residente en Barcelona, calle de Provenza 385-387.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de obtención de ésteres del ácido 2-acetoxibenzoico de fórmula general

5.

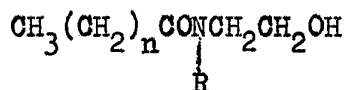


(I)

10. en que R representa un átomo de hidrógeno, o bien un metilo o etilo, n representa un número entero comprendido entre 10



y 16 ambos inclusive. Dicha obtención se lleva a cabo haciendo reaccionar el cloruro de 2-acetoxibenzoilo con N-(2-hidroxiethyl)amidas de fórmula:



5.

en que n y R tienen los mismos significados que en la fórmula general (I). El cloruro de 2-acetoxibenzoilo se emplea en exceso de un 20-50% sobre la proporción molar de amidas. Esta reacción se verifica en distintos disolventes inertes y en presencia de una amina terciaria, como por ejemplo trietilamina, piridina, tri-n-butilamina, etc., que absorben el ácido clorhídrico formado durante la reacción. Cuando se emplea piridina, ésta actúa simultáneamente como disolvente y absorbente del ácido clorhídrico.

10.

15.

En su realización, la reacción se conduce preferentemente disolviendo el cloruro de 2-acetoxibenzoilo en un disolvente inerte y la solución resultante se añade lentamente a una suspensión de la amida y la amina terciaria en el mismo disolvente, bajo fuerte agitación. Terminada la adición se aumenta la temperatura lentamente hasta conseguir unos 70-80°, manteniéndose dicha temperatura por espacio de 2 horas. La reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras.

20.

25.

Una vez completada la reacción, se filtra la masa de reacción, se lava el precipitado (clorhidrato de amina terciaria) con el disolvente inerte y se elimina el disolvente mediante destilación al vacío y el residuo se recristaliza. La recristalización del producto final se lleva a cabo en di-



versos disolventes tales como etanol, metanol, acetona, dicloroetano.

5. Una vez completada la reacción también se puede optar por eliminar el disolvente al vacío y lavar con agua el residuo resultante. Con ello se consigue eliminar el clorhidrato de la amina terciaria formado durante la reacción. El residuo insoluble se recristaliza de diversos disolventes y se consigue el producto final puro.

10. Los ésteres obtenidos según procedimiento objeto de la presente patente, presentan interesantes propiedades farmacológicas. Así presentan interesantes propiedades antagonistas de la agregación plaquetaria, y también propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

15. Con el objeto de facilitar la explicación, los siguientes ejemplos comprenden formas de realización, únicamente con carácter ilustrativo y no limitativo de la invención.

#### EJEMPLO 1

20. A 8,9 Kg (44.81 moles) de cloruro de 2-acetoxibenzoilo se añaden 20 litros de 1,2-dicloroetano. La solución obtenida se añade gota a gota a la temperatura ambiente a una suspensión de 9,3 kg (31,05 moles) de N-(2-hidroxi-etil)hexadecanamida (pf 94-97<sup>o</sup>) y 4,5 Kg de trietilemina (44.81 moles) en 70 litros de 1,2-dicloroetano. Terminada la adición se aumenta la temperatura en un espacio de 2 horas a 70<sup>o</sup>, después se deja 2 horas a 70<sup>o</sup>. La reacción se lleva a cabo bajo agitación y en condiciones anhidras. Se filtra y se lava el precipitado 2 veces con dicloroetano. La solución fil-

25.



trada se lava con agua y se evapora a sequedad al vacío. El residuo resultante se lava con agua fría, y a continuación se disuelve en 30 litros de metanol en caliente y se deja cristalizar a 6°. Se separa el precipitado por filtración y se lava con metanol. Se obtiene 9,8 Kg (68% de rendimiento) de 2-acetoxibenzoato de N-(2-hidroxietil)hexadecanamida de punto de fusión 93-95°.

Análisis elemental:

		C	H	N
10.	Calculado:	70,25	9,39	3,03
	Hallado :	70,31	9,37	3,05

EJEMPLO 2

8,9 Kg (44,81 moles) de cloruro de 2-acetoxibenzoilo en 20 litros de tolueno se añaden a una suspensión constituida por 7,29 kg (30 moles) de N-(2-hidroxietil)dodecanamida (punto de fusión 88-89°) y 8,32 Kg (45 moles) de tri-n-butilamina. Se mantiene la mezcla de reacción a 80° durante 2 horas. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo resultante se lava primero con tolueno, luego se disuelve en isopropanol en caliente y se deja cristalizar. Se obtienen 9,11 Kg de 2-acetoxibenzoato de N-(2-hidroxietil) dodecanamida (rendimiento 75%) con un punto de fusión de 78-82°.

Análisis elemental

		C	H	N
25.	Calculado:	68,12%	8,69%	3,45
	Hallado :	68,07	8,68	3,43

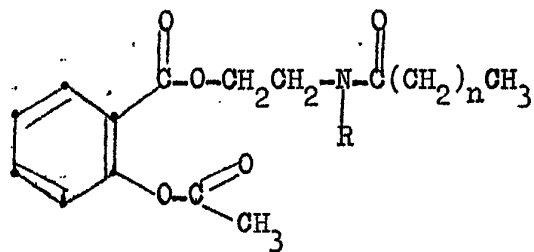
= . =



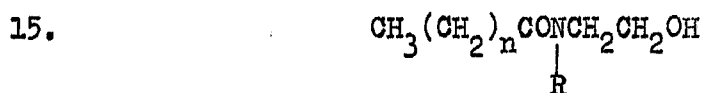
N O T A

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

- 1. Procedimiento para la obtención de 2-acetoxibenzoatos de
- 5. N-(2-hidroxi)amidas de acidos grasos, de fórmula general:



- 10. en la que R representa un átomo de hidrógeno, o bien un metilo o etilo, n representa un número entero comprendido entre 10 y 16 ambos inclusive, caracterizado por hacerse reaccionar el cloruro de 2-acetoxibenzoilo con N-(2-hidroxi)amidas de fórmula general:



- en que R y n tienen los mismos significados que la fórmula general (I), conduciéndose la reacción en caliente, en un medio de disolvente orgánico inerte y en presencia de una
- 20. amina terciaria como agente aceptor del ácido clorhídrico desprendido en la reacción.



2. Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado porque como aminas terciarias,ceptoras del ácido formado en la reacción, se eligen preferentemente, trietilamina, piridina o tri-n-butilamina.
5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1ª en que la reacción se conduce preferentemente disolviendo el cloruro de 2-acetoxibenzoilo en un disolvente inerte y la solución resultante se añade lentamente a una suspensión de la amida y la amina terciaria en el mismo disolvente.
10. 4. Procedimiento según la reivindicación primera caracterizado porque el producto de la reacción se consigue filtrando primeramente la mezcla de reacción, con lo cual se consigue eliminar el clorhidrato de amina terciaria formado, y a continuación se elimina el disolvente al vacío; el producto crudo obtenido se recrystaliza en diversos disolventes orgánicos.
15. 5. Procedimiento según la reivindicación primera caracterizado porque el producto de la reacción se consigue eliminando el disolvente en cuyo seno ha tenido lugar la reacción y lavando con agua el residuo resultante; el residuo insoluble en agua se recrystaliza de diversos disolventes.
20. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 4ª o 1ª y 5ª, caracterizado porque la recrystalización final del producto obtenido se realiza preferentemente en etanol, acetona o dicloroetano.
25. 7. Procedimiento para la obtención de 2-acetoxibenzoatos de N-(2-hidroxi-etil)amidas de ácidos grasos.

129



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 15 JUL. 1974

p. a.

JAIME SEBÁN

p. p.

Firmado: JOSÉ L. MORA

129