

429199



COFE

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

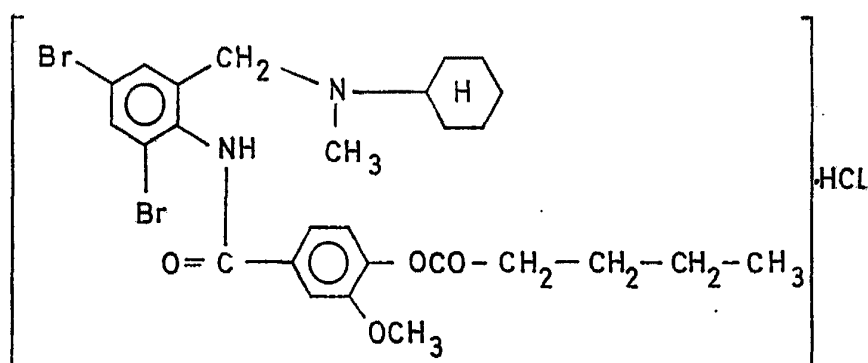
a favor de J. URIACH & CIA. S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle Bruch, 49, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N-2-(N'-CICLOHEXIL-N'-METIL-N'-METILÉN)-4,6-DI BROMO-FENIL7-3-METOXI-4-VALERIANOXI-BENZAMIDA, HIDROCLORURO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto con aplicación farmacéutica, cuya estructura química corresponde a la del hidrocloreuro de N-2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-di bromo-fenil7-3-metoxi-4-valerianoxi-benzamida, cuya fórmula desarrollada es la siguiente:

26 JUL 1954
U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE
WASHINGTON, D. C.



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

Como muestra de esta obtención, citaremos algunos ejemplos no limitativos:

EJEMPLO 1

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

15. 0,1 moles (41,26 g) de hidrocioruro de 3,5-dibromo-N-ciclohexil-N-metiltolueno-2-diamina, de punto de fusión 246-248°C (con descomposición), se suspenden en 300 ml de NaOH 1N y se extraen con tres porciones de 150 ml de benceno. Los tres extractos bencénicos reunidos se secan con sulfato sódico anhidro y se clarifican con carbón activo. El benceno se evapo



ra 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

10. EJEMPLO 2

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

15. 0,2 moles (33,62 g) de ácido vainílico (3-metoxi-4-hidroxi-benzoico) se tratan con 0,4 moles (74,50 g) de anhídrido valerianico y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, a 70-80°C por espacio de unos 30 minutos, después de lo cual la mezcla reaccionante se deja enfriar y se añaden 1500 ml de agua fría, con lo que se provoca la precipitación del ácido 3-metoxi-4-valerianoxi-benzoico formado.

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

26 JUN 1954



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:

5.

Peso obtenido: 51,3 g (lo que supone un rendimiento del 84,6% sobre el teórico).

Punto de fusión: 100-102°C.

10.

Peso equivalente, determinado por acidimetría:

253,15 g/eq (teórico 252,27 g/eq)

Peso molecular, determinado por osmometría:

251,90 g/mol (teórico 252,27 g/mol)

Porcentajes elementales (C₁₃H₁₆O₅):

	C	H
Teóricos	61,90	6,39
Hallados	61,80-61,88	6,29-6,40

15.

Para la preparación del correspondiente cloruro de ácido se procede como sigue:

0,15 moles (37,84 g) de ácido 3-metoxi-4-valerianoxi-benzoico, se hierven a reflujo con 0,6 moles (43,58 ml) de cloruro de tionilo redestilado hasta que cesa el desprendimiento de HCl y SO₂. El exceso de cloruro de tionilo se 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 90 y 95°C, la cual puede emplearse sin ul-

20.

26 JUN 1974



terior purificación. Se obtiene un producto de las siguientes características:

Aspecto: Líquido espeso, prácticamente incoloro, que humea expuesto al aire húmedo.

5. Peso obtenido: 27,2 g (lo que supone un rendimiento del 67% sobre el teórico).

Porcentaje de cloro:

Teórico	13,10
Hallado (por argentometría potenciométrica)	12,96 - 13,15

EJEMPLO 3

10. Preparación del hidrocioruro de N- $\sqrt{2}$ -(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil-7-3-metoxi-4-valerianoxi-benzamida.

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

15. La disolución bencénica así obtenida se deja gotear lentamente sobre 0,1 moles (27,07 g) de cloruro del ácido 3-metoxi-4-valerianoxi-benzoico, obtenidos de acuerdo con el ejemplo 2, disueltos en 250 ml de benceno anhidro. Esta adición debe efectuarse manteniendo una fuerte agitación, al mismo tiempo que la mezcla reaccionante debe hallarse en ebullición.

20. El hidrocioruro de la N- $\sqrt{2}$ -(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil-7-3-metoxi-4-valerianoxi-benza-

26 JUL



mida 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.

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

Peso obtenido: 51,36 (lo que supone un rendimiento del 79,4% sobre el teórico).

10. Punto de fusión: 202-204°C.

Porcentajes elementales (C₂₇H₃₅N₂O₄Br₂Cl):

	C	H	N	Br	Cl
Teóricos	50,13	5,45	4,33	24,71	5,48
Hallados	50,14-50,24	5,42-5,44	4,30-4,41	24,67-24,74	5,45-5,41

EJEMPLO 4

Preparación de la N- $\sqrt{2}$ -(N'-ciclohexil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil-7-3-metoxi-4-valerianoxi-benzamida, hidrocioruro.

15. Sobre una disolución de 0,20 moles (75,23 g) de 3,5-dibromo-N ∞ -ciclohexil-N ∞ -metiltolueno- ∞ ,2-diamina (obtenida según se indica en el ejemplo 1) en 750 ml de cloroformo anhidro, se hace gotear lentamente, manteniendo una enérgica agitación e hirviendo a reflujo, una disolución de 0,22 moles (59,6 g) de cloruro del ácido 3-metoxi-4-valerianoxi-benzoico (preparado según se indica en el ejemplo 2) en 500 ml de cloroformo anhidro. Una vez terminada la adición se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo por espacio de una hora y media, con lo
- 20.



cual la disolución cloroformica queda absolutamente clara y transparente.

5. Dicha disolución se lava en un embudo de decantación con sendas disoluciones de bicarbonato sódico al 5%, clorhídrico 1N 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 recristaliza en alcohol etílico absoluto.

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

Peso obtenido: 101,7 g (lo que representa un rendimiento del 78,6% sobre el teórico).

15. Punto de fusión: 201-203°C.

Porcentajes elementales (C₂₇H₃₅N₂O₄Br₂Cl):

	C	H	N	Br	Cl
Teóricos	50,13	5,45	4,33	24,71	5,48
Hallados	50,00-50,20	5,38-5,47	4,27-4,35	24,71-24,74	5,40-5,50

20. 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.

26 JUN 1953

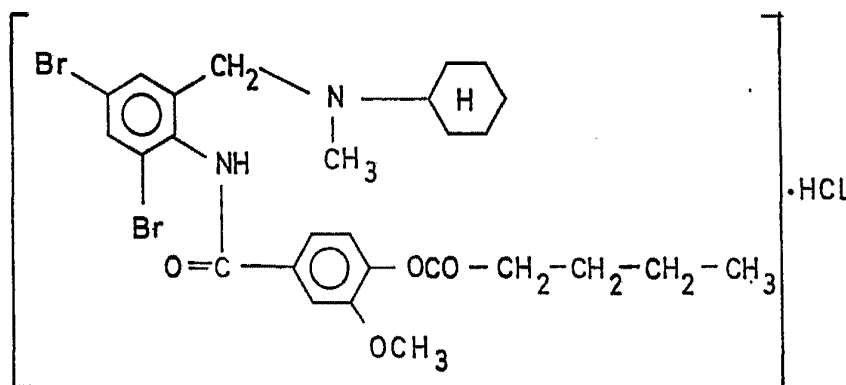


N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

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

5.



caracterizado por el hecho de 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-valerianoxi-benzoico en el seno de un medio inerte.

10.

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

15.

Todo ello según queda descrito en la presente memoria y resumido en las reivindicaciones contenidas al final de



26 JUL



la misma, establecidas de acuerdo con el artículo 100 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y que comprenden en conjunto nueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 26 de julio de 1974

J. URIACH & CIA. S.A.

p.a.