

429204<sup>26</sup>



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

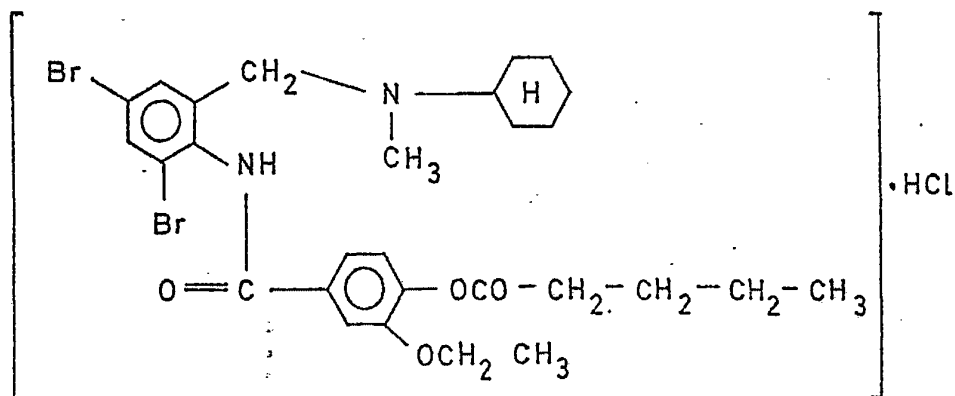
a favor de J. URIACH Y CIA. S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle Bruch, 49, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N- $\overline{2}$ -(N'-CICLOHEXIL-N'-METIL-N'-METILÉN)-4,6-DIBROMO-FENIL $\overline{7}$ -3-ETOXI-4-VALERIANOXI-BENZAMIDA, HIDROCLORURO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. 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- $\overline{2}$ -(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil $\overline{7}$ -3-etoxi-4-valerianoxi-benzamida, cuya fórmula desarrollada es la siguiente:

POOR  
QUALITY



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-etoxi-4-valerianoxi-benzoico (ácido O-valerianil-etil-vainílico) 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 1 N 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 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,

20. que se recristaliza tres veces en alcohol etílico absoluto. El

26 JUN



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).

5. 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

EJEMPLO 2

Preparación del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-benzoico

(ácido etil vainílico), a partir de la etil vainillina (producto comercial).

10.

Una disolución de 42,5 g (0,25 moles) de nitrato de plata en 250 ml de agua destilada se tratan con agitación con una disolución de 11,0 g (0,27 moles) de hidróxido sódico disueltos en 100 ml de agua destilada. El óxido argéntico que

15.

precipita se recoge por filtración, se lava copiosamente con agua destilada y se escurre bien. El precipitado todavía húmedo (es muy importante que el óxido argéntico esté recién preparado para el éxito de la ulterior reacción) se suspenden con

20.

fuerte agitación en 500 ml de agua destilada, a la que se añaden 50 g (1,25 moles) de hidróxido sódico en lentejas y se ajusta la temperatura de dicha suspensión a 55-60°C. Manteniendo siempre una violenta agitación y esta misma temperatura, se añaden a la anterior suspensión en pequeñas porciones 41,6 g



(0,25 moles) de etil vainillina (aldehido 3-etoxi-4-hidroxi-benzoico); la oxidación del aldehido a ácido se inicia a los pocos minutos, al mismo tiempo que el óxido argéntico se transforma en plata metálica, y discurre con desprendimiento de calor, por lo cual la mezcla reaccionante debe enfriarse exteriormente para mantenerla dentro del intervalo de temperatura citado anteriormente.

Quince o veinte minutos después de terminar la adición de etil vainillina se separa la plata metálica por filtración y el precipitado se lava con 3 porciones de 25 ml de agua caliente. El filtrado y las aguas de lavado se recogen conjuntamente para proceder a la recuperación del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-benzoico formado, y la plata metálica es conveniente tratarla con ácido nítrico para recuperar una nueva cantidad de nitrato de plata, que puede ser reciclado para una ulterior reacción.

La disolución acuosa de 3-etoxi-4-hidroxi-benzoato sódico así obtenida se trata por espacio de dos minutos con una corriente de gas sulfuroso y finalmente se vierte lentamente con vigorosa agitación sobre 280 ml de ácido clorhídrico 6N. Esto provoca la precipitación del ácido 3-etoxi-4-hidroxi-benzoico, poco soluble en agua, y tras comprobar que el pH de la suspensión resultante está comprendido entre 1 y 2, se enfría a 5-10°C. El precipitado se filtra, se lava con agua fría y se recristaliza en agua caliente; por último se seca en estufa de vacío, de preferencia a una temperatura no superior a los 50°C. De esta forma se obtiene un sólido cristalino prácticamente blanco (a veces puede presentar ligerísimo tinte



amarillento), cuyas características son las siguientes:

Peso obtenido: 39,5 g (lo que supone un rendimiento del 86,6% sobre el teórico).

Punto de fusión: 166-168°C.

5. Peso equivalente, determinado por acidimetría:

182,00 g/eq. (teórico 182,18 g/eq.)

Peso molecular, determinado por osmometría:

183,14 g/mol. (teórico 182,18 g/mol)

Porcentajes elementales (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>):

	C	H
Teóricos	59,34	5,53
Hallados	59,42 - 59,30	5,61 - 5,53

10. EJEMPLO 3

Preparación del cloruro del ácido 3-etoxi-4-valerianoxi-benzoico, a partir del ácido etil-vainílico.

15. 0,3 moles (54,65 g) de ácido etil-vainílico (3-etoxi-4-hidroxi-benzoico) se tratan con 0,6 moles (111,75 g) de anhídrido valerianico y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado a 75°C, por espacio de unos 30 minutos, después de lo cual la mezcla reaccionante se deja enfriar y se añaden 1400 ml de agua fría, con lo que se provoca la precipitación del ácido 3-etoxi-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:

El ácido bruto se disuelve en unos 750 ml de alcohol



etílico absoluto y la disolución se clarifica con carbón activo. Seguidamente esta disolución alcohólica caliente se vierte sobre 2500 ml de agua hirviendo y se agita bien; por enfriamiento cristaliza un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

5.

Peso obtenido: 64,1 g (lo que supone un rendimiento del 80,2% sobre el teórico)

Punto de fusión: 116-118°C.

Peso equivalente, determinado por acidimetría:

10.

267,48 g/eq. (teórico 266,29 g/eq.)

Peso molecular, determinado por osmometría:

265,89 g/mol (teórico 266,29 g/mol)

Porcentajes elementales (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>):

	C	H
Teóricos	63,15	6,81
Hallados	62,94 - 63,30	6,90 - 6,73

15.

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

0,2 moles (53,26 g) de ácido 3-etoxi-4-valerianoxi-benzoico, se hierven a reflujo con 0,8 moles (58,11 ml) de cloruro de tionilo redestilado hasta que cesa el desprendimiento de HCl y SO<sub>2</sub>. El exceso de cloruro de tionilo se elimina por

20.

destilación bajo vacío de una trompa de agua (15 - 20 mm Hg) y el residuo se destila bajo vacío 1 mm Hg. Se recoge la fracción que pasa entre 95 y 100°C, la cual puede utilizarse sin ulterior purificación. Se obtiene un producto de las siguientes



características:

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

Peso obtenido: 38,9 g (lo que supone un rendimiento del 68,3% sobre el teórico).

5.

Porcentaje de cloro:

Teórico	12,45
Hallado (por argentometría potenciométrica)	12,47 - 12,53

EJEMPLO 4

Preparación del hidrocloreuro de N-(2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil)-3-etoxi-4-valerianoxi-benzamida.

10.

0,11 moles (45,40 g) de hidrocloreuro de la 3,5-dibromo-N-(2-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 (28,47 g) de cloruro del ácido 3-etoxi-4-valerianoxi-benzoico, obtenidos de acuerdo con el ejemplo 3, 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 hidrocloreuro de la N-(2-(N'-ciclohexil-N'-metil-N'-metilén)-4,6-dibromo-fenil)-3-etoxi-valerianoxi-benzamida



precipita en forma de un sólido blanco, que se separa de la di-  
solución bencénica por filtración succionando a vacío; el pro-  
ducto 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 recrista-  
lizaciones sucesivas en alcohol, presenta las siguientes carac-  
terísticas:

Peso obtenido: 54,7 g (lo que supone un rendimiento del 82,7%  
sobre el teórico)

10. Punto de fusión: 181-183°C

Porcentajes elementales (C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>Cl):

	C	H	N	Br	Cl
Teóricos	50,89	5,64	4,24	24,18	5,36
Hallados	50,82-50,95	5,60-5,61	4,22-4,31	24,08-24,22	5,40-5,38

EJEMPLO 5

Preparación de la N-(2-(N'-ciclohexil-N'-metilén)-4,6-  
-dibromo-fenil)-3-etoxi-4-valerianoxi-benzamida, hidrocioruro.

15. Sobre una disolución de 0,15 moles (56,42 g) de 3,5-  
-dibromo-N<sup>∞</sup>-ciclohexil-N<sup>∞</sup>-metiltolueno-∞<sub>2</sub>-diamina (obtenida  
según se indica en el ejemplo 1) en 500 ml de cloroformo anhi-  
dro, se hace gotear lentamente, manteniendo una enérgica agita-  
ción e hirviendo a reflujo, una disolución de 0,17 moles (38,86  
g) de cloruro del ácido 3-etoxi-4-valerianoxi-benzoico (prepa-  
rado según se indica en el ejemplo 3) 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.

5. Dicha disolución se lava en un embudo de decantación con sendas disoluciones de bicarbonato sódico al 5%, ácido 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:

15. Peso obtenido: 82,8 g (lo que representa un rendimiento del 83,5% sobre el teórico).

Punto de fusión: 180-182°C.

Porcentajes elementales ( $C_{28}H_{37}N_2O_4Br_2Cl$ ):

	C	H	N	Br	Cl
Teóricos	50,89	5,64	4,24	24,18	5,36
Hallados	50,97-50,84	5,70-5,63	4,26-4,30	24,12-24,16	5,37-5,39

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



Estatuto sobre Propiedad Industrial y que comprenden en conjunto once hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 26 de julio de 1974

J. URIACH Y CIA. S.A.

p.a.