

RAN 4019/33 B



301 630

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA AMIDA DE ACIDO
SUBSTITUIDA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

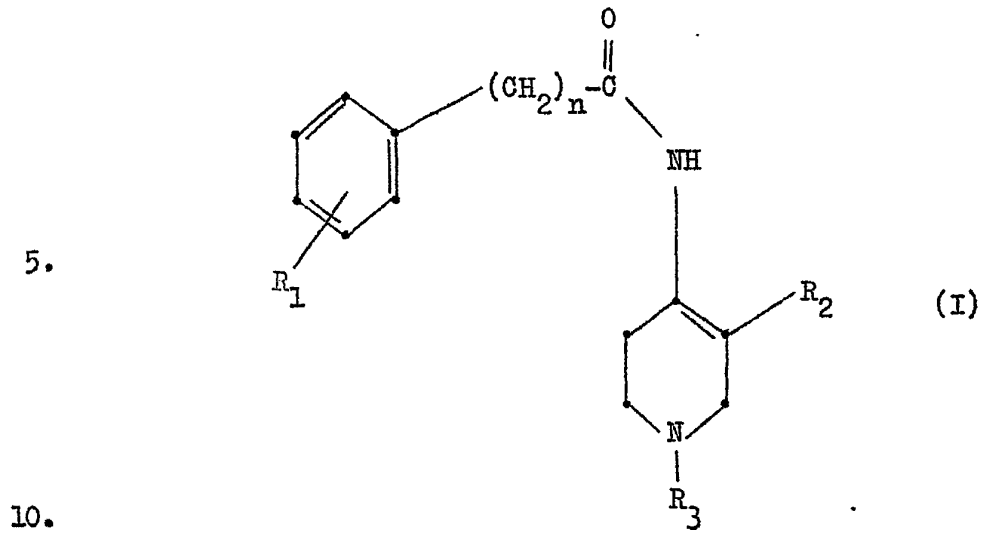
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a amidas substituidas de
ácido graso inferior. Más particularmente, este invento se
refiere a fenil-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-di-alquilo inferior-
-4-piridil)-amidas substituidas de ácido graso inferior y a un
5. procedimiento para su preparación.

Las nuevas amidas substituidas de ácido graso
inferior a que se refiere este invento tienen la fórmula



301630



15.

donde R_1 es hidrógeno; halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo, con preferencia por el cloro; nitro; amino; alquilamino inferior; fenil-alkilamino inferior; fenil-alkilo inferior halo-substituído; fenil-alkilamino inferior alcoxi inferior-substituído; y dialkilamino inferior; R_2 y R_3 son grupos de alkilo inferior, preferentemente metiló; y n es el número entero 1, 2 o 3.

20.

En la fórmula I anterior, debe entenderse que alquilo inferior y la porción alquílica inferior de alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior y alcoxi inferior incluyen los grupos alquílicos inferiores con 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser grupos de cadena recta o ramificada,

25.



301630

por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, hexilo, heptilo, etc.

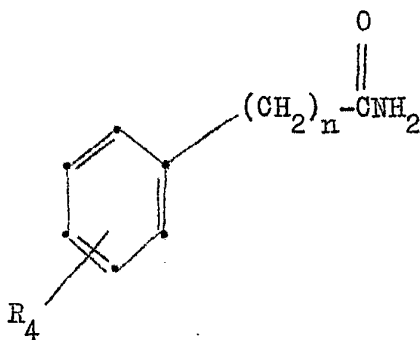
Los compuestos de la fórmula I preferidos son aquellos en los que R_1 está en la posición para respecto al grupo $-(CH_2)_n$. El invento se refiere también a las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I con ácidos aceptables en farmacia.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido manifiestan actividad reductora de la presión sanguínea y actividad analgésica y son útiles como agentes hipotensores y como analgésicos.

Las amidas de ácidos substituidas de la fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto tomado del grupo constituido por: (a) un compuesto de la fórmula

15.

20.

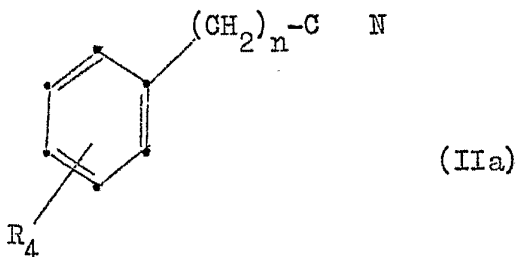


(II)

y (b) un compuesto de la fórmula

301630

5.



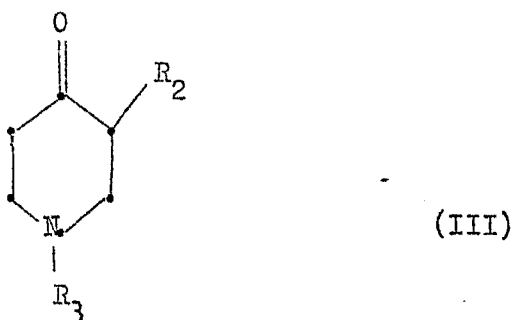
10.

donde R_4 se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior, fenilalquilamino inferior halo-substituido, fenilalquilamino inferior substituido por alcoxi inferior y dialquilamino inferior y n tiene el mismo significado que en la fórmula I,

15.

con un compuesto de la fórmula

20.



25.

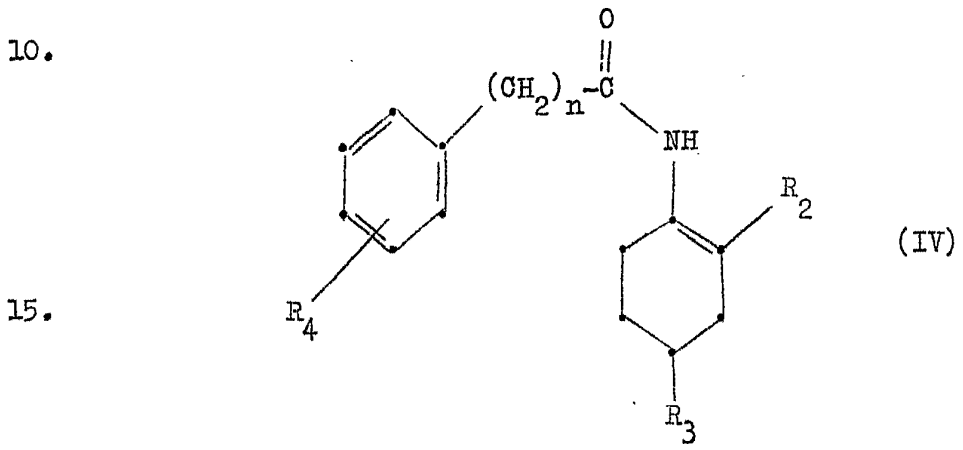
donde R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,



301630

en presencia de una substancia tomada del grupo constituido por:

- (a) una mezcla de pentóxido fosfórico y ácido fosfórico,
 - y (b) ácido sulfúrico,
5. para formar un compuesto de la fórmula



20. donde R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que antes,

reduciendo, si se desea, cualquier grupo nitro presente a grupo amino y transformando estos últimos en grupos de alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior, fenilalquilamino inferior halo-sustituido, fenilalquilamino inferior

25.

301630

substituido por alcoxi inferior o dialquilamino inferior y convirtiendo, si se desea, el compuesto resultante en una sal de adición de ácido.

- La reacción entre los compuestos de la fórmula II (o IIIa) y III se lleva a cabo de preferencia en presencia de una mezcla de pentóxido fosfórico y ácido ortofosfórico. Por lo general, se emplean de unas 2,5 a unas 10,0, y de preferencia de unas 5 a unas 6, partes en peso de pentóxido fosfórico; y de unas 2,5 a unas 10,0, y de preferencia de unas 5 a unas 6, partes en peso de ácido orto-fosfórico, en relación al peso que se emplee de amida substituída o de nitrilo. El ácido fosfórico puede ser anhídrido, pero de preferencia se emplea con una pequeña cantidad de agua, por ejemplo hasta el 15% aproximadamente, o sea ácido fosfórico al 85%. La reacción se efectúa a temperatura del orden de unos 50° a unos 160° y de preferencia de unos 80° a unos 110°C. Cuando se utiliza ácido sulfúrico, este es preferentemente anhídrido, pero puede contener hasta un 2% de agua. Por lo común se emplea de 0,85 partes aproximadamente a 1,2 partes aproximadamente, en peso, de ácido sulfúrico, con relación al peso de amida substituída o de nitrilo. Cuando se usa ácido sulfúrico, para realizar la reacción se utiliza de preferencia un disolvente orgánico, por ejemplo cloroformo. Otros disolventes que puede emplearse son el tetracloruro de carbono, el cloruro de metileno, el benceno, el heptano, etc.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

301630

El compuesto de la fórmula IV se aísla de la mezcla reaccional anterior neutralizando la mezcla reaccional con álcali, de preferencia en solución acuosa, el cual precipita el producto, y apartando luego el producto (por ejemplo, mediante filtración) de la solución acuosa neutralizada.

5.

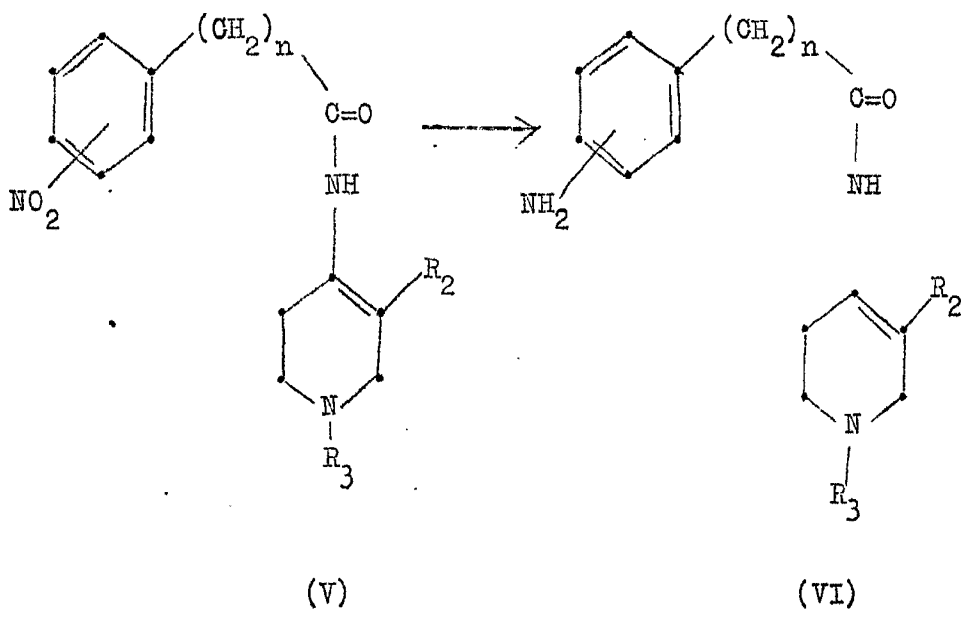
Los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es amino pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula IV en el que R_4 es nitro, según el esquema reaccional siguiente:

10.

15.

20.

25.



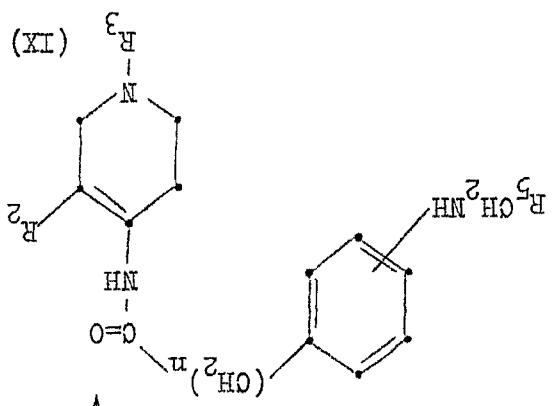
donde R_2 , R_3 y n tienen el significado que se ha expuesto antes.



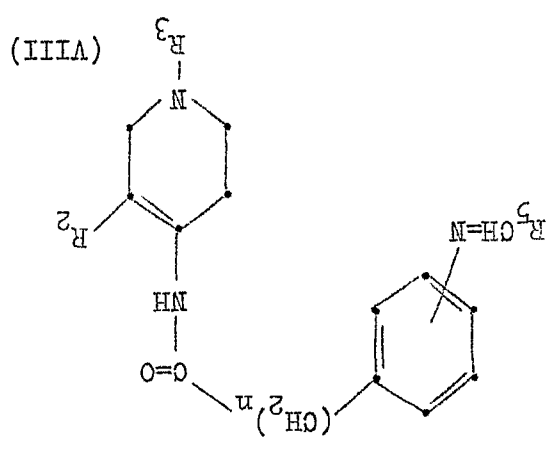
301630

La reducción del compuesto V se realiza mediante tratamiento del compuesto V con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo PtO_2 , carbón paladiado, níquel Raney, carbón (o alúmina) con rodio, etc, preferentemente en presencia de un disolvente, por ejemplo de un alcohol inferior.

Los compuestos de la fórmula IV en los que R_4 es un grupo amino substituído se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un aldehído, para obtener una base Shiff, la cual se reduce luego, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación como los anteriores o un hidruro mixto de metal del grupo I y metal del grupo III, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, etc., o sea según el esquema reaccional siguiente:

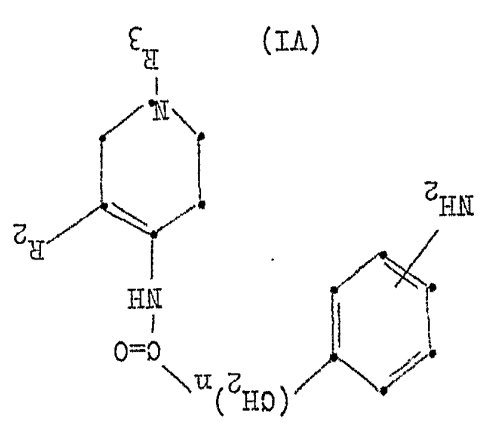


25.

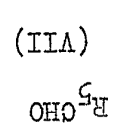


20.

15.



10.



5.

301630





301630

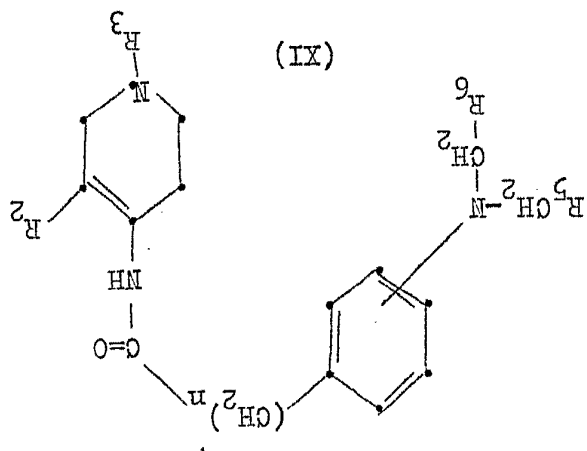
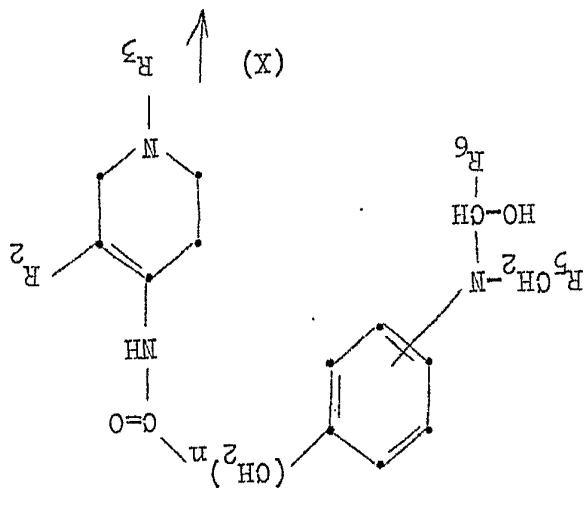
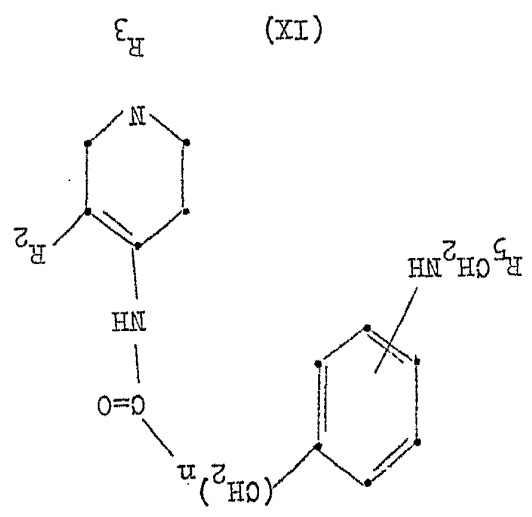
En el esquema anterior reaccional, R_5 es hidrógeno, un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenílico o un grupo fenílico substituído por halo o por alcoxi inferior; y R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes. Ejemplos de aldehidos de la fórmula VII que pueden emplearse son el formaldehído, el benzaldehído, el anisaldehído, el 3,4-dimetoxibenzaldehído, el paraclorobenzaldehído, etc.

Cuando se desea un grupo amino terciario que tenga un grupo alquílico inferior, el esquema anterior de reacción se efectúa una segunda vez, utilizando como material de partida el compuesto de la fórmula IX y fundamentalmente los mismos agentes hidrogenantes, o sea según el esquema de reacción siguiente:

301630

+ R⁶CHO

(VII)



25.

20.

15.

10.

5.





301030
para obtener un compuesto de la fórmula XI en el que R_6 es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, según el aldehído de fórmula VII. elegido para la reacción.

5. Cuando se desea un grupo amino terciario que tenga dos substituyentes idénticos, la conversión se realiza expeditivamente directamente desde la etapa nitro, sin aislamiento de la amina secundaria intermedia, mediante el uso de doble cantidad de agente hidrogenante y de aldehído.

10. Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en sales de adición de ácido según los métodos ya de sí conocidos, por ejemplo mediante reacción de las bases con ácidos apropiados, preferentemente con un exceso de estos últimos, en un disolvente inerte, Sales de adición de ácido que son especialmente aptas pueden obtenerse, por ejemplo, 15. con los ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico; con otros ácidos minerales, como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido maléico y análogos.

20. Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica,



Para componer los preparados pueden emplearse substancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo

5. o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden
10. estar esterilizados y/o contener substancias auxiliares, como agentes de preservación, agentes estabilizantes, agentes humectantes & emulgentes, sales para variar la presión osmótica o reguladores. También pueden contener, en combinación, otras substancias de utilidad terapéutica.
15. El invento se comprenderá mejor a base de los ejemplos que siguen, los cuales se dan con fines ilustrativos únicamente y no implican límite para el invento.

EJEMPLO 1.

20. Se prepara una solución de 70 g de pentóxido fosfórico en 70 g de ácido fosfórico al 85% depositando el pentóxido fosfórico en un matraz equipado de agitador y añadiéndole con precaución el ácido fosfórico. Cuando remite la reacción exotérmica inicial (la mezcla se calienta hasta una temperatura de 200 a 250°C), se calienta la mezcla por el exterior
25. (a 200-250°), con agitación constante, hasta obtener una



301633

solución viscosa y límpida. Luego se enfría la solución hasta temperatura ambiente mientras se agita constantemente. A la solución espesa, se añaden, con agitación constante y a temperatura ambiente, 6,0 g de fenilacetamida y 10,0 g de 1,3-dimetil-piperidona-4-, por este orden. Luego se calienta la mezcla hasta 100°, con agitación constante, y se la mantiene a 100° durante 10 horas.

Se añade agua a la mezcla reaccional y se separa por filtración las materias insolubles. Con escamas de hidróxido sódico y agitando, se hace básica la solución ácida y la base que se obtiene es cristalizada con Skellysolve "B" y acetato de etilo para obtener el producto, 2-fenil-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, de punto de fusión 140-142°C.

15. EJEMPLO 2.

A una solución de 75 g de pentóxido fosfórico en 75 g de ácido fosfórico al 85%, se añaden 20 g de p-nitrofenil-acetamida y 20 g de 1,3-dimetilpiperidona-4-. Se calienta la mezcla a 100° durante 10 horas y luego se la diluye con agua. Se separa por filtración el material insoluble y, con álcali fuerte, se hace básica la solución ácida. Se obtiene una base sólida, la 2-(4-nitrofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, que funde a 162-164° cuando se la recristaliza a partir de acetato de etilo.



301230

EJEMPLO 3.

Se sacuden durante 3 horas, bajo 3,5 atmósferas de hidrógeno, 5,0 g de 2-(4-nitrofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida disueltos en 180 cc de

5. etanol (que contienen un ligero exceso de cloruro de hidrógeno) y 0,3 g de óxido de platino. No se aplica calor externo durante la reducción; sin embargo, la temperatura interna llega a un máximo de 36°. Cuando la reacción a absorbido un poco más de la cantidad teórica de hidrógeno, se interrumpe la reducción

10. y se separa el catalizador filtrando a través de Hyflo. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 50 cc de agua. Se añade exceso de carbonato potásico y se extrae la fase con cloroformo. La solución clorofórmica se seca sobre carbonato potásico, se separa por filtración el

15. desecante y se elimina el cloroformo en un baño de agua. El residuo se cristaliza a partir de una mezcla de acetona y Skellysolve "B", para obtener el producto, 2-(4-aminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, de punto de fusión 153-154 (sin corregir).

20.

EJEMPLO 4.

Se sacude a 68° y bajo 3,7 atmósferas de hidrógeno una mezcla de 2-(4-nitrofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, 4 g de formaldehído al 37%, una

25. cucharadita de níquel Raney y metanol suficiente para ajustar



301630

- el volumen a 180 cc. Al cabo de 3 1/2 horas, se ha absorbido un poco más de la cantidad teórica de hidrógeno. Se interrumpe la reacción y, cuando la mezcla se ha enfriado hasta la temperatura ambiente, se separa el catalizador filtrando a
5. través de Hyflo y el filtrado se concentra hasta sequedad, bajo presión reducida y en un baño de agua. El residuo se cristaliza a partir de Skellysolve "B", para obtener el producto, 2-(4-dimetilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, de punto de fusión
10. 124-125° (sin corregir).

EJEMPLO 5.

- Se calienta durante 1 hora en un baño de vapor, una mezcla de 2 g de 2-(4-aminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-
15. -dimetil-4-piridil)-acetamida y 0,8 g de benzaldehido. Después de enfriada la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añaden 100 mg de óxido de platino y 180 cc de ácido acético glacial. Se sacude la mezcla bajo 3,6 atmósferas de hidrógeno y a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas se ha absorbido
20. la cantidad teórica de hidrógeno y se interrumpe la reacción. Se separa el catalizador filtrando a través de Hyflo y se concentra el filtrado hasta sequedad, bajo presión reducida y en un baño de agua. El residuo se disuelve en 100 cc de agua. Se añade exceso de carbonato potásico y se extrae la mezcla
25. con cloroformo. Después de secar sobre carbonato potásico la



301630

- solución clorofórmica, se separa por filtración el desecante y se elimina el disolvente en un baño de agua. El residuo se cristaliza a partir de Skellysolve "B", para obtener el producto, 2-(4-bencilamino-fenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, de punto de fusión 101-105° (sin corregir).

EJEMPLO 6.

- Se prepara según el procedimiento del ejemplo 1,
10. una solución de 75 g de pentóxido fosfórico en 75 g de ácido fosfórico al 85%. Con agitación constante de la solución espesa, se añaden 20 g de p-clorofenilacetamida y 20 g de 1,3-dimetilpiperidona-4, y se calienta la mezcla a 100° durante 10 horas. Luego se añade agua, se separa por filtración el material insoluble y se hace básica, con alcali fuerte, la solución ácida.

- La base sólida que se separa es secada y filtrada al aire; punto de fusión, 152-154°. La base, 2-(4-clorofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida es
20. recristalizada a partir de acetona y funde a 156-157°.

- La base se convierte en el bromhidrato con HBr alcohólico; punto de fusión 165-172° (solvatado) después de recristalización a partir de acetona, y 184-186° cuando está seca.
- 25.



-2-

301630

EJEMPLO 7.

Se hierve en reflujo y se agita durante 6 horas una mezcla de 7 g de 2-(4-aminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, 200 cc de benceno y 4 g de p-clorobenzaldehido. Durante la reacción se eliminan 0,5 cc de agua. Se enfría la mezcla hasta +3°, se la filtra y se la seca al aire; punto de fusión 170-183°. Después de recristalización a partir de acetato de etilo, el punto de fusión es de 192-193°. Se disuelve la base Shiff en 180 cc de ácido acético glacial y se añaden 0,2 g de óxido de platino. Se sacude la mezcla a temperatura ambiente y bajo 3,7 atmósferas de hidrógeno. Al cabo de 30 minutos se ha absorbido un poco más de la cantidad teórica de hidrógeno. Se detiene la reacción y, después de eliminar el catalizador por filtración, se separa el ácido acético bajo presión reducida y en un baño de agua. El residuo se disuelve en 200 cc de agua, se añade exceso de carbonato potásico y se extrae la mezcla con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico la solución clorofórmica, se separa por filtración el desecante y se elimina el disolvente en un baño de agua. Cristalizando el residuo con acetato de etilo, se obtiene el producto, 2-[4-(4-clorobencilamino)-fenil]-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, de punto de fusión 129,5-131°. Se vuelve a recristalizar de acetato de etilo una pequeña porción, y el punto de fusión resulta entonces 130-131,5°.



301630

EJEMPLO 8.

- Se hierve en reflujo y se agita durante 5 horas una mezcla de 9 g de 2-(4-aminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, 200 cc de benceno y
5. 6 g de 3,4-dimetoxibenzaldehido. Durante la reacción se elimina 1 mol de agua por medio de un colector Dean-Stark. Se eliminan bajo presión reducida los componentes volátiles y se recristaliza a partir de acetona una pequeña porción del residuo; punto de fusión, 156-157°. Se disuelve el residuo en 150 cc de metanol y se le calienta en reflujo y
10. agitando. Tan rápidamente como lo permite el desprendimiento de hidrógeno de la mezcla reaccional, se añaden 4 g de boro-hidruro sódico, disueltos en 50 cc de metanol frío. Terminada la adición, se hierve la mezcla reaccional en reflujo y
15. agitando, durante 1 hora más, se la enfría hasta temperatura ambiente y se la descompone con 20 cc de agua. Se añade exceso de cloruro sódico y se extrae la mezcla con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico la solución clorofórmica, se separa por filtración el desecante y se elimina el
20. cloroformo en un baño de agua. El residuo se recristaliza a partir de acetona, para obtener el producto, (2-(4-(3,4-dimetoxibencilamino)-fenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, de punto de fusión 138-142°.



301930

EJEMPLO 9.

En una "Bomba Parr", se sacude bajo 3,5 atmósferas de hidrógeno una mezcla de 5 g de 2-(4-nitrofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, 1,5 g de formaldehido acuoso al 37%, 1/2 cucharadita de níquel Raney y metanol suficiente para ajustar el volumen a 180 cc. Durante la reacción se mantiene la temperatura alrededor de 76°. Al cabo de 7 horas se ha absorbido un poco menos de la cantidad teórica (4 moles) de hidrógeno. Se interrumpe la reacción y, cuando la mezcla reaccional se ha enfriado hasta la temperatura ambiente, se separa, el catalizador por filtración a través de Hyflo y se concentra el filtrado hasta sequedad, bajo presión reducida y en baño de agua. El residuo se cristaliza a partir de Skellysolve "B", para obtener el producto, 2-(4-metilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida, de punto de fusión 94-96° (sin corregir).

EJEMPLO 10.

A una solución de 75 g de pentóxido fosfórico en 75 g de ácido fosfórico al 85%, se añaden 20 g de hidrocinaonitrilo y 20 g de 1,3-dimetilpiperidona-4 y se calienta la mezcla a 100° durante 10 horas, agitando. La mezcla reaccional enfriada se vierte sobre agua helada y se separan por filtración las materias insolubles. Se hace básica con álcali fuerte, la solución ácida y se disuelve en cloroformo la



331630

base que se separa. Se seca la solución clorofórmica, se la filtra para separar un agente desecante y se la concentra hasta sequedad. La base residual se cristaliza a partir de acetato de etilo, con lo que se obtiene el producto, 3-fenil-
5. -N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-propionamida, que funde a 115-117°. De las aguas madres de acetato de etilo, se recupera una cantidad adicional del producto mediante concentración. La ulterior reocrystalización a partir de acetato de etilo no altera el punto de fusión.

10.

EJEMPLO 11.

A una solución de 50 g de pentóxido fosfórico en 50 g de ácido fosfórico al 85%, se añaden 10,0 g de gamma-fenilbutironitrilo y 10,0 g de 1,3-dimetilpiperidona-
15. -4. Se calienta la mezcla reaccional a 100° y agitando, durante 10 horas, y se la acaba conforme al procedimiento del ejemplo 1. Se obtienen 10,3 g de una base cristalina bruta, la 4-fenil-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-
-piridil)-butiramida, que funde a 118-120°. Una reocrystalización a partir de acetato de etilo da la base pura, que
20. funde a 118-120°.



301630

EJEMPLO 12.

Preparación de cápsulas que contienen:

5.	2-(4-benzilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida o 2-(4-dimetilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida	100 mg
	Lactosa	200 mg
	Almidón de maiz	50 mg
10.	Talco	<u>10 mg</u>
		360 mg

15. Se mezcla homogéneamente la sustancia activa con la lactosa y el almidón de maiz, se pasa por una máquina desmenuzadora y se mezcla con el talco. Luego se envasa la sustancia en cápsulas de gelatina de cáscara dura, n° 3.

EJEMPLO 13.

20. a) Preparación de pastillas de 100 mg que contienen los ingredientes siguientes:

25.	2-(4-benzilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida	25,0 mg
	Lactosa, secada por pulverización	72,0 mg
	Almidón de maiz	2,0 mg
	Estearato cálcico	<u>1,0 mg</u>
		100,0 mg



301630

Se mezcla la substancia activa con la lactosa, el almidón de maiz y el estearato cálcico y se comprime en una máquina pastilladora para formar trociscos para pastillas, de unos 25 mm de diámetro y 6 mm de espesor. Los trociscos se pasan por una máquina desmenuzadora para obtener gránulos de 1,2 mm de diámetro aproximadamente, con un mínimo de finos. La granulación se recomprime en una máquina pastilladora al peso indicado.

10. b) Preparación de pastillas de 200 mg que contienen los ingredientes siguientes:

	Bromhidrato de 2-(4-clorofenil)- -N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil- -4-piridil)-acetamida	25,5 mg
15.	Lactosa	113,5 mg
	Almidón de maiz	50,0 mg
	Almidón de maiz pregelatinizado	8,0 mg
	Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
		200,0 mg

20.

Se mezcla la substancia activa con la lactosa, el almidón de maiz y el almidón de maiz pregelatinizado y se pasa por una máquina desmenuzadora. Se humedece la

25.



301630

mezcla con agua para formar una pasta espesa y se la pasa por un tamiz N° 12 (abertura de las mallas, 1,68 mm aproximadamente), después de lo cual se seca durante la noche a 45°C.

5. EJEMPLO 14.

Preparación de ampollas:

		<u>Por cc.</u>
10.	a) 2-(4-dimetilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida	10,2 mg (2% exc.)
	Acido clorhídrico hasta pH	3,5
	Agua para inyección hasta	1 cc.

15.

Se suspende el ingrediente activo en parte del agua y luego se solubiliza mediante la adición de ácido clorhídrico hasta pH de 3,5 aproximadamente. Se ajusta la solución al volumen final con agua para inyección y se la filtra por una candelilla porosa. Luego se la envasa en ampollas ambarinas, se cierran estas y se esteriliza.

20.

25.	b) Bromhidrato de 2-(4-clorofenil)-N-(1,2,5,6)-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida	5,0 mg
	Agua para inyección hasta	1,0 cc



301630

Estas ampollas se preparan de la misma manera que se ha descrito antes, con la excepción de que se omite la etapa de solubilización.



301630

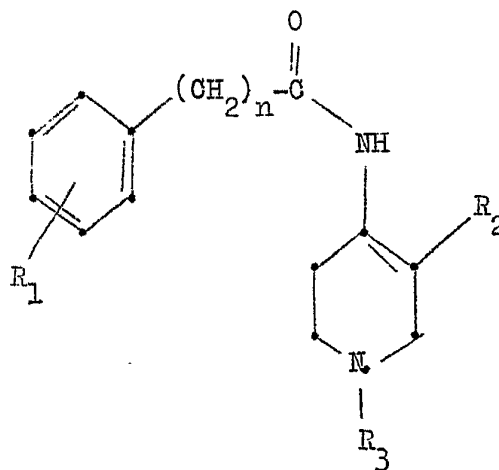
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 292.768 del 3 de julio de 1963.

5.

1. Un procedimiento para preparar una amida de ácido substituida, de la fórmula

10.



15.

20.

donde R₁ se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, amino, alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior, fenilalquilamino inferior halo-substituido, fenilalquilamino inferior substituido por alcoxi inferior y

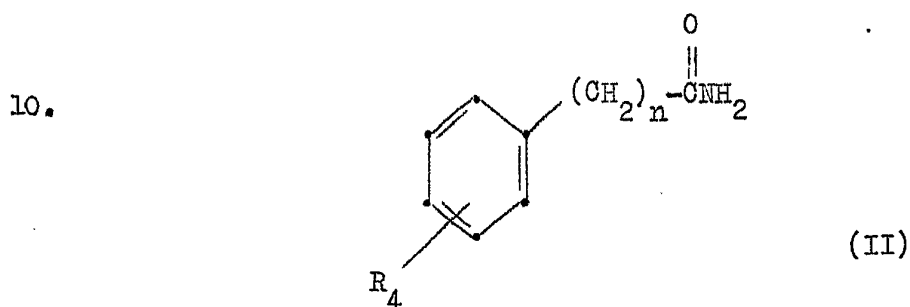


1964

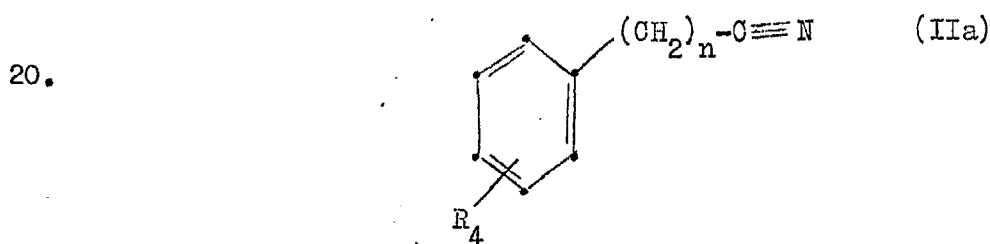
301630

dialquilamino inferior; R_2 y R_3 son grupos de alquilo inferior; y n es un número entero tomado del grupo constituido por 1, 2 y 3,

5. caracterizado porque comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto tomado del grupo constituido por: (a) un compuesto de la fórmula



15. y (b) un compuesto de la fórmula



25. donde R_4 se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, nitro, alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior, fenilalquilamino inferior halo-substituido, fenilalquilamino inferior

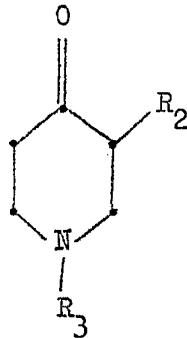


301630

substituido por alcoxi inferior, y dialquilamino inferior, y n tiene el mismo significado que en la fórmula I,

con un compuesto de la fórmula

5.



10.

(III)

15. donde R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

en presencia de una sustancia tomada del grupo constituido por:

20. (a) una mezcla de pentóxido fosfórico y ácido fosfórico, y

(b) ácido sulfúrico,

reduciendo, si se desea, cualquier grupo nitro presente a grupo amino y transformando estos últimos en grupos de

25. alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior, fenilalquilamino inferior halo-substituido, fenilalquilamino inferior



301630

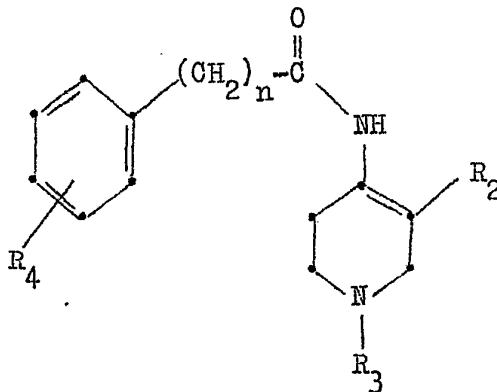
substituido por alcoxi inferior, o dialquilamino inferior, y convirtiendo, si se desea, en una sal de adición de ácido el compuesto resultante.

5. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa a temperatura del orden de unos 50°C a unos 160°C.

10. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usan de unas 2,5 a unas 10 partes en peso de pentóxido fosfórico y de unas 2,5 a unas 10 partes en peso de ácido fosfórico, en relación al peso del compuesto II o IIa.

15. 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende aislar de la mezcla reaccional, mediante neutralización de esta con álcali en presencia de agua, el producto de la reacción entre los compuestos de la fórmula II (o IIa) y III, para precipitar un compuesto de la fórmula

20.



(IV)

25.



301030

donde R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1,

y separar de la mezcla de neutralización el precipitado.

5. 5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hace reaccionar p-nitrofenilacetamida o p-nitrofenil-acetonitrilo con 1,3-dimetil-piperidona-(4) y el producto resultante se reduce en presencia de formaldehído, para producir 2-(4-dimetilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida.

15. 6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hace reaccionar 2-(4-aminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida con benzaldehído y la base Schiff resultante se reduce para formar 2-(4-benzilaminofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida.

20. 7. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hace reaccionar p-clorofenil-acetamida o p-clorofenil-acetonitrilo con 1,3-dimetil-piperidona-(4), para formar 2-(4-clorofenil)-N-(1,2,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-piridil)-acetamida.

25.



- 31 -

301630

8. Un procedimiento para preparar una amida de ácido substituida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de julio de 1964.

P. a.

JAIME ISERN
P. R. 