

348061

Memoria descriptiva



18 ENE 1958

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DELAUNDE S.A.

entidad / de nacionalidad sociedad anónima francesa

con domicilio en 32 rue Henri-Regnault, Courbevoie (Altos del Sena), Francia

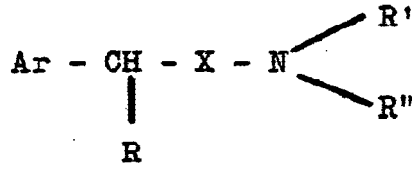
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS SUSTITUIDAS EN EL NITROGENO Y SUS AMINAS CORRESPONDIENTES" (Clase Internacional CO7e A61k)

12.1.58.



El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos productos industriales que responden a la fórmula general:

5



10 en la cual Ar representa, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un núcleo aromático tales como los radicales fenilo, α -naftilo, β -naftilo, eventualmente mono o polisustituidos por grupos de pequeño peso molecular, por ejemplo NH_2 , NO_2 , Cl, alcoxi de bajo peso molecular, o bien un núcleo heterocíclico tales como tienilo, furanilo, quinoleilo, bencimidazolilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, fluorenilo,

15

R representa una cadena alifática saturada o no, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 5 átomos de carbono y que puede llevar un grupo funcional como, por ejemplo, los grupos etoxi, dimetil-amino o hidroxilo,

20

R' y R'' representan el hidrógeno o una cadena alifática que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo formar R' y R'' con el nitrógeno un heterociclo tal como piperidina, morfolina o pirrolidina, y X representa, o bien un carbonilo - CO -, o bien un metileno - CH₂ -.

25

Además, cuando X representa -CH₂ -, Ar puede representar un núcleo ciclánico tal como el ciclohexano o el ciclopentano.

30

Según el invento, el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general (1) en los cua-

12.1.68.



les X es un carbonilo, se caracteriza por que se hace actuar sobre un ácido de fórmula:



en la cual Ar y R tienen el significado ya mencionado, un agente de cloruración tal como el cloruro de tionilo, con el fin de obtener el cloruro de ácido sobre el cual se hace actuar una amina de fórmula:



teniendo R' y R'' el significado ya mencionado y por que se recoge el derivado buscado por los medios usuales tales como evaporación del disolvente y recristalización.

En un modo preferente no limitativo, las diferentes fases de este procedimiento según el invento se efectúan en el seno de un disolvente orgánico apropiado tal como el benceno y, para la cloruración, a la temperatura de reflujo del medio de reacción, mientras que la fase de aminación es llevada a una temperatura comprendida entre -10°C y +10°C, de preferencia 0°C.

El ácido de fórmula general (2) puede ser preparado, o bien por alcoholación del ácido



por un halogenuro de alcoholo de fórmula:





estando definidos Ar y R como más arriba y representando Hal un halógeno, operando en el amoníaco líquido o benceno y en presencia de amido de sodio y a la temperatura de ebullición del medio de reacción, o bien a partir del nitrilo de fórmula:

5



que se alcohola como se ha descrito para el ácido de fórmula (4) con el fin de obtener el nitrilo sustituido de fórmula:

10

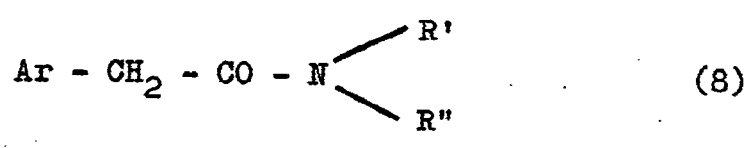


15

que se hidroliza según procedimientos conocidos en sí mismos.

Según el invento, los derivados de fórmula general (1), en la cual X representa CO pueden ser preparados igualmente a partir de amidas de fórmula:

20



25

en la cual Ar, R' y R'' tienen el significado ya mencionado, que se alcohola, ya sea haciendo actuar un halogenuro de alcoholo de fórmula (5) en las condiciones ya dadas, ya sea por reacción de un derivado organomagnésico mixto de fórmula adecuada.

Según el invento, el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general (1) en los cuales

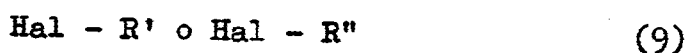
30

12.1.68.



X es un metileno, se caracteriza por que se reducen los derivados de fórmula (1) en la cual X representa CO preparado como se ha descrito más arriba por la acción de hidruro doble de litio y de aluminio o por hidrogenación catalítica, y por que se recogen los derivados buscados por los medios usuales.

Según el invento, estos derivados pueden ser preparados igualmente a partir de los nitrilos de fórmula (7) que se reducen con ayuda de hidruro doble de litio y de aluminio o por hidrogenación catalítica, con objeto de obtener la amina primaria correspondiente que se alquila sobre el nitrógeno con ayuda de un halogenuro de alcohol de fórmula:

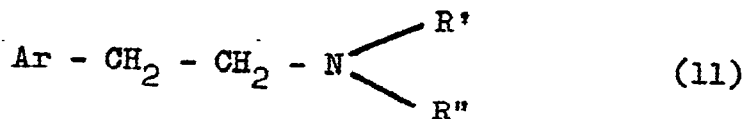


teniendo R' y R'' los significados ya dados y siendo Hal un halógeno, o por acción de la mezcla formaldehído-ácido fórmico cuando R es CH₃.

En un modo particular no limitativo, las aminas de fórmula 1, en las cuales Ar es un heterociclo pueden ser preparadas, o bien por reacción de Mannich sobre los derivados de fórmula:



teniendo R y Ar el significado ya mencionado, empleando la amina correspondiente al derivado buscado, o bien por acción de un halogenuro de alcohol de fórmula (5) sobre el carbono en α del heterociclo de la amina:





Presentando los derivados de fórmula general

(1) una reacción básica, el presente invento tiene igualmente por objeto la preparación de las sales que pueden dar con ácidos minerales u orgánicos.

5

Según el invento, estas sales son preparadas por acción del ácido elegido sobre la base correspondiente según medios conocidos en sí mismos.

10

Los derivados según el invento presentan interesantes propiedades farmacológicas; presentan, en particular, actividades cardiovascular, diurética y espasmolítica sobre el animal de laboratorio. Pueden ser así útiles materias primas en la confección de medicamentos humanos o veterinarios.

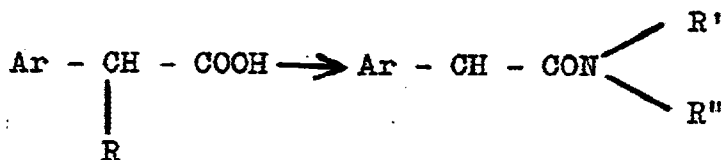
15

Los siguientes datos a título no limitativo ilustran el procedimiento según el invento.

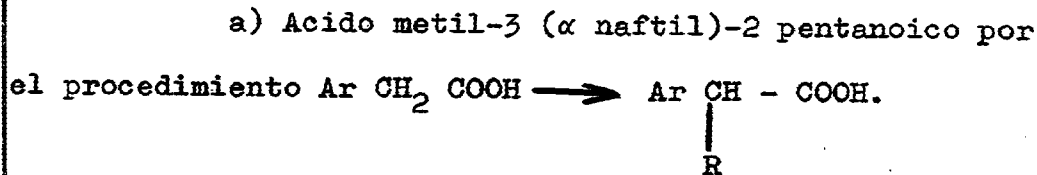
Ejemplo I

Según el procedimiento esquemático:

20



25



30
12.1.68.

Se prepara una suspensión de amido de sodio (1 mol) en el amoníaco líquido, al cual se añade 0,5 mol de ácido α naftil acético. Después de media hora de contacto (hasta coloración anaranjada), se añade 0,5 mol de bromuro de butilo secundario. Se deja dos horas a reflujo.



Después de evaporación del amoníaco e hidrólisis, se extrae por el éter.

El ácido obtenido es separado por destilación.

E/O,1 : 175°C rendimiento: 83 %.

5 b) Preparación de la N,N-dimetil metil-3
(α naftil)-2 pentanamida:

10 A una solución bencénica (100 ml) de 0,73 mol del ácido precedente, se añaden 2,22 moles de cloruro de tionilo. Después de una hora de reflujo, se expulsa el exceso de cloruro de tionilo.

15 La solución bencénica (600 ml) del cloruro de ácido se añade a una solución refrigerada a 0° de dimetilamina (3 moles) en el éter anhidro. Después de tratamiento por agua, la fase orgánica se lava con sosa diluida. Por evaporación del benceno, se obtiene un residuo que es cristalizado en el éter isopropílico: P. F. instantáneo = 110°-112°C.

(Rendimiento: 82%).

20 Análisis: $C_{18}H_{23}NO$
N % calculado 5,20 hallado 5,22

Según este procedimiento, se han preparado los derivados en los cuales X igual CO siguientes:

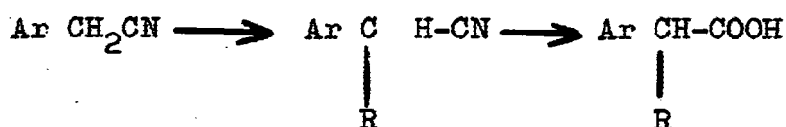
12.1.68.



Ejemplo II

N,N dimetil - (cloro-4 fenil)-2 metil-4 pen-
tanamida

5 a) Se prepara en primer lugar el ácido (clo-
ro-4 fenil)2 metil-4 pentanoico según el procedimiento es-
quemático:



10

Una solución etérea de cloro-4 fenil acetoni-
trilo (0,2 mol) se añade a una suspensión de 0,2 mol de
amiduro de sodio en el amoníaco líquido. Después de 40 mi-
nutos de contacto, se añaden 0,2 moles de bromuro de buti-
lo secundario y se mantiene un contacto durante una hora.

15

Se procede entonces a la hidrólisis por el método habitual.

El nitrilo γ alcoholado ($E_p/0,5: 199^{\circ}\text{C}$) se
obtiene con un rendimiento de 65 %.

20

Este nitrilo (0,1 mol) es hidratado luego du-
rante 12 horas a reflujo, por medio de una mezcla a par-
tes iguales de ácido acético, ácido sulfúrico y agua. La
mezcla de reacción es diluida luego por el agua y extraída
con éter. La fase etérea es agotada por una solución de
sosa a 5%. Después de acidificación, se obtiene un resi-
duo oleoso, que es recristalizado en el eftano: $F = 115^{\circ}\text{C}$
rendimiento: 55%.

25

b) Según el mismo procedimiento esquemático
que en el ejemplo I, el ácido así obtenido (0,31 mol) es
tratado por el cloruro de tionilo (0,8 mol) a reflujo.

30

Después de una hora de contacto, se elimina el exceso de

12.1.68.



cloruro de tionilo, y el residuo puesto en solución bencé
nica es tratado directamente por la dimetilamina. Después
de adición de agua, la fase orgánica es decantada, secada
y concentrada. Se obtiene así el derivado buscado. F 70°C
5 con un rendimiento de 73%.

Análisis: C₁₄ H₂₀ Cl N O

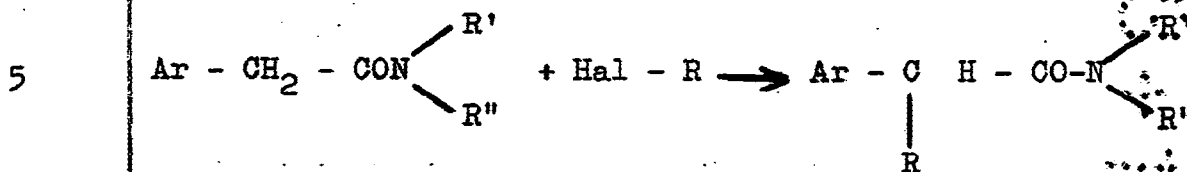
N % calculado 5,52 hallado 5,46

Según este procedimiento, han sido preparados
los cuerpos recogidos en la tabla II siguiente:



Ejemplo III

Según el procedimiento esquemático:



N-N dimetilfenil-2 pentín-4 amida:

10 A una suspensión de amiduro de sodio (0,16 mol) en el amoníaco líquido, se añade una solución etérea de N-N dimetil-fenil-acetamida (0,16 mol). Después de 1/4 de hora de contacto, se añade una solución etérea de bromuro de propargilo (0,16 moles) y se deja en contacto una hora. Después de evaporación del amoníaco e hidrólisis, se extrae con éter. Por destilación (E/O,2: 135°C) se obtienen

15 18,5 g del producto buscado.

Análisis: C₁₃ H₁₅ N O

N % calculado: 6,96 hallado: 6,96

20 Según este procedimiento, se ha preparado igualmente la N,N dimetil-fenil-2 penten-4 amida (E/3: 127°C)

Análisis: C₁₃ H₁₇ N O

N % calculado: 6,88 hallado: 6,80

Ejemplo IV

25 Según el mismo procedimiento esquemático que en el ejemplo III, se ha preparado la N-N dimetil-dimetilamino-5 fenil-2 pentanamida:

30 A una solución bencénica de 0,5 mol de N-N dimetil-fenil-acetamida, se añade 0,5 mol de amiduro de sodio. Después de 2 h de contacto a reflujo, se refrigera la mezcla a 40°C y se añade una solución bencénica de 0,5 mol



de dimetilamino-cloro propano. Se mantiene 4 h a reflujo, se hidroliza, y por tratamiento de la fase orgánica se obtiene un residuo que es destilado (E/O,25: 150°C) (rendimiento: 40%)

5

Análisis: $C_{15} H_{24} N_2 O$


N % calculado: 11,28 hallado: 11,15

Según el procedimiento descrito en este ejemplo, se han preparado los derivados en los cuales X igual CO siguientes:

12.1.68.

12.1.68.

TABLA III

AR	R	NR,R"	Fórmula bruta	Nº có- digo	P.M.	Dosificación N		Eso/ P mm HG	PF °C	n _D
						Teoría	Hallado			
C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁ iso	N(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₃ N O	65 155	233,34	6,00	6,05	131-3/1,5		1,5128
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ iso	N(CH ₃) ₂	C ₁₃ H ₁₉ N O	65 156	205,29	6,82	6,94	121-4/3	60	
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ sec.		C ₁₆ H ₂₃ N O	6 644	261,35	5,36	5,43	137-9/0,1		1,5339
C ₆ H ₅	n C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂	C ₁₃ H ₁₉ N O	6 656	205,29	6,82	6,89	124/2	54	
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ iso	N(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₂₁ N O	66 101	219,32	6,39	6,24		114	
C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₂₁ N O ₂	66 179	235,32	5,95	6,18	134 /0,3		1,5138





Ejemplo V

Acción de un organomagnésico mixto sobre el derivado Ar - CH₂ - CO - N $\begin{matrix} \diagup R' \\ \diagdown R'' \end{matrix}$

5 N-N dimetilhidroxi-3 metil-3 fenil-2 pentamida:

Una solución etérea de 0,5 mol de bromuro de isopropilmagnesio se añade a una solución bencénica de 0,5 mol de N-N dimetil-fenil-acetamida. Después de una hora de caldeo a reflujo, se introduce 0,5 mol de butanona-2. Se mantiene a reflujo 2h 30. Después de hidrólisis en medio clorhídrico y extracción con éter, se obtiene un residuo oleoso que se cristaliza en el hexano. P. F. 68°C

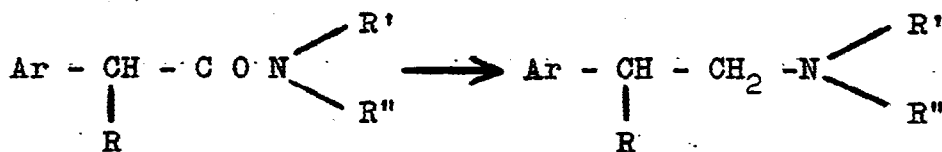
(Rendimiento: 60%).

15 Análisis: C₁₄ H₂₁ N O₂

N % calculado 5,95 hallado 6,19

Ejemplo VI

Preparación de los derivados de fórmula (1) en los cuales X igual CH₂ por el procedimiento esquemático:

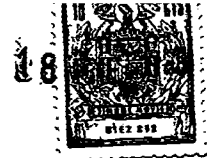


25 Dimetilamino-1-metil-3 (α naftil)-2 pentano:

A una suspensión de 0,1 mol de LiAlH₄ en 300 ml de éter anhidro, se añade 0,1 mol de N-N dimetil-metil-3 (α naftil)-2 pentanamida preparado según el ejemplo I.

Después de 4 horas de reflujo, se hidroliza.

30 Después de filtración, la solución etérea es extraída por 12.1.68.



HCl 4 N. La solución acuosa obtenida es alcalinizada, y el compuesto orgánico separado por salificación es destilado.

E/O,3 : 133 - 135°C (rendimiento: 75%)

5

Análisis	C ₁₈	H ₂₅	N
	C	H	N
Calculado %	84,65	9,87	5,48
Hallado %	84,45	9,81	5,37

Su clorhidrato funde a 224°C.

10

Análisis	C ₁₈	H ₂₆	N	Cl
	C	H	N	Cl
Calculado %	74,07	8,98	4,80	12,15
Hallado %	74,27	9,06	4,84	12,13

Ejemplo VII

15

Según el mismo procedimiento que el del ejemplo VI, se ha preparado:

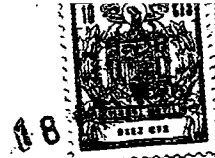
-Dimetilamino-1 metil-3 [(cloro-5 metoxi-2)fenil]2 pentano.

20

Una solución de N,N-dimetil (metoxi-2 cloro-5) fenilacetamida (0,78 mol) se añade a una suspensión de amido de sodio en el amoníaco líquido, y se trata luego por 0,78 moles de bromuro de butilo secundario. Después de 2 horas de contacto, se hidroliza y se extrae con éter. Por concentración de la solución etérea, se obtiene un producto bruto que, después de análisis cromatográfico, es tratado directamente por Al LiH₄ (0,69 mol) en el éter anhidro. Después de 4 horas de reflujo y adición de agua y de sosa, se obtiene la amina que se destila: E/1,5 = 115°C (75%).

25

12.1.68.



Análisis	:	C ₁₅	H ₂₄	Cl	N	O
		C	H		N	
Calculado %		66,77	8,97		5,19	
Hallado %		66,74	8,98		5,39	

5

Después de puesta en solución en el etanol y tratamiento por el ácido clorhídrico gaseoso, se obtiene el clorhidrato que, filtrado a vacío, es recristalizado en la acetona.

P.F = 178°C.

10

Análisis	:	C ₁₅	H ₂₅	Cl ₂	N	
		C	H		N	
Calculado %		58,82	8,23		4,57	
Hallado %		58,67	8,05		4,39	

15

Según este procedimiento han sido preparados los derivados en los cuales X igual CH₂ de la tabla IV siguiente, siendo preparados los derivados de partida en los cuales X igual CO por uno cualquiera de los procedimientos descritos.



TABLA IV

AR	R	NR ^{NR}	sal	Fórmula bruta	No co- digo	P.N.	Análisis elemental												E/p mm/Hg	PP.ec	Z
							Teoría						Hallado								
							C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl			
C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	N(OH ₃) ₂		C ₁₃ H ₁₉ N	65148	189,29	82,48	10,12	7,40		82,37	10,08	7,52		10490/9		1,50				
C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	N(OH ₃) ₂	ClH	C ₁₃ H ₂₀ N Cl		225,76	69,16	8,93	6,20	15,71	68,99	9,07	6,07	15,67		122-390					
C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁ ⁿ	N(OH ₃) ₂		C ₁₅ H ₂₅ N	65149	219,56	82,13	11,49	6,39		82,08	11,36	6,62		111-890 /3		1,49				
C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁ ⁿ	N(OH ₃) ₂	ClH	C ₁₅ H ₂₆ N Cl		255,82	70,42	10,24	5,48	13,86	70,39	10,19	5,62	13,73		164-590					
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ ⁿ	N(OH ₃) ₂		C ₁₂ H ₁₉ N	65150	177,28	81,30	10,80	7,90		81,17	10,74	8,10		94-580 /10		1,49				
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ ⁿ	N(OH ₃) ₂	ClH	C ₁₂ H ₂₀ N Cl		213,75	67,43	9,43	6,59	16,59	67,29	9,36	6,32	16,70		17390					
C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁ iso	N(OH ₃) ₂		C ₁₅ H ₂₅ N	65182	219,56	82,13	11,49	6,39		81,97	11,43	6,34		12890 /10		1,49				
C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁ iso	N(OH ₃) ₂	ClH	C ₁₅ H ₂₆ N Cl		255,82	70,42	10,24	5,48	13,86	70,30	10,11	5,45	14,47		18490 (dec.)					
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ iso	N(OH ₃) ₂		C ₁₃ H ₂₁ N	65185	191,30	81,60	11,06	7,32		81,55	11,06	7,20		100-290 /10		1,49				
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ iso	N(OH ₃) ₂	ClH	C ₁₃ H ₂₂ N Cl		227,77	68,55	9,74	6,15	15,56	68,65	9,93	6,15	16,36		218-2090					
C ₆ H ₅	CH ₂ -C=CH	N(OH ₃) ₂		C ₁₃ H ₁₇ N	6643	187,27	83,37	9,15	7,48		83,37	9,25	7,39		86-790 /2		1,51				
C ₆ H ₅	CH ₂ -C=CH	N(OH ₃) ₂	ClH	C ₁₃ H ₁₈ N Cl		223,74	69,78	8,11	6,26	15,85	69,75	8,30	6,30	15,70		16290					
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ ⁿ	N(OH ₃) ₂		C ₁₃ H ₂₁ N	6657	191,30	81,61	11,07	7,32		81,93	10,99			104-690 /10		1,49				
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ ⁿ	N(OH ₃) ₂	ClH	C ₁₃ H ₂₂ N Cl		227,77	68,55	9,74	6,15	15,56	68,48	9,94	6,19	15,38		13990					
C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(OH ₃) ₂	N(OH ₃) ₂		C ₁₅ H ₂₆ N ₂	6682	234,57															



TABLA IV (Cont.)

Ar	R	NR'R	sal	Fórmula bruta	No código	P.M.	Análisis elemental										E/p mm/Hg	PF. 90	20
							Teoría					Hallado							
							C.	H	N	Cl	C	H	N	Cl					
C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	2 ClH	C ₁₅ H ₂₈ N ₂ Cl ₂		307,30													
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ sec			C ₁₆ H ₂₅ N ₂ O	66664	247,37	77,68	10,19	5,66	77,88	9,99	5,73							
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ sec		ClH	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O Cl		283,83	67,70	9,23	4,93	67,53	9,20	5,03	12,38				1,5156		
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ iso	N(CH ₃) ₂		C ₁₄ H ₂₃ N	66102	205,33	81,88	11,29											
C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ iso	N(CH ₃) ₂	ClH	C ₁₄ H ₂₄ N Cl		241,80	69,54	10,01	5,79	14,66									
C ₆ H ₅	CH ₃ -C(OH) ₂ -C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂		C ₁₄ H ₂₃ N O	66124	221,33	75,97	10,47	6,33										
C ₆ H ₅	CH ₃ -C(OH) ₂ -C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	ClH	C ₁₄ H ₂₄ N O Cl		257,80	65,22	9,38	5,43	13,75	9,20	5,36	13,69				1,5123		
P. ClO ₆ H ₄	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂		C ₁₄ H ₂₂ N Cl	66126	239,78	70,12	9,25	5,84										
P. ClO ₆ H ₄	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂	ClH	C ₁₄ H ₂₃ N Cl ₂		276,25	60,87	8,39	5,07										
C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂		C ₁₄ H ₂₃ N O	66203	221,33	75,97	10,47	6,33										
C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	ClH	C ₁₄ H ₂₄ Cl N O		257,80	65,22	9,38	5,43	13,75	9,52	5,58	13,89				1,4911		
C ₄ H ₃ S	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂		C ₁₂ H ₂₁ N S	66204	211,36	68,19	10,02	6,63										
C ₄ H ₃ S	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂	ClH	C ₁₂ H ₂₂ Cl N S		247,83	58,15	8,95	5,65	14,30	8,84	5,58	14,21				2008C (dec.)		



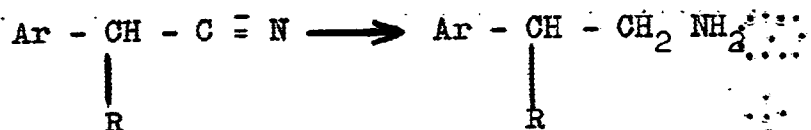
TABLA IV (Cont.)

Ar	R	NR'R"	sal	Fórmula bruta	No. de dígitos	P.M.	Análisis elemental										E _p mm/Hg	PF. °C	n _D
							Teoría					Hallado							
							C	H	N	Cl	O	C	H	N	Cl	O			
pNH ₂ C ₆ H ₄	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂		C ₁₄ H ₂₄ N ₂	6724	220,35	76,31	10,98	12,71		76,39	10,81	12,88		115-120 /0,1	240-58 (dec.)	20		
p.NH ₂ C ₆ H ₄	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂	2 HCl	C ₁₄ H ₂₆ Cl ₂ N ₂	6728	293,28	57,33	8,94	9,55	24,17	57,41	9,05	9,33	23,97					
p(OCH ₃)C ₆ H ₄	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂		C ₁₅ H ₂₅ N O	6268	233,36	66,27	9,64	5,15	13,04	66,49	9,67	5,18	12,95	136-7/5	187°c			
p(OCH ₃)C ₆ H ₄	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂	HCl	C ₁₅ H ₂₆ Cl N O		271,83	65,22	9,38	5,43		65,33	9,45	5,40						
OHC ₆ H ₄ (p)	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂	HCl	C ₁₄ H ₂₄ Cl N O	67142	257,80										160-58c			



Ejemplo VIII

Según el procedimiento esquemático



5

Amino-1 metil-3 fenil-2 pentano:

10

A una suspensión de 0,2 moles de LiAlH_4 en 400 ml de éter anhidro, se añaden 0,2 moles de ciano-1,me-
 til-2 fenil-1 butano disueltos en 40 ml de éter anhidro.
 Después de 4 horas de reflujo, se hidroliza; la solución
 etérea es concentrada y se obtiene un residuo que se des-
 tila.

E/20 : 134°C.

15

Según este procedimiento se han preparado los
 cuerpos siguientes:



TABLA V

Ar	R	NR ^o R ^o	sal	Fórmula bruta	N ^o código	P.M.	Análisis elemental										E/p mm Hg	PF.ºC	20 a
							Teoría					Hallado							
							C	H	N	Cl	C	H	N	Cl					
C ₁₀ H ₇	C ₄ H ₉ sec	NH ₂		C ₁₆ H ₂₁ N	6662	227,34	84,53	9,31	6,16		84,46	9,47	6,14		140/0,2	1,5888			
C ₁₀ H ₇	C ₄ H ₉ sec	NH ₂	ClH	C ₁₆ H ₂₂ N Cl		291,85	72,84	8,41	5,31	13,44	72,88	8,41	5,39	13,26					
C ₆ H ₁₁	C ₄ H ₉ sec	NH ₂		C ₁₂ H ₂₅ N	66214	183,32									134/20				



Ejemplo IX

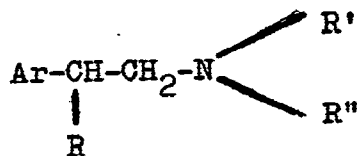
Según el procedimiento esquemático:

5

Ar-CH-CH₂-NH₂ (preparado según el ejem-

|
R

plo 8) →



10

Dimetilamino-1 metil-3 fenil-2 pentano:

15

Se lleva a reflujo 12 horas una mezcla de 0,1 mol de amino-1 metil-3 fenil-2 pentano con 0,5 mol de ácido fórmico (a 98%) y 0,22 mol de solución de formaldehído a 30%. Se añade entonces 10 ml de HCl concentrado antes de evaporar a sequedad. El residuo se recoge por medio de agua, se alcaliniza y se extrae con éter. Por destilación, se obtiene la amina disustituída.

E/4 : 97 - 98°C (rendimiento: 60%)

20

Según este procedimiento se han preparado los cuerpos siguientes:



38

TABLA VI

Ar	R	NR IR"	sal	Fórmula bruta	Nº de código	P.M.	Análisis elemental										E/ P mm Hg	FF. ac	20 a
							Teoría					Hallado							
							C	H	N	Cl		C	H	N	Cl				
H	C ₄ H ₉ sec	N(OH) ₃ 2		C ₈ H ₁₉ N	65153	129,24	74,34	14,82	10,84		74,52	14,71	10,95		138-4000 /760		1,4140		
H	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂	ClH	C ₈ H ₂₀ N Cl		165,71	57,98	12,17	8,45	21,40	57,92	12,21	8,45	22,06					
C ₆ H ₁₁	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂		C ₁₄ H ₂₉ N	66219	211,38	79,54	13,83	6,63		79,66	13,85	6,74		97-82/4				
C ₆ H ₁₁	C ₄ H ₉ sec	N(CH ₃) ₂	ClH	C ₁₄ H ₃₀ Cl N			67,84	12,20	5,65	14,31	67,81	11,98	5,57	14,39					



Ejemplo X

Según el procedimiento de aplicación de la reacción de Mannich a los derivados Ar-CH₂ - R, se ha preparado el dimetilamino-1 metil-3 (quinolil-2)-2 pentano, de la manera siguiente:

5

A) Metil-2 (quinolil-2)-4 butano.

A una suspensión de 0,5 mol de amiduro de sodio en el amoniaco líquido, se añade 0,5 mol de quinaldina, se deja dos horas en contacto y se introduce 0,5 mol de bromuro de butilo secundario. Después de evaporación del amoniaco, se extrae con éter y se destila.

10

E/9 : 149°C (rendimiento: 60%).

B) A partir de este compuesto, se prepara el dimetilamino-1 metil-3 (quinolil-2)-2 pentano:

15

Una mezcla de 0,165 mol del derivado precedente, de 0,5 mol de clorhidrato de dimetilamina, de 15 g de trioximetileno y de 100 ml de alcohol amílico se mantiene a reflujo bajo agitación durante 10 minutos. Se añaden 100 ml de agua; la solución acuosa se alcaliniza por la sosa concentrada, se extrae con éter y se concentra. El residuo se destila para dar el producto buscado:

20

E/8 : 175-176°C (rendimiento: 70%).

Análisis	:	C ₁₇	H ₂₄	N ₂
		C	H	N

25

Calculado %	79,64	9,44	10,93
Hallado %	79,54	9,27	11,27

Según el mismo procedimiento se ha preparado el dimetilamino-1 metil-3 (quinoxalil-2)-2 pentano.



Eb/0,05 : 137-138°C

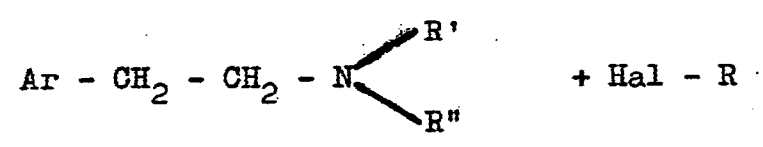
Análisis	:	C ₁₆	H ₂₃	N ₃	
		C	H	N	
Calculado %		74,66	9,01	16,33	
Hallado %		74,44	9,07	16,37	

5

Ejemplo XI

Según el procedimiento esquemático:

10



-Dimetilamino-1 (piridil-2)-2 metil-3 pentano.

15

A una suspensión de amido de sodio en el amoníaco líquido (0,5 mol) se añade una solución etérea de dimetilamino etil-2 piridina (0,5 mol), después de dos horas de contacto a reflujo con el amoníaco líquido, se añade de 0,5 mol de bromuro de butilo secundario, y se deja en contacto de nuevo durante dos horas.

20

Después de evaporación del amoníaco, se recoge por medio de 400 ml de agua y 400 ml de éter. La fase etérea decantada y concentrada da un residuo oleoso que es destilado. E/O,3 : 85°C rendimiento 81%.

25

Análisis:		C ₁₃	H ₂₂	N ₂
		C	H	N
Calculado %		75,67	10,75	13,58
Hallado %		75,87	10,91	13,80

La base así obtenida se trata en solución en el acetato de etilo por el equivalente de ácido maléico. Por recristalización en una mezcla de alcohol isopropílico y de éter isopropílico (1/4), se obtiene el maleato áci

30

12.1.68.



do.

P.F. 100-1029C.

	Análisis	:	C ₁₇	H ₂₆	N ₂	O ₄
			C	H	N	
5	Calculado %		63,34	8,13	8,69	
	Hallado %		63,22	7,88	8,74	

Es así como se ha preparado igualmente el di-
metilamino-1 (piridacínil-2) metil 3 pentano:

	Análisis	:	C ₁₂	H ₂₁	N ₃	O ₄
			C	H	N	
10	Calculado %		69,52	10,21	20,27	
	Hallado %		69,30	10,00	20,45	

Y su monomaleato:

	Análisis	:	C ₁₆	H ₂₅	N ₃	O ₄
			C	H	N	
15	Calculado %		59,42	7,79	13,00	
	Hallado %		59,39	7,75	12,88	

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 13 de Diciembre de 1966,
bajo el número 55.671 prov., se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

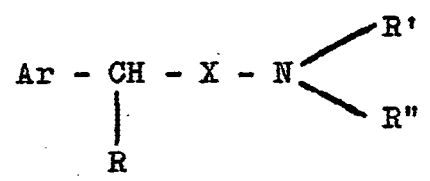
12.1.68.



18

te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Procedimiento de preparación de nuevas amidas sustituidas en el nitrógeno y sus aminas correspondientes que responden a la fórmula general:



10 en la cual Ar representa, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un núcleo aromático tales como los radicales fenilo, α -naftilo, β -naftilo, eventualmente mono o polisustituídos por grupos de pequeño peso molecular, por ejemplo NH_2 , NO_2 , Cl, alcoxi de bajo peso molecular, o bien un núcleo eterocíclico tal como tienilo, furanilo, quinoleílo, ben-

15 cinimidazolilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, fluorenilo, R representa una cadena alifática saturada o no, lineal o ramificada que comprende de 1 a 5 átomos de carbono y que puede incluir un grupo funcional como, por ejemplo, los grupos etoxi, dimetil-amino o hidroxilo, R' y R'' representan el hidrógeno o una cadena alifática que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo formar R' y R'' con el nitrógeno un heterociclo tal como piperidina, morfolina o

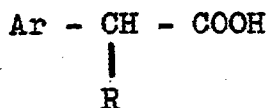
20 pirrolidina, y X representa, o bien un carbonilo - CO - o bien un metileno - CH_2 -, pudiendo representar Ar, además, un núcleo ciclánico tal como el ciclohexano o el ciclopentano, cuando X representa CH_2 , procedimiento caracterizado por que, cuando X es un carbonilo C = O, se hace actuar

24

12.1.68.



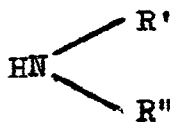
sobre un ácido de fórmula:



(2)

en la cual Ar y R tienen el significado ya mencionado, un agente de cloruración tal como el cloruro de tionilo, con el fin de obtener el cloruro de ácido sobre el cual se hace actuar una amina de fórmula:

5



(3)

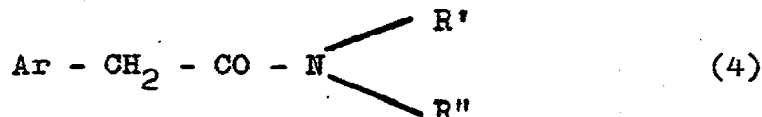
teniendo R' y R'' el significado ya mencionado y por que se recoge el derivado buscado por los medios usuales tales como evaporación del disolvente y recristalización.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se opera en el seno de un disolvente orgánico y a la temperatura de ebullición para la cloruración y a una temperatura comprendida entre -10°C y +10°C para la aminación.

15

3.- Procedimiento para la preparación de derivados tales como los definidos en la reivindicación 1, en los cuales X es un carbonilo C = O, caracterizado por que se hace actuar sobre un derivado de fórmula:



18
12.1.68.

un halogenuro de alcohol Hal -R, teniendo Ar, R, R' y R''



el significado mencionado en la reivindicación 1 y Hal es un halógeno, y por que se recoge el derivado buscado por los medios usuales.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que se sustituye el halogenuro de alcohol por un derivado organomagnésico mixto en el cual el resto orgánico corresponde a R.

10 5.- Procedimiento para la preparación de derivados tales como los definidos en la reivindicación 1, en los cuales X es metileno - CH₂ -, caracterizado por que se tratan los derivados de fórmula 1 en los cuales X es un carbonilo C = O por medio de un agente reductor y por que se recogen los derivados buscados por los medios usuales.

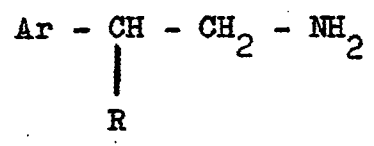
15 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que el agente reductor es el hidruro doble de litio y de aluminio o un catalizador de hidronegación.

20 7.- Procedimiento para la preparación de derivados tales como los definidos en la reivindicación 1, en los cuales X es un metileno -CH₂-, caracterizado por que se hace actuar un agente reductor sobre un nitrilo de fórmula:



en la cual Ar y R tienen el significado mencionado en la reivindicación 1, y por que se alcohola la amina de fórmula:

26
12.1.68.



(6)

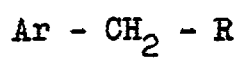
obtenida por un halogenuro de alcoholo de fórmula Hal-R' o Hal-R", teniendo R' y R" el significado mencionado en la reivindicación 1, y por que se recogen los derivados buscados por los medios usuales.

5

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que el agente reductor es el hidruro doble de litio y de aluminio o un catalizador de hidrogenación.

10

9.- Procedimiento para la preparación de derivados de fórmula tales como los definidos en la reivindicación 1, en los cuales X es un metileno -CH₂- y Ar es un heterociclo, caracterizado por que se trata un derivado de fórmula:



(7)

por reacción de Mannich.

15

10.- Procedimiento para la preparación de las sales de adición de ácido de los derivados obtenidos por uno cualquiera de los procedimientos según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que se hace actuar sobre el derivado elegido un ácido mineral u orgánico.

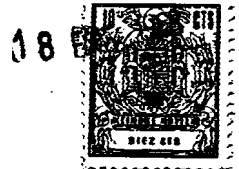
20

11.- Procedimiento de preparación de nuevas amidas sustituidas en el nitrógeno y sus aminas correspondientes.

24

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

12.1.68.



Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 FEB 1968

P. A.

Alberto de Elizaga
Alberto de Elizaga

G.D.S.
12.1.68.