



18 ABR 1972

P.- 50.751

401860

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
CLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 AÑOS

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

Int. Cl.: - C07C -

entidad española

establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid.

por: "UN METODO DE PREPARACION DE BUTIRAMIDAS SUSTITUIDAS".

(Clase Internacional C07c)

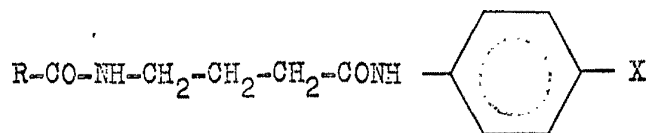


401860



El presente invento tiene por objeto la preparación industrial de butiramidas sustituidas en el Nitrógeno y en la posición cuatro de las mismas, que presentan una marcada actividad farmacológica.

5 Estos compuestos tienen de fórmula general



10

donde R es una cadena hidrocarbonada, alifática o aromática y X cualquier grupo funcional, como hidrocarburo, alcoxí, nitro, halógenos, alquilmercepto, etc.

15 El método general de síntesis de estos compuestos está fundamentado en la reacción de derivados activados del ácido 4-acilaminobutírico con la correspondiente amina aromática sustituida en la posición para, en el seno de un disolvente adecuado, y catalizando la reacción con una base orgánica o inorgánica. Los productos obtenidos se purifican por cristalización en el seno de un disolvente apropiado.

A continuación se exponen algunos ejemplos no limitativos del alcance del presente invento.

25 Ejemplo 1: (R = CH₃ : X = CH₃)

15.4.72

401860



En una matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal) se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles) de clorocarbonato de etilo, procurando que la temperatura no rebase los 0°C . Una vez finalizada la adición se mantiene con agitación a -10°C durante una hora, y al cabo de la misma se agrega de una vez 5,3 g (0,05 moles) de p-toluidina en 25 ml de acetona. Se deja otra hora agitando y a continuación se añden 50 ml de agua, con lo que se disuelve el hidrocloreuro de la base formado al principio del proceso y precipita el compuesto que interesa. Se evapora la acetona, se filtra y se cristaliza de agua.

La N-(p-tolil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = $163 - 5^{\circ}\text{C}$ (sin corregir).

20 Análisis:

Calculado para $\text{C}_{13} \text{H}_{18} \text{N}_2 \text{O}_2$

C: 66,84; H: 7,74; N: 11,95

Encontrado

C: 66,87; H: 7,49; N: 12,07

25

15.4.72

401860



Ejemplo 2: (R = CH₃ : X = OCH₃) (método a)

En una matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad provisto de agitador electromagnético, embudo de llave y tubo de cloruro cálcico se ponen 5,5 g (0,05 moles) de p-anisidina y 15 ml de piridina. Se comienza la agitación y se agregan gota a gota 8,1 g (0,05 moles) de cloruro de 4-acetilaminobutirilo obtenido por tratamiento en frío del ácido con cloruro de tionilo. P.E. = 60-2°C/3 mm) recientemente preparado. Durante la adición, exotérmica, se forma una pasta oscura, que solidifica al enfriar. El sólido se trata con agua y cloroformo, se lava la capa orgánica con agua y se seca con sulfato magnésico. Por evaporación del cloroformo, queda un residuo cristalino que se cristaliza de acetato de etilo.

La N-(p-anisil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 139 - 40°C (sin corregir)

Análisis:

Calculado para C₁₃ H₁₈ N₂ O₃
C: 62,40; H: 7,20; N: 11,20
Encontrado
C: 62,24; H: 7,20; N: 11,03

Ejemplo 3: (R = CH₃ : X = O-CH₃) (método b)

En una matraz de dos bocas de 250 ml de capaci-

401860



dad, provisto de agitador electromagnético, termómetro,
tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal),
se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico
disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de
5 trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura
alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles)
de clorocarbonato de etilo, procurando que la temperatura
no rebase los 0°C . Una vez finalizada la adición se man-
tiene con agitación a -10°C durante una hora y al cabo de
10 la misma se agregan de una vez 5,5 g (0,05 moles) de p-ani-
sidina en 25 ml de agua. Se deja otra hora se evapora la
acetona y se filtra el sólido formado, cuyas constantes
físicas corresponden a las descritas en el ejemplo ante-
rior.

15

Ejemplo 4: (R = CH_3 : X = $\text{OCH}_2 - \text{CH}_3$)

En una matraz de dos bocas de 250 ml de capaci-
dad, provisto de agitador electromagnético, termómetro, tu-
bo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal), se
ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico
20 disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles)
de trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la tempera-
tura alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 mo-
les) de clorocarbonato de etilo procurando que la tempera-
25 tura no rebase los 0°C . Una vez finalizada la adición se

15.4.72

401860



5 mantiene con agitación a -10°C durante una hora y al cabo de la misma, se agrega de una vez 6,8 g de p-fenetidina en 25 ml de agua. Se deja otra hora agitándose y a continuación se evapora la acetona, se filtra el sólido formado y se cristaliza en agua.

La N-(p-etoxifenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = $159-60^{\circ}\text{C}$. (sin corregir).

Análisis:

10 Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
C: 63,61; H: 7,62; N: 10,59
Encontrado
C: 63,54; H: 7,82; N: 10,87

15 Ejemplo 5: (R = CH_3 : X = $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal) se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles) de clorocarbonato de etilo, procurando que la temperatura no rebase los 0°C . Una vez finalizada la adición se
25 mantiene con agitación a -10°C durante una hora y al cabo

401860

18 AB



de la misma se agregan de una vez 10 g (0,05 moles) de p-benciloxianilina en 25 ml de agua. Se deja otra hora agitando y a continuación se evapora la acetona, se filtra el sólido formado y se cristaliza de agua.

5 La N-(p-benciloxifenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 180 - 180°C (sin corregir).

Análisis:

10 Calculado para $C_{19}H_{22}N_2O_3$
 C: 69,91; H: 6,79; N: 8,58
 Encontrado
 C: 69,47; H: 6,91; N: 8,67

Ejemplo 6: (R : CH_3 ; X = S- CH_3)

15 En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad provistos de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal) se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de
 20 trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C, se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles) de clorocarbonato de etilo, procurando que la temperatura no rebase los 0°C. Una vez finalizada la adición se mantiene con agitación a -10°C durante una hora y al ca
 25 bo de la misma se agregan de una vez 8,7 g (0,05 moles)

401860



de hidrocloreuro de p-metilmercaptoanilina disueltos en 25 ml de agua. Se deja otra hora agitándose y a continuación se evapora la acetona, se filtra el sólido formado y se cristaliza de agua.

5 La N-(p-metilmercaptofenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 149 - 50°C (sin corregir)

Análisis:

10 Calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_2S$
C: 58,63; H: 6,81; N: 10,51; S: 12,01
Encontrado
C: 58,83; H: 6,74; N: 10,71; S: 12,26

15 Ejemplo 7: (R = CH_3 ; X = NO_2)

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal), se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico, disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de trietialmina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles) de clorocarbonato de etilo, procurando que la temperatura no rebase los 0°C. Una vez finalizada la adición, se mantiene con agitación a -10°C durante una hora y al cabo de la

20
25

401860



5 misma se agregan de una vez 6,5 g (0,05 moles) de p-nitroanilina en 25 ml de acetona. Se deja otra hora agitándose y a continuación se añaden 50 ml de agua, se evapora la acetona y el sólido formado se filtra y se cristaliza de agua.

La N-(p-nitrofenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido amarillo de P.F. = 186-88°C (sin corregir)

Análisis:

10 Calculado para $C_{12}H_{15}N_3O_4$
C: 54,33; H: 5,69; N: 15,84
Encontrado
C: 54,42; H: 5,49; N: 16,08

15 Ejemplo 8: (R = CH₃; X = F)

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal), se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles) de clorocarbonato de etilo, procurando que la temperatura no rebase los 0°C. Una vez finalizada la adición se mantiene con agitación a -10°C durante una hora y al cabo de la

20
25

15.4.72

401860 18



5 misma se agregan de una vez 5,5 g (0,05 moles) de p-fluor-anilina en 25 ml de acetona. Se deja otra hora agitándose y al final de la misma se añaden 50 ml de agua. Se evapora la acetona y el sólido formado se filtra y se cristaliza, de agua.

La N-(p-fluorofenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 161 - 63°C (sin corregir).

Análisis:

10 Calculado para $C_{12}H_{15}N_2O_2F$
C: 60,50; H: 6,30; N: 11,76
Encontrado
C: 60,78; H: 6,35; N: 11,76

15 Ejemplo 9: (R = CH₃; X = Cl) (método a)

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal), se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico disueltos en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de trietila
20 mina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles) de cloro carbonato de etilo, procurando que la temperatura no rebasa los 0°C. Una vez finalizada la adición se mantiene con
25 agitación a -10°C durante una hora y al cabo de la misma

401860



da un residuo cristalino que se cristaliza de acetato de etilo y cuyas constantes físicas corresponden a las descritas en el ejemplo anterior.

5 Ejemplo 11: (R = CH₃; X = Br)

En una matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal) se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico disueltos en 50 ml de acetona seca, y 5,0 (0,05 moles) de trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C se adicionan lentamente, 5,4 g (0,05 moles) de clorocarbonato de etilo procurando que la temperatura no rebase los 0°C. Una vez finalizada la adición se mantiene con agitación a -10°C durante una hora, y a continuación se agregan de una vez 8,6 g (0,05 moles) de p-bromoanilina en 25 ml de acetona. Se deja otra hora agitando y al final de la misma se añaden 50 ml de agua. Se evapora la acetona y el sólido formado se filtra y se cristaliza de alcohol-agua.

La N-(p-bromofenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 174-6°C (sin corregir)

Análisis:

25 Calculado para C₁₂ H₁₅ N₂ O₂ Br

401860

18



C: 48,17; H: 5,05; N: 9,36; Br: 26,71

Encontrado

C: 48,44; H: 5,20; N: 9,59; Br: 26,56

5

Ejemplo 12: (R = CH₃ : X = I)

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad provista de agitador electromagnético, termómetro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hielo-sal), se ponen 7,2 g (0,05 moles) de ácido 4-acetilaminobutírico
10 disuelto en 50 ml de acetona seca y 5,0 g (0,05 moles) de trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C se adicionan lentamente 5,4 g (0,05 moles) de clorocarbonato de etilo, procurando que la temperatura no rebase los 0°C. Una vez finalizada la adición, se man-
15 tiene con agitación a -10°C durante una hora y a continuación se agregan de una vez 10,9 g (0,05 moles) de p-yodoanilina en 25 ml de acetona. Se deja otra hora agitándose y al final de la misma se añaden 50 ml de agua. Se evapora la acetona y el sólido formado se filtra y se cristaliza
20 de alcohol.

La N-(p-yodofenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 182-83°C (sin corregir)

Análisis:

25

Calculado para C₁₂ H₁₅ N₂ O₂ I

15.4.72

401860

18



C: 41,61%; H: 4,33%; N: 8,09%; I 36,70%;

Encontrado

C: 41,77%; H: 4,51%; N: 7,87%; I 36,80%;

5

REIVINDICACIONES

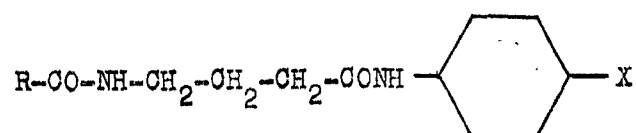
10

Los puntos de Invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un método de preparación de butiramidas sustituidas en el nitrógeno y en la posición cuatro de las mismas de fórmula general

20



25

donde R es una cadena hidrocarbonada alifática o aromática y X cualquier grupo funcional, como hidrocarburo, alcohol, nitro, halógenos, alquilmercapto, etc., caracterizado porque se hacen reaccionar derivados activados del ácido

15.4.72

- 14 -





4-acilaminobutírico con la correspondiente amina aromática sustituida en la posición para, en el seno de un disolvente adecuado y catalizando la reacción con una base orgánica o inorgánica, aislando y purificando seguidamente los productos obtenidos, por cristalización en el seno de un disolvente apropiado.

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado activado del ácido a utilizar es el cloruro.

3.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado activado del ácido a utilizar es el anhídrido mixto 4-acilaminobutiriletóxifórmico.

4.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan como catalizadores aminas terciarias alifáticas o aromáticas como la trietilamina y la piridina.

5.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque R es igual a CH_3 .

6.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque X es igual a CH_3 .

7.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque X es igual a $\text{O}-\text{CH}_3$.

8.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque X es igual a OCH_2-CH_3 .

9.- Un método según la reivindicación 1, carac-

401860

24 NOV. 1973



terizado porque X es igual a $O-CH_2-C_6H_5$.

10.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque X es igual a NO_2 .

5 11.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque X es igual a $S-CH_3$.

12.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque X es igual a F, Cl, Br o I.

13.- UN METODO DE PREPARACION DE BUTIRAMIDAS SUSTITUIDAS.

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

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

24 NOV. 1973

P.A.

Alberto de Elizaburu
For Pedro

20.11.73
MCM