

404299

27 JUN



P.- 51.332

Incl. Cl. ² <u>C07c</u>	FA/cd
404299	

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

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

por: "UN METODO DE OBTENCION DE 3,5-DIMETILBENZAMIDAS SUS
TIPUIDAS"

(Clase Internacional C07c)

=====

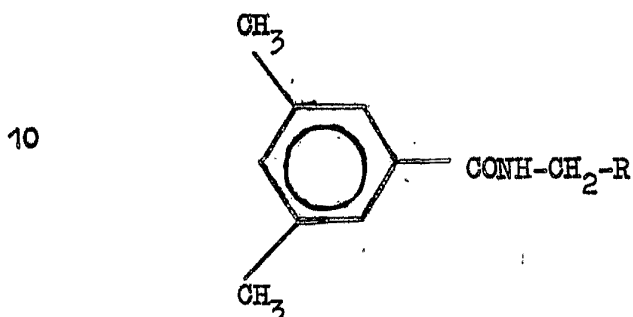
20.6.72.

404299



El presente invento tiene por objeto la producción industrial de 3,5-dimetilbenzamidias sustituidas, que presentan una marcada actividad como antiinflamatorios, anticonvulsivantes y como sicofármacos frenadores de la actividad espontánea en ratones.

Estos compuestos tienen de fórmula



15 donde R es un anillo heterocíclico, como el de piridina.

El método general de síntesis de estos productos está fundamentado en la reacción de un derivado activado del ácido, como alguno de los haluros o anhídridos del mismo, con la correspondiente amina, directamente o en presencia de una base orgánica o inorgánica, aislando la sal que se obtiene como tal por reacción directa o tratando con una base de características semejantes a las citadas anteriormente para dejar libre el compuesto, purificando los productos obtenidos por cristalización en el seno de un disolvente apropiado.

20.6.72.

404299



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

Ejemplo 1.-

5 En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se ponen 5 g (0,03 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo disueltos en 20 ml de benceno seco. A esta solución se le agregan por el embudo de llave, gota a gota y con agitación, 3,4 g (0,03 moles) de 2-picolilamina, disueltos en 10 ml de benceno seco. La reacción es exotérmica y durante la adición se va formando un precipitado blanco. Una vez terminada esta, se mantiene durante dos horas la agitación. Al cabo de este tiempo se filtra el sólido formado y se disuelve en agua. La solución acuosa se alcaliniza con sosa al 10% y se forma un aceite que cuaja al enfriar. Se filtra el sólido formado y se cristaliza en ciclohexano. La N-(2-picolil)-3,5-dimetilbenzamida es un sólido blanco de P.F.=71-73°C (sin corregir).

20 Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C.- 74,97 H.- 6,71 N.- 11,65

Encontrado

C.- 75,09 H.- 6,84 N.- 11,82

25 Clorhidrato P.F. = 178 - 80°C.

20.6.72.

404299



27

Ejemplo 2.-

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se ponen 5 g (0,03 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo disueltos en 20 ml de cloroformo seco. A esta solución se le agregan por el embudo de llave, gota a gota y con agitación 3,4 g (0,03 moles) de 3-picolilamina, disueltos en 10 ml de cloroformo seco. La reacción es exotérmica y durante la adición se va formando un precipitado blanco amarillento. Una vez terminada ésta, se mantiene durante dos horas la agitación. Al cabo de este tiempo se filtra el sólido formado y se disuelve en agua. La solución acuosa se alcaliniza con sosa al 10% y se forma un aceite que cuaja al enfriar. Se filtra el sólido formado y se cristaliza en una mezcla de benceno-éter de petróleo según la forma habitual. La N-(3-picolil)-3,5-dimetilbenzamida es un sólido blanco de P.F. = 91-2°C (sin corregir).

20 Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C.- 74,97; H.- 6,71; N.- 11,65

Encontrado

C.- 74,92 H.- 6,73 N.- 11,69

20.6.72.

404299



Ejemplo 3.-

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 7,5 g (0,05 moles) de ácido 3,5-dimetilbenzoico disueltos en 50 ml de acetona seca y 5 g. (0,05 moles) de trietilamina. Se comienza a agitar y cuando la temperatura alcanza -10°C , se agregan 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 agregan de una vez 5,4 g (0,05 moles) de 3-picolilamina en 25 ml de agua. Se deja otra hora, se evapora la acetona y aparece un aceite mezcla de las dos bases. La trietilamina se elimina por destilación en un rotavapor a vacío y el residuo, una vez cristalizado, tiene unas constantes físicas que se corresponden con las descritas en el ejemplo anterior.

Ejemplo 4.-

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 1,0 g. (0,01 moles) de 3-picolilamina, 2,8 g (0,01 moles) de anhídrido 3,5-dimetilbenzoico y 20 ml de cloroformo seco y se hierve a reflujo durante una hora. Al cabo de este tiempo se deja enfriar, se lava el

25
20.6.72.

404299

27 J



cloroformo con solución de bicarbonato sódico al cinco por ciento, con agua y finalmente se seca con sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente se obtiene un sólido que, una vez cristalizado, sus constantes físicas se corresponden con los descritos en el ejemplo 3.

Ejemplo 5.-

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitador electromagnético, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se ponen 5 g (0,03 moles) de cloruro de 3,5 dimetilbenzoilo disueltos en 20 ml de acetona seca. A esta solución se le agregan por el embudo de llave, gota a gota y con agitación 3,4 g (0,03 moles) de 4-picolilamina disueltos en 10 ml de acetona seca. La reacción es exotérmica y durante la adición se forma un precipitado blanco-amari-llento. Una vez terminada ésta se mantiene durante dos horas la agitación. Al cabo de este tiempo se filtra el sólido formado y se disuelve en agua. La solución acuosa se alcaliniza con sosa al 10% y se forma un compuesto pastoso que se filtra y se cristaliza de una mezcla de benceno-éter de petróleo según la forma habitual. La N-(4-picolil)-3,5-dimetilbenzamide es un sólido blanco de P.F. = 104-6°C.

20.6.72.

404299



Análisis

Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C.- 74,97; H.- 6,71; N.- 11,65

Encontrado

5

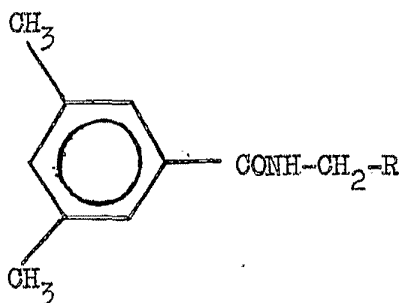
C.- 74,71; H.- 6,52; N.- 11,75

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si guientes:

10

1.- Un método de obtención de 3,5-dimetil-benzamidas sustituidas de fórmula general



12
20.6.72.

donde R es un sistema heterocíclico, como el de la piri-



404209 27 JUN



dina, fundamentado en la reacción de un derivado activa-
do del ácido, como alguno de los haluros o anhídridos del
mismo, con la correspondiente amina, directamente o en
presencia de una base orgánica o inorgánica, aislando la
5 sal que se obtiene como tal por reacción directa o tratan-
do con una base de características semejantes a las cita-
das anteriormente para dejar libre el compuesto, purifi-
cando los productos obtenidos por cristalización en el se-
no de un disolvente apropiado.

10 2.- Un método según la reivindicación 1 ca-
racterizado porque el derivado del ácido que se utiliza
es el cloruro.

15 3.- Un método según la reivindicación 1 ca-
racterizado porque el derivado de ácido que se utiliza es
el anhídrido 3,5 dimetilbenzoicoetoxifórmico.

4.- Un método según la reivindicación 1 ca-
racterizado porque el derivado de ácido que se utiliza es
el anhídrido 3,5 dimetilbenzoico.

20 5.- Un método según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la amina que se utiliza es la 2-picol-
ilamina.

6.- Un método según la reivindicación 1,
caracterizado porque la amina que se utiliza es la 3-pico-
lilamina.

25 7.- Un método según la reivindicación 1,
20.6.72.



404299

25 A



caracterizado porque la amina que se utiliza es la 4-picolilamina.

8.- Un método de obtención de 3,5-dimetil benzamidas sustituidas.

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

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

10

Madrid, 25 Ago, 1973

P.A.

Alberto de Elizaburo
Per Poder

31.7.73
RIGM

