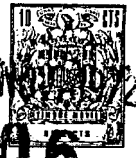


27  
409006



P.- 52.634  
FA/cd

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
PATENTE DE INVENCION  
en ESPAÑA  
Por VEINTE años

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.  
entidad española  
establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34,

por: "UN METODO DE PREPARACION DE BUTIRAMIDAS  
SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional C07c)

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C

15-11-72

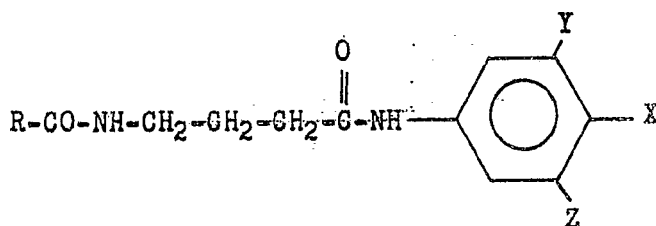
409006



El presente invento tiene por objeto la preparación industrial de butiramidas sustituidas en el nitrógeno y en la posición 4 de las mismas, que presentaban una marcada actividad farmacológica.

5

Estos compuestos tienen de fórmula general



Donde R es una cadena hidrocarbonada, alifática o aromática y X, Y y Z cualquier grupo funcional como Hidrógeno, metoxi o dimetilamino.

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 el seno de un disolvente adecuado y catalizando la reacción con una base orgánica o inorgánica, cristalizando a continuación los productos obtenidos en el seno de un disolvente apropiado.

20

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

Ejemplo 1: (R = CH<sub>3</sub>; X, Y, Z = H)

25

En un matraz de dos bocas de 250 ml. de ca-

409006

27



pacidad, 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 agrega 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 4,6 g. (0,05 moles) de anilina disueltos en 25 ml. de acetona. Se deja otra hora agitándose y a continuación se añaden 50 ml. de agua con lo que se disuelve el hidrocloreuro de la base formado al principio del proceso. Se evapora la acetona, se filtra y el residuo se cristaliza de agua.

La N-fenil-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 125-6° C (sin corregir).

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O_4$

C.- 65,43; H.- 7,32; N.- 12,61

Encontrado

C.- 65,19; H.- 7,06; N.- 12,51

Ejemplo 2: (R = CH<sub>3</sub>; X = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Y, Z = H)

409006



1972

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 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 10,4 g. (0,05 moles) de dihidrocloruro de p-dimetilaminoanilina disueltos con 25 ml. de agua. Se deja otra hora agitándose y a continuación se agrega sosa al 10% hasta reacción francamente alcalina, se evapora la acetona, se filtra y el residuo se cristaliza de acetato de etilo.

15 La N-(p-dimetilaminofenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 155-7°C (sin corregir).

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{21}N_3O_2$

C.- 63,85; H.- 8,03; N.- 15,95

151-11-72

409006



Encontrado

C.- 63,67; H.- 7,84; N.- 15,75

Ejemplo 3: (R = CH<sub>3</sub>; X, Y = OCH<sub>3</sub>; Z = H)

5                   En un matraz de dos bocas de 250 ml. de ca-  
pacidad provisto de agitador electromagnético, termóme-  
tro, tubo de cloruro cálcico y baño refrigerante (hie-  
lo-sal), se ponen 7,2 g. (0,05 moles) de ácido 4-acetil-  
aminobutírico disueltos en 50 ml. de acetona seca y 5,0  
10 g. (0,05 moles) de trietilamina. Se comienza a agitar y  
cuando la temperatura alcanza - 10° C se agregan lenta-  
mente 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  
15 - 10° C durante una hora y al cabo de la misma se agre-  
gan de una vez 7,6 g. (0,05 moles) de 3,4-dimetoxiani-  
lina en 25 ml. de agua. Se deja otra hora agitándose,  
se evapora la acetona, se filtra y el residuo se cris-  
taliza de agua.

20                   La N-(3,4-dimetoxifenil)-4-acetilaminobu-  
tíramida es un sólido blanco de P.F. = 158-60° C (sin  
corregir).

Análisis:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

25                   C.- 59,98; H.- 7,19; N.- 9,99

15-11-72

409006



Encontrado

C.- 60,03; H.- 7,19; N.- 9,79

Ejemplo 4: (R = CH<sub>3</sub>; Y,Z = OCH<sub>3</sub>; X ≠ 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 se-  
10 ca y 5,0 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  
15 con agitación a -10°C durante una hora y al cabo de la misma se agregan de una vez 7,6 g. (0,05 moles) de 3,5-dimetoxianilina en 25 ml. de agua. Se deja otra hora agitándose, se evapora la acetona, se filtra y el residuo se cristaliza de agua.

20 La N-(3,5-dimetoxifenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 150-2° C (sin corregir).

Análisis:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

25 C.- 59,98; H.- 7,19; N.- 9,99

15-11-72

409006

27 NOV 1972



Encontrado

C.- 60,28; H.- 7,24; N.- 10,03

Ejemplo 5: (R = CH<sub>3</sub>; X, Y, Z = OCH<sub>3</sub>)

(método a)

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 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 9,1 g. (0,05 moles) de 3,4,5-trimetoxianilina en 25 ml. de agua. Se deja otra hora agitándose, se evapora la acetona, se filtra y el residuo se cristaliza de acetato de etilo.

10

15

20

La N-(2,4,6-trimetoxifenil)-4-acetilaminobutiramida es un sólido blanco de P.F. = 138-40° C (sin corregir)

15-11-72

409006

27



Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{22}N_2O_5$

C.- 58,05; H.- 7,14; N.- 9,02

5

Encontrado

C.- 57,97; H.- 7,33; N.- 9,09

Ejemplo 6: (R =  $CH_3$ ; X, Y, Z =  $OCH_3$ )

(método b)

10

En un matraz de 250 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 9,1 g. (0,05 moles) de 3,4,5-trimetoxianilina, 13,6 g. (0,05 moles) de anhídrido 4-acetilaminobutírico y 100 ml. de cloroformo seco, hirviéndose a reflujo durante una hora. Al cabo de este tiempo se deja enfriar, se lava el cloroformo con solución de bicarbonato sódico al 5%, con agua y finalmente se seca con sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente, se obtiene un sólido que se cristaliza de acetato de etilo. Las constantes físicas del producto obtenido son idénticos a las del ejemplo anterior.

15

20

Ejemplo 7: (R =  $CH_3$ ; X, Y, Z =  $OCH_3$ )

(método c)

15-111-72

409006



5 En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad provisto de agitador electromagnético, embudo de llave y tubo de cloruro cálcico, se ponen 9,1 g. (0,05 moles) de 3,4,5-trimetoxianilina 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-acetilaminobutírico recientemente preparado. Durante la adición exotérmica se forma una pasta que solidifica al enfriar. El sólido se trata con agua y cloroformo, se lava la  
10 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. Las constantes físicas del producto obtenido son idénticas a los del ejemplo 5.

15

#### REIVINDICACIONES

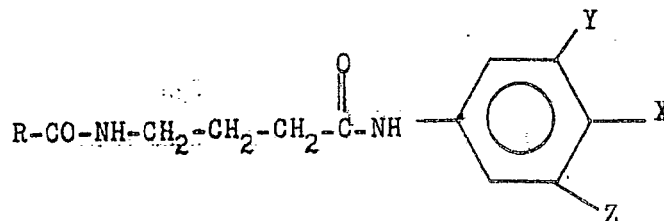
Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,  
20 son los siguientes:

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

15-11-72

- 9 -

*mlg*



5

donde R es una cadena hidrocarbonada, alifática o aromática y X, Y y Z cualquier grupo funcional como hidrógeno, metoxi o dimetilamino, 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, aislando y purificando seguidamente los productos obtenidos, por cristalización en el seno de un disolvente apropiado.

10

15

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

20

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

25

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

mce

409006



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

6.- Un método según la reivindicación  
1, caracterizado porque X, Y, Z = H.

5 7.- Un método según la reivindicación  
1, caracterizado porque X, =  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; Y = Z = H.

8.- Un método según la reivindicación  
1, caracterizado porque X, Y = O  $\text{CH}_3$ ; Z = H.

10 9.- Un método según la reivindicación  
1, caracterizado porque Y, Z = O  $\text{CH}_3$ ; X = H.

10.- Un método según la reivindicación  
1, caracterizado porque X, Y, Z = O  $\text{CH}_3$ .

11.- Un método de preparación de butira-  
midas sustituidas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria  
que antecede y con los fines que se han especi-  
ficado.

Esta Memoria consta de once hojas escri-  
ta a máquina por una sola cara.

20

Madrid,

P.A.

1973  
*[Handwritten signature]*

*mte*

9.11.73  
MCM