



21 FEB 1975

P.- 53.389

FA/cd

411876

Memoria Descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A. *F.E. 3-4-75*

entidad española

Int. Cl.: 607D

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

por: "UN METODO PARA LA PRODUCCION INDUSTRIAL DE DERIVADOS  
DEL ACIDO 3,5-DIMETILBENZOICO"  
(Clase Internacional C07c, C07d)

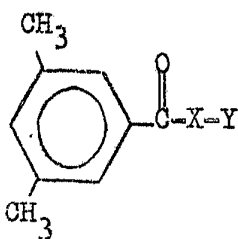
411876

21 FEB 1974



El presente invento tiene por objeto la producción industrial de nuevos derivados del ácido 3,5-dimetilbenzoico y de sus sales por adición de ácidos, de fórmula general.

5



10

En donde X es un heteroátomo, como oxígeno, nitrógeno o azufre e Y una cadena etílica con un grupo amino disustituido en la posición dos.

15

El método general de síntesis de estos productos está basado en la reacción de derivados activados del ácido, como el cloruro o anhídridos del mismo, con el correspondiente derivado de la etilamina sustituida en el seno de un disolvente apropiado y tratando con una base el producto obtenido, extrayendo con un disolvente adecuado, secando, eliminando el disolvente y destilando o cristalizando el producto residual.

20

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

Ejemplo 1 (X = O; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

25

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad,

411876



provisto de agitador electromagnético, refrigerante de re-  
flujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se po-  
nen 8,4 g. (0,05 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo  
disueltos en 40 ml. de acetona seca. A esta solución se le  
5 agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación,  
4,5 g. (0,05 moles) de 2-dimetilaminoetanol disueltos en  
20 ml. de acetona seca. La reacción es exotérmica y una vez  
terminada la adición se mantiene a reflujo durante dos ho-  
ras, una vez fría la solución se filtra y el sólido se di-  
10 suelve en agua, se alcaliniza con sosa al 10% y se extrae  
con éter. El extracto etéreo se seca con sulfato magnésico  
anhidro, se filtra, se elimina el éter a vacío y el aceite  
residual se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 2-dimetilaminoetilo es  
15 un líquido incoloro de P.E. = 121 - 22°C/1,5 mm. de Hg.

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{19}N O_2$

C.- 70,55; H.- 8,65; N.- 6,32

Encontrado

20 C.- 70,76; H.- 8,92; N.- 6,45

Clorhidrato: P.F. = 187 - 9°C (dioxano).

Ejemplo 2 ( X = O; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N (CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> )

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad,  
provisto de agitador electromagnético, refrigerante de re-  
25 flujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave se po-

411876



nen 8,4 g. (0,05 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo disueltos en 40 ml. de acetona seca. A esta solución se le agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación, 6,0 g. (0,05 moles) de 2-dietilaminoetanol disueltos en 20 ml. de acetona seca. La reacción es exotérmica y una vez terminada la adición se mantiene a reflujo durante dos horas. Una vez fría la solución se filtra y el sólido se disuelve en agua, se alcaliniza con sosa al 10% y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra, se elimina el éter a vacío y el aceite residual se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 2-dietilaminoetilo es un líquido incoloro de P.E. = 139°C/1,5 mm.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{23}N O_2$

C.- 72,25; H.- 9,29; N.- 5,61

Encontrado

C.- 72,43; H.- 8,96; N.- 5,68

Clorhidrato: P.F. = 165-66°C (etanol).

20

Ejemplo 3 ( X = O; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N )

En un matraz de 100 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 1,1 g. (0,01 moles) de N - (2-hidroxietyl)-pirro

411876



lidina, 2,8 g. (0,01 moles) de anhídrido 3,5-dimetilbenzoico y 20 ml. de cloroformo seco y se hierve a reflujo durante cuatro horas. Al cabo de este tiempo se deja enfriar, se lava el cloroformo con solución de sosa al 10%, con agua y finalmente se seca con sulfato magnésico anhidro. La solución se filtra, se destila el cloroformo a vacío y el residuo aceitoso se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 2-(N-pirrolidin)-etilo es un líquido incoloro de P.E. = 162°C/2,5 mm. Hg.

10

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{21}N O_2$

C.- 72,84; H.- 8,55; N.- 5,66

Encontrado

C.- 72,70; H.- 8,70; N.- 5,51

15

Ejemplo 4 ( X = S; Y =  $CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$  )

En un matraz de 100 ml. de capacidad, se ponen 8,4 g. (0,05 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo disueltos en 40 ml. de acetona seca, 7,0 g. (0,05 moles) de clorhidrato de 2-dimetilaminoetil-mercaptano y 10 ml. de piridina, se calienta a reflujo durante dos horas, se destila la acetona y el residuo se trata con una mezcla de 50 ml. de sosa al 10% y 50 ml. de eter. Se decanta la capa eterea, se seca con sulfato magnésico anhidro, se elimina el eter y el residuo se destila.

25

El 3,5 - dimetilbenzoato de tio - (2 - dimetilami

1876



411876

noetilo) es un líquido incoloro de P.E. = 140°C/ 1 mm. de Hg.

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{19}NO_2S$

5 C.- 65,80; H.- 8,07; N.- 5,90; S.- 13,48

Encontrado

C.- 65,92; H.- 8,02; N.- 6,10; S.- 13,48

Ejemplo 5 ( X = S; Y =  $CH_2 - CH_2 - N(CH_2 - CH_3)_2$  )

10 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 5,2 g. (0,031 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo, disueltos en 30 ml. de acetona seca. A esta solución se le agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación, 15 4,1 g. (0,031 moles) de 2- dietilaminoetilmercaptano, disueltos en 20 ml. de acetona seca. La reacción es exotérmica y una vez terminada la adición se mantiene reflujo durante dos horas. Una vez fría la solución se filtra y el sólido se disuelve en agua, se alcaliniza con sosa al 10% y se 20 extrae con eter. El extracto etereo se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra, se elimina el eter a vacío y el aceite residual se destila a presión reducida.

25 El 3,5 - dimetilbenzoato de tío - ( 2 - dietilamino) etilo es un líquido incoloro de P.E. = 158°C./1 mm. de Hg.

411876



Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{23}NO_5$

C.- 67,89; H.- 8,73; N.- 5,27

Encontrado

5 C.- 67,67; H.- 8,89; N.- 5,46

Clorhidrato.- P.F. = 177-8°C (dioxano)

Ejemplo 6 ( X = NH; Y =  $CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$  )

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 8,4 g. (0,05 moles) de cloruro de 3,5 - dimetilbenzoilo disueltos en 40 ml. de acetona seca. A esta solución se le agregan por el embudo de llave, gota a gota y con agitación, 4,4 g. (0,05 moles) de N, N-dimietiletildiamina disueltos en 20 ml. de acetona seca. La reacción es exotérmica y una vez terminada la adición se mantiene a reflujo durante dos horas, se evapora la acetona y el residuo se trata con 50 ml. de sosa al 10% y 50 ml. de eter. La capa etérea se decanta, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el eter a vacío, destilando el aceite residual a presión reducida.

La N - ( 2 - dimetilaminoetil ) - 3,5 - dimetilbenzamida es un líquido incoloro de P.E. = 160 - 62°C/1,5 mm.

18.2.73.

411876



1973

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{20}N_2O$

C.- 70,87; H.- 9,15; N.- 12,71

Encontrado

5 C.- 70,62; H.- 9,15; N.- 12,75

Clorhidrato.- P.F. = 135-6°C (cloroformo-eter).

Ejemplo 7 ( X = NH; Y =  $CH_2 - CH_2 - N(CH_2 - CH_3)_2$  )

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad,  
provisto de agitador electromagnético, refrigerante de re-  
flujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se po-  
10 nen 8,4 g. (0,05 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo  
disueltos en 40 ml. de acetona seca. A esta solución se le  
agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación,  
5,8 g. (0,05 moles) de N,N-dietiletilendiamina disueltos en  
15 20 ml. de acetona seca. La reacción es exotérmica y una vez  
terminada la adición, se mantiene a reflujo durante dos ho-  
ras, se evapora la acetona y el residuo se trata con 50 ml.  
de sosa al 10% y 50 ml. de eter. La capa eterea se decanta,  
se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimi-  
20 na el eter a vacío, destilando el aceite residual a pre-  
sión reducida.

La N - (2-dietilaminoetil)-3,5 - dimetilbenzamida  
es un líquido incoloro de P.E. = 164-66°C/0,6 mm.

Análisis:

25 Calculado para  $C_{15}H_{24}N_2O$


C.- 72,53; H.- 9,74; N.- 11,27

Encontrado

C.- 72,15; H.- 9,47; N.- 11,54

Clorhidrato P.F.: 111-13°C (acetato de etilo)

5

Ejemplo 8 ( X = N H; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N  )

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 4,2 g. (0,025 moles) de cloruro de 3,5 - dimetilbenzoilo disueltos en 30 ml. de acetona seca. A esta solución se le agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación, 2,8 g. (0,025 moles) de N-(2-aminoetil)-pirrolidina disueltos en 15 ml. de acetona seca. La reacción es exotérmica y una vez terminada la adición, se mantiene a reflujo durante dos horas, se evapora la acetona y el residuo se trata con 50 ml. de sosa al 10% y 50 ml. de eter. La capa eterea se decanta, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el eter a vacío con lo que queda un residuo sólido que se cristaliza en eter de petroleo.

15

20

La N - ( 2 - ( N-pirrolidin )-etil) - 3,5 - dimetilbenzamida es un sólido blanco de P.F. = 88-89°C (sin corregir)

25

Análisis

411876

21F



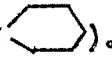
Calculado para  $C_{15}H_{22}N_2O$

C.- 73,13; H.- 9,00; N.- 11,37

Encontrado

C.- 73,09; H.- 9,22; N.- 11,55

5 Clorhidrato.- P.F. = 170-72°C (acetato de etilo).

Ejemplo 9 ( X = NH; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N  ).

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad, provisto de agitador electromagnético, refrigerante con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se ponen 4,2 g. (0,025 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo disueltos en 30 ml. de acetona seca. A esta solución se le agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación 3,2 g. (0,025 moles) de N-(2-aminoetil)-piperidina disueltos en 15 ml. de acetona seca. La reacción es exotérmica y una vez terminada la adición, se mantiene a reflujo durante dos horas, se evapora la acetona y el residuo se trata con 50 ml. de eter. La capa etérea se decanta, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el éter a vacío con lo que queda un residuo pastoso que se cristaliza en n-heptano.

La N-(2- (N-piperidin)-etil) - 3,5-dimetilbenzamida es un sólido blanco de P.F. = 72-73°C (win corregir).

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{24}N_2O$

C.- 73,80; H.- 9,29; N.- 10,75

411876

21 F



Encontrado

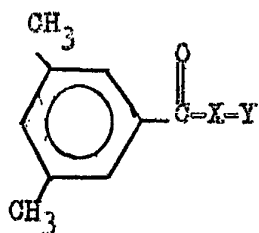
C.- 73,84; H.- 9,54; N.- 10,95

Clorhidrato.- P.F. = 193-95°C (alcohol-éter)

### REIVINDICACIONES

5 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un método para la producción industrial de derivados del ácido 3,5-dimetilbenzoico y de sus sales por adición de ácidos, de fórmula general



en donde X es un heteroátomo, como oxígeno, nitrógeno o azufre e Y una cadena etílica con un grupo amino disustituido en la posición dos, basado en la reacción de derivados activados del ácido con el correspondiente derivado de la etí

18:2.73.

411876



lamina sustituida, en el seno de un disolvente apropiado y tratando con una base el producto obtenido, extrayendo con un disolvente adecuado, secando, eliminando el disolvente y destilando o cristalizando el producto residual.

5                    2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado activado del ácido que se utiliza es el cloruro.

10                    3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado activado del ácido que se utiliza es el anhídrido.

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 2-dimetilaminoetanol.

15                    5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 2-dietilaminoetanol.

6ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la N-(2-hidroxi-etil)pirrolidina.

20                    7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 2-dimetilaminoetil-mercaptano.

25                    8ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 2-dietilaminoetil-mercaptano.

4.2.73.

411876



9ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la N,N - dimetiletildiamina.

5 10ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la N,N - dietiletildiamina.

11ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la N - (2-aminoetil)-pirrolidina.

10 12ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la N - (2-aminoetil)-piperidina.

13ª.- "UN METODO PARA LA PRODUCCION INDUSTRIAL DE DERIVADOS DEL ACIDO 3,5-DIMETILBENZOICO"

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

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

20

Madrid, -9 FEB. 1974

P. A.

*Antonio de los Angeles*

*H/*

4.2.74  
MCM