

F.C. 26-6-75



Int. Cl.: C07C, C07D

P.- 55.658

MEMORIA DESCRIPTIVA 419636

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad española

establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34

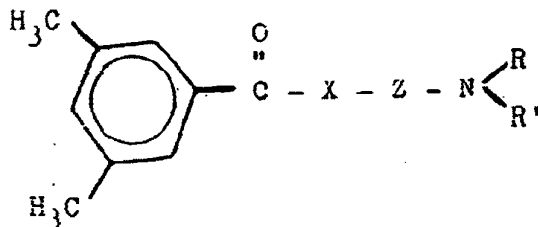
por: "UN METODO PARA LA PRODUCCION INDUSTRIAL DE DERIVADOS DEL ACIDO 3,5-DIMETILBENZOICO Y DE SUS SALES POR ADICION DE ACIDO"

(Clase Internacional C07c, C07d)



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



donde X es un heteroátomo como oxígeno o nitrógeno, R y R' son grupos alquilo o una cadena polimetilénica cíclica y Z indica una cadena alquílica lineal o ramificada.

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
20 el producto obtenido, extrayendo con un disolvente adecuado, secando, eliminando el disolvente y destilando el producto residual.

Estos compuestos presentan un marcado interés farmacológico poseyendo, entre otras, acciones antihistaminica, anticolinérgica y antiserotonínica.
25



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

Ejemplo 1º.- $(X = O; Z = CH_2-CH_2; R = R' = CH(CH_3)_2)$.

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad,
5 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 agrega por el embudo de llave, gota a gota y con
10 agitación, 7,2 g (0,05 moles) de 2-diisopropilaminoetanol 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 evapora la acetona y el residuo se disuelve en agua, se
15 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 y el aceite residual se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 2-diisopropilaminoetilo
20 es un líquido incoloro de P.E. = 124-128°C/0,09 mm.

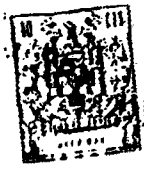
Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{27}NO_2$

C.- 73,60; H.- 9,81; N.- 5,04

Encontrado

25 C.- 73,82; H.- 10,03; N.- 4,91



Ejemplo 2º.- $(X = O; Z = CH_2-CH_2; R - R' = -(CH_2)_5-)$

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 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 6,4 g (0,05 moles) de N-(2-hidroxi-
5 etil)-piperidina 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 evapora la acetona y el residuo se disuelve en agua, se alcaliniza con sosa al 10% y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca con sulfato magnésico anhidro,
10 se filtra, se elimina el éter y el aceite residual se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 2-(N-piperidin)-etilo es un líquido incoloro de P.E. = 153°C/1 mm.

Análisis:

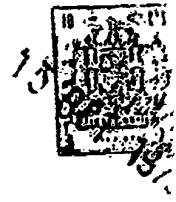
20 Calculado para $C_{16}H_{23}NO_2$

C.- 73,50; H.- 9,16; N.- 5,27

Encontrado

C.- 73,52; H.- 8,87; N.- 5,35

25



Ejemplo 3º.- (X = O; Z = CH₂-CH₂-CH₂; R = R' = CH₃).

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 (0,5 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, 5,2 g (0,05 moles) de 3-dimetilaminopropanol 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 evapora la acetona y el residuo 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 y el aceite residual se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 3-dimetilaminopropilo es un líquido incoloro de P.E. = 142-144°C/2 mm.

Análisis:

Calculado para C₁₄H₂₁NO₂
C.- 71,45; H.- 8,99; N.- 5,95
Encontrado
C.- 71,69; H.- 9,23; N.- 6,05

25



Ejemplo 4º.- ($X = O$; $Z = CH_2-CH_2-CH_2$; $R = R' = C_2H_5$)

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 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, 6,6 g (0,05 moles) de 3-dietilaminopropanol 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 evapora la acetona y el residuo 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 y el aceite residual se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 3-dietilaminopropilo es un líquido incoloro de P.E. = 172-174°C/5 mm.

Análisis:

20 Calculado para $C_{16}H_{25}NO_2$.

C.- 72,96; H.- 9,56; N.- 5,31

Encontrado

C.- 73,06; H.- 9,85; N.- 5,44

25



Ejemplo 5º.- (X = O; Z = CH₂-CH₂-CH₂; R = R' = C₂H₅)

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 1,31 g (0,01 moles) de 3-dietilaminopropanol, 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 5%, 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 3-dietilaminopropilo tiene las mismas constantes que las indicadas en el ejemplo anterior.

15 Ejemplo 6º.- (X = O; Z = CH₂-CH₂-CH₂; R - R' = -(CH₂)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 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, 7,1 g (0,05 moles) de 3-(N-piperidino)-1-propanol 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 evapora la acetona y el residuo 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 y el aceite residual se
5 destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 3-(N-piperidín)-propilo es un líquido incoloro de P.E. = 168°C/1 mm.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{25}NO_2$

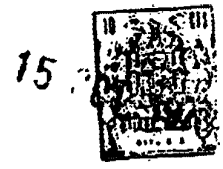
10 C.- 74,14; H.- 9,15; N.- 5,08

Encontrado

C.- 73,86; H.- 8,89; N.- 4,98

Ejemplo 7º.- (X = NH; Z = CH₂-CH₂-CH₂; R = R' = CH₃).

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad,
15 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 agrega por el embudo de llave, gota a gota y
20 con agitación 5,1 g (0,05 moles) de 3-dimetilaminopropilamina 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 evapora la acetona y el residuo se disuelve en agua,
25 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 y el aceite residual se destila a presión reducida.

La N-(3-dimetilaminopropil)-3,5-dimetilbenzamida
5 es un líquido incoloro de P.E. = 204°C/7mm.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{22}N_2O$

C.- 71,75; H.- 9,46; N.- 11,95

Encontrado

10 C.- 72,00; H.- 9,70; N.- 11,84

Ejemplo 8º.- (X = NH; Z = CH₂-CH₂-CH₂; R = R' = C₂H₅)

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,
15 se ponen 8,4 g (0,05 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo disueltos con 40 ml de acetona seca. A esta solución se le agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación, 6,5 g (0,05 moles) de 3-dietilaminopropilamina disueltos en 20 ml de acetona seca. La reacción es
20 exotérmica y una vez terminada la adición se mantiene a reflujo durante dos horas. Una vez fría la solución se evapora la acetona y el residuo 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
25 filtra, se elimina el éter y el aceite residual se desti-



la a presión reducida.

La N-(3-dietilaminopropil)3,5-dimetilbenzamida es un líquido incoloro de P.E. = 186-188°C/1,5 mm.

Análisis:

5 Calculado para $C_{16}H_{26}N_2O$

C.- 73,23; H.- 9,98; N.- 10,67

Encontrado

C.- 73,18; H.- 10,23; N.- 10,72

Ejemplo 9º.- (X = O; Z = CH(CH₃)-CH₂; R - R' = -(CH₂)₅-).

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 8,4 g (0,05 moles) de cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo disueltos en 40 ml de acetona seca. A esta solución

15 se le agrega por el embudo de llave, gota a gota y con agitación, 7,2 g (0,05 moles) de 1-(N-piperidino)-2-hidroxiopropano 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

20 se evapora la acetona y el residuo 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 y el aceite residual se destila a presión reducida.

25 El 3,5-dimetilbenzoato de 1-metil-2-(N-piperidín)-



etilo es un líquido incoloro de P.E. = 160°C/2 mm.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{25}NO_2$

C.- 74,14; H.- 9,15; N.- 5,08

5 Encontrado

C.- 73,95; H.- 8,85; N.- 5,21

Ejemplo 10^o.- (X = O; Z = CH₂-CH (CH₃); R = R' = CH₃)

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad,
provisto de agitador electromagnético, refrigerante de
10 reflujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de llave,
se ponen 8,4 g (0,05 moles) de cloruro de 3,5-dimetilben-
zoilo disueltos en 40 ml de acetona seca. A esta solu-
ción se agrega por el embudo de llave, gota a gota y con
agitación 5,1 g (0,05 moles) de 2-dimetilaminopropanol
15 disueltos en 20 ml de acetona seca. La reacción es exo-
térmica y una vez terminada la adición se mantiene a re-
flujo durante dos horas. Una vez fría la solución se eva-
pora la acetona y el residuo se disuelve en agua, se al-
caliniza con sosa al 10% y se extrae con éter. El extrac-
20 to etéreo se seca con sulfato magnésico anhidro, se fil-
tra, se elimina el éter y el aceite residual se destila
a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 2-metil-2-dimetilaminoe-
tilo es un líquido incoloro de P.E. = 120-121°C/1 mm.

25



Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{21}NO_2$

C.- 71,45; H.- 8,99; N.- 5,95

Encontrado

5 C.- 71,61; H.- 9,16; N.- 6,21

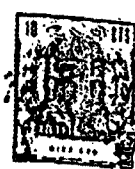
Ejemplo 11º.- (X = O; Z = $CH_2-C(CH_3)_2$; R = R' = CH_3)

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 disuelto 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 2-metil-2-dimetilamino-
 10 propanol 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 evapora la acetona y el residuo 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
 15 filtra, se elimina el éter y el aceite residual se destila a presión reducida.

El 3,5-dimetilbenzoato de 2,2-dimetil-2-dimetilaminoetilo es un líquido incoloro de P.E. = 156°C/5 mm.

Análisis:

25 Calculado para $C_{15}H_{23}NO_2$



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

Encontrado

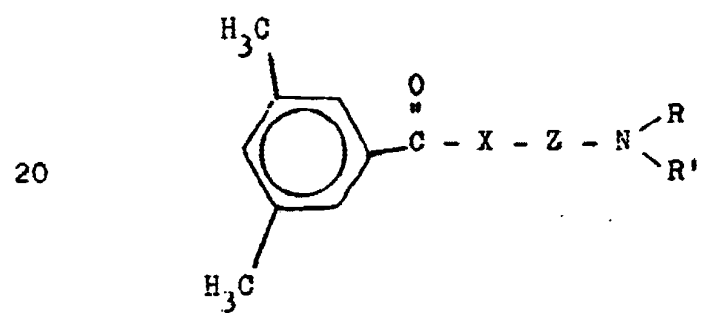
C.- 72,08; H.- 9,01; N.- 5,33

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 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



25 donde X es un heteroátomo como oxígeno o nitrógeno, R y R' son grupos alquilo o una cadena polimetilénica cíclica y Z indica una cadena alquílica lineal o ramificada,

M.E.

1.10.73
H.M.C

15

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 tratando con una base el producto obtenido, extrayendo con un disolvente adecuado, secando, eliminando el disolvente y destilando el producto residual.

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

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

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

5º.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la N-(2-hidroxietil)-piperidina.

6º.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 3-dimetilaminopropanol.

7º.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 3-diethylaminopropanol.

ME

25



8ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 3-(N-piperidino)-propanol.

5

9ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la 3-dimetilaminopropilamina.



10ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es la 3-dietilaminopropilamina.



10



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



15

12ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 2-dimetilaminopropanol.



13ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la etilamina que se utiliza es el 2-metil-2-dimetilaminopropanol.

20

14ª.- Un método para la producción industrial de derivados del ácido 3,5-dimetilbenzoico y de sus sa-

25

Esj

25



les por adición de ácido.

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

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

Madrid, 25 OCT. 1974

P.A.

ALBERTO DE CIZURU
Por [Signature]

N
O
E
S
E
S
E

PGC/ [Signature]