

207179



10

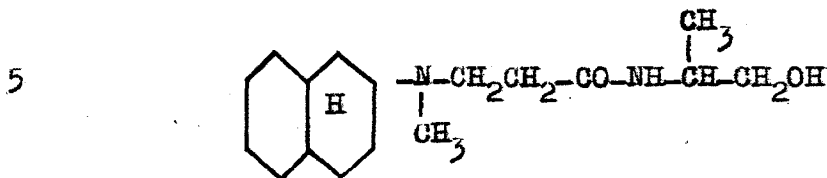
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

207179

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención, a nombre de
C I L A G Sociéte Anonyme, domiciliada
en SCHAFFHAUSEN (Suiza), por : "PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA AMIDA DEL
ACIDO β -AMINOPROPIONICO Y DE SUS SALES"

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para
la obtención de una nueva amida del ácido β -aminopropiónico
de la fórmula



la cual funde a 115-120° y cuyo clorhidrato presenta un punto
de fusión de 199-200°. Esta oxipropilamida presenta propie-
dades farmacológicas excelentes; actúa por ejemplo de modo
10 análogo a la metergina, pero posee una toxicidad subcutánea
considerablemente inferior a esta última. Por ejemplo ya en
concentraciones de menos de 10⁻¹ μ por cm³ de líquido del
baño presenta en el útero aislado una fuerte contracción.
En contraposición a la metergina no posee sin embargo, la
15 oxipropilamida I ninguna actividad adrenolítica.

207179 10 E



G.B. Marini-Bettolo, S. Chiavarelli y F. Bovet-Nitti prepararon por reacción de N-metil-N- [1,2,3,4-tetrahidro-naftil-(2)]-amina con la (2'-oxiisopropil)-amida del ácido β -bromopropiónico, una sustancia con punto de ebullición de 150-165° a 0,5 mm, cuyo clorhidrato funde a 100° y a la que atribuyeron ellos la constitución I [G.81, p.587 (1951)].

Según estas constantes físicas la oxiisopropilamida hallada por G.B. Marini y colaboradores puede no ser idéntica con la sustancia I preparada por nosotros. Puede en ciertas circunstancias tratarse de estereoisómeros en los dos cuerpos diversos.

El objeto de la presente Solicitud lo constituye un procedimiento que se realiza del siguiente modo:

Una oxi-isopropilamida del ácido acrílico de la fórmula



en la que R representa un radical desprendible fácilmente por hidrogenólisis, por ejemplo un radical benzilo, benzidrilo, tritilo, se hace reaccionar con una N-metil-N [1,2,3,4-tetrahidronaftil-(2)]-amida en presencia de una base amónica cuaternaria, obteniendo la correspondiente oxi-isopropilamida sustituida del ácido β -aminopropiónico, y desprendiendo inmediatamente el radical R en el producto de transformación mediante hidrogenación catalítica.

El procedimiento descrito puede variarse haciendo reaccionar en lugar de la acrilamida II una combinación que en las condiciones de la reacción pueda suministrar una acrilamida, por ejemplo una amida del ácido β -halógeno-propiónico, en presencia de la base naftilamina en exceso o una amida del ácido β -oxi-propiónico. Como base amónica

207179

10



45 cuaternaria que se necesita como acelerador de la condensación, se emplea por ejemplo una base de tetraalquilemonio o de trialquilbenzilamonio.

La disociación hidrogenolítica del radical R se efectúa preferentemente en disolución ácida alcohólica, por ejemplo en disolución etanólica-clorhídrica, con hidrógeno en presencia de carbón paladinizado.

Después de terminar la hidrogenación puede la oxigopropilamida aislarse como base o convertirse en una sal ácida. Las sales ácidas, por ejemplo el clorhidrato o el citrato, se prestan bien para purificar la base y pueden emplearse para la preparación de disoluciones inyectables.

55 Ejemplo:

a) 100 g de 1-benziloxi-2-aminopropano (Kp: 13 mm: 114-115°) y 92 g de trietilamina se disuelven en 800 cm³ de éter absoluto. A esta disolución se agrega a gotas y turbinizando y enfriando 55 g de cloruro del ácido acrílico en 500 cm³ de éter absoluto. Se agita durante una hora, se separa por aspiración el clorhidrato de trietilamina, se agita la disolución etérea con disolución diluida de carbonato sódico y agua y se seca. Después de expulsar el éter, se destila a vacío elevado. Así se obtiene la 1-benziloxipropil-2-amida del ácido acrílico como aceite incoloro, que hierve a 0,08 mm a 138-140° y después de largo reposo se solidifica en cristales que funden a 27-30°.

65 b) La (2-benziloxi-isopropil)amida del ácido acrílico puede también prepararse del siguiente modo:

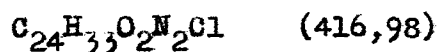
70 En el decurso de 45 minutos, agitando y evitando la humedad, entre -5° y -10° se incorporan a gotas 15,4 g de cloruro del ácido cloropropiónico en 60 cm³ de benzol absoluto a

207179₁₀



75 una mezcla de 20,0 g de 1-benziloxi-2-aminopropano, 30,6 g
 de trietilamina y 60 cm³ de benzol absoluto. Se agita du-
 rante 1 hora a 20° y luego durante otra hora a la tempera-
 80 tura de ebullición. El clorhidrato precipitado de trietil-
 amina se separa por aspiración y se lava con benzol. El
 benzol de las disoluciones benzólicas reunidas se expulsa
 por evaporación y el residuo se fracciona a vacío elevado.
 Se obtiene por término medio 80% de rendimiento en (2-benzil-
 oxi-isopropil)-amida pura del ácido acrílico.

c) 20 g de la acrilamida obtenida según a) o b) se calien-
 85 tan al baño de vapor durante 16 horas con 29,4 g de N-metil-
 N- [1,2,3,4-tetrahidro-naftil(2)]-amina y algunas gotas de
 hidróxido amónico de trimetilbenzilo. Después de enfriar
 se muele la mezcla de reacción con 300 cm³ de ácido clorhí-
 drico 2n hasta solidificación. Se separa por aspiración la
 90 papilla cristalina formada, se lava con ácido clorhídrico
 2n y un poco de agua y luego se disuelve en 600 cm³ de agua
 caliente. Después de filtrar con carbón se trata con 10 cm³
 de ácido clorhídrico concentrado y se enfria. Así se obtie-
 nen 23 a 24 g de clorhidrato de la 2'-benziloxi-iso-propil-
 95 amida del ácido N-metil-N- [1,2,3,4-tetrahidro-naftil-(2)] -
 β-aminopropiónico, o sea el 60 % del teórico. La sal así
 obtenida forma hojitas finas blancas cristalizada en etanol,
 las cuales funden a 214-215°. Análisis:



100 N : cal. 6,72 % Hall. 6,91 %
 Cl : cal. 8,50 % Hall. 8,73 %

d) 8 g de la combinación obtenida según c) se hidrogenan
 a 20° y presión normal en 70 cm³ de etanol puro con una

207179^o



105 cantidad de carbón paladinizado al 5 % cogida con la punta de la espátula. Después de breve tiempo termina la fijación de 1 mol de hidrógeno. Por aspiración se separa el catalizador, con lejía de sosa cáustica concentrada se ajusta el filtrado a reacción neutra y se evapora al vacío. El residuo se extrae con benzol o cloroformo, se evapora el eluado

110 y el residuo se muele con éter. La masa sólida se recristaliza en éster acético o acetona. Así se obtienen 5 a 6 g de la (2'-oxiisopropil)-amida del ácido N-metil-N- [1,2,3,4-tetrahidronaftil-(2')] - β -amino-propiónico. La combinación así obtenida funde a 115-120°, y su cloroplatinato recristalizado en alcohol, a 175-177°, el clorhidrato en alcohol

115 a 199-200°.

Análisis de la base : $C_{17}H_{26}O_2N_2$ Cal.: C 70,31 H 9,02 N 9,65 %
(290,39) Hall. C 70,40 H 9,22 N 9,65 %

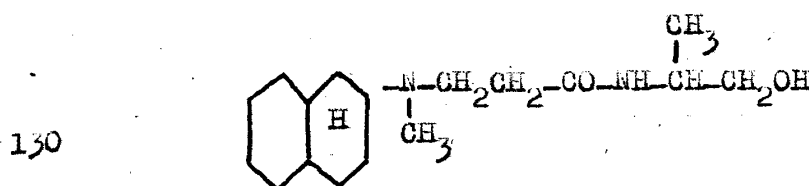
120 Análisis del clorhidrato: $C_{17}H_{27}O_2N_2Cl$ Cal.: N 8,57 Hall.: N 8,62 %
(326,86) Cl 10,85 Cl 10,73 %

Análisis del cloroplatinato: $C_{34}H_{54}O_4N_4Cl_6Pt$ Cal.: N 5,65 Hall.: N 5,37%
(990,77) Cl 21,47 Cl 21,42%

NOTA

125 Se reivindica como nuevo y de propia invención :

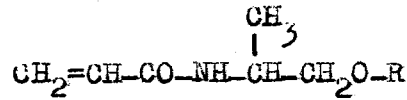
1.) - Procedimiento para la obtención de una amida del ácido β -aminopropiónico y de sus sales, de la fórmula



2071790



la cual en forma libre se funde a 115-120° y como clorhidrato a 199-200°, caracterizado porque una oxi-isopropilamida del ácido acrílico de la fórmula



135 en la que R representa un radical fácilmente dissociable por hidrogenolisis, se hace reaccionar con N-metil-N- [1,2,3,4-tetrahidronaftil-(2)-]-amina en presencia de una base amónica cuaternaria para convertirse en la correspondiente oxi-isopropil-amida del ácido β -aminopropiónico y porque inmediatamente en el producto de la reacción se separa el radical R por hidrogenación catalítica.

140 2.) - Una variante del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque en lugar de una acrilamida se hace reaccionar una combinación que puede suministrarla en las condiciones de la reacción.

145 3.) - Procedimiento para la obtención de una amida del ácido β -aminopropiónico y de sus sales.

Tal y como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara .-

Madrid, 10 de Enero de 1.953

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL
C.A.