

320939

18 D



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

320939

por "UN PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE METILAMIDAS DE LOS ACI-  
DOS 3-FENIL-3-(4-PIRIDIL)-3-HIDROXIPROPIONICO y 3-FENIL-3-  
(2-PIRIDIL)-3-HIDROXIPROPIONICO", a favor de la firma de Liech-  
tenstein FINANZ UND KOMPENSATION ANSTALT, domiciliada en VADUZ  
(Liechtenstein).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La preparación de los ésteres etílicos de los ácidos 3-fe-  
nil-3-(4-piridil)-3-hidroxiopropiónico y respectivamente el 3-  
fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxiopropiónico, con la reacción de Re-  
formatsky no ha dado resultados constantes y no es conveniente  
5. para preparaciones a gran escala.

Se ha encontrado, en consecuencia, un nuevo procedimiento  
de síntesis que consiste en tratar los ésteres etílicos de los  
ácidos 3-fenil-3-(4-piridil)-glicídico y respectivamente 3-fe-  
nil-3-(2-piridil) glicídico (obtenidos de 4-benzoil-piridina y  
10. respectivamente, 2-benzoilpiridina y del cloroacetato de etilo

320939



- en presencia de atilato de sodio), por el ácido clorhídrico en solución etérea; de esta manera se forman los ésteres etílicos de los ácidos 2-cloro-3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxi-propiónico y respectivamente el 2-cloro-3-fenil-(2-piridil)-3-hidroxi-propiónico, que por hidrogenización en una solución alcohólica, en presencia de paladio sobre carbonato de calcio y en condiciones normales u ordinarias, se transforman en ésteres etílicos de los ácidos 3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxi-propiónico y respectivamente 3-fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxi-propiónico.
5. Estos ésteres, por tratamiento con la metilamina acuosa al 40%, suministran las metilamidas correspondientes.
10. El procedimiento da resultados constantes y es aplicable a preparaciones de gran escala.
- El procedimiento se realiza de la manera siguiente: un mol
15. de 4-benzoilpiridina (o respectivamente, 2-benzoilpiridina) disuelto en un volumen de benceno anhidro igual a dos veces su peso, es añadido a una suspensión agitada de 1'5 moles de etilato de sodio en benceno anhidro. Simultáneamente se añade lentamente 1'5 moles de cloroacetato de etilo, operando de manera
20. que la temperatura de reacción de la mezcla se mantenga entre 0° y 7°C. Una vez terminada la adición, se deja reposar la mezcla durante 12 horas, lavándola a continuación con agua lo que elimina el disolvente. El éster glicídico bruto se disuelve en un poco de éter y es tratado, agitándolo fuertemente, con un exceso
25. de HCl en éter anhidro. Después de 48 horas, se le decanta y el residuo se le disuelve en agua fría. Se lava la solución con éter y se le añade amoníaco diluido hasta la precipitación completa. Se extrae con éter, y el residuo obtenido al evaporarse éste, se cristaliza.
30. El producto se pone en suspensión en una cantidad de alcohol

320039



etílico igual a dos veces y media su peso, se añade a la mezcla óxido de paladio sobre carbonato de calcio al 2% (1/5 del peso del producto a hidrogenizar) y se hidrogena en condiciones ordinarias hasta que una cantidad equimolar de hidrógeno haya sido absorbida.

5.

Una vez terminada la hidrogenización, se filtra el catalizador, se evapora el alcohol, se trata el residuo con agua y se le vuelve alcalino con amoníaco diluido. El éster 3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxiopropiónico o respectivamente 3-fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxiopropiónico, solidifica rápidamente; se le recoge y se le cristaliza a partir del metanol o del hexano.

10.

Tratando el éster por un peso igual de metilamina acuosa al 40%, y dejándola reposar durante 10 días, se obtiene la metilamida correspondiente.

15.

Los resultados obtenidos pueden ser resumidos de la manera siguiente:

Los rendimientos, indicados entre paréntesis, están calculados a partir de los pesos de las benzoilpiridinas empleadas en la síntesis:

20.

Ester etílico del ácido 2-cloro-3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxiopropiónico (56%); punto de fusión 135°-140°C (de benceno-hexano).

25.

Ester etílico del ácido 3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxiopropiónico (48%); punto de fusión 99°-100°C (del metanol o del hexano).

Metilamida del ácido 3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxiopropiónico (42%); punto de fusión 132°-135°C (del benceno).

Ester etílico del ácido 2-cloro-3-fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxiopropiónico (31%); punto de fusión 105°-107°C (del hexano).

30.

Ester etílico del ácido 3-fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxiopropiónico



320939

nico (25%); punto de fusión 64<sup>o</sup>-66<sup>o</sup>C (del metanol).

Metilamida del ácido 3-fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxi-propiónico (22%); punto de fusión 126<sup>o</sup>-128<sup>o</sup>C (del benceno-hexano).

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se hace constar

5. que la solicitud actual se acoge a la prioridad de la solicitud de Patente francesa nº PV. 999.313, depositada el día 19 de Diciembre de 1964, y que lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes:

10. 1.- Un procedimiento de síntesis de metilamidas de los ácidos 3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxi-propiónico y respectivamente 3-fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxi-propiónico c a r a c t e r i z a d o por el hecho de que primeramente se trata la 4-benzoilpiridina y respectivamente la 2-benzoilpiridina por el cloroacetato de etilo en presencia del etilato de sodio y a continuación se

15. le somete a la acción del ácido clorhídrico anhidro procediéndose a una deshalogenización catalítica del producto obtenido por hidrogenización en las condiciones ordinarias en presencia de paladio sobre carbonato de calcio y se le trata a continuación por metilamina acuosa.

20. 2.- Un procedimiento de síntesis de metilamidas de los ácidos 3-fenil-3-(4-piridil)-3-hidroxi-propiónico y 3-fenil-3-(2-piridil)-3-hidroxi-propiónico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 18 de Diciembre de 1965  
FINANZ UND KOMPENSATION ANSTALT

p. a.

JOHANNES HERTZ