

30 SET.



407162

PATENTE DE INVENCION

Por veinte años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional a favor de:

LABORATORIOS FERRER, S.L.

sociedad española con residencia en Barcelona, capitán López Varela, 106 por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA HIDROXI-ETIL-
MINO-BIS ACETAMIDA"

Inventores

Don Carlos Ferrer Salat

Don Jorge Ferrer Batlles y

Don Pedro Axerín Agnesetti

Incl. Cl.:	C07C 1/18 61B

BAD ORIGINAL

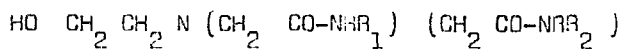


MEMORIA DESCRIPTIVA

El procedimiento a que se refiere esta Patente de Invención, y que se describe en la presente memoria, es una aplicación de la síntesis de Kiprianow a un cloroacetil derivado o bromoacetil derivado de una amina simpaticomimética, concretamente el cloroacetil derivado del 2-metil-2-metilamino-1-fenil propano.

Kiprianow (Ukr. Chemie. Z. 4 , 239, 1926) haciendo reaccionar un α -cloro o α -Bromoacetil derivado de amina con etanolamina, obtuvo, según las cantidades de las dos sustancias, la mono o la bis-hidroxiethylimino-acetamida. De forma análoga las hidroxiethylimino (mono y bis)-acetamidas descritas en la literatura por algunos autores (J. Org. Chem. 26, 2378 y s.s. 1961) son también aplicaciones de la síntesis de Kiprianow a determinadas clases de haloacetil-derivado de aminas simpaticomiméticas primarias o secundarias.

La fórmula general de estos compuestos es la siguiente:



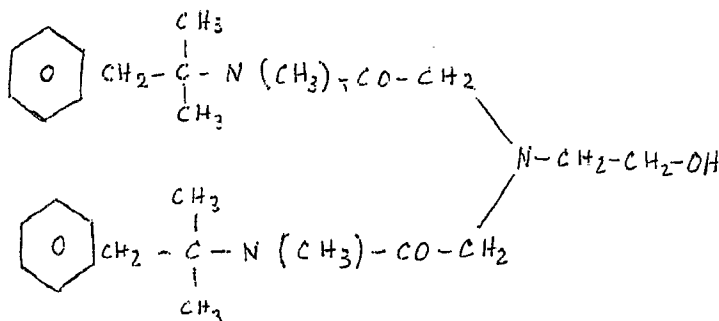
donde R puede ser un átomo de hidrógeno o un resto alquílico y R₁ y R₂ restos acil-alquílicos iguales o diferentes.

407 162 30 S



25 A efectos farmacológicos R₁ y R₂, con su función
 amínica, (NR-) pueden ser aminas simpatomiméticas
 iguales o diferentes derivadas de la amfetamina,
 unidas mediante el fragmento -CH₂-CO- al nitrógeno
 de la etanolamina.

30 Un ejemplo de esta clase de compuestos es la
 N,N-bis (2-metilamino-2-metil-1-fenilpropano-acetamida) 2-hidroxi-etil-amina
 cuya estructura química
 es la siguiente:



35 El procedimiento a que se contrae esta Patente
 de Invención es precisamente un procedimiento para la
 obtención de este compuesto, el cual se obtiene ha-
 ciendo reaccionar, en condiciones adecuadas, al (α-
 cloro o α-bromoacetil derivado del 2-metil-2-metila-
 mino-1-fenilpropano con etanolamina, lográndose
 40 obtener, con el máximo rendimiento, la N,N-bis, (2-
 metil-2-metilamino-1-fenilpropano acetamida) 2-hidro-
 xi-etilamina, cuya estructura química se ha trans-

407 162

30 SET.



crito precedentemente.

La obtención de la cloro o bromoacetilación de una amina primaria o secundaria no se considera in-
45 cluida en el procedimiento a que se refiere esta pa-
tente en cuanto esta operación se considera una ope-
ración elemental de la Química Orgánica. Esta opera-
ción se efectúa haciendo reaccionar una amina primaria,
50 o secundaria con el haluro de (α -halo-acetilo).

La reacción se suele hacer a baja temperatura,
con el fin de no perjudicar el halógeno en alfa del
grupo acetilo. Se produce la eliminación de una mo-
lécule de hidrógeno, que queda retenido formándose
55 la sal de la amina que no ha reaccionado todavía con
el haluro de ácido. Suponiendo que se empleen deri-
vados clorados, son necesarios 2 equivalentes de
amina por uno de cloruro de ácido, obteniéndose al
final un equivalente de cloroacetil derivado de la
60 amina puesta en reacción y un equivalente del clorhi-
drato de la misma amina. Considerada la gran solubi-
lidad en agua del clorhidrato de la amina, y la nula
o escasa solubilidad en agua de la α -cloroacetilamina,
la separación de los dos productos de la reacción es
65 fácil. A partir del clorhidrato o bromhidrato es
fácil recuperar la base libre, empleando métodos so-

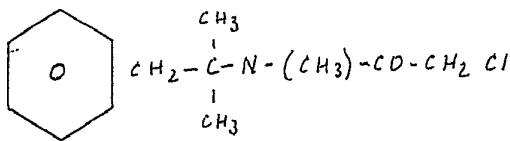
407 162

30 SET

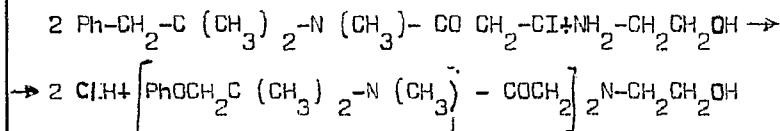


bradamente conocidos en Química Orgánica.

70 Como producto final de las reacciones indicadas,
se obtiene el N-cloroacetil, N-metil, 1-1-dimetil-
fenetilamina es un líquido denso e incoloro. Feb.
135-140° C/1 mm Hg. Es prácticamente insoluble en
agua y muy soluble en los disolventes. Su peso mole-
cular es 239,5: Su fórmula empírica es $C_{13}H_{18}NO$
Cl y sus datos analíticos están de acuerdo con la
75 fórmula desarrollada:



80 Una vez obtenido el mencionado compuesto, según el
método descrito, se hace reaccionar con la mono-
etanolamina en la proporción de 2 equivalentes del
cloroacetil-derivado del 2-metilamino-2-metil-1-
fenil-propano por 1 de etanolamina. La reacción qui-
mica que tiene lugar es la siguiente:



407 162 30 SEP



se

Se ha observado que si ^{se} pone en contacto al N-
85 cloroacetil N-metil-L, 1-dimetil-fenetilamina con la
etanolamina y se calienta la mezcla resultante a 80°
durante pocos minutos, al enfriar toda la masa
reaccionante se encuentra cuajada de cristales cons-
tituidos por el clorhidrato de monoetanol-amina. Esta
90 circunstancia nos hizo logicamente suponer que la
etanolamina reacciona en parte con el cloroacetil de-
rivado y el ácido clorhídrico que se ha liberado queda
retenido en forma de clorhidrato por la etanolamina
que todavía no ha reaccionado y si se agrega una
95 substancia neutralizante del ácido clorhídrico, tales
como pudieran ser los bicarbonatos o los carbonatos
alcalinos, estos ponen en libertad la etanolamina de
su clorhidrato y la reacción transcurriría teórica-
mente hasta el final.

100 Sin embargo la sustitución del segundo átomo de
Hidrógeno unido al Nitrogeno de la etandiamina, re-
quiere una temperatura superior a los 80°C. En este
caso la formación de agua se produce por efecto de
la neutralización del ácido clorhídrico como carbo-
105 natos, perjudica la buena marcha de la reacción
en cuanto hidroliza parcialmente el cloroacetilde-
rivado transformándolo en un derivado del ácido
glicólico, compuesto que impurifica el producto

407 162 30 SEP 1972



110 final, y además se encontrará presente también la mono-hidroxi-etilamino acetamida, que impurifica el producto bis.

115 Si en lugar de emplear los carbonatos alcalinos como neutralizantes del hidrácido que se forma durante la reacción, se emplea una solución de metilato sódico recién preparada, y esta se agrega muy lentamente, se logra que la reacción transcurra uniformemente y sin inconvenientes de acuerdo con lo previsto por la teoría.

120 Una vez agregada la solución de metilato, muy lentamente, a la temperatura que oscile entre 110°C y 115°C, el alcohol va destilando durante la adición y al final se eliminan las últimas trazas de dicho alcohol a presión reducida. La masa reaccionante en la cual se encuentra suspendido el cloruro sódico que se ha ido formando durante la reacción, se diluye con igual volumen de tolueno caliente. Se filtra con

125 aspiración estando aún caliente, se lava el cloruro sódico con un poco de tolueno y al filtrado transparente, se agrega igual volumen de hexano o de éter de petróleo. Cristaliza por enfriamiento la N,N bis-
130 (2-metil-1-fenil-2-metilamino-acetamida)-2-hidroxi-

407 16230 SET.



135

etilamina, en forma de cristales blancos que funden a 101°-102°C. El rendimiento suele ser superior al 80% del previsto por la teoría, en producto purísimo, que puede ser empleado directamente en las preparaciones farmacéuticas.

140

Hecha la descripción del invento, se describe a continuación un ejemplo práctico, no limitativo:

EJEMPLO 1: En un pequeño reactor de vidrio de 3 litros de capacidad provisto de agitación mecánica, refrigerante descendente y embudo de llave, se introducen 479 gr. (2 mol) de cloroacetyl-derivado de 2-metilamino-2-metil-fenil propano y 61 gr (1 mol) de etanolamina recién destilada. Se pone en marcha la agitación y se calienta en baño de aceite hasta 80°C.

145

150

La masa reaccionante se va espesando y si se enfria, se separa una considerable cantidad de cristales de clorhidrato de hidro α -xietilamina. Se eleva la temperatura del baño hasta 110-115° C y se va añadiendo por el embudo de llave, lentamente, una solución recién preparada de metilato sódico constituida por 46 gr. de sodio (2 moles) en un litro de metanol, manteniéndose la agitación siempre constantemente. La masa reaccionante se enturbia por la formación de

407 162 30 SET. 1922



155 cloruro sódico, insoluble en el medio reaccionante.

La adición del metilato sódico se hace muy lentamente, procurando que la reacción se mantenga ligeramente alcalina solamente por la presencia de la etanolamina que todavía no ha reaccionado totalmente.

160 te. Al mismo tiempo destila alcohol metílico.

Una vez agregada toda la solución de metilato, lo cual suele tardar unas dos horas, se elimina el alcohol metílico en vacío y la masa reaccionante se diluye con igual volumen de tolueno. Se filtra en

165 vacío el producto de la reacción estando aún caliente, y se lava el cloruro sódico que queda sobre

filtro con un poco de tolueno. El filtrado se diluye con igual volumen de hexano y se deja enfriar en la nevera. Se produce un abundante precipitado que pesa,

170 después de desecado, 330-400 gr. El rendimiento es del 60%.

Habiéndose descrito convenientemente los detalles fundamentales del procedimiento y asimismo del compuesto obtenido a que se refiere la presente Patente

175 de Invención, debe hacerse constar que en el mismo se

podría efectuar cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ellas no se modifique su idea fundamental que es la que se concreta y resume en la siguiente:

407 162³⁰ SET. 1931



180

NOTA

Se declara de novedad y propiedad para todo el territorio nacional las siguientes

REIVINDICACIONES

185

1. Procedimiento de obtención de una hidroxi-etilimino bis acetamida, tal como la 2,2 - [(2-hidroxi-etilimino-bis (N-(~~α~~-dimetilfenetil)-N-metil-acetamida)] caracterizado por hacer reaccionar directamente el cloroacetil-derivado del 2-metilamino-2-metil-1-fenilpropano con la hidroxietilamina en caliente.

190

2. Procedimiento según la reivindicación primera caracterizado también por efectuar la neutralización del ácido clorhídrico que se va formando durante la reacción, con una solución de metóxido sódico, introducido lentamente en función del pH del medio.

195

3. Procedimiento según las reivindicaciones primera y segunda caracterizado también por eliminar, durante la reacción, el alcohol metílico por destilación a presión ordinaria y terminada la reacción, a presión reducida.

200

4. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado también por diluir el producto resultante de la reacción con tolueno procediéndose





205


despues a la filtraciòn del cloruro sòdico y a la diluciòn del filtrado con igual volumen del hexano o èter de petròleo, obtenièndose, por enfriamiento, un alto rendimiento de 2,2 - (2-hidroxiètil-imino) bis (N-~~α~~-dimetilfenetil) N-metil-acetamida) cristalizada y pura.

210

5. PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UNA HIDROXI-ETILIMINO-BIS ACETAMIDA.

Todo ello tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de 11 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 30 de Septiembre de 1.972

PASCUAL CIVANTO
P. P.

Firmado: Gregorio del Peso

