

433854

Int. Cl.: C07D/A61K; C09B

CONCEDIDA

15 JUL. 1976

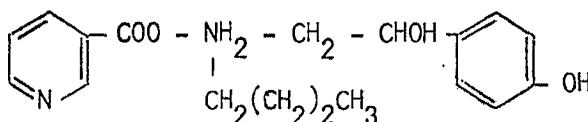
PATENTE DE INTRODUCCION

por diez años,  
para todo el territorio español por "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DEL ACIDO NICOTINICO Y DEL 1-(p-HIDROXI-FENIL)-2-(n-BUTIL-AMINO)-ETANOL", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional FERRER INTERNACIONAL, S.A., domiciliada en Barcelona, Gran Vía Carlos III, nº 94.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la obtención de un producto intermedio para colorantes azoicos, sirviendo asimismo como vasodilatador.

Dicho compuesto presenta una estructura química y analítica así como unas propiedades físicas muy específicas y constantes, obteniéndose mediante la reacción entre el ácido nicotínico y el 1-(p-hidroxi-fenil)-2-(n-butil-amino)-etanol. Su fórmula empírica es  $C_{18}H_{24}N_2O_4$  y la fórmula estructural:



Su peso molecular es de 332,39; el análisis centesimal teórico es el siguiente: C 65,04%, H 7,28%, N 8,43% y O 19,25%.

La obtención de este compuesto se efectúa haciendo reaccionar, en un medio acuoso, cantidades equimolares o equivalentes de ácido nicotínico y de 1-(p-hidroxi-fenil)-2-(n-butil-amino)-etanol. Se deja enfriar la solución obtenida ya que la reacción es bastante exotérmica, se congela a baja temperatura hasta solidificación, a continuación se eliminan todas las trazas de agua por sublimación al vacío y se recristaliza el residuo sólido varias veces con una mezcla de etanol y petróleo ligero. Una variante puede ser el hacer reaccionar los productos de partida en alcohol (metanol, etanol, isopropanol, etc.) y desechando el disolvente por destilación bajo presión reducida a una temperatura no superior a 25-30°C, después de lo cual se recristaliza el residuo con una mezcla de etanol y petróleo ligero.

El compuesto obtenido funde a 124°C sobre placa de Klofer ac

tivada. Es una sustancia cristalina blanca, ligeramente higroscópica, estable a la luz, que presenta las reacciones características de los derivados nicotínicos, tal como la reacción de Koenig con el bromuro cianógeno (color amarillo-oro), así como las reacciones características de los fenoles tal como la reacción con el cloruro férrico (color violáceo-rojizo con dicroísmo hacia el verde). Ello prueba que la molécula contiene efectivamente los grupos funcionales de las dos sustancias iniciales sometidas a reacción.

Este compuesto es útil como intermediario para la síntesis de colorantes orgánicos de tipo azoico, así como para la desra-  
tización si se le asocia a anticoagulantes del tipo de la cumarina, gracias a su fuerte acción dilatadora de los vasos sanguíneos que inducen una hiperemia periférica provocando la muerte por hemorragia de los roedores dañinos.

Se describen a continuación algunos ejemplos ilustrativos, no limitativos para la obtención del compuesto objeto de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

En un matraz de 100 ml de capacidad, se introducen 3,693 g de ácido nicotínico y 6,279 g de 1-(p-hidroxifenil)-2-(n-butil-amino)-etanol. Se adicionan 15-20 ml de agua destilada y se enfría la mezcla reaccionante en agua corriente. Cuando se acaba la reacción, es decir, cuando la temperatura deja de subir, se completa el volumen del matraz por medio de agua destilada. Se extraen partes de 5 ml de la solución y se coloca cada parte en un pequeño recipiente de forma baja y ancha. Se coloca cada frasco en un aparato apropiado de liofilización de sistemas acuosos. Después de la congelación y sublimación del agua que sirve de -

disolvente, cada uno de los frascos contiene alrededor de 499 g del compuesto, siendo el rendimiento aproximadamente el teórico. Se recoge este producto higroscópico y se recristaliza varias veces con una mezcla de etanol y de petróleo ligero. El producto purificado presenta el análisis siguiente: C 64,83%, H,7,67% y N 8,73% que se corresponde con los resultados teóricos. De forma general, se calcula el porcentaje de oxígeno por diferencia.

#### EJEMPLO 2

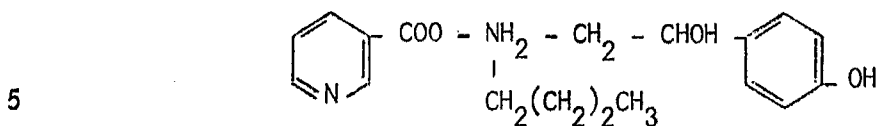
10 En un matraz de 100 ml provisto de tapón esmerilado y de refrigerante a reflujo, se colocan 3,693 g de ácido nicotínico y 6,279 g de 1-(p-hidroxifenil)-2-(n-butilamino)-etanol. Se añaden 50-60 ml de un alcohol alifático inferior (metanol, etanol, isopropanol, etc.) y se calienta la mezcla a la temperatura más baja posible hasta que se forma una solución. Se decanta la mezcla reaccionante en un evaporador con rotación y se evapora rápidamente el disolvente al vacío. Se vigila la temperatura que no sobrepase los 25-30°C. El residuo formado por el compuesto sólido y amorfo según la invención se cristaliza varias veces con una mezcla de etanol y petróleo ligero. Los datos del análisis centesimal corresponden a la teoría, pero el rendimiento se reduce al 70-80% del valor calculado.

25 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren la esencia de la invención resumida en los detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria, que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

30

NOTA REIVINDICATORIA

1) - Procedimiento de fabricación de un compuesto de fórmula:



que se caracteriza por la reacción entre el ácido nicotínico y el 1-(p-hidroxifenil)-2-(n-butil-amino)-etanol.

2) - Procedimiento de fabricación según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar en el medio apropiado las cantidades equimolares del ácido nicotínico y de 1-(p-hidroxifenil)-2-(n-butil-amino)-etanol, se elimina el medio de reacción y el residuo se recristaliza varias veces.

3) - Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque las recristalizaciones son efectuadas en una mezcla de etanol y petróleo ligero.

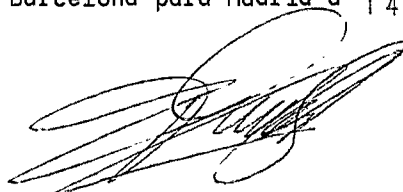
4) - Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque se emplea el agua como medio de reacción; se enfría la solución obtenida para neutralizar el desprendimiento del calor durante la reacción, se congela a continuación la solución a baja temperatura hasta solidificación, se eliminan todas las trazas de agua por sublimación al vacío y se cristaliza el residuo tal como se ha indicado.

5) - Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque se emplea como medio de reacción un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol y análogos; se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida a una temperatura inferior a 25-30°C y se cristaliza tal como se ha indicado.

6) - PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DEL ACIDO - NICOTINICO Y DEL 1-(p-HIDROXI-FENIL)-2-(n-BUTIL-AMINO)-ETANOL.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria y nota que antecede y que consta de seis hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Barcelona para Madrid a 14 ABR. 1975

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes, positioned below the typed date.