

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|---------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO | 449244 | 12 | AI |
| | | 21 | | | | |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 25-6-76 | | |

449244



PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| | | |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C//A61K | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE FENIL ACETAMIDA" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| MADRID.-Francisco Navacerrada, 62 | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| D.Rafael JUSTE SESÉ. | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| La entidad solicitante. | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D.José M ^o TORO ARENAL, Agente Oficial. | | |

25 JUN 1960
10 11 1960
10 11 1960
10 11 1960

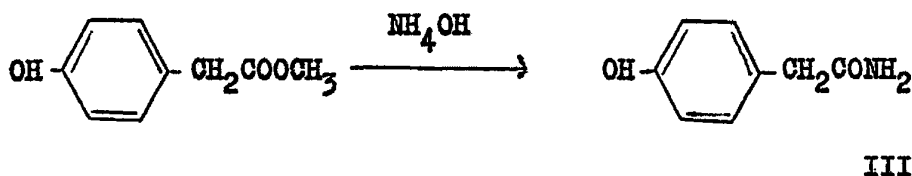
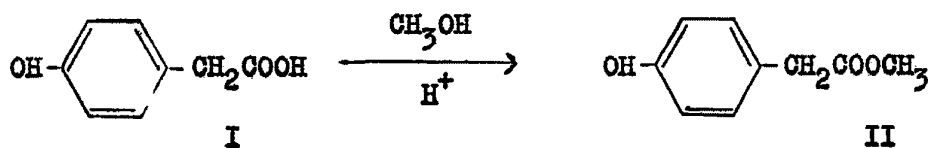
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de fenil acetamida.

Se describe concretamente el procedimiento seguido para la obtención de amino alcoholes que presentan propiedades far-

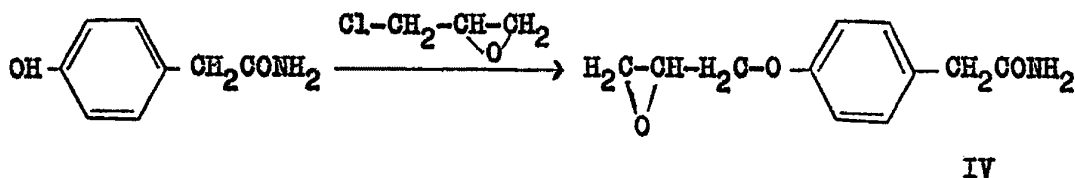
5.- macológicas como sustancias bloqueantes selectivas de los receptores adrenergicos β_1 y que son útiles agentes antihipertensores en el hombre.

El procedimiento de obtención del compuesto 4(2-hidroxi 3 isopropilamino propoxi) fenil acetamida, se lleva a cabo según la invención, a partir del ácido p-hidroxi fenil acético (I) compuesto asequible comercialmente.

10.- Este compuesto se transforma en su ester metílico (II), en las condiciones usuales de esterificación, el cual sufre una amonólisis a la correspondiente amida (III), según el esquema reaccionante siguiente:

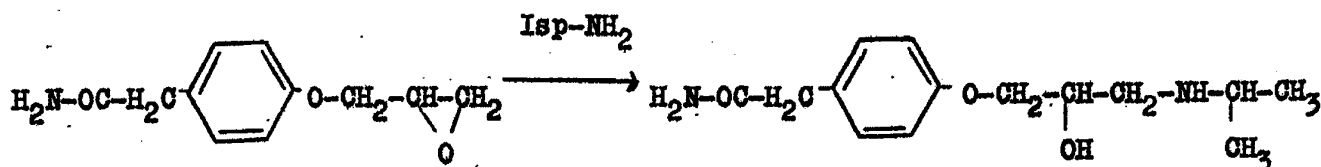


Seguidamente la amida de fórmula (III) se hace reaccionar con epiclorhidrina en disolvente alcohólico obteniéndose el correspondiente epóxido (IV).





Este compuesto se trata en alcohol metílico con un exceso de isopropilamina (reacción molar 1:50) para dar el compuesto deseado (V).



V

En cuanto a la proporción molar empleada, hemos comprobado que es un factor determinante de la reacción anterior, pues si bien se pueden emplear cantidades superiores de isopropilamina, el empleo de una relación molar inferior no conduce al compuesto deseado (V), o lo hace con rendimientos muy inferiores.

Con el fin de facilitar la comprensión de la invención, se describe detalladamente la realización de la misma mediante los siguientes EJEMPLOS:

En un reactor de 1 litro de capacidad provisto de agitación y condensador de reflujo se colocan 100 gr. de ácido p-hidroxifenil acético y se añaden seguidamente 610 ml. de metanol; se agita hasta disolución total. Una vez conseguida esta se añaden 25 ml. de SO_4H_2 conc. y se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas, y al cabo de este tiempo se eliminan 500 ml. de metanol.

Se añaden seguidamente 600 ml. de agua destilada y se deja enfriar. Se extrae con 300 ml. de diclorometano y se lava esta solución con solución saturada de CO_2HNa . Se seca la fase orgánica con SO_4Na_2 , se evapora el disolvente a vacío y se destila el residuo.



25

Se obtienen 88 gramos de un líquido incoloro viscoso de punto de ebullición 136-137°C/ 2 mmHg. Rendimiento: 80%.

45.- En un reactor de 2 litros de capacidad se introducen 88 gramos del éster anterior y 905 ml. de NH_4OH conc. y se calienta hasta reflujo durante 7 horas.

Se enfría a temperatura ambiente, con lo cual empieza a cristalizar un producto blanco cristalino; para completar la cristalización se enfría en nevera durante 12 horas a 4-5°C.

Seguidamente se filtra la masa cristalina y se seca a vacío hasta peso constante, obteniéndose 68 gramos de producto de punto de fusión 176-178°C. Rendimiento 85%.

55.- Espectro I.R. : 1.650 cm^{-1} vibración tensión C=O amida
3.200 cm^{-1} " " N-H amida

Seguidamente, se disuelven en un vaso de precipitado de 1 litro 21,50 gr. de NaOH en 900 ml. de agua y se añaden con agitación 68 gr. de la amida anterior manteniendo la agitación hasta disolución total.

60.- Esta disolución se añade lentamente en un reactor de 3 litros, sobre otra disolución compuesta de 706 ml. de epíclorhidrina y 1.350 ml. de metanol.

Se deja la mezcla total en reposo a temperatura ambiente para que se complete la reacción.

65.- Al día siguiente se concentra a sequedad en rotavapor. Se saca el sólido del matraz con la ayuda de agua destilada, se filtra y en el mismo bñchner se lava con agua hasta reacción de Cl^- negativa. Se seca al aire y luego en estufa a 80°C. Se obtienen 80 gramos (86%) de un sólido blanco de las

70.- siguientes características.

P.Fusión : 171-173°C.

Espectro I.R. : 1.020 cm^{-1} éter aromático

1.240 y 910 cm^{-1} grupo epóxido.



La última fase del procedimiento se realiza de la forma

75.- siguiente:

En un reactor de 5 litros de capacidad se introducen 80 gr. del epoxiderivado anterior y 1.660 ml. de isopropil amina. Se agita para lograr una buena suspensión y se va añadiendo lentamente 1.325 ml. de metanol. Se produce una reacción exotérmica. Seguidamente se calienta a reflujo ($\approx 60^{\circ}\text{C}$) y se mantiene así durante 10 horas. Al cabo de este tiempo se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar 14 horas más para completar la reacción.

85.- Se evapora a sequedad en el rotavapor y el residuo resultante se disuelve por la adición de 800 ml. de agua caliente.

Se filtra bien y se deja cristalizar en nevera a 5°C con lo cual aparece un sólido blanco escamoso. Para recuperar más producto se concentra el filtrado a 1/5 de su volumen y se vuelve a dejar en nevera durante 10 horas con lo cual cristaliza más producto. Se juntan todas las fracciones, se secan al aire y luego en estufa a 60°C .

Se obtienen, de esta manera, 86 gramos de producto de punto de fusión $154-156^{\circ}\text{C}$.

Rendimiento: 84%

95.- Espectro I.R.: 3.330 cm^{-1} tensión O-H alcohólico
 3.170 cm^{-1} " N-H amida
 1.630 cm^{-1} " C=O amida
 1.240 cm^{-1} éter fenólico.

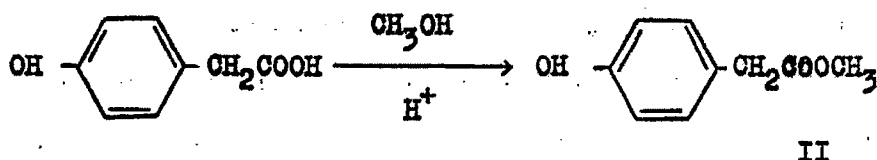
| Análisis elemental: | | %C | %H | %N |
|---------------------|---|-------|------|-------|
| 100.- | Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ | 63,16 | 8,27 | 10,52 |
| | Encontrado | 63,45 | 8,20 | 10,45 |

- - - - -

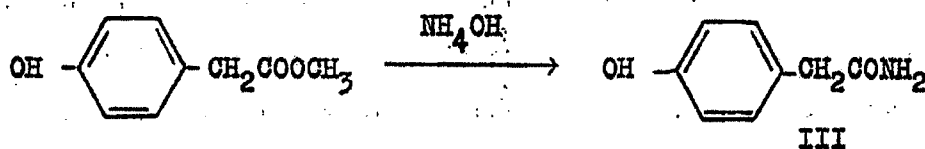
REIVINDICACIONES



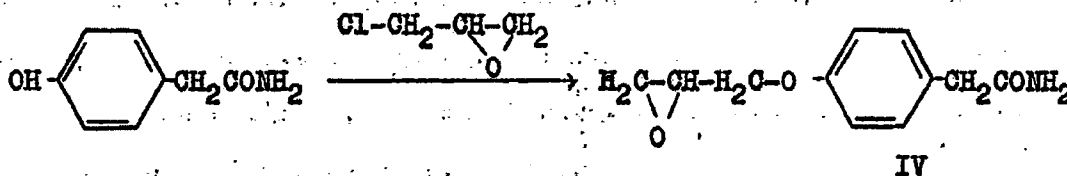
105.- 1ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE FENIL ACETAMIDA" caracterizado porque se hace reaccionar el ácido 4-hidroxi fenil acético con metanol, en medio ácido, para obtener el correspondiente éster II según la reacción.



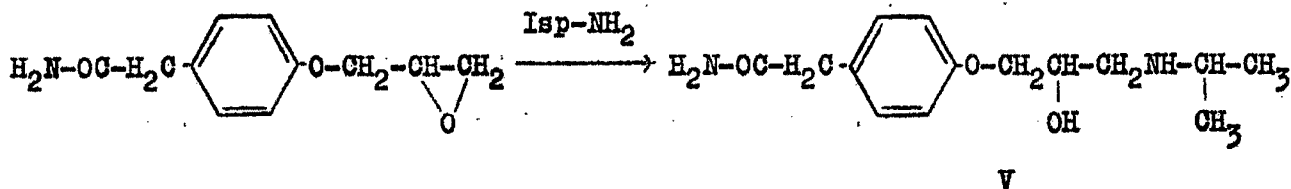
el cual se somete a amonolisis con amoníaco acuoso, obteniéndose la amida III.



110.- Esta amida se trata con epiclorhidrina en un disolvente alcohólico, conduciendo al epoxiderivado IV.



el cual por tratamiento con isopropil amina, en relaciones molares 1:50 como mínimo, se transforma en el derivado V.



2ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE FENIL ACETAMIDA".



La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento diecisiete líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 25 de Junio de 1.976.-

JOSE M. TORO

P.P.

Fac. Andrés Borge