



ESPAÑA

10	ES	11	NÚMERO	10765	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION	14-7-77		

PATENTE DE INVENCION

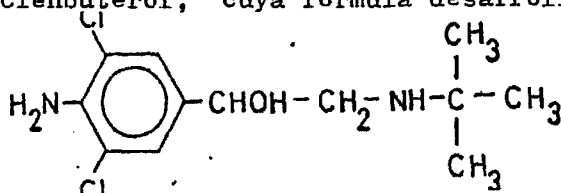
30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
34 TITULO DE LA INVENCION Nuevo procedimiento de síntesis del 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)- 2-t-butilaminoetanol		
71 SOLICITANTE (S) Laboratorios Federico Bonet S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE MADRID. Avenida del Generalísimo, 15.		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		

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

Por "nuevo procedimiento de síntesis del 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-t-butilaminoetanol".

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

La presente patente de invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis del 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-t-butilaminoetanol ó Clenbuterol, cuya fórmula desarrollada es:



El producto en cuestión es un medicamento de actividad broncodilatadora y antiasmática que ha demostrado en pruebas farmacológicas una notable acción bloqueadora de los receptores beta-adrenérgicos bronquiales. Su acción broncodilatadora se ha confirmado en clínica humana por diversas vías de administración.

La síntesis del 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-t-butilaminoetanol se consigue en un proceso de siete etapas sucesivas a partir del ácido 3,5 -diclorobenzoico (I).

1º) El compuesto (I) se hace reaccionar con una mezcla a partes iguales de ácido nítrico y ácido sulfúrico con lo que se obtiene el ácido 4-nitro-3,5-diclorobenzoico (II).

2º) El compuesto (II) reacciona con cloruro de tionilo con lo que se obtiene el cloruro de 4-nitro-3,5 diclorobenzoilo (III).

3º) El compuesto (III) reacciona en eter anhidro con cloruro de metilmagnesio dando 4-nitro-3,5 dicloro acetofenona (IV).

4º) El compuesto (IV) reacciona con bromo líquido dando alfa-bromo-4-nitro-3,5-dicloro acetofenona (V).

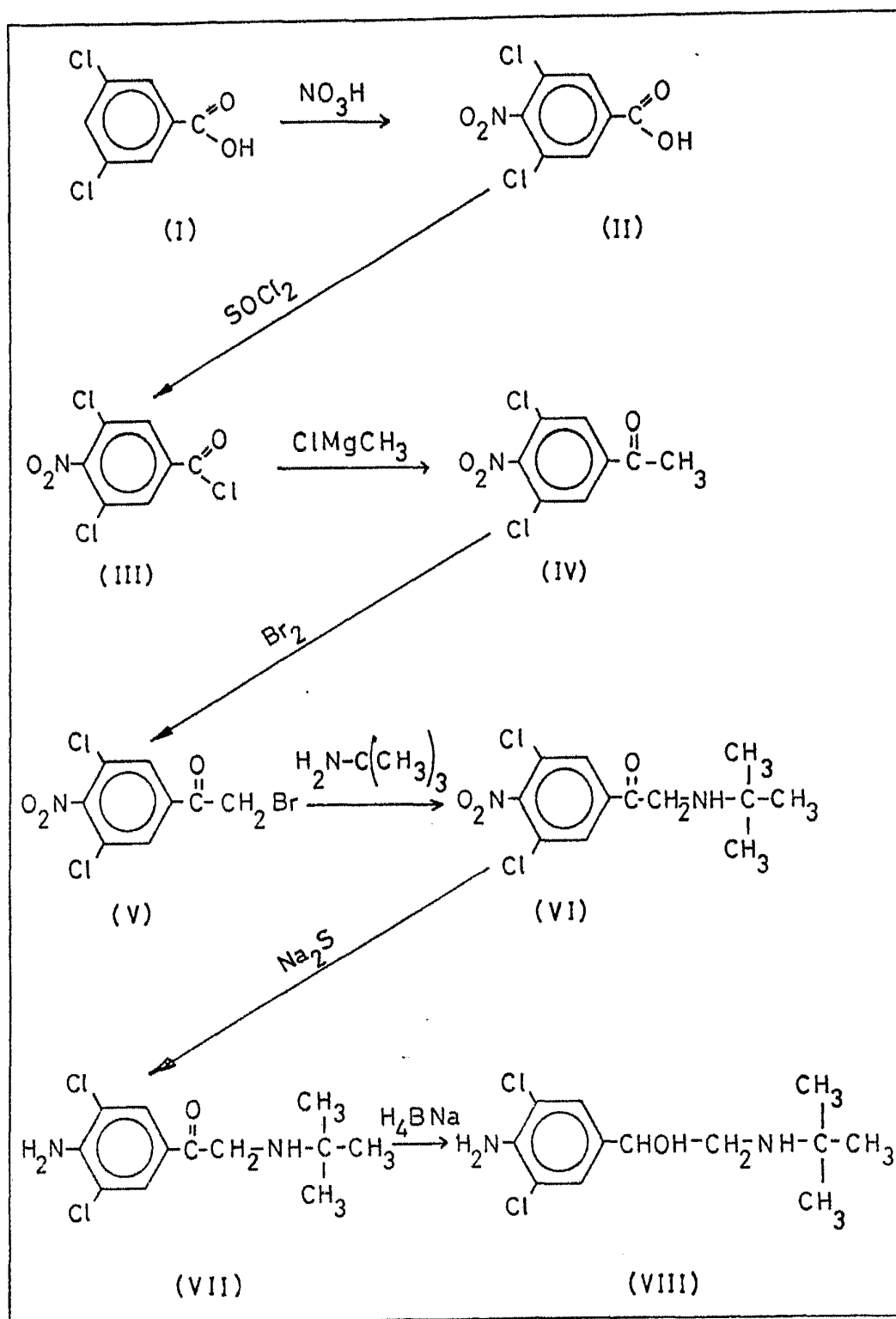
5º) El compuesto (V) reacciona con Ter-butilamina dando alfa-t-butilamino-4-nitro-3,5-dicloroacetofenona (VI).

6º) El compuesto (VI) se reduce con sulfuro sódico dando alfa-t-butilamino-4-amino-3,5-dicloroacetofenona (VII).

7º) El compuesto (VII) se reduce de nuevo con borhidruro de sodio dan-

do el compuesto objeto de la patente 1-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-t-butilaminoetanol (VIII).

El esquema general de este proceso es el siguiente:



Condiciones generales:

El proceso de síntesis se realiza empleando disolventes totalmente anhidros adecuados para cada etapa. En el proceso final se emplea borhidruro de sodio disuelto en metanol, enfriando la mezcla con hielo entre 5 y 10°C. Se concentra por destilación parcial al vacío del disolvente y se deja cristalizar durante 24 horas a temperatura ambiente. Por filtración se obtiene el producto objeto de la síntesis buscada en la presente patente de invención.

En la ejecución práctica del objeto de la presente patente de invención se podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

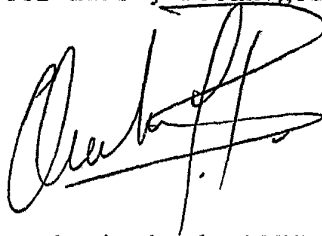
Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1º Nuevo procedimiento de síntesis del 1-(4-amino-3,5-dicloro fenil)
-2-t-butilaminoetanol caracterizado por un proceso de siete etapas
a partir del ácido 3,5-diclorobenzoico, que incluye la cloración,
metilación, bromación, reacción con ter-butilamina y reducción del
compuesto resultante

2º NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DEL 1-(4-AMINO-3,5-DICLORO-FENIL)
-2-T-BUTILAMINO-ETANOL.

Consta la presente memoria de
das por una sola cara.

hojas foliadas y mecanografiadas



Madrid, de junio de 1977.

LABORATORIOS FEDERICO BONET, S.A.