



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

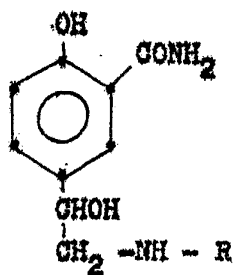
(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	481122	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	31 MAYO 1979	

(20) PRIORIDADES:		
(21) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 103/85	
(24) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DEL TIPO 1-AZINO-(4'-HIDROXI-3'-CARBOXAMIDO)BENZIL-2-ETANOL"		
(71) SOLICITANTE (ES)		
SUREAU, ANALITICOS Y LABORATORIO DE VACUNOTERAPIA, SOCIEDAD LIMITADA (LABORATORIC S.A.L.V.A.T., S.L.)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
o/. Valencia, 230 -Barcelona		
(72) INVENTOR (ES)		
Don Carlos MONTSEHRAT VIDAL y Don Juan RIBNA MARINE		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
Don Jaime COLLAS CASQUERAS		

MEMORIA DESCRIPTIVA

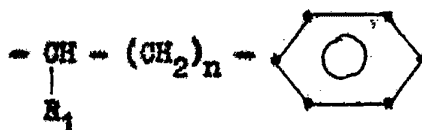
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de productos de fórmula general

5.



donde R puede ser cualquier sustituyente alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo e irilalquilo, de preferencia estos últimos. Más concretamente, R tiene principalmente la estructura de la fórmula

10.

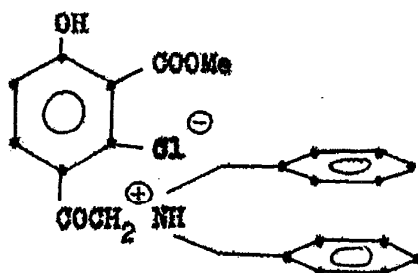


donde R₁ es un grupo alquilo inferior (C₁ a C₄) y n puede variar de 0 a 4.

15.

El mencionado procedimiento se lleva a cabo haciendo reaccionar primeramente el compuesto de fórmula 5-bromo acetil-2-hidroxibenzoato de metilo con dibencilamina en un solvente orgánico de polaridad media. Una vez finalizada la reacción, se trata el producto en un medio orgánico con cloruro de hidrógeno, con lo que se obtiene el clorhidrato de N,N-dibencilgliocil salicilato de metilo de fórmula

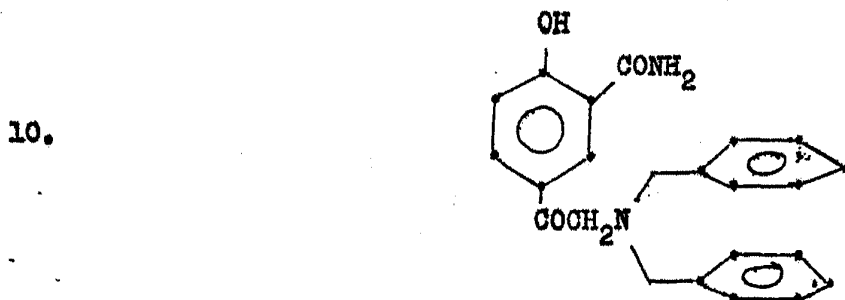
20.



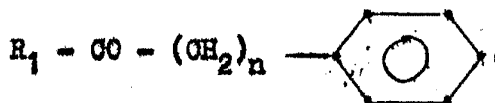
Posteriormente, este producto se somete a una reacción de amonólisis en presencia de una solución acuosa o alcohólica de amoníaco, variando el tiempo y la temperatura según cada producto.

5. Ordinariamente, la reacción se completa, al cabo de unas 6 horas, a temperaturas comprendidas entre 40 y 50° C.

Con la reacción mencionada se obtiene N,N-dibencilglicil salicilamina de fórmula



15. Finalmente, en un último estudio del proceso, se realiza una reacción de condensación entre N,N-dibencilglicil salicilamida y una cetona adecuada, preferentemente de fórmula general



donde R₁ y n tienen la misma significación anterior.

20. Simultáneamente a dicha reacción, se somete el producto a hidrogenación catalítica a presión normal, con lo que se produce, al mismo tiempo, la reacción de reducción del grupo carbonilo y la hidrogenólisis de los restos dibencilo. Dicha reacción se lleva a cabo en un medio polar, preferentemente etanol o metanol, a una temperatura del orden de los 20 a 50° C, siendo adecuados como catalizadores platino o paladio sobre carbón activado.

25. Realizada esta reacción, el producto se aísla en forma de clorhidrato, el cual puede purificarse por cristalización en un solvente adecuado.

Para facilitar la comprensión de este procedimiento y sin que ello pueda considerarse como limitación del objeto de esta patente, se describen a continuación los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

5. Preparación de clorhidrato de 2-hidroxi-5- { 1-hidroxi-2- [(1-metil-3-fenil-3-propil)amino]etil } benzamida

a) Clorhidrato de N,N-dibencilglicil salicilato de metilo

200 g de dibencilamina se añadieron con agitación a una solución de 300 g de 5-bromoacetil salicilato de metilo en 200 ml de metil-etilcetona.

10.

Apareció inmediatamente un precipitado, pero la agitación y el reflujo continuaron durante 3,5 horas. Se dejó enfriar y se filtró. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 1.500 ml de éter etílico y se pasó una corriente de cloruro de hidrógeno gas. Se formó un precipitado, que se filtró y cristalizó, de metanol y acetato de etilo, dando 206 g de clorhidrato de N,N-dibencilglicil salicilato de metilo. P.f. 173-176° C.

15.

b) N,N-dibencilglicil salicilamida.

A una mezcla de 1.000 ml de dioxano y 1.000 ml de amoníaco acuoso comercial concentrado se añadieron 130 g de clorhidrato de N,N-dibencilglicil salicilato de metilo. Se dejó 15 horas a 50° C. y con agitación. Cuando por cromatografía, de capa fina no se detectó producto de partida, se evaporó a presión reducida, hasta que sólo quedó agua. Apareció un precipitado que se filtró y recristalizó de acetato de etilo dando 87 g de N,N-dibencilglicil salicilamida.

20.

25.

c) Clorhidrato de 2-hidroxi-5- { 1-hidroxi-2- [(1-metil-3-fenil-3-propil)amino]etil } benzamida.

40 g de N,N-dibencilglicil salicilamida y 22 g de bencilacetona se añadieron a 222 ml de metanol, 9 ml de ácido acético y 1,45 g de paladio/C activo al 10% y 1,45 g de platino/C activo al 10%. Se hidrogenó a 50°. Una vez enfriado y separado el catalizador, se evaporó el filtrado a sequedad y se disolvió en 90 ml de etanol.

Se añadió una solución de 3 g de ácido clorhídrico en 50 ml de etanol y después 125 ml de éter. La solución se enfrió a 0° y precipitó un sólido que se reocrystalizó por dos veces de etanol-acetato de etilo dando 25,5 g.

10. P.f. 185-188°

I.R. 3340, 3170, 2950, 2780, 1665, 1635, 1410 cm⁻¹

Análisis elemental	C	H	Cl	N
Teórico	62,55	6,86	9,74	7,68
Hallado	62,64	6,86	9,68	7,65

15. EJEMPLO 2

2-hidroxi-5- [1-hidroxi-2- [(1-etil-4-fenil)butil]amino] etil } benzamina

100 g de N,N-dibencilglicil salicilamina y 24 g de 4-bencil propionona se añadieron a 220 ml de etanol, 9 ml de ácido acético y 3 g de paladio/C activo al 10%. Se hidrogenó a 50°. Una vez enfriado y separado el catalizador, se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo se reocrystalizó de etanol acetato de etilo dando 16,6 g.

P.f. 151° C.

25. Serán independientes del objeto de la invención las proporciones de los componentes empleados, dispositivos, tiempos y temperaturas propios para llevar a la práctica el procedimiento descrito, siempre que las variaciones que se introduzcan no afecten a su esencialidad.

N O T A

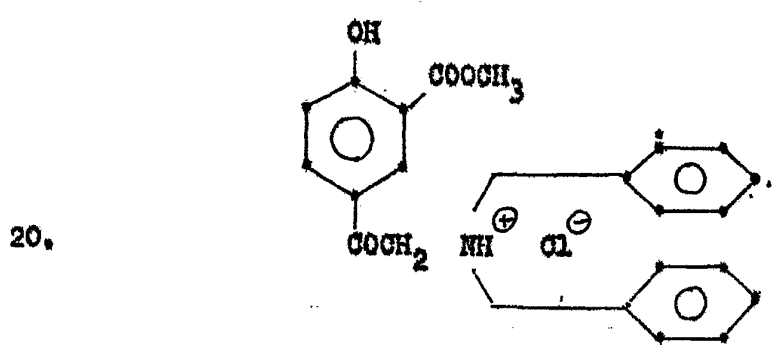
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de In-
vención:

5. 1ª.-Procedimiento para la preparación de compuestos del
tipo 1-amino-(4'-hidroxi-3'-carboxamido)fenil-2-etanol, que se ca-
racteriza esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 5-bromo
acetil-2-hidroxibenzoato de metilo de fórmula

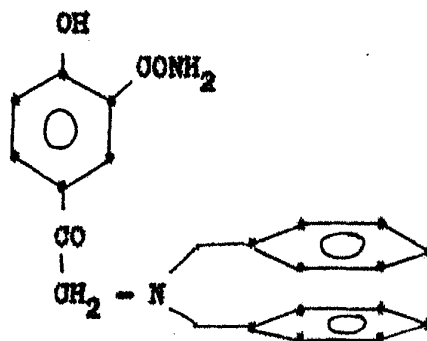


con dibencilamina para obtener, por tratamiento con cloruro de
hidrógeno, el clorhidrato de N,N-dibencilglicil salicilato de
15. metilo de fórmula



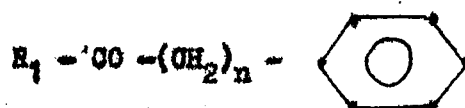
haciendo a continuación hacer reaccionar amonólisis del producto
anterior en un medio acuoso o polar, con lo que se obtiene la
amida de fórmula

5.



10.

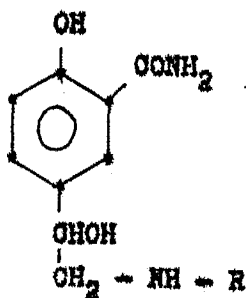
haciendo reaccionar finalmente, en una tercera etapa, la amida anterior en metilo alcohólico con una cetona, preferentemente en fórmula general



15.

donde R_1 es un radical alquilo inferior (C_1 a C_4) y n varía de 0 a 4, realizándose simultáneamente con esta reacción una hidrogenación a presión atmosférica, catalizada por platino y paladino sobre carbón activo, a temperaturas comprendidas entre 40 y 50° C, con lo que se obtiene un compuesto del tipo 1-amino-(4'-hidroxi-3'-carboxamido)fenil-2 etanol, cuya fórmula general es

20.



25.

25.-PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DEL TIPO 1-AMINO-(4'-HIDROXI-3'-CARBOXAMIDO)FENIL-2-ETANOL.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurran con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de ocho páginas
mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 31 mayo 1979

P. A.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'P. A.', written over the typed initials 'P. A.'.