



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 21	NUMERO 485625	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 23 OCT. 1979	

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
CADUCADO		

FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 103/52 // A61K 31/165	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
---------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE N-FENIL-BUTIRAMIDA"

71 SOLICITANTE (S)
FERRER INTERNACIONAL, S.A.

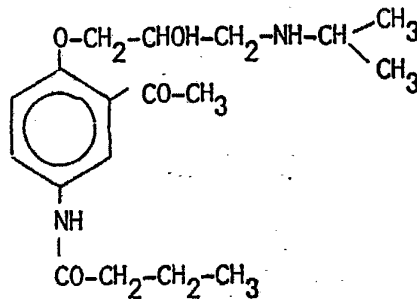
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Gran Vía Carlos III nº 94 - BARCELONA-28 -

72 INVENTOR (ES)
D. CARLOS FERRER SALAT y Dr. JUAN COLOME RIERA, los cuales han cedido todos los derechos a la entidad peticionaria.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. PASCUAL CIVANTO CANTO

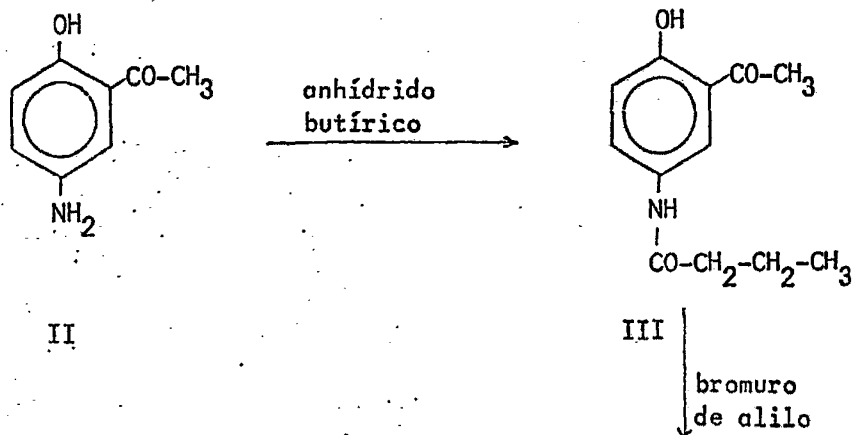
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de un derivado de N-fenil-butiramida de fórmula I:

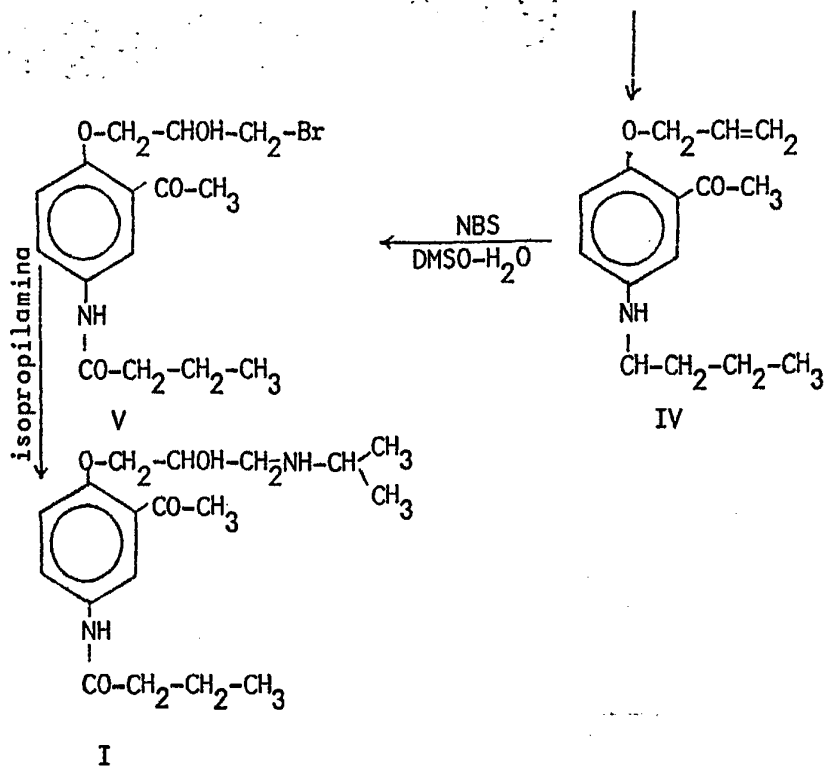


I

Dicho compuesto es útil en clínica como antiarrítmico, hipotensor y antianginoso administrándose por vía oral en cápsulas, comprimidos, etc.: a dosis diarias comprendidas entre 200 y 1200 mg/día o bien por vía inyectable a dosis diarias comprendidas entre 25 y 100 mg/día.

El compuesto objeto de la presente invención se prepara según el siguiente esquema:





Según dicho esquema, la 5-butiramido-2-hidroxiacetofenona (III) se obtiene por acilación de la 5-amino-2-hidroxiacetofenona (II) con anhídrido butírico en disolución acuosa. El rendimiento es alto y el producto resultante es fácilmente purificable por recristalización de etanol-agua.

Por reflujo en medio acetónico de una mezcla de 5-n-butiramido-2-hidroxiacetofenona (III), bromuro de alilo (25% en exceso) y un carbonato alcalino se obtiene la 2-aliloxi-5-n-butiramidoacetofenona (IV) con alto rendimiento, obteniéndose en alto grado de pureza por recristalización en acetato de etilo.

En disolución de dimetilsulfóxido-agua y atmósfera de nitrógeno, se procede a la hidrobromación de la 2-aliloxi-5-n-butiramidoacetofenona (IV) con N-bromosuccinamida, según las condiciones generales de hidrobromación de dobles enlaces descritas en J. Am. Chem. Soc., 90, 5498 (1968). Se obtiene de este modo, con -

buen rendimiento, el 1-(2'-acetil-4'-n-butiramidofenoxi)-3-bromo-2-propanol (V) que sin necesidad de recristalizarse se utiliza para el siguiente y último paso de síntesis.

El compuesto V se hace reaccionar entonces con isopropilamina en solución de un alcohol de bajo peso molecular, preferentemente etanol, a reflujo, obteniéndose de este modo el producto objeto de la presente invención, 1-(2'-acetil-4'-n-butiramidofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (I) que puede obtenerse puro por recristalización, según atestigua el análisis cromatográfico.

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen varios ejemplos referidos al posible camino para la obtención de I, según las líneas del procedimiento preconizado industrializable naturalmente empleando cantidades mayores a las expuestas y guardando los criterios adecuados de proporcionalidad.

EJEMPLO 1: 5-n-butiramido-2-hidroxiacetofenona (III)

A una suspensión de 26 g de 5-amino-2-hidroxiacetofenona (II) de p.f. = 104-62°C en 100 ml de agua se dejan gotear 48 ml de anhídrido butírico y a continuación se calienta a 95-100°C en baño de aceite hasta que todo pasa a disolución; se deja una hora más. Se deja enfriar, se filtra el producto cristalizado y se lava bien con agua. Una vez seco pesa 31,2 g (rendimiento 82%). Se recristaliza de etanol-agua (2 : 1), presentando p.f. = 122,8 - 123,5°C que corresponde a la 5-n-butiramido-2-hidroxiacetofenona (III). IR (BrK) cm^{-1} = 3270, 1650, 1540, 1195.

EJEMPLO 2: 2-aliloxi-5-n-butiramidoacetofenona (IV)

Se refluje durante 24 h una mezcla de 25 g de 5-n-butiramido-2-hidroxiacetofenona, 17,1 g de bromuro de alilo (25% en exceso) en 300 ml de acetona y 15,63 g de carbonato potásico anhidro. Se evapora la acetona en vacío, se toma el residuo en agua y se extrae por tres veces con acetato de etilo; los extractos orgánicos se lavan con disolución de hidróxido sódico 2N, con agua y se secan. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente pesa 24,9 g (rendimiento 85%). Por recristalización de acetato de etilo (150 ml) se obtienen 20,8 g de sólido blanco (rendimiento 71%) con p.f. = 124,2-125,2°C que corresponde a la 2-aliloxi-5-n-butiramidoacetofenona (IV). IR (BrK) cm^{-1} = 3340, 1690, 1660, 1550, 1500.

La recristalización de una muestra en éter etílico da p.f. = 125,2-126,5°C.

EJEMPLO 3: 1-(2'-acetil-4'-n-butiramidofenoxi)-3-bromo-2-propanol (V)

En atmósfera de nitrógeno se disuelven 17,6 g de 2-aliloxi-5-n-butiramidoacetofenona (IV) en 90 ml de dimetilsulfóxido, se añaden 2,42 g de agua y se enfría a 10°C. Bajo agitación se añaden de una vez 24,0 g de N-bromosuccinamida. Al cabo de unos tres minutos se observa calentamiento de la mezcla de reacción e intensificación de su color. Se deja 15 minutos más, después de los cuales la coloración de la mezcla es rojiza. Se vierte con agitación sobre 350 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico - agua (1 : 1), se filtra el precipitado y se lava con agua; el sólido

lido ligeramente amarillento pesa, una vez seco, 22,9 g (rendimiento 95%) y presenta p.f. = 100-109°C que corresponden al 1-(2'-acetil-4'-n-butiramidofenoxi)-3-bromo-2-propanol (V). IR (BrK) cm^{-1} = 3325, 1680, 1645, 1545, 1500.

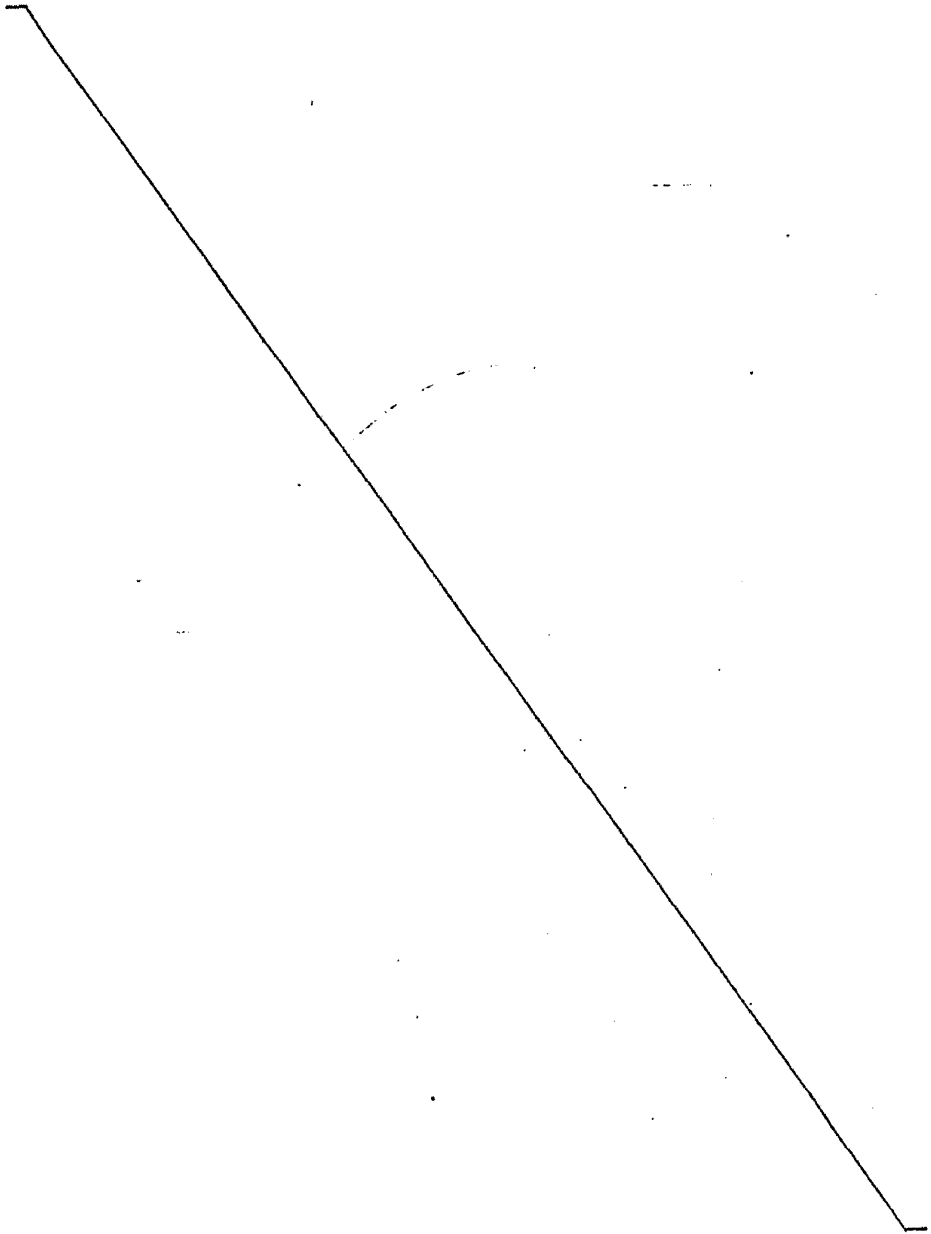
El material así aislado puede utilizarse sin más purificación para el siguiente paso de síntesis.

El crudo es recristalizable de acetato de etilo dando p.f. = 108,1-111,4°C; una nueva recristalización de acetonitrilo da p.f. = 111,4-115,2°C.

EJEMPLO 4: 1-(2'-acetil-4'-n-butiramidofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (I)

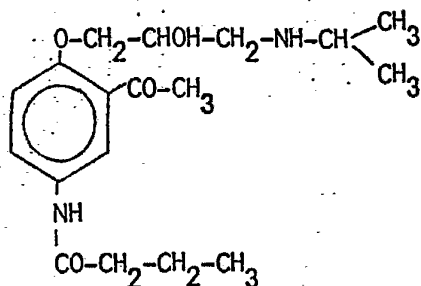
Una mezcla de 15 g de 1-(2'-acetil-4'-n-butiramidofenoxi)-3-bromo-2-propanol (V) y 29,75 g de isopropilamina en 40 ml de etanol absoluto se refluxe durante 20 h. Se lleva a sequedad, se diluye con 100 ml de ácido clorhídrico 1N y se extrae varias veces con acetato de etilo. La solución acuosa, ácida, bajo enfriamiento y agitación se alcaliniza con disolución de hidróxido sódico 2N. La resina separada se extrae repetidamente con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan. Evaporado el disolvente, el residuo pesa 14,2 g y solidifica con el tiempo. Por recristalización de etanol - éter etílico se separan 5,6 g de sólido blanquecino de p.f. = 124 - 126°C cromatográficamente puro y valoración de un grupo básico que corresponden al 1-(2'-acetil-4'-n-butiramidofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (I). IR (BrK) cm^{-1} = 3340, 1688, 1652, 1540. UV (Etanol) = 328 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 82) y 236 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 730).

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 a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.



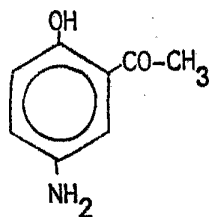
REIVINDICACIONES

1ª) - Procedimiento de obtención de un derivado de N-fenil-butiramida de fórmula I:



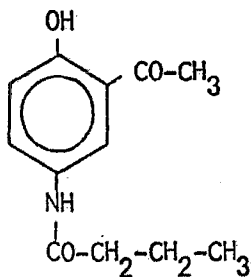
I

caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula II:



II

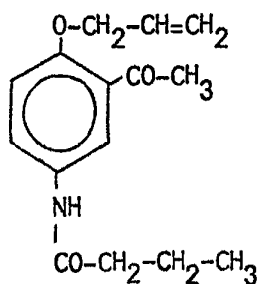
con anhídrido butírico en medio acuoso a temperatura comprendida entre 95 y 100°C preferentemente, seguido de enfriamiento, filtración de los cristales, lavado de los mismos con un líquido - adecuado, preferentemente agua y recristalización, preferentemente de etanol-agua con lo cual se obtiene el producto intermedio de fórmula III:



III

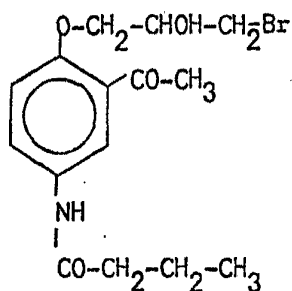
el cual por reflujo con bromuro de alilo y un carbonato alcalino anhidro, tal como el carbonato potásico, en disolución de una -

cetona de bajo peso molecular, preferentemente la acetona, conduce, después de eliminación del disolvente, adición de agua, extracción preferentemente con acetato de etilo, lavado de los extractos orgánicos con una solución acuosa alcalina tal como la constituida por hidróxido sódico y después con agua, seguido de secado, evaporación del disolvente y recristalización de un disolvente elegido entre el acetato de etilo y el éter etílico, al producto intermedio de fórmula IV:



IV

el cual en atmósfera inerte y en un medio constituido por dimetilsulfóxido y agua se hace reaccionar con N-bromosuccinimida, con lo cual se obtiene, después de vertir la mezcla reaccionante sobre una solución alcalina tal como una solución acuosa de bicarbonato sódico, filtrar el precipitado y lavar con agua, el producto intermedio de fórmula V:



V

el cual se refluxe con isopropilamina en disolución de un alcohol de bajo peso molecular, preferentemente etanol, se lleva des

pués a sequedad, se diluye con una solución ácida, preferentemente clorhídrica, se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como el acetato de etilo y después se alcaliniza con una base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, se extrae repetidamente la resina separada con el mismo disolvente de antes, se lavan los extractos orgánicos con agua y se secan, se evapora el disolvente y se recristalizan preferentemente de etanol-éter etílico separándose el producto I en forma de cristales cromatográficamente puros.

2ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE N-FENIL-BUTIRAMIDA.

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

23 OCT. 1979

