

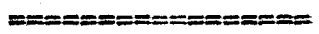
1 96528

MEMORIA DESCRIPTIVA

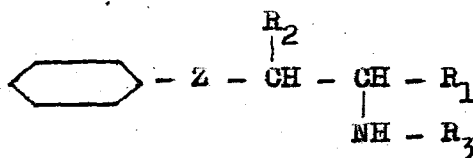
de un Primer Certificado de Adición a la Patente principal N° 195.728, presentada el 9 de Diciembre de 1.950, a nombre de:

CILAG SOCIÉTÉ ANONYME, residente en Schaffhausen, Hochstrasse 209 (Suiza),

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ETÉRES".

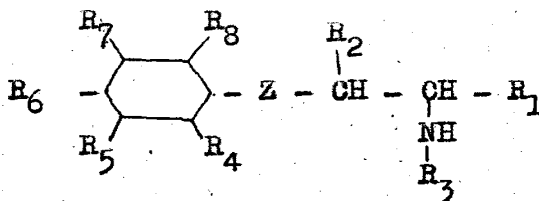


En la patente principal N° 195.728 se han descrito nuevos éteres de la fórmula



en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son átomos de hidrógeno o radicales alquílicos, R<sub>3</sub> un radical alquílico y Z un átomo de oxígeno o de azufre. Los éteres de esta fórmula tienen influencia en el sistema nervioso vegetativo.

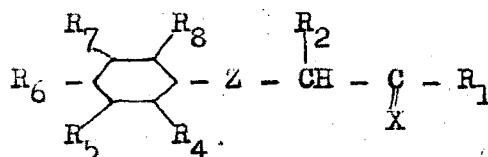
Ahora bien se ha descubierto que ejercen también una acción pronunciada sobre este sistema nervioso vegetativo las combinaciones de la fórmula



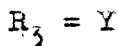


en que  $R_1$  y  $R_2$  pueden significar átomos de hidrógeno o radicales alquílicos,  $R_3$  es un radical alquílico, presentando los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  con preferencia conjuntamente no más de 10 átomos de carbono y en la que  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, radicales hidroxilo, radicales alcoxilo inferiores o radicales alquilo inferiores, y en la que  $Z$  indica un átomo de oxígeno o de azufre. Poseen especialmente la ventaja de ser considerablemente más estable, de acción más duradera y de menor toxicidad que la adrenalina.

Los nuevos éteres básicos son por regla general poco solubles en agua, pero sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos se disuelven bien en agua con reacción neutra y por eso pueden aplicarse ventajosamente por vía parenteral. La presente patente se refiere a un procedimiento muy ventajoso para obtener los nuevos éteres, el cual se caracteriza porque una combinación de la fórmula



en que  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser átomos de hidrógeno o radicales alquílicos,  $Z$  un átomo de oxígeno o de azufre, y en la que  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, radicales de hidroxilo, radicales alcoxilo inferiores o radicales alquílicos inferiores o grupos que permiten convertirse en estos radicales, se somete a la reducción con una combinación de la fórmula



en que  $R_3$  señala un radical alquílico, y en cuyas dos fórmulas  $X$  e  $Y$  pueden indicar radicales fácilmente dissociables en la reacción o grupos atómicos reaccionables con excepción de un átomo de hidrógeno y de nitrógeno contenido en una de ellas, y dado el caso los grupos  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se convierten en los radicales perseguidos. La reducción puede realizarse con reductores usuales para



estos casos, por ejemplo con cinc metálico y ácidos minerales. Pero el método más adecuado es la reducción con hidrógeno excitado catalíticamente.

Se puede partir por ejemplo de las ariloxi- o ariltioalcanonas, lo mismo que de sus cetales y reducir estos conjuntamente con las correspondientes alquilaminas o nitroalcanenos. Sin embargo es también posible elegir como combinaciones de partida los ariloxi- o ariltio-amino- o nitroalcanos y someter estos a la reducción juntamente con los alcanales o alcanones correspondientes a  $R_3$ , igualmente que con sus acetales y cetales.

#### Ejemplo 1

22, 4 g de p-oxifenoxiacetona (F: 107 - 110°, Kp: 0,1 mm 140°) 65  $cm^3$  de disolución etanólica de metilamina y 10 g de níquel Raney se agitan en el autoclave a la temperatura del local con una presión inicial de 150 atm. de hidrógeno. Después de 20 horas se ha fijado la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, se lava con etanol y se evaporan al vacío los filtrados etanólicos reunidos. El residuo es fácilmente soluble en ácido clorhídrico y muy poco en agua. Se disuelve en 100  $cm^3$  de ácido clorhídrico 2 n y se agita tres veces con éter. La disolución clorhídrica así purificada se filtra con carbón a través de un filtro duro. Por alcalinización precavida se obtiene el p-oxifenoxi-2-metilaminopropano con un rendimiento de 50 % del teórico, en pequeñas agujas incoloras que funden a 114-116°. El clorhidrato de la nueva combinación funde a 168,5-170° y es muy soluble en agua.

#### Ejemplo 2

19 g de 2-oxifenoxiacetona (F: 98 - 99°) y 20,6 g de isopropilamina se disuelven en 50  $cm^3$  de metanol y la disolución se trata con unos 4 g de níquel Raney. El conjunto se agita durante 12 horas a 20° en el autoclave con hidrógeno a presión de 120 at. La mezcla de reacción se priva inmediatamente del catalizador y se concentra



al vacío en baño maría. El residuo oleaginoso se recoge en ácido clorhídrico 2 n y la disolución se agita con éter. El éter se se-  
75 para y se tira y la porción ácida acuosa se alcaliniza con carbonato sódico y se vuelve a agitar repetidas veces con éter. La disolución etérea se seca, se concentra por evaporación y el residuo se destila al vacío.

Después de una doble destilación se obtienen 14,8 g del 1-  
80 (2'-oxi-fenoxi)-2-(N-isopropil)-aminopropano que a 12 mm pasa a 126-128°. La nueva base es un aceite debilmente amarillo que se disuelve muy mal en agua y bien en disolventes orgánicos, ácido clorhídrico diluido y lejía diluida de sosa caústica. El clorhidrato de la base recristalizado en acetona funde a 128-129° y se  
85 disuelve fácilmente en agua y etanol.

#### Ejemplo 3

El 1-(2'-oxi-fenoxi)-2-(N-isopropilamino) propano obtenido según el ejemplo 2, puede también obtenerse del siguiente modo:  
83 g de 1-(2'-oxi-fenoxi)-2-aminopropano se agitan a 80° y durante 6 horas con una presión en el hidrógeno de 150 at, con 150 cm<sup>3</sup>  
90 de acetona y unos 10 g de níquel Raney. Después de enfriar se separa el catalito por aspiración, se concentra el filtrado al baño maría y el residuo se destila al vacío. Como primera fracción impura se obtiene el 1-(2'-oxi-fenoxi)-2-(N-isopropilamino) propano  
95 que pasa a 10 mm a 115-120°. Por conversión en el clorhidrato y recristalización del mismo en acetona puede purificarse fácilmente la base.

#### Ejemplo 4

89 g de 2-metoxifenoxiacetona (P: 36-38°) se hidrogenan con una  
100 presión en el hidrógeno a 60 at de a 20° C en el autoclave con 110 g de disolución acuosa de metilamina al 33 %, 250 cm<sup>3</sup> de metanol y 30 g de níquel Raney. Después de 44 horas se priva del catalizador la disolución reaccionante y luego se concentra al baño



105 maria. El residuo se recoge en 250 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2 n  
y se extrae repetidamente con éter. Por elaboración del extracto  
etéreo se recuperan inalterados aproximadamente 45 g de 2-metoxi-  
fenoxiacetona. La disolución acuosa se alcaliniza con lejía de  
sosa cáustica y la base que se separa, se recoge en éter. La di-  
solución etérea se seca sobre carbonato potásico y se evapora. El  
110 residuo que queda, destilado al vacío proporciona 30 g de 1-(2'-  
metoxi-fenoxi) 2-metilamino-propano. La nueva base hierve a 140-  
141° (12,5 mm) y se disuelve mal en agua y fácilmente en ácidos  
minerales y disolventes orgánicos. El clorhidrato de la nueva ba-  
se recristalizado en acetona, funde a 136-136,5° y se disuelve  
115 bien en agua y etanol.

#### Ejemplo 5

120 g de 2-metoxirenoxiacetona se hidrogenan en el autoclave de  
agitador a 20° y 100 at de presión del hidrógeno con 190 cm<sup>3</sup> de  
isopropilamina, 480 cm<sup>3</sup> de metanol y 30 g de níquel Raney. Des-  
120 pués de 60 horas se calienta a 70° y se deja a esta temperatura  
durante 12 horas.

Después de enfriar se separa del catalizador la mezcla de  
reacción y se concentra al baño maria. El residuo se recoge en  
330 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2 n y la disolución ácida se extrae  
125 repetidas veces con éter. Elaborando esta disolución etérea se  
recupera en estado puro unos 60 g de la 2-metoxirenoxiacetona in-  
troducida.

La disolución clorhídrica se alcaliniza fuertemente. La ba-  
se oleaginosa que se separa, se recoge el éter, se seca el éter y  
130 se concentra. El residuo restante bajo 14-15 mm Hg y a 150-151°  
da un aceite incoloro que se solidifica cristalino y luego funde  
a 32,5-34°. El 1-(2'-metoxi-fenoxi) 2-isopropilaminopropano se  
disuelve poco en agua y fácilmente en ácidos minerales diluidos  
y disolventes orgánicos.



135 El clorhidrato de la base recristalizado en éster acético, funde a 134,5-137° y se disuelve fácilmente en agua y acetona. El picrato funde a 133-134° y cristaliza en éster en cubos.

Ejemplo 6

40 g de 2', 4', 6'-trimetilfenoxiacetona (Kp 12 mm 141-144°), 30 g  
140 de isopropilamina, 150 cm<sup>3</sup> de metanol y 5 g de níquel Raney se hidrogenan durante 10 horas en el autoclave de agitador con una presión en el hidrógeno de 120 at y a 20°.

\* La disolución reaccionante se priva del catalito y se concentra al baño maria. El residuo oleaginoso restante se recoge en  
145 ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Elaborando la disolución etérea se vuelven a obtener en estado puro unos 10 g de la fetona de partida.

La disolución acuosa se alcaliniza, se recoge en éter la amina oleaginoso separada, se seca la disolución etérea y luego  
150 se evapora.

Por destilación del residuo se obtienen 10 g del 1-(2', 4', 6'-trimetil-fenoxi)-2-isopropilaminopropano que a 12 mm hierve a 151-152°. La nueva base se disuelve mal en agua y fácilmente en ácidos minerales diluidos y disolventes orgánicos. El clorhidrato  
155 recristalizado en acetona, funde a 163-164° y se disuelve bien en agua y etanol con reacción casi neutra.

Ejemplo 7

El producto obtenido según el ejemplo 6, puede también obtenerse por el siguiente procedimiento:

160 22 g de 1-(2', 4', 6'-trimetil-fenoxi)-2-nitropropano se disuelven en 10 cm<sup>3</sup> de etanol y a 60° se agitan durante 15 horas a una presión inicial del hidrógeno de 140 at, con 30 cm<sup>3</sup> de acetona y 2 g de níquel Raney. Se trabaja del modo ordinario y se purifica el 1-(2', 4', 6'-trimetil-fenoxi)-2-(N-isopropilamino)propano pasando  
165 por el clorhidrato.



196528

Ejemplo 8

700 cm<sup>3</sup> de isopropilamina y 520 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico se mezclan enfriando, con lo que se separa sólido como masa blanca el formiato de isopropilaminio. Este se calienta poco a poco a 150-160° en un matraz de tres cuellos (provisto de refrigerante descendente, tubo de goteo y termómetro) y se deja a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se agrega poco a poco 370 g de p-cloro-fenoxiacetona (Kp 17 mm 147-148°) y así se agita durante 10 horas a 180-220°. Después de enfriar se agita con agua la mezcla de la reacción, se decanta cada vez la capa acuosa y el aceite pesado insoluble se hierve durante 9 horas con reflujo con 500 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y 200 cm<sup>3</sup> de agua. El conjunto, después de enfriar se extrae con éster acético y se tira la disolución de este éster. La porción clorhídrica acuosa se alcaliniza con lejía concentrada de sosa cáustica y se recoge en éter el aceite que se separa. Después de lavar y secar, se evapora la disolución etérea y el residuo se destila a 15 mm. El 1-(4'-clorofenoxi)-2-N-isopropilaminopropano destila a 149° y se disuelve bien en disolventes orgánicos y poco en agua. Forma un clorhidrato que en éster acético cristaliza en prismas planos y funde a 162-164°.

Ejemplo 9.

57 g de p-clorofenoxiacetona, 40 cm<sup>3</sup> de isopropilamina y 10 cm<sup>3</sup> de etanol se agitan durante 20 horas a 20° y con una presión en el hidrógeno de 140 at, con 5 g de níquel Raney. Después de enfriar se separa el catalizador y se trabaja del modo normal. Por este procedimiento se obtiene con rendimiento satisfactorio el 1-(4'-clorofenoxi)-2-N-isopropilaminopropano.

Ejemplo 10

120 g de o-clorofenoxiacetona (Kp 15 mm: 155-56°), 150 g de isopropilamina, 40 cm<sup>3</sup> de etanol y unos 15-20 g de níquel Raney se agitan durante 22 horas a 25-30° con una presión en el hidrógeno



6528

de 150 at.

Trabajando como en los ejemplos precedentes, se obtiene el 1-(2'-clorofenoxi)-2-N-isopropilaminopropano como aceite incoloro que a 12 mm hierve a 141-42°. Forma un clorhidrato que recristalizado en éster acético, funde a 153-154° y es fácilmente soluble en agua, etanol y acetona y muy poco en éter.

Ejemplo 11

El 1-fenoxi-2-(N-isopropilamino)-propano descrito en el ejemplo 2 de la patente principal nº 195.728, puede también obtenerse por el siguiente procedimiento:

90 g de 1-fenoxi-2-aminopropano, 115 cm<sup>3</sup> de acetona y niquel Raney (unos 10-12 g) se agitan a 80° y durante 4 horas con una presión en el hidrógeno de 150 at.

Después se separa el niquel Raney por aspiración, se lava con alcohol, los extractos alcohólicos se evaporan directamente y luego se destila al vacío el residuo. Se obtienen 70 g de un aceite que a 14-16 mm hierve a 122-125°, lo que corresponde a 66,7% del rendimiento teórico. Por conversión de este aceite en el clorhidrato y análisis del mismo se ha comprobado que no se formaron cantidades importantes de aminas terciarias.

	punto fus.		: 155 - 157°	
	análisis: calc.	C	: 62,71 %	hallado C : 62,75 %
		H	: 8,78 %	H : 8,92 %
220		N	: 6,10 %	N : 6,15 %
		CL	: 15,44 %	CL: 15,58 %

El p-aminosalicilato de esta combinación funde a 151-155° y se disuelve en agua fría al 5%.

Ejemplo 12

El 1-fenoxi-2-(N-metilamino)-propano, descrito en el ejemplo 1 de la patente principal nº 195.728, puede obtenerse también del siguiente modo:

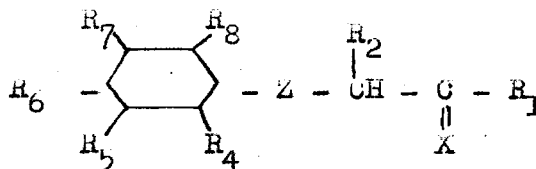
70 g de fenoxiacetona, 60 g de nitrometano y 20 cm<sup>3</sup> de etanol se agitan durante 16 horas a 60-70° y con una presión en el hidrógeno



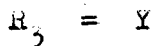


en la que Y indica un átomo de hidrógeno y un grupo amino o un grupo transformable por reducción en un grupo amino, por ejemplo un grupo nitro.

260 5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque una combinación de la fórmula



en la que X significa un átomo de hidrógeno y un grupo amino o un grupo transformable por reducción en un grupo amino, por ejemplo un grupo nitro, se somete a la reducción con una combinación de la fórmula



en la que Y indica un átomo de oxígeno o un derivado funcional del mismo, por ejemplo un grupo dialcoxi o diaciloxi.

270 Este Certificado de primera Adición recae sobre mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 195.728, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ETHERES" como queda descrito en la presente memoria y caracterizado en la anterior Nota.

Madrid, 13 de Febrero de 1.951.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL  
P. P.