

mc/

Caso 5849

229744

229744

28 JUN



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

=====

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - do-
miciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln
Avenue,

por:

" Procedimiento para la obtención de compuestos de isoni-
pecotato de 4-fenilo ".

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este Invento se refiere a la producción de compues-

229744



28 JUN 1956

tos de isonipecotato de 4-fenilo, y particularmente de derivados 1-(4-feniletíl sustituidos) del isonipecotato de 4-fenilo, en los que se ha comprobado actividad analgésica.

5 Los derivados 1-(4-feniletíl sustituidos) del isonipecotato de 4-fenilo son compuestos de fórmula estructural designada como Fórmula I en las hojas de fórmulas anexas al final de esta memoria. En esta fórmula R representa un grupo hidroxí, cloro, yodo, bromo, nitro, amino, -O-alquilo ó
10 -NHC-R²; R' designa un grupo alquilo ligero, y R² es un grupo alquilo, arilo o aralquilo acílico, y sales ácidas de adición de los mismos. Son particularmente útiles los compuestos en que el grupo -O-alquilo y el grupo R² contienen de uno a ocho átomos de carbono.

15 La afinidad química de derivados 1-(4-feniletíl sustituidos) del isonipecotato de 4-fenilo con el conocido analgésico meperidina resulta evidente comparando esta fórmula I, con la Fórmula II, que es la fórmula de constitución de la meperidina.

20 Aunque la meperidina se ha utilizado ampliamente como analgésico, su toxicidad ha sido un inconveniente en muchos casos. También tiene la desventaja de no ser eficaz cuando se administra por la boca, lo que hace necesario aplicarla en inyección subcutánea. Hasta ahora se han preparado numerosos análogos N-sustituidos de meperidina, con la esperanza de obtener un compuesto de actividad analgésica similar, y de toxicidad menor que la meperidina, pero ninguno
25 de los compuestos así preparados ha resultado ser un sustituto satisfactorio del citado producto. No había motivo para esperar de esta labor que tal línea de investigación
30 condujese al descubrimiento de un analgésico perfeccionado del tipo de la meperidina, pues se ha visto que aumentando



229744

28 JUN 1950

el tamaño molecular del N-sustituyente se hace mayor la toxicidad (por ejemplo, se informa que el isonipecotato de etil-1-bencil-4-fenilo es unas tres a cuatro veces más tóxico que la meperidina, y tiene menos de la mitad de su actividad analgésica).

Los diversos derivados 1-(4-feniletíl substituídos) del isonipecotato de 4-fenilo son superiores a la meperidina en muchos aspectos. Algunos de ellos son menos tóxicos; otros son más potentes como analgésicos, y otros pueden administrarse por vía bucal.

Los derivados 1-(4-feniletíl substituídos) del isonipecotato de 4-fenilo se preparan haciendo reaccionar una sal ácida de isonipecotato de etil- (o metil-) 4-fenilo (compuesto II) con un haluro de β -(p-fenil substituído)-etilo (compuesto I), para formar así el derivado 1-(4-feniletíl substituído) correspondiente (compuesto III). Esta reacción se puede representar químicamente por la Fórmula III de las hojas de fórmulas, en la cual: HA es un ácido, R' lo indicado antes, R³ un grupo hidróxi, cloro, bromo, yodo, nitro, amino u -O-alkilo, y X un halógeno. Los derivados 1-(4-feniletíl substituídos) del isonipecotato de 4-fenilo (compuesto III) se pueden hacer reaccionar con un ácido para producir la correspondiente sal ácida de adición. El isonipecotato de levialquil-1-(4-amino-feniletíl)-4-fenilo puede convertirse en el correspondiente derivado 1-(4-acilaminofeniletilo) mediante reacción con un acilante. El N-acilderivado puede aislarse como base o como sal ácida de adición.

La reacción entre la sal ácida de isonipecotato de levialquil-4-fenilo y el haluro de β -(p-fenil substituído)-etilo se efectúa convenientemente calentando los reactivos

229744

28 JUN 5



juntos en un medio líquido substancialmente inerte en las condiciones de reacción y que disuelva los reactivos. El medio líquido es con preferencia un alcohol inferior, como metanol, etanol, propanol y sus análogos. La reacción se realiza mejor calentando los reactivos juntos en el medio líquido predilecto a reflujo, en presencia de un bicarbonato de metal alcalino, como el de sodio o el de potasio. Empleando los reactivos preferidos y las mejores condiciones de reacción, ésta suele completarse prácticamente en unas 24 a 48 horas. El derivado 1-(4-feniletilsustituido) de isonipecotato de 4-fenilo así formado se recupera convenientemente de la mezcla de reacción eliminando por filtración las sales inorgánicas y evaporando a sequedad en vacío la solución alcohólica resultante. La masa gomosa remanente se tritura con agua, se decanta ésta, y el residuo se deseca en vacío para obtener el derivado 1-(4-feniletilsustituido) de isonipecotato de 4-fenilo base.

El material de partida haluro de β -(4-fenilsustituido)-etilo puede ser el cloruro, el bromuro o el yoduro. Tratándose del compuesto p-amino, es preferible emplear una sal ácida del bromuro o del cloruro, tal como sulfato, fosfato, bromhidrato o clorhidrato. Típicos ejemplos de otros compuestos son: bromuro de β -(p-hidroxifenil)-etilo, bromuro de β -(p-metoxifenil)-etilo, bromuro de β -(p-etoxifenil)-etilo, bromuro de β -(p-proxifenil)-etilo, bromuro de β -(p-clorofenil)-etilo, bromuro de β -(p-yodofenil)-etilo, bromuro de β -(p-bromofenil)-etilo, bromuro de β -(p-nitrofenil)-etilo, y bromuro de β -(p-aminofenil)-etilo.

El isonipecotato de levialquil-1-(4-aminofeniletil)-4-arilo puede hacerse reaccionar con un acilante, para monoacilar así el sustituyente amino primario y formar el co-



229744

5 rrespondiente isonipecotato de levialquil-1-(4-acilamino-
feniletíl)-4-fenilo. Son acilantes apropiados haluros de
ácidos, tales como cloruros de ácidos, anhídridos de ácidos
y otros, con preferencia anhídridos de ácidos; el acilante
contiene el residuo acilo de un ácido carboxílico orgánico,
en particular los que constan de uno a ocho átomos de carbo-
no inclusive. Entre esos ácidos se cuentan los siguientes:
fórmico, acético, propiónico, butírico, valerianico, hexa-
noico, heptanoico, octanoico, ciclopentanocarboxílico, ci-
10 clopentilpropiónico, benzoico, toluico, oxálico y otros aná-
logos. Los ácidos pueden contener también substituyentes,
tales como grupos halógeno, alquilo, metoxi y otros que no
reaccionen en las condiciones de reacción empleadas.

Son ejemplos típicos de los compuestos producidos:
15 isonipecotato de etil-1-(4-acetilamino-feniletíl)-4-fenilo,
isonipecotato de etil-1-(4-propionilamino-feniletíl)-4-fenilo
isonipecotato de propil-1-(3-acetilamino-feniletíl)-4-feni-
lo, isonipecotato de etil-1-(4-benzoilamino-feniletíl)-4-
fenilo, isonipecotato de metil-1-(4-ciclopentanocarboxil-
20 amino-feniletíl)-4-fenilo, y sus análogos. La acilación se
realiza de ordinario en solución en un disolvente inerte,
y bajo condiciones substancialmente anhidras. Por ejemplo,
cuando se utiliza un anhídrido alcanico ligero, como el
anhídrido acético, conviene efectuar la reacción en ácido
25 acético glacial. La acilación se puede hacer a temperatura
ordinaria, o a temperaturas elevadas próximas a 100°C, y en-
tonces la reacción suele completarse aproximadamente en una
hora. El producto se recupera convenientemente de la mezcla
de reacción diluyendo ésta con agua y neutralizando los com-
30 ponentes ácidos con carbonato sódico, bicarbonato sódico o
un cuerpo análogo, con lo que el producto acilado precipita

229744

28 JUN 1965



como una goma, que se separa fácilmente de la capa acuosa por decantación. Este material gomoso se purifica más lavándolo con agua y desecándolo en vacío.

5 El isonipecotato de levialquil-1-(4-feniletilsustituído)-4-fenilo, se convierte en la sal monoácida o diácida de adición correspondiente por reacción con un ácido, en particular con los ácidos minerales, como el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico y sus similares, en condiciones substancialmente anhidras. Esta reacción de producción de
10 sal se efectúa bien en un medio que comprende un alcohol ligero, como metanol, etanol, propanol o sus análogos. Al diluir el medio de reacción alcohol con éter, precipita la sal ácida respectiva; esta sal se puede recuperar de la mezcla alcohólica turbia por filtración o centrifugación.

15 Los compuestos de este invento pueden substituirse además en el grupo 4-fenilo y/o en el medio de isonipecotato de un modo que, según es notorio, no influye sobre la actividad analgésica del compuesto en conjunto. Son típicos de este género de substitución grupos hidroxilo, levialquilos (alquilos ligeros) y alcoxi, ligados a los grupos que
20 ocupan la posición 3 en el grupo 4-fenilo y la posición 3 en el núcleo de isonipecotato. Tal compuesto sería, por ejemplo, isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletil)-3-metil-4-fenilo, o isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletil)-4-
25 (3-hidroxifenilo).

A continuación se exponen algunos ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1º.-

30 Se mezclan 7,8 g. (0,05 mol) de clorhidrato de cloruro de β -(p-aminofenil)-etilo, 12,5 g. (0,025 mol) de carbonato de isonipecotato de 4-fenilo, 10,5 g (0,125 mol) de



229744

bicarbonato sódico, y 100 c.c. de etanol anhidro; se agitan y se calientan a reflujo durante unas 40 horas, y luego se concentran en vacío hasta sequedad. El residuo se tritura con 50 c.c. de agua, se decanta, se lava por decantación con otros 50 c.c. de agua, y seguidamente se seca en vacío, para obtener isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo.

La carboetoxipiperidina de isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo se disuelve en 50 c.c. de etanol anhidro caliente, y se añade un exceso (alrededor de 20 c.c.) de solución alcohólica de ácido clorhídrico al 20%; raspando la pared del recipiente se forman cristales. Se agregan luego 100 c.c. de éter a la mezcla, se enfría la mezcla etérea, y el material cristalino que precipita se recupera por filtración, se lava con éter y se deseca para obtener 12,7 g. de clorhidrato de isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo, que se puede purificar más recristalizando en etanol o metanol para conseguir material substancialmente puro, con punto de fusión a 275-277°C. Calculado para $C_{22}H_{28}O_2N_2$: C, 62,12; H, 7,11; N, 6,59; Cl, 16,67. Hallado C, 61,75; H, 6,90; N, 8,48; Cl, 16,60.

El clorhidrato de cloruro de β -(p-aminofenil)etilo empleado como material de partida en el ejemplo precedente se puede preparar como sigue: Se enfría a 0°C una mezcla de 111 g. de anhídrido acético y 66 g. de ácido acético; se agregan lentamente 69 g. de ácido nítrico fumante, y la mezcla se enfría a -5°C. A la mezcla fría así obtenida se añaden a gotas, agitando, 101 g. de bromuro de β -feniletilo en un lapso aproximado de dos horas, manteniendo la temperatura de la mezcla entre -10 y 0°C, poco más o menos. La mezcla de nitración se agita durante otras dos a tres horas, a una temperatura inferior a 0°C, y la mezcla de reacción se vierte

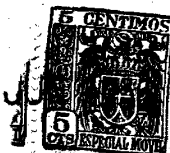


en una suspensión de 145 g. de carbonato sódico en 1100 c.c. de agua de hielo. El producto amarillo se extrae de la mezcla acuosa con benceno, y el extracto bencénico se lava con solución de bicarbonato sódico en exceso, luego con agua, y se deseca luego sobre sulfato magnésico. El benceno se evapora de la solución resultante en vacío, y el residuo se cristaliza en éter de petróleo para dar unos 55 g. de bromuro de β -(p-nitrofenil)etilo, con punto de fusión a 65-67°C.

A una solución que contiene 172 g. de cloruro estannoso en 430 c.c. de ácido clorhídrico acuoso concentrado, se agregan en porciones, con agitación, 43 g. de bromuro de β -(p-nitrofenil)etilo, en el transcurso de unos 45 minutos. La mezcla resultante se temple durante otros 45 minutos en un baño de vapor, y la solución acuosa se decanta de un material oleoso. La solución resultante se enfría, se añaden 750 c.c. de una solución acuosa de hidróxido sódico al 30%, y la solución acuosa alcalina fría obtenida se extracta con 400 c.c. de éter y luego con dos porciones de 200 c.c. de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con dos porciones de 300 c.c. de solución acuosa de ácido clorhídrico 3,5n, y se produce inmediatamente cristalización. La lechada cristalina se enfría aproximadamente a 0°C, se deja en reposo hasta cristalización completa, se filtra la mezcla turbia, y los cristales se lavan con tres porciones de 25 c.c. de agua de hielo y se desecan en vacío para dar unos 30 g. de una mezcla de clorhidrato de bromuro de β -(p-aminofenil)etilo y clorhidrato de cloruro de β -(p-aminofenil)etilo.

EJEMPLO 22.-

229744 28



5 Se disuelve en 25 c.c. de agua 1 g. de diclorhidrato de isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo, preparado como se describe en el ejemplo 1º; se añade solución de hidróxido sódico en exceso, y la mezcla alcalina acuosa se extracta con dos porciones de 50 c.c. de éter. Los extractos etéreos se reúnen, se desecan sobre sulfato magnésico, y se evaporan hasta sequedad en vacío para dar isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo base. Este material se mezcla con 2 c.c. de ácido acético glacial
10 y 2 c.c. de anhídrido acético, y la mezcla resultante se calienta sobre un baño de vapor durante cosa de una hora, y se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 25 c.c. de agua, se añade un exceso de bicarbonato sódico en porciones, y
15 así se forma un precipitado gomoso; se separa de éste por decantación la capa acuosa, y el precipitado se lava por decantación con tres porciones de 15 c.c. de agua y se deseca en vacío para obtener isonipecotato de etil-1-(4-acetilamino-feniletíl)-4-fenilo base.

20 El isonipecotato de etil-1-(4-acetilamino-feniletíl)-4-fenilo base se disuelve en 10 c.c. de etanol anhidro; un indicio de sal que se forma se elimina por filtración, y a la solución filtrada se añade un exceso (2 c.c.) de solución alcohólica de ácido clorhídrico al 20%. Inmediatamente se produce cristalización; el sedimento cristalino se enfría a 0°C y se filtra, y los cristales se lavan con tres
25 porciones de 3 c.c. de etanol anhidro frío y se desecan para obtener alrededor de 0,5 g. de clorhidrato de isonipecotato de etil-1-(4-acetilamino-feniletíl)-4-fenilo, con punto de
30 fusión a 264-265°C. Calculado para $C_{24}H_{30}O_3N_2 \cdot HCl$: C, 66,88; H, 7,25; N, 6,50. Hallado: C, 67,18; H, 7,57; N, 6,39.



229744

EJEMPLO 3º.-

5 A una solución de 1,8 g. (0,005 mol) de isonipeco-
tato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo purificado en 10
c.c. de etanol acuoso se añaden 8,2 c.c. (0,005 mol) de clo-
ruro etanólico 2,23. La mezcla se enfría aproximadamente a
10 0°C durante la noche. Los cristales de monoclóhidrato de
isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo así ob-
tenidos se filtran, se lavan con porciones de 3 c.c. de
etanol anhidro helado, y se desecan, para obtener 1,0 g. de
producto, con punto de fusión a 218-220°C. Calculado para
C₂₂H₂₈O₂N₂.HCl: C, 67,96; H, 7,54; N, 7,20. Hallado: C, 67,79
H, 7,23; N, 7,39.

EJEMPLO 4º.-

15 Se calientan a reflujo durante dos horas 2,10 g. de
isonipecotato de etil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo, en una
solución de metanol que contiene un ligero exceso de hidró-
xido potásico. La mezcla de reacción se evapora hasta se-
20 quedad en vacío. El residuo se disuelve en 50 ml. de metanol;
la solución metanólica se satura de cloruro de hidrógeno, y
la solución resultante se deja reposar a temperatura ordi-
naria por espacio de unas doce horas. La mezcla de reacción
se evapora hasta sequedad en vacío, y el residuo se disuelve
en 50 ml. de agua y se trata con un ligero exceso de álcali.
25 La solución acuosa alcalina se extracta con éter; el extrac-
to etéreo se deseca sobre sulfato magnésico anhidro, y el
éter se puede separar por evaporación para obtener isonipeco-
tato de metil-1-(4-aminofeniletíl)-4-fenilo base. O bien, se
añade cloruro de hidrógeno gaseoso a la solución etérea seca,
30 y el material precipitado se recupera por filtración y se
recristaliza en metanol para dar diclorhidrato substancialmen-

28 JUN 1953



te puro, que funde a 284-285°C.

229744

EJEMPLO 5^a.

5 Se mezclan 3,80 g. de carbonato de isonipecotato de etil-4-fenilo, 3,1 g. de cloruro de β -(p-hidroxifenil) etilo, 2,3 g. de bicarbonato sódico y 35 c.c. de etanol anhidro, se agitan, y se calientan a reflujo durante 44 horas. la solución se filtra, y el sólido se lava tres veces con 15 c.c. de etanol anhidro; luego se concentra en vacío hasta reducirlo a una papilla cristalina. El residuo se trata 10 con 45 c.c. de agua. Se filtra para separar los cristales, y éstos se lavan con agua y se desecan en vacío para obtener 4,5 g. de isonipecotato de etil-1-(4-hidroxifeniletil)-4-fenilo base.

15 El isonipecotato de etil-1-(4-hidroxifeniletil)-4-fenilo base, se disuelve en unos 20 c.c. de etanol anhidro caliente, se añade clorhidrato alcohólico en exceso, y luego 200 c.c. de éter anhidro, y se enfría a 0°C. El clorhidrato crudo de isonipecotato de etil-1-(4-hidroxifeniletil)-4-fenilo se separa por filtración y se lava con éter; luego 20 se recrystaliza disolviendo en 22 c.c. de etanol anhidro caliente; se añade una pulgamada de Darco, se filtra y se lava lo negro con 2 c.c. de etanol anhidro caliente, y se enfría luego a -5°C. Los cristales se recogen, se lavan con unos 25 centímetros cúbicos de etanol anhidro frío, y se desecan en vacío sobre ácido sulfúrico; punto de fusión, 211-212°C.

30 El material de partida se prepara como sigue: En un matraz provisto de agitador, termómetro y embudo cuentagotas se disuelven en 100 c.c. de agua 12 g. (0,06 mol) de clorhidrato de β -(p-aminofenil)etilhalógeno. A la solución se agregan 13 c.c. de ácido sulfúrico al 50%, y se calienta



a 55°C; luego se agrega una solución de 4,1 g. (0,06 mol) de nitrito sódico en 25 c.c. de agua, a 60-70°C, por un período de quince minutos; la mezcla se agita otros quince minutos a 70-75°C, y se enfría a continuación. El producto se extracta tres veces con 75 c.c. de éter, y los extractos etéreos reunidos se desecan sobre sulfato magnésico; el éter se elimina por destilación, y luego se destila el producto a 118-130°C a 1,5 mm. Rendimiento, 6,0 g. Calculado para C_8H_9OCl : C, 61,35; H, 5,79. Hallado: C, 60,35; H, 5,37; Br., ligeros indicios.

EJEMPLO 6^a.

Se mezclan y calientan a reflujo durante 40 horas 7,5 g. de cloruro de β -(p-metoxifenil)etilo, 10,2 g. de carbonato de isonipecotato de etil-4-fenilo, 9,2 g. de bicarbonato sódico, y 100 c.c. de alcohol anhidro, y luego se filtran y concentran en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 c.c. de éter; la solución etérea se lava con 100 c.c. de agua, y el agua se extracta con 50 c.c. de éter. La solución etérea se concentra hasta sequedad para obtener isonipecotato de etil-1-(4-metoxifeniletíl)-4-fenilo base.

El isonipecotato de etil-1-(4-metoxifeniletíl)-4-fenilo base se disuelve en éter caliente, se deseca sobre sulfato magnésico, y se añade cloruro de hidrógeno gaseoso en exceso. Rendimiento, 12,5 g. de clorhidrato crudo, que funde a 70-100°C. El clorhidrato crudo se disuelve en 50 c.c. de etanol anhidro caliente, se añade Darco, se filtra y se lava con 5 c.c. de etanol anhidro caliente. Al filtrado alcohólico claro se añaden 165 c.c. de éter, y se enfría a 0°C durante la noche. Se recogen los cristales, se lavan



229744

cuatro veces con 20 c.c. de éter, y se deseca al aire. Rendimiento, 5,7 g., primer lote, con punto de fusión a 185-187°C. El filtrado se concentra en vacío hasta sequedad; se disuelve el residuo en 15 c.c. de etanol anhidro; se añaden 60 c.c. de éter, se enfría y se concentra hasta sequedad. Rendimiento, 0,9 g., con punto de fusión a 183-185°C. Total, 6,6 g. de clorhidrato de isonipecotato de etil-1-(4-metoxifeniletíl)-4-fenilo.

5
10
15
20
25
30

El material de partida se prepara como sigue: Se disuelven 7,9 g. (\approx 0,05 mol) de cloruro de β -(p-hidroxifenil)etilo en una solución de 8 g. (0,2 mol) de NaOH en 50 c.c. de agua, en un matraz provisto de agitador, termómetro, condensador de reflujo y embudo cuentagotas. Se añaden a gotas 11,3 g. (0,09 mol) de dimetilsulfato, refrigerando con hielo para mantener la temperatura a menos de 15°C. Se sigue agitando quince minutos a 15-20°C, y luego se añade otra porción de 11,3 g. de dimetilsulfato, asimismo a gotas, sin enfriar, dejando subir la temperatura a 60°C. La mezcla se calienta hasta 100°C y se agita a 100°C durante diez minutos. La reacción sigue siendo fuertemente alcalina. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el producto se extractó con 3 x 50 c.c. de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con 50 c.c. de agua, y se desecan sobre sulfato magnésico. El éter se elimina por destilación en vacío, y el residuo se mantiene en vacío hasta peso constante. Rendimiento, 7,6 g. (89% del teórico) de un aceite movible. Calculado para $C_9H_{11}OCl$: C, 63,36; H, 6,49; Cl, 20,78. Hallado: C, 63,46; H, 6,18; Cl, 20, 66.

EJEMPLO 72.-

229744



28 Ju

5 Se agitó y calentó a reflujo durante 40 horas una
mezcla de bromuro de β -(p-nitrofenil)etilo (6,9 g.), 7,6
g. de carbonato de isonipecotato de etil-4-fenilo, 6,5 g.
de bicarbonato sódico y 75 c.c. de etanol anhidro. La so-
lución caliente se filtró, y las sales se lavaron varias
veces con alcohol y se concentraron en vacío hasta seque-
dad. El residuo cristalino se trituroó con 50 c.c. de agua,
se filtró, se lavó cuatro veces con 10 c.c. de agua, y se
deseccó en vacío para obtener isonipecotato de etil-1-(4-
10 nitrofeniletíl)-4-fenilo base.

15 El isonipecotato de etil-1-(4-nitrofeniletíl)-4-
fenilo base se disolvió en 30 c.c. de etanol anhidro; se
añadieron 6 c.c. de cloruro de hidrógeno en solución acuo-
sa al 20% (en exceso), y luego 60 c.c. de éter, lo que pro-
dujo un precipitado cristalino. Se recogieron los cristales,
se lavaron con éter y se desecaron al aire. Rendimiento,
10 g. de clorhidrato crudo de isonipecotato de etil-1-(4-
nitrofeniletíl)-4-fenilo, con punto de fusión a 217-219°C.
El producto se disolvió en 150 c.c. de etanol anhidro ca-
liente, se filtró para separar fibras, y se enfrió a 0°C
20 durante la noche. Se aislaron por filtración los crista-
les, se lavaron cuatro veces con 10 c.c. de etanol anhidro
helado, y se desecaron a 50°C. Rendimiento, 9,3 g., con
punto de fusión a 210-220°C.

25 El material de partida se preparó del siguiente
modo: En un matraz de 1 litro, con agitador, termómetro
y tubo cuenta gotas, se enfrió a 0°C una mezcla de 111 g.
(1,092 mol) de anhídrido acético y 66 g. (1,092 mol) de
ácido acético. Se añadió lentamente ácido nítrico fumante
30 (69 g., alrededor de 1,09 mol), y la mezcla se enfrió des-
pués a -5°C; seguidamente se añadieron 101 g. (0,546 mol)

229744

28 Jun



de bromuro de β -feniletilo por el embudo cuentagotas entre -10 y 0°C por un período de dos horas. Se continuó agitando otras dos horas y media a menos de 0°C , y luego se vertió la mezcla de reacción en una suspensión de 145 g. de Na_2CO_3 en 1.100 c.c. de hielo más agua. El producto amarillo se extrajo con 400 más 200 c.c. de benceno, y los extractos bencénicos reunidos se lavaron con solución de NaHCO_3 en exceso, luego con agua, y finalmente se desecaron sobre MgSO_4 . El benceno se eliminó por destilación en vacío, y el residuo se disolvió en 1.600 c.c. de éter de petróleo. Por raspado y agitación precipitó el p-compuesto. Los cristales se recogieron a temperatura ordinaria, se lavaron con éter de petróleo, y se desecaron al aire. Rendimiento, 55 g. de bromuro de p-nitrofeniletilo (44% del teórico), con punto de fusión a $65-67^{\circ}\text{C}$. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{NBr}$: N, 6,09. Hallado: N, 6,13.

El filtrado y las cenizas se concentraron en vacío hasta sequedad, y el residuo se destiló en vacío. Rendimiento, 50,9 g. (40,7%) del bromuro de o-nitrofeniletilo, aceite que destila a $112-120^{\circ}\text{C}$ y 0,2 mm.

EJEMPLO 8º.-

Se mezclaron y calentaron a reflujo durante 40 horas 11,4 g. de cloruro de β -(p-clorofenil)etilo, 15,3 g. de carbonato de isonipecotato de etil-4-fenilo, 13,5 g. de bicarbonato sódico y 150 c.c. de etanol anhidro, y luego se filtraron y concentraron. El aceite remanente se disolvió en una mezcla de 100 c.c. de éter y 100 c.c. de agua; la capa separada de agua se extrajo con 50 c.c. de éter, y las soluciones etéreas reunidas se desecaron sobre sulfato magnésico. La solución etérea se concentró a sequedad

229744 28 JUN



para obtener isonipecotato de etil-1-(4-clorofeniletil)-4-fenilo base.

5 El isonipecotato de etil-1-(4-clorofeniletil)-4-fenilo base se disolvió en éter caliente, y se introdujo en exceso cloruro de hidrógeno gaseoso; los cristales se separaron por filtración, se lavaron con éter y se desecaron en vacío. Rendimiento de clorhidrato crudo de isonipe-

10 cotato de etil-1-(4-clorofeniletil)-4-fenilo, con punto de fusión a 185-200°C. El clorhidrato crudo se disolvió en 150 c.c. de etanol anhidro caliente, y la solución se enfrió a 0°C durante la noche; se recogieron los cristales, se lavaron dos veces con 15 c.c. de etanol anhidro helado, y luego con éter, y se desecaron. Rendimiento global, 53%, con punto de fusión a 213-215°C.

15 El material de partida se preparó como sigue: Se disolvieron 19,2 g. (alrededor de 0,1 mol) de mezcla de clorhidratos de cloruro-bromuro de β -(p-aminofenil)etilo en 25 c.c. de agua; y se agregaron 25 c.c. de HCl concentrado, seguidos de 100 g. de hielo machacado. Se añadió a

20 gotas entre 0 y 3°C, durante unos quince minutos, una solución de 7,2 g. (0,105 mol) de NaNO_2 en 25 c.c. de agua. Se dejó madurar la mezcla diez minutos en baño de hielo, y después se agregó a gotas la solución fría de diazonio a una solución de 12,5 g. (0,125 mol) de CuCl en 50 c.c. de

25 agua más 50 c.c. de HCl concentrado, a 45-50°C, agitando por espacio de 25 minutos. Se agitó la mezcla otros diez minutos a 50°C, y luego a 90-95°C durante quince minutos. La solución fría se extractó con 3 x 100 c.c. de éter; se lavaron los extractos etéreos reunidos con agua, luego con solución

30 de bicarbonato sódico, y finalmente se desecaron sobre sulfato magnésico. El éter se eliminó por destilación en vacío,



y el aceite remanente se destiló a 80-85°C y 0,5 mm. Rendimiento 11,5 g. (66% del teórico) de un aceite blanco en agua. Calculado para $C_8H_8Cl_2$: C, 54,87; H, 4,60. Hallado: C, 55,19; H, 4,32.

5

EJEMPLO 9º.-

Se mezclaron 8 g. de clorhidrato de cloruro de β (p-N-metilaminofenil)etilo, 10 g. (0,02 mol) de carbonato de isonipecotato de etil-4-fenilo, 150 g. de etanol anhidro y 14 g. (0,16 mol) de bicarbonato sódico, se agitaron y se calentaron a reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad en vacío, y el residuo se mezcló con 100 c.c. de agua y se extrajo con 3 x 50 c.c. de éter. Los extractos etéreos reunidos se desecaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a sequedad para obtener isonipecotato de etil-1-(4-metilaminofeniletíl)-4-fenilo base. A través de la base en solución etérea se hizo pasar cloruro de hidrógeno gaseoso, y el clorhidrato precipitado se agitó hasta cristalización, se filtró, se lavó con éter y se desecó en vacío. El producto se disolvió en 50 c.c. de isopropanol, se añadieron 100 c.c. de acetato de etilo, seguidos de 150 c.c. de éter, y se enfrió a 5°C. El clorhidrato de isonipecotato de etil-1-(4-metilaminofeniletíl)-4-fenilo se filtró, se lavó varias veces con éter y se desecó en vacío.

El material de partida se preparó del modo siguiente: Se disolvieron 19,2 g. (0,1 mol) de clorhidrato de cloruro de β -(p-aminofenil)etilo en 200 c.c. de etanol anhidro; se añadieron 8 g. de formaldehído al 37% (0,1 mol), y se calentó la mezcla en baño de vapor a 65-70°C. Después de una hora de reposo, se añadieron 20 c.c. de HCl en alco-



hol al 20%, seguidos de 0,5 g. de PtO_2 , y se redujeron a una presión inicial de 50 libras. En 24 horas se absorbió un 80% teórico de hidrógeno, y luego se interrumpió la reducción.

5 Se separó por filtración el catalizador, y la solución se concentró en vacío hasta sequedad (19,5 g). El residuo amorfo se trituró con agua (el clorhidrato de cloruro de aminofenetilo no alterado se disuelve en agua, 1:5), agitando vigorosamente; al enfriar a 5°C, la masa oleosa
10 blanda se endureció, y pudo decantarse el agua. El residuo se lavó con 2 x 25 c.c. de agua por decantación, se disolvió en 75 c.c. de metanol, y se concentró en vacío hasta sequedad para eliminar la humedad. El tratamiento con alcohol se repitió una vez más, y el residuo definitivo se
15 mantuvo a 1 mm. hasta peso constante. Rendimiento, 8,0 g. de producto, masas quebradizas o friables que fundían a unos 100°C.

 Las aguas de loción reunidas se alcalinizaron, la base precipitada se extractó con éter, y el éter se eliminó
20 en vacío. Así se recuperaron 7,2 g. de cloruro de β -(p-aminofenil)etilo no alterado.

 A base de material inicial consumido, el rendimiento en compuesto N-metilo fué de 73% del teórico; pero el rendimiento directo se redujo a 40% solamente.

25

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de
30 isonipecotato de 4-fenilo que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula indicada como Fórmula IV en las hojas



de fórmulas anexas a esta memoria, en la cual R^3 se elige de un grupo consistente en hidroxilo, cloro, bromo, nitro, amino, -O-alquilo, -NH-acilo y -NHR'; R' es un grupo alquilo y X un halógeno, con un compuesto de la fórmula indicada como Fórmula V, en la cual R' es como queda definido, para obtener el compuesto correspondiente, de la fórmula indicada como Fórmula VI.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un haluro de β -(p-alquilaminofenil)etilo con un isonipecotato de alquil-4-fenilo, para producir isonipecotato de alquil-1-(4-alquilamino-feniletiletil)-4-fenilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de cloruro de β -(p-metilaminofenil)etilo con isonipecotato de etil-4-fenilo, para producir isonipecotato de etil-1-(4-metilaminofeniletiletil)-4-fenilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de cloruro de β -(p-hidroxifenil)etilo con isonipecotato de etil-4-fenilo, para producir isonipecotato de etil-1-(4-hidroxifeniletiletil)-4-fenilo.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de cloruro de β -(p-metoxifenil)etilo con isonipecotato de etil-4-fenilo para producir isonipecotato de etil-1-(4-metoxifeniletiletil)-4-fenilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de cloruro de β -(p-nitrofenil)etilo con isonipecotato de etil-4-fenilo para producir isonipecotato de 1-(4-nitrofeniletiletil)-4-fenilo.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de cloruro de β -(p-clorofenil)etilo con isonipecotato de etil-4-fenilo para producir isonipeco-

229744

28 JUN



tato de etil 1-(4-clorofeniletíl)-4-fenilo.

8.- Procedimiento para la obtención de compuestos de isonipecotato de 4-fenilo.

Esta memoria consta de veinte páginas, escritas por una sola cara.

5

BARCELONA, 28 JUN 1956

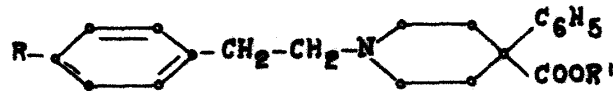
P.A.

JOSE M. BOLIBAR
P. P.

229744

CASO 5849

—FORMULA I—



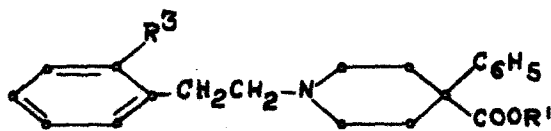
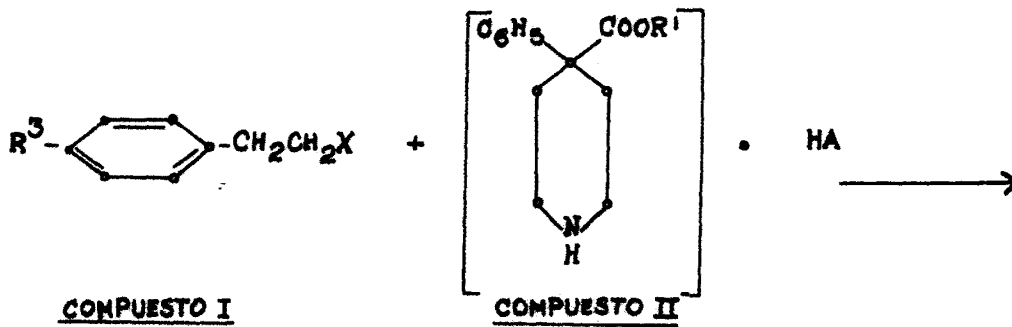
28



—FORMULA II—



—FORMULA III—



COMPUESTO III

JOSE R. SOLER
P.P.

229744

CASO 5849

—FORMULA IV—

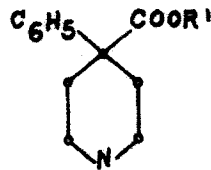
28



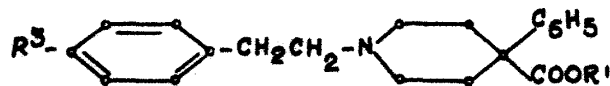
56



—FORMULA V—



—FORMULA VI—



[Handwritten signature]
JOSE A. POLIBAN