

233457
PATENTE DE INVENCION

Case 689/D/E.



233 457

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados
"difenilamínicos sustituidos en la posición m de un
"resto fenílico".

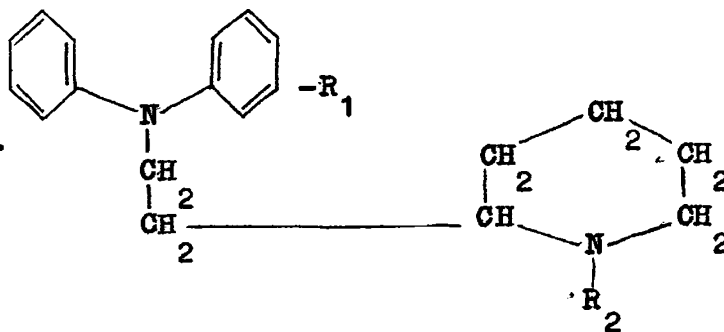
=====

SOLICITANTE: S A N D O Z A.G. entidad suiza, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

=====

Se ha descubierto que se pueden obtener
derivados difenilamínicos sustituidos en la posición
m de un resto fenílico, hasta ahora desconocidos, de
la fórmula general I

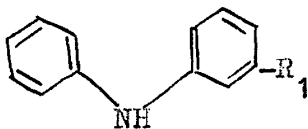
5.



233457

donde R₁ significa un grupo alquilomercapto, aralquilomercapto, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi y R₂ hidrógeno o un grupo alquilo bajo, condensando una amina secundaria de la fórmula general

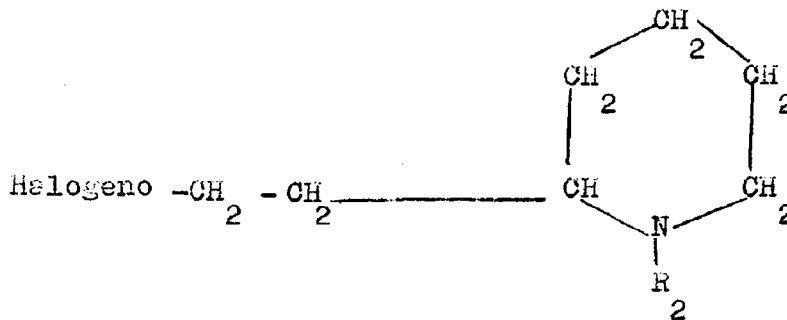
5.



II

donde R₁ tiene el significado arriba indicado, con un derivado piperidínico de la fórmula general III

10.



III

15.

donde R₂ tiene el significado arriba indicado y halogeno significa cloro o bromo.

20.

El procedimiento se efectúa por ejemplo disolviendo una amina secundaria de la fórmula II en un disolvente adecuado como benzol, toluol, xilol, etc. y reaccionando, bajo agitación y adición de un agente de condensación adecuado, por ejemplo, hidróxido alcalino, amida alcalina, carbonato alcalino ó polvo de cobre, con un derivado de piperidina-halogeno de la fórmula III a temperatura de ambiente o a temperatura elevada. Una vez terminada la reacción se obtiene el producto



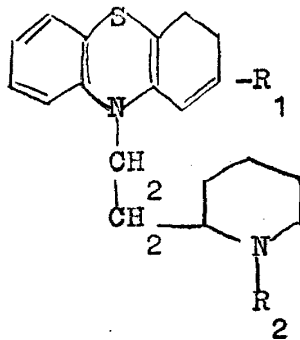
de reacción mediante la correspondiente elaboración de la mezcla de reacción y destilación en vacío. La ulterior limpieza se puede efectuar mediante transformación en una sal adecuada y recuperación de la base

5. libre.
10. Los compuestos hasta ahora desconocidos obtenidos por el presente procedimiento son, a temperatura ambiente, o bien aceitosos o cristalinos y con ácidos, forman sales sólidas consistentes. Poséen propiedades farmacodinámicas, que hacen de ellas valiosos medicamentos de múltiples aplicaciones. Es sabido que la infección de la piel se propaga al mismo tiempo por toda ella, por hongos filiformes, especialmente en su forma banalestena, de la micosa entre dedos. El 20% de los niños de 6-7 años y más del 80% de los de 17-19 años ^{sufren} de ellos. La mayoría de los fungicidas que se obtienen en el mercado se han de emplear contra estas dermatomicosas o epidermofitias. Sin embargo, los resultados terapéuticos hasta ahora obtenidos son tan
20. reducidos que el desarrollo de preparados de intenso efecto fungicida, que en dosis terapéuticas no sea nocivo para el organismo total, era una necesidad urgente en la terapia moderna. Se ha hecho el sorprendente descubrimiento de que los nuevos derivados difenilamínicos de la fórmula I obtenidos según la presente invención,
25. con ligera toxicidad y por lo tanto buena compatibilidad poséen un fuerte efecto fungicida. Su eficacia sobre, por ejemplo, Candida albicans, el agente de la mayoría de las epidermofitias, es altamente superior al de los
30. fungicidas hasta ahora conocidos. Los nuevos compuestos



se pueden aplicar "per os" o parenteralmente, pero tambien en forma local, por ejemplo por aplicación con un pincel de sus soluciones alcohólicas o de las soluciones acuosas de sus sales con ácidos. Los nuevos

- 5. compuestos tienen además efectos espasmolíticos y se pueden emplear terapéuticamente como espasmolíticos. Los nuevos compuestos son asimismo valiosos productos intermedios para la obtención de medicamentos. Al tratarlos, por ejemplo con agentes sulfurantes, tales
- 10. como dihalogenuros de azufre, dan fenotiacinas de la fórmula general IV



IV

15.

que poseen valiosas propiedades terapéuticas como por ejemplo, potenciación del efecto de productos farmacéuticos narcóticos, hipnóticos y analgésicos; estos derivados fenotiacínicos, son, por lo tanto, adecuados para la preparación de narcóticos. Pero asimismo se pueden emplear en enfermedades alérgicas así como espasmolíticos o como neuroplégicos en la terapia.

25.

En los ejemplos que figuran a continuación todas las temperaturas son en grados Celsius.

EJEMPLO 1 - N-[m-etilomercapto-fenilo]-N-[2-(N'-metilo-piperidilo-2')-ctilo-1]-anilina.



Se condensa m-etilomercapto-anilina (punto de ebullición 147-152°/10 mm. Hg.) con la sal potásica del ácido o-clorobenzóico y el ácido N-(m-etilomercapto-fenilo)-antranílico formado (punto de fusión 114-116°) se

5. descarboxiliza mediante calentamiento y ulterior destilación a la N-(^m-etilomercapto-fenilo)-anilina (punto de ebullición 140° a 0,007 mm.Hg).

- 20,12 g. de N-(m-etilomercapto-fenilo)-anilina se disuelven en 90 cm³ de xilol, se mezcla con 4,10 g.
10. de amida de sodio finamente pulverizada y se calienta al reflujo para hervir a una temperatura del baño de 180°. A continuación y sin interrumpir el calentamiento se añaden a gotas en el espacio de tiempo de 1 $\frac{1}{2}$ horas 15,9 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-2')-1-cloro-etano
15. (punto de ebullición 84° a 10 mm. Hg.) disueltos en 15 cm³ de xilol absoluto, y sin interrumpir la agitación la mezcla se sigue calentando durante otras 3 horas para hervir. A continuación se enfría y la amida de sodio en exceso se descompone agregando 5,0 g. de cloruro
20. amónico. La solución xilólica lavada tres veces, cada una con 30 cm³ de agua se extrae una vez con 40 cm³ y después 3 veces, cada una con 15 cm³ de ácido acético 3-n. Los extractos ácido acéticos reunidos se agitan con 50 cm³ de éter y con 25 cm³ de sosa cáustica concen-
25. trada se pone fenolftaleino-alcalino. La solución de la base aceitosa obtenida en 110 cm³ de benzol se agita con 30 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío reuniéndose la fracción principal
30. que se obtiene bajo 0.005 mm. Hg. a 205-207°.



La N- \sqrt{m} -etilomercapto-fenilo $\sqrt{7}$ -N- $\sqrt{2}$ -(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo- $\sqrt{17}$ -anilina de análisis puro, tiene el punto de ebullición 206° a 0,005 mm.Hg.

EJEMPLO 2 - : N- \sqrt{m} -isopropilomercapto-fenilo $\sqrt{7}$ -

5. N- $\sqrt{2}$ -(N'-metilo-piperidilo-2')-atilo- $\sqrt{17}$ -anilina.

Con cloruro estaniólico o virutas de hierro y ácido clorhídrico se reduce el m-isopropilomercapto-nitrobenzol (punto de ebullición 148-150° a 11 mm.Hg.) a m-isopropilomercapto-anilina (punto de ebullición 142-144° a 10 mm.Hg.) que con potasio ácido o-clorobenzóico se condensa a ácido N-(m-isopropilo-mercapto-fenilo)-antranílico (punto de fusión 114-116°). Este compuesto se descarboxiliza a N-(m-isopropilomercapto-fenilo)-anilina por calentamiento y ulterior destilación (punto de ebullición 143° a 0,005 mm.Hg.).

15. 30,0 g. de N-(m-isopropilomercapto-fenilo)-anilina se disuelven en 135 cm³ de xilol absoluto, se mezcla con 5,77 g. de amida de sodio finamente pulverizada y se calienta al reflujo para hervir a una temperatura del baño de 180°. A continuación, sin interrumpir el calentamiento, se gotean en el espacio de tiempo de 1 $\frac{1}{2}$ horas, 22,4 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-2')-1-cloro-etano (punto de ebullición 84° a 10 mm. Hg.) disueltos en 25 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir la agitación se calienta la mezcla durante otras 3 horas para hervir. A continuación se enfria y la amida de sodio en exceso se descompone agregando 10 g. de cloruro amónico. La solución xilólica lavada 3 veces, cada una con 50 cm³ de agua, se extrae una vez con 60 cm³ y después 3 veces, cada una
- 20.
- 25.
- 30.



con 20 cm³ de ácido acético 3-n. Los extractos acéticos reunidos se agitan con 100 cm³ de éter y con 30 cm³ de sosa cáustica concentrada se pone fenolftaleino-alcalino. La solución de la base aceitosa obtenida en 200 cm³ de benzol se agita con 60 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío, obteniéndose la fracción principal bajo 0,005 mm.Hg. a 203-205°.

10. La N- $\left[\text{m-isopropilomercapto-fenilo} \right]$ -N- $\left[2-(\text{N}'\text{-metilo-piperidilo-2}')\text{-etilo-1} \right]$ -anilina de análisis puro tiene el punto de ebullición 204° a 0,005 mm.Hg.

EJEMPLO 3 - : N- $\left[\text{m-fenoxi-fenilo} \right]$ -N- $\left[2-(\text{N}'\text{-metilo-piperidilo-2}')\text{-etilo-1} \right]$ -anilina.

15. Se condensa m-amino-difenilo-éter del punto de ebullición 190-191° a 14 mm. Hg, punto de fusión 37° con la sal potásica del ácido o-clorobenzéico y el ácido N-(m-fenoxi-fenilo)-antranílico formado (punto de fusión 131-133°) se descarboxiliza calentando a 250°.

20. A continuación se destila la N-(m-fenoxi-fenilo)-anilina formada en alto vacío. Punto de ebullición 165° a 0,01 mm. Hg. punto de fusión 77-79°.

25. 20,0 g. de N-(m-fenoxi-fenilo)-anilina se disuelven en 100 cm³ de xilol absoluto, se mezcla con amida de sodio finamente pulverizada y se calienta al reflujo durante 2 horas para hervir a una temperatura del baño de 180°. A continuación, sin interrumpir el calentamiento se gotean en el plazo de 1 $\frac{1}{2}$ horas 14,0 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-2')-1-cloro-etano disueltos en 15 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir la agita-

30.



233457

- ción se sigue calentando la mezcla durante 3 horas para hervir. A continuación se enfría y la amida de sodio en exceso se descompone agregando 10 g. de cloruro amónico. La solución xilólica lavada 3 veces, cada una con 30 cm³ de agua se extrae una vez con 35 cm³ y después 3 veces, cada una con 15 cm³ de ácido acético 3-n. Los extractos ácido acéticos reunidos se agitan con 60 cm³ de éter y con 20 cm³ de sosa cáustica se pone fenolftaleino-alcalino. La solución de la base obtenida en 125 cm³ de benzol se agita con 30 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío recogiéndose la fracción principal que se obtiene bajo 0,003 mm. Hg. a 194-196°. La N-m-fenoxi-fenilo-N-2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1-anilina, tiene el punto de ebullición 195° a 0,003 mm. Hg. El hidrocioruro se obtiene disolviendo 14,22 g. de la base en 60 cm³ de etanol absoluto y mezclando con ácido clorhídrico etanólico hasta que la reacción sea ácida al congo. El hidrocioruro de la N-m-fenoxi-fenilo-N-2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1-anilina de análisis puro tiene el punto de fusión 169-171°, después de sinterizar a partir de 165° (de etanol abs.).
- EJEMPLO 4 - N-m-benciloxi-fenilo-N-2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1-anilina.
- Reaccionando cloruro bencílico sobre la sal sódica de la 3-oxi-difenilamina se obtiene la N-(m-benciloxi-fenilo)-anilina del punto de ebullición 202° a 0,05 mm.Hg. punto de fusión 52-54° (de petroléter).



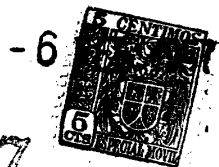
223457

- 25,0 g. de N-(m-benciloxi-fenilo)-anilina se disuelven en 100 cm³ de xilol absoluto, y se mezcla con 4,25 g. de amida de sodio pulverizado y se calienta al reflujo durante dos horas para hervir a una temperatura del baño de 180°. A continuación, sin interrumpir el calentamiento se agregan en el espacio de tiempo de 1 ½ hora gota a gota 16,5 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-2')-1-cloro-etano disuelto en 15 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir la agitación se sigue calentando durante otras tres horas para hervir. A continuación se enfría y la amida sódica en exceso se descompone agregando 10 g. de cloruro amónico. La solución xilólica lavada tres veces, cada una con 30 cm³ de agua se extrae una vez con 60 cm³ y después tres veces, cada una con 15 cm³ de ácido acético 3-n. Los extractos ácido acéticos reunidos se agitan con 60 cm³ de éter y se ponen fenolftaleino-alcalinos con 25 cm³ de sosa cáustica concentrada. La solución de la base aceitosa precipitada disuelta en 200 cm³ de benzol se agita con 50 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y el residuo se vaporiza bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío recogándose la fracción principal que se obtiene bajo 0,002 mm.Hg. a 209-211°. La N- \int m-benciloxi-fenilo \int -N- \int 2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1 \int -anilina, de análisis puro, tiene el punto de ebullición 210°, a 0,002 mm.Hg.

EJEMPLO 5 - : N- \int m-n-propoxi-fenilo \int -N- \int 2-N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1 \int -anilina.

30. Se condensa m-n-propoxi-anilina del punto de fusión 135° a 10 mm. Hg. con la sal potásica del

233457



ácido o-clorobenzóico y el ácido N-(m-n-propoxi-fenilo)-
antranílico (punto de fusión 112-114°) se descarboxiliza
por calentamiento a 250°. A continuación se destila la
N-(m-n-propoxi-fenilo)-anilina obtenida. Punto de
ebullición 202° a 11 mm. Hg.

5.

18,95 g. de N-(m-n-propoxi-fenilo)-anilina
se disuelven en 100 cm³ de xilol absoluto y se mezcla
con 3,90 g. de amida de sodio finamente pulverizado y
se calienta al reflujo durante dos horas para hervir a
una temperatura del baño de 180°. A continuación y
sin interrumpir el calentamiento se gotean en el espacio
de tiempo de 1 ½ horas 15,13 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-
2')-1-cloro-etano disueltos en 15 cm³ de xilol absoluto
y sin interrumpir la agitación se calienta la mezcla

10.

durante otras tres horas hasta hervir. A continuación
se enfría y el exceso de amida de sodio en exceso se
descompone con 10 g. de cloruro amónico. La solución
xilólica lavada tres veces, cada una con 30 cm³ de agua
se extrae una vez con 35 cm³ y después dos veces cada
una con 15 cm³ de ácido acético 3-n. Los extractos

15.

ácido acéticos reunidos se agitan con 60 cm³ de éter y
se pone fenolftaleino-alcalino con 20 cm³ de sosa
cáustica concentrada. La solución de la base aceitosa
precipitada disuelta en 125 cm³ de benzol se agita

20.

con 40 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra
y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo se destila
en alto vacío, recogándose la fracción principal
que se obtiene bajo 0,005 mm. Hg. a 173-175°. La

25.

N-7m-n-propoxi-fenilo-7-N-72-(N'-metilo-piperidilo-2')-
etilo-17-anilina de análisis puro tiene el punto de

30.



ebullición 174° a 0,005 mm. Hg.

233457

EJEMPLO 6 -: N-[m-isopropoxi-fenilo]-N-[2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1]-anilina.

5. Se condensa m-isopropoxi-anilina (punto de ebullición 126-129° a 10 mm.Hg.) con la sal potásica del ácido o-clorobenzóico y el ácido N-(m-isopropoxi-fenilo)-antranílico (punto de fusión 88-90°) obtenido se descarboxiliza calentando a 250°. A continuación se destila la N-(m-isopropoxi-fenilo)-anilina que
10. se ha formado. Punto de ebullición 194° a 10 mm. Hg. 17,61 g. de N-(m-isopropoxi-fenilo)-anilina se disuelven en 100 cm³ de xilol absoluto, se mezcla con 3,63 g. de amida de sodio y durante dos horas se calienta al reflujo para hervir a una temperatura del
15. baño de 180°. A continuación, sin interrumpir el calentamiento se gotean en el espacio de tiempo de 1 $\frac{1}{2}$ horas 14,10 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-2')-1-cloro-etano disueltos en 15 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir la agitación se sigue calentando la mezcla durante otras
20. 3 horas para hervir. A continuación se enfría y el exceso de amida de sodio se descompone agregando 10 g. de cloruro amónico. La solución xilólica lavada tres veces, cada una con 30 cm³ de agua, se extrae una vez con 35 cm³ y después dos veces, cada una con 15 cm³ de
25. ácido acético 3-n. Los extractos ácido acéticos reunidos se agitan con 60 cm³ de éter y con 20 cm³ de sosa cáustica concentrada se pone fenolftaleino-alcalino. La solución de la base aceitosa precipitada disuelta en 125 cm³ de benzol se agita con 40 cm³ de agua, se
30. seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza bajo presión



- reducida. El residuo se destila en alto vacío y se recoge la fracción principal que se obtiene bajo 0,005 mm. Hg. a 171-173°. La N-(m-isopropoxi-fenilo)-N-(2-N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-17-anilina de análisis puro
5. tiene el punto de fusión 172° a 0,005 mm. Hg.
- EJEMPLO 7 -: N-(m-bencilmercapto-fenilo)-N-(2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-17-anilina.
- Se condensa m-bencilmercapto-anilina del punto de ebullición 163° a 0,06 mm.Hg. con la sal
10. potásica del ácido o-clorobenzóico y el ácido N-(m-bencilmercaptofenilo)-antranílico (punto de fusión 137-139°) obtenido se descarboxiliza calentando a 250°. A continuación se destila en alto vacío la N-(m-bencilmercapto-fenilo)-anilina obtenida. Punto de ebullición 214° a
15. 0,02 mm.Hg. punto de fusión 61-63°.
- 25,0 g. de N-(m-bencilmercapto-fenilo)-anilina se disuelven en 120 cm³ de xilol absoluto, se mezcla con 4,02 g. de amida de sodio finamente pulverizada y durante dos horas se calienta al reflujo para hervir
20. a una temperatura del baño de 180°. A continuación, sin interrumpir el calentamiento, se gotean en el espacio de tiempo de 1 ½ horas 15,6 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-2')-1-cloro-etano disueltos en 16 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir la agitación se calienta la mezcla
25. durante otras tres horas para hervir. A continuación se enfría y la amida de sodio en exceso se descompone, agregando 10 g. de cloruro amónico. La solución xilólica lavada tres veces, cada una con 50 cm³ de agua se extrae una vez con 175 cm³ y después dos veces, cada
30. una con 30 cm³ de ácido tartárico acuoso al 15%. Los

233457



5. extractos de ácido tártrico reunidos se agitan con 100 cm³ de éter y con 60 cm³ de sosa cáustica concentrada se pone fenolftaleino alcalino. La solución de la base aceitosa obtenida disuelta en 200 cm³ de benzol se agita con 60 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío recogiendo la fracción principal que se obtiene bajo 0,005 mm.Hg. a 214-216°. La N- \int m-bencilomercapto-fenilo \int -N- \int 2-(N'-metilopiperidilo-2')-etilo- \int 17-anilina de análisis puro tiene el punto de ebullición 215° a 0,005 mm.Hg.
- 10.

EjemPlo 8 - N- \int m-metilomercapto-fenilo \int -N- \int 2-(N'-metilopiperidilo-2')-etilo- \int 17-anilina.

15. Se condensa m-metilomercapto-anilina (punto de fusión 163-165°/16 mm.Hg.) con la sal potásica del ácido o-cloro-benzóico y el ácido N-(m-metilomercapto-fenilo)-antrenílico (punto de fusión 139-141°) obtenido se descarboxiliza mediante calentamiento y ulterior destilación a N-(m-metilomercapto-fenilo)-anilina (punto de fusión 59-61°).
- 20.

25. 15 g. de N-(metilomercapto-fenilo)-anilina se disuelven en 75 cm³ de xilol absoluto, se mezcla con 3,26 g. de amida de sodio finamente pulverizado y se calienta al reflujo durante 2 horas para servir a una temperatura del baño de 180°. A continuación, y sin interrumpir el calentamiento se gotean en el espacio de tiempo de 1 $\frac{1}{2}$ horas 12,7 g. de 2-(N-metilopiperidilo-2')-1-cloroetano (punto de ebullición 84°/10 mm.) disueltos en 12 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir el agitado se calienta la mezcla durante otras 3 horas para
- 30.

2334578



hervir. A continuación se enfría y el exceso de amida de sodio se descompone agregando 5 g. de cloruro amónico.

La solución xilólica lavada tres veces, cada una con 25 cm³ de agua se extrae una vez con 30 cm³ y después tres veces, cada una con 10 cm³ de ácido acético 3-n.

5. Los extractos de ácido acético reunidos se agitan con 50 cm³ de éter y con 16 cm³ de sosa cáustica concentrada se pone fenolftaleino-alcalino. La solución de la base aceitosa precipitada en 100 cm³ de benzol se agita

10. con 30 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío, recogién dose la fracción principal que se obtiene bajo 0,01 mm. Hg. a 215-218°. La N- γ -metilomercapto-fenilo- γ -N- γ -2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1- γ -

15. anilina de análisis puro tiene el punto de ebullición 216° a 0,01 mm. Hg.

EJEMPLO 9 - N- γ -etoxi-fenilo- γ -N- γ -2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-1- γ -anilina.

20. 30 g. de N-(m-etoxi-fenilo)-anilina (punto de fusión 60-62°) se disuelven en 150 cm³ de xilol absoluto, se mezcla con 6,6 g. de amida de sodio finamente pulverizado y se calienta al reflujo para hervir durante 2 horas a una temperatura del baño de 130°. A continuación y sin interrumpir el calentamiento, se gotean en

25. el plazo de 1 $\frac{1}{2}$ horas 25,5 g. de 2-(N-metilo-piperidilo-2')-1-cloro-etano disueltos en 25 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir el agitado se calienta la mezcla durante otras 3 horas hasta hervir. Se enfría a continuación y el exceso de amida de sodio se descompone agregando 10 g.

30. de cloruro amónico. La solución xilólica lavada tres

23345

- 6



veces, cada una con 50 cm³ de agua se extrae una vez con 60 cm³ y después 3 veces, cada una con 20 cm³ de ácido acético 3-n. Los extractos ácido acéticos reunidos se extraen con 100 cm³ de éter y con 30 cm³ de sosa

5. cáustica concentrada se pone fenolftaleino-alcalino. La solución de la base aceitosa precipitada en 200 cm³ de benzol se agita con 60 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza bajo presión reducida.

El residuo se destila en alto vacío recogándose la fracción principal que se obtiene bajo 0,005 mm. Hg. a 169-172°. La N-m-etoxi-fenilo-N-2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-17-anilina de análisis puro tiene el punto de ebullición 170° a 0,005 mm.Hg.

EJEMPLO 10 -: N-m-n-butoxi-fenilo-N-

15. 2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-17-anilina.

Se butiliza m-nitro-fenol con bromuro n-butílico en presencia de hidróxido potásico y con cloruro estanólico y ácido clorhídrico se reduce el grupo nitro a grupo amino. El m-amino-fenol-n-butilo-éter del punto de ebullición 153°/11 mm.Hg. obtenido se condensa con la sal potásica del ácido e-cloro-benzóico y el ácido N-(m-n-butoxi-fenilo)-antranílico obtenido se descarboxiliza por calentamiento a 250° a N-(m-n-butoxi-fenilo)-anilina (punto de fusión 42-46°).

25. 35 g. de N-(m-n-butoxi-fenilo)-anilina se disuelven en 230 cm³ de xilol absoluto, se mezcla con 6,8 g. de amida de sodio finamente pulverizado y se calienta al reflujo para hervir durante 2 horas a una temperatura del baño de 180°. A continuación, sin interrumpir el calentamiento, se gotean en el espacio

30.



- de tiempo de 1 $\frac{1}{2}$ horas 26.4 g. de (2-(N-metilo-piperidilo-2)-1-cloro-etano disueltos en 30 cm³ de xilol absoluto y sin interrumpir la agitación se calienta la mezcla durante otras tres horas hasta hervir. A continuación se enfria y el exceso de amida de sodio se descompone agregando 10 g. de cloruro amónico. La solución xilólica lavada tres veces, cada una con 100 cm³ de agua se extrae una vez con 75 cm³ y después tres veces, cada una con 25 cm³ de ácido acético 3-n. Los extractos
5. ácido acético reunidos se agitan con 80 cm³ de éter y con 30 cm³ de sosa cáustica concentrada se ponen fenolftaleino-alcalino. La solución de la base aceitosa precipitada en 175 cm³ de benzol se agita con 100 cm³ de agua, se seca sobre potasio, se filtra y se vaporiza
10. bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío recogándose la fracción principal que se obtiene bajo 0,005 mm. Hg. a 186-188°. La N-m-n-butoxi-fenilo-7-N-2-(N'-metilo-piperidilo-2')-etilo-17-anilina de análisis puro tiene el punto de ebullición 187° a
15. 0,005 mm.Hg.
- 20.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
25. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente de Adición presentada en Suiza con fecha 13 de febrero de 1956, n° 29.837, acogándose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios
- 30.

233 45 7⁶

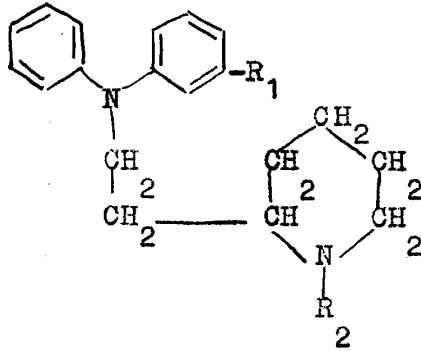


Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados difenilamínicos sustituidos en la posición m de un resto fenílico"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados difenilamínicos sustituidos en la posición m de un resto fenílico, de la fórmula general I

10.



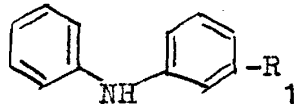
R₁ = grupo alquilomercapto,
1 alcoxi, aralquilomercapto
ariloxi, aralquiloxi

R₂ = H, grupo alquilo

I

15.

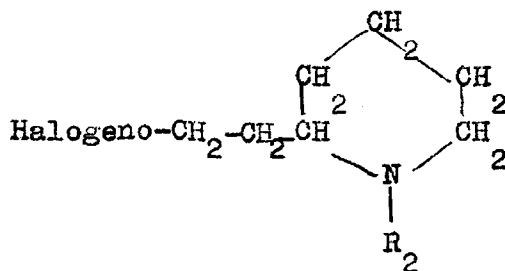
caracterizándose porque una amina secundaria de la fórmula general II



II

donde R₁ tiene el significado arriba indicado, se condensa con un derivado piperidínico de la fórmula general III

20.



III

25.

233457



donde R² tiene el significado arriba indicado y halógeno está por cloro o bromo.

5. 2º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados difenilamínicos sustituidos en la posición m de un resto fenílico; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 de febrero de 1957

S A N D O Z A.G.

J. GOMEZ ACEBO MODEI
P.P