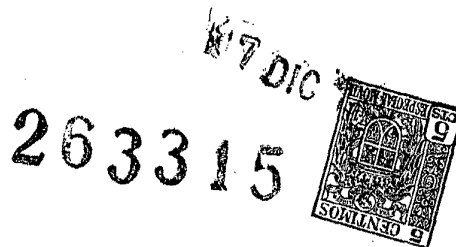


PATENTE DE INVENCION

Ref. CIBA CASE 4434



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas aminas secundarias".

=====

Solicitante: C I B A, Sociéte Anonyme, entidad suiza, domiciliada en BASILEA, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de aminas secundarias de la fórmula



263315

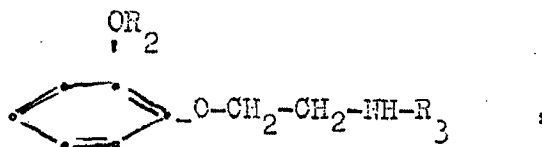


donde R significa un resto hidrocarburo bajo, que en la cadena de carbono puede estar también interrumpida por oxígeno, y R₁ un resto hidrocarburo bajo, y sus sales.

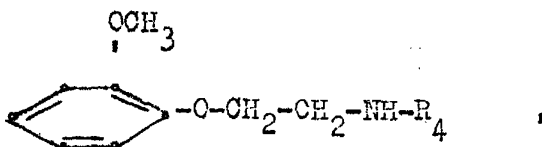
- El resto hidrocarburo bajo R, en caso dado
5. interrumpido por oxígeno, es ante todo, de naturaleza alifática, por ejemplo un resto oxaalquílico bajo, tal como el resto 4-oxa-pentílico-(1), o preferentemente un resto alquílico bajo, recto o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, isopropilo, butilo, butilo sec.,
10. amilo, isoamilo o hexilo, ante todo, sin embargo, n-propilo. Como restos hidrocarburos bajos R₁ sean mencionados los acabados de indicar, ante todos los restos alquílicos, tal como metilo.

- Los nuevos compuestos y sus sales poseen un
15. destacado efecto simpaticolítico con una componente de eficacia bradicárdica y sedante. Se han de emplear, por lo tanto, como medicamentos.

Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula



20. donde R₂ y R₃ representan restos alquílicos bajos con por lo menos un total de 3 átomos de carbono, y sus sales, especialmente aquellas de la fórmula



donde R₄ está por un resto etílico, propílico o

17 DIC

263315

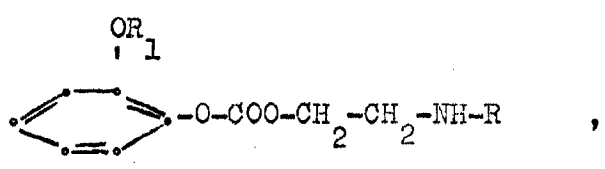


butílico, y sus sales.

El componente de efecto sedante está especialmente destacado en la N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-n-Propilamina y sus sales, que, por lo tanto, también representa un objeto de la presente invención.

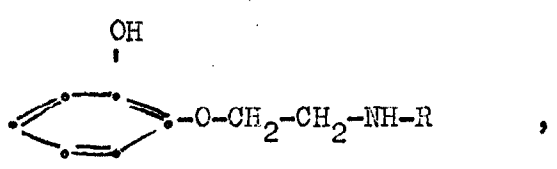
5.

Las nuevas aminas se obtienen si el éster de la fórmula



donde R y R₁ tienen el significado de arriba, o sus sales, se calientan bajo disociación de dióxido carbónico o los compuestos de la fórmula

10.



donde R tiene el significado de arriba, se alquiliza en el grupo fenólico por el resto R₁. La alquilización se efectúa convenientemente empleando el éster reaccionable de alcoholes de la fórmula R₁OH, por ejemplo, aquellos

15.

de ácidos halogenohidrogénico, tal como ácido clorhídrico, bromo- o yodohidrogénico, o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos fuertes, tal como un ácido sulfónico, por ejemplo, un ácido alcano- o arilosulfónico,

20.

trabajándose convenientemente en presencia de medios de condensación alcalinos, tal como por ejemplo, alcoholatos, hidroxideno o carbonatos de alcalí.

263315



- Según el modo de trabajo se obtienen los nuevos compuestos en forma de bases o de sus sales. De las sales se pueden obtener, en forma en sí conocida, las bases amínicas libres. De estas últimas, a su vez,
5. se puede, por reacción con ácidos, adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica, obtener las sales, tal como por ejemplo de los ácidos halogeno-hidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido rodanohidrogénico, ácido acético,
10. ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido tártrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxietanosulfónico, ácido benzol- o toluenosulfónico o de ácidos terapéuticamente eficaces.
15. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos. También se pueden emplear en forma de sus sales.
- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las que se
20. parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o en los cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.
25. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, o a sus sales, en mezcla con material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación
30. enteral o parental. Para la formación de los mismos

263315



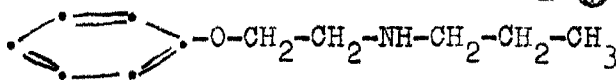
5. entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos , tal como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles, polialquilénicos, vaselina colestestina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán
10. esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o de tope. Asimismo, pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los preparados se obtienen según métodos usuales.

La invención se describe con más detalle en el siguiente ejemplo. Las temperaturas estan indicadas a grados Celsio.

EJEMPLO

20. 19,5 g (0,1 mol.) de N- β -(o-hidroxifenoxi)-etilo-N-n-propilamina se calientan en 100 cm³ de sosa cáustica 1-n agitando a 60-70° y gota a gota se mezcla con 12,6 g (0,1 mol.) de sulfato dimetílico. Después se calienta la mezcla de reacción durante otras 4 horas.
25. Después de enfriar se agregan 100 cm³ de sosa cáustica 2-n y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan neutro en agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo da al destilar la N- β -(o-metoxifenoxi)-etilo-N-n-propilamina de
30. la fórmula:

263315



como aceite incoloro del P.E._{0,1}: 93-95°. El hidrocioruro cristaliza de etanoléster acético en agujas incoloras del P.F. 141-142°.

5. La N- β -(o-hidroxifenoxi)-etilo-N-n-propilamina de la fórmula, empleada como material de partida, se obtiene como sigue:

10. En una solución de 55 g (0,5 mol.) de pirocatequina en 133 g de sosa cáustica al 15% en peso se vierte, bajo calor, 43 g (0,54 mol.) de clorohidrina etilénica y a continuación se calienta la mezcla de reacción agitando fuertemente a 90-100°. Después de de 15 horas se deja enfriar, se pone ligeramente ácido con ácido clorhídrico diluido y se extrae con benzol, De los extractos benzólicos se obtiene, después de
15. evaporar el disolvente, el 2-(o-hidroxifenoxi)-etanol por destilación fraccionada como aceite incoloro del P.E._{0,1}: 128-135° que pronto solidifica cristalinamente. Después de disolver y precipitar dos veces de etanol muestra la substancia un punto de fusión de 100°.

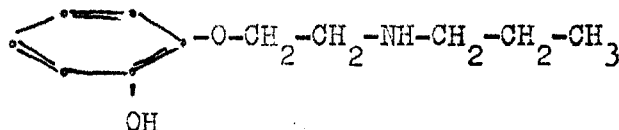
20. Se disuelven 60,0 g (0,39 mol) de 2-(o-Hidro-xifenoxi)-etanol en 31 g (0,39 mol) de piridina anhidra y enfriando con agua se gotean 49 g (0,41 mol.) de cloruro tionílico. A continuación se calienta la mezcla durante 1 hora a 100°. Después de enfriar se mezcla
25. con 100 cm³ de agua y entonces se hierve aún durante 2 horas bajo reflujo. Agregando 200 cm³ de agua y extrayendo con cloroformo se obtiene un aceite oscuro del cual, por destilación fraccionada, se puede obtener



263315

el cloruro 2-(o-hidroxifenoxi)-etílico como líquido incoloro móvil del P.E. 0,08: 75 - 84°.

- 36 g (0,21 mol) de cloruro 2-(o-hidroxifenoxi)-etílico y 75 g (1,26 mol.) de amina n-propílica se
5. hierven durante 15 minutos al reflujo. La amina propílica en exceso se destila, el residuo se disuelve en 200 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y agitando con éter se libera de los productos neutros. La solución acuosa ácida se trata a continuación con carbón activo, se
10. pone ligeramente alcalina con amoniaco acuoso conc. y se extrae con cloroformo. La destilación del residuo que se obtiene después de retirar el disolventer de la N- β -(o-hidroxifenoxi)-etilo-N-n-propiloamina de la fórmula



15. como aceite amarillo claro del P.E. 0,1: 133-138°.
- El hidrocioruro de la base cristaliza de metanol-etanol el agujitas finas incoloras del P.F. 235-236°.
- En forma análoga se obtiene, partiendo del
20. cloruro 2-(o-hidroxifenoxi)-etílico, por reacción con las correspondientes aminas y alquilización del grupo fenólico libre, la N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-metilamina (hidrocioruro de etanol-éster acético, P.F. 134-135°);
- La N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-isobutilo-amina
25. (hidrocioruro de etanol-éster acético, P.F. 147-149°);
- La N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-n-butiloamina (hidrocioruro de éster acético, P.F. 148-150°);

23315



- La N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-etiloamina
(hidrocloruro de etanol-éster acético, P.F. 105-107^o);
- La N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-butilo terc.-
amina, P.E._{0,04}: 85-90^o (hidrocloruro de éster acético-
éster P.F. 131-133^o).
5. La N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-isopropiloamina,
P.E.₁₁: 145-146^o (hidrocloruro de éster acético-éster,
P.F. 93-95^o).
- La N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-(-metoxi-
-propilo)-amina, P.E._{0,05}: 115-120^o (hidrocloruro de
éster acético P.F. 81-83^o);
10. La N-(o-metoxifenoxi-etilo)-N-n-propiloamina,
P.E._{0,08}: 92-96^o (hidrocloruro de etanol-éster, P.F.
111-112^o).
15. La N-(o-etoxifenoxi-etilo)-N-n-butilamina
P.E._{0,06}: 98-102^o (hidrocloruro de éster acético P.F.
122-123^o);
- La N-(o-amiloxifenoxi-etilo)-N-metilamina
P.E._{0,06}: 105-107^o (hidrocloruro de éster acético
P.F. 92-93^o).
- 20.4 La N-(o-amiloxifenoxi-etilo)-N-etilamina,
P.E._{0,07}: 108-112^o (hidrocloruro de éster acético-éster,
P.F. 101-102^o);
- La N-(o-amiloxifenoxi-etilo)-N-n-propilamina
P.E._{0,08}: 112-114^o (hidrocloruro de éster acético,
P.F. 131-132^o).
25. La N-(o-aliloxifenoxi-etilo)-N-n-propilamina
P.E._{0,1}: 98-102^o (hidrocloruro de éster acético-éster,
P.F. 45^o).
30. La N-(o-aliloxifenoxi-etilo)-N-n-butiloamina



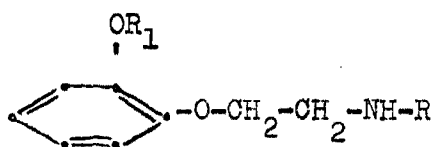
P.E._{0,1}: 106-108^a.

23315

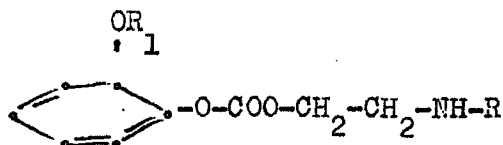
N O T A

- Transcrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que el procedimiento anteriormente indicado es susceptible de modificaciones de detalle en cuanto no alteren sus principios fundamentales. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 18 de diciembre de 1959, núm. 81.995, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales, en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención en España por veinte años de "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS SECUNDARIAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1^a.- Procedimiento para la obtención de nuevas aminas secundarias, de la fórmula



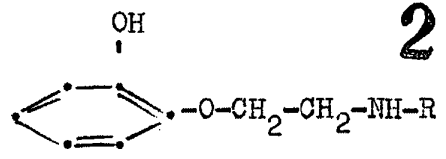
- donde R significa un resto hidrocarburo bajo, que también puede estar interrumpido en la cadena de carbono por oxígeno, y R₁ un resto hidrocarburo bajo, o sus sales, caracterizado, porque los ésteres de la fórmula



- donde R y R₁ tienen el significado de arriba, o sales de los mismos, bajo disociación de dióxido de carbono se calientan o los compuestos de la fórmula

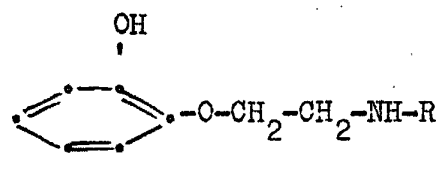


263315



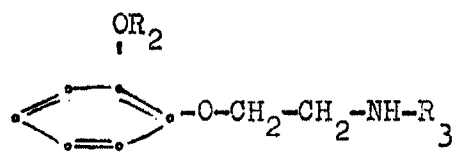
donde R tiene el significado de arriba, en el grupo fenólico se alquila por el resto R_1 y, si se desea, las bases obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de la fórmula



donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, se reaccionan con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula $R_1\text{OH}$, convenientemente en presencia de medios de condensación alcalinos.

10. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado, porque se obtienen compuestos de la fórmula

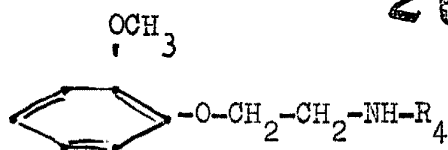


15. donde R_2 y R_3 representan restos alquílicos con por lo menos un total de 3 átomos de carbono, o sus sales.

4ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



263315



donde R_4 está por un resto etílico, propílico o butílico, o sus sales.

5ª.-Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o porque un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

6ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS SECUNDARIAS, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara

MADRID,

17 DIC 1960

C I B A SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
S.P.