

P.- 21.850,--

03/CI-D.3761

271763



15

15 DIC. 1961

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 4 de Noviembre de 1.961, con el Número 271.763

en

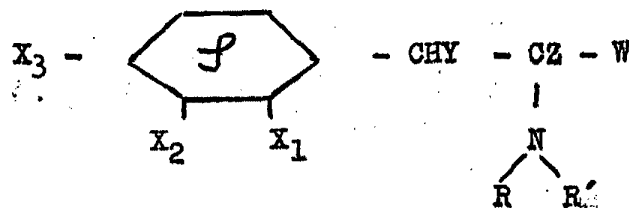
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SCIENCE - UNION & COMPAGNIE-SOCIETE FRANCAISE DE  
RECHERCHES MEDICALES, entidad francesa, establecida en 14,  
rue du Val d'Or, Suresnes (Sena), Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS FLUORADOS DE AMINA"

La invención se refiere a nuevas aminas fluoradas  
así como a sus procedimientos de preparación. La fórmula ge-  
neral de estos cuerpos es:

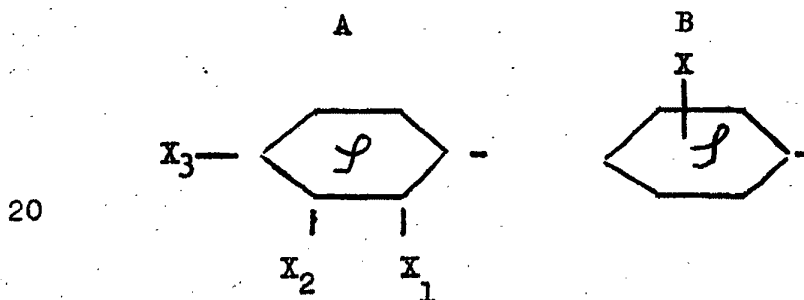


271763 15



en la cual cada una de las X representa un sustituyente perteneciente al grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de fluor y el agrupamiento trifluorometilo  $-CF_3$ , siendo Y y Z sustituyentes pertenecientes al grupo constituido por un átomo de hidrógeno y el agrupamiento metilo  $-CH_3$ , siendo W un sustituyente que pertenece al grupo constituido por el agrupamiento metilo  $-CH_3$  y el agrupamiento trifluorometilo  $-CF_3$ , perteneciendo R y R' solidariamente al grupo constituido por dos radicales hidrocarbonados monovalentes  $C_nH_{2n+1}$  ( $n =$  de 0 a 5) y los restos heterocíclicos piperidino y pirrolidino.

Estos cuerpos son obtenidos a partir de los derivados del benceno de fórmula A, que estarán representados, en los esquemas siguientes, por la fórmula simplificada B:



en las cuales los substituyentes X se encuentran ya en las posiciones que tendrán en la lamina que se propone preparar.

Las aminas primarias para las cuales  $R = R' = H$ ,  $Y = Z = H$  y  $W = CH_3$ , son preparadas por una de las cuatro maneras siguientes:

Según un primer modo, se parte del cianuro de bencilo convenientemente substituido, que se transforma

271763

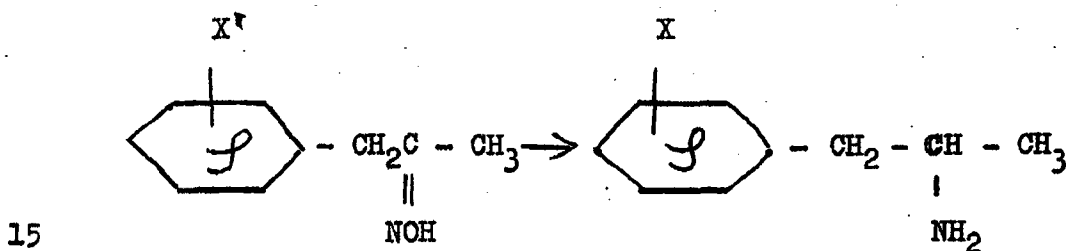
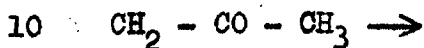
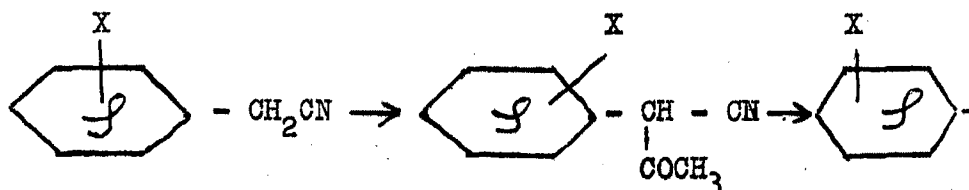
15 DI



en fenil-1 ciano-1 acetona substituida, en la bencil-  
metilcetona correspondiente y después en oxima que se  
reduce.

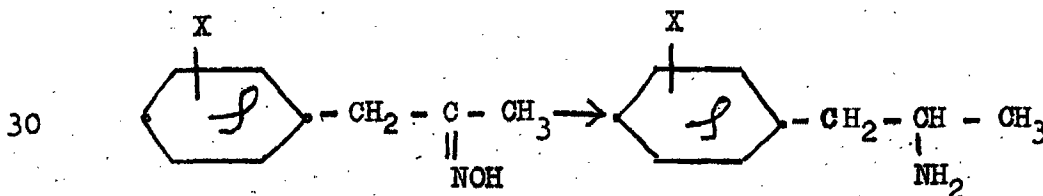
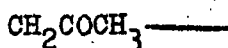
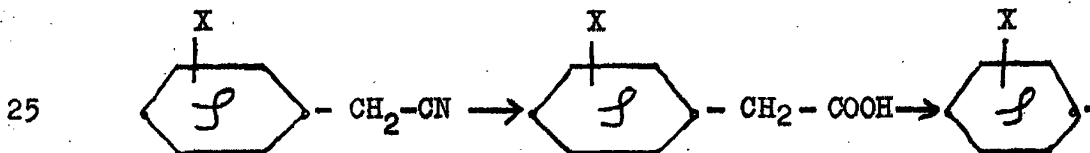
ESQUEMA 1

5



Según un segundo modo, se hidroliza el cianuro de bencilo convenientemente substituido, para obtener el ácido fenilacético correspondiente, que se -  
20 transforma en bencil metilcetona substituida y después en oxima que se reduce.

ESQUEMA 2

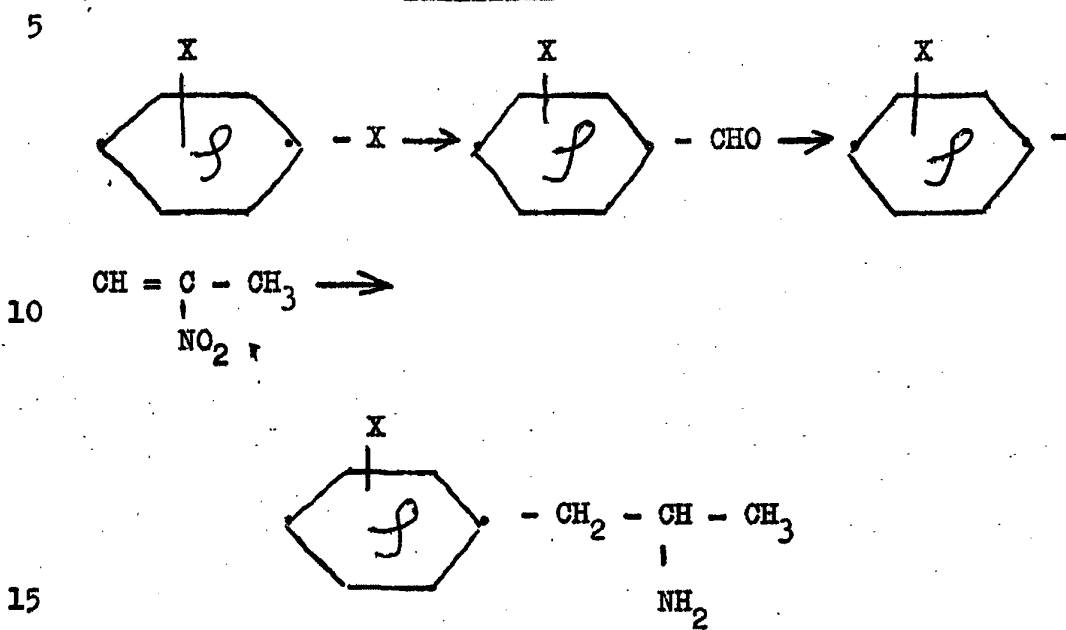




271763 15 DI

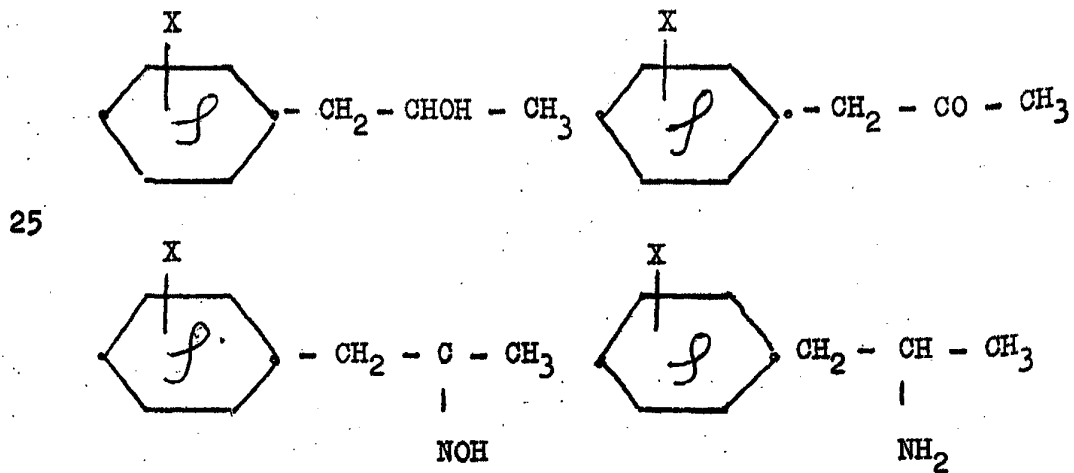
Según un tercer modo, se transforma el benzaldehído sustituido en el fenil -1 nitro-2 propeno-1 correspondiente y se reduce éste a amina.

ESQUEMA 3



Según un cuarto modo, se oxida un fenil-1 propanol-2 convenientemente sustituido, a cetona, la cual, transformada en oxima, es reducida a amina.

ESQUEMA 4





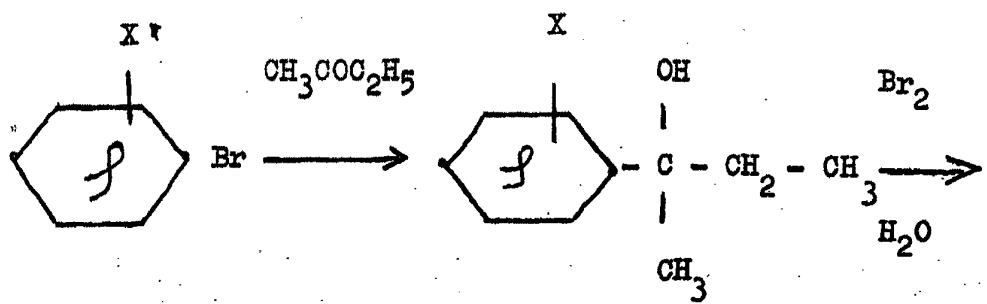
071753

Las aminas primarias para las cuales  $R = R' = Z = H$  y  $Y = W = CH_3$ , son preparadas a partir de los bromo-bencenos convenientemente substituidos, que se transforman en fenil-2 butanol-2, y después en el fenil-2 bromo-3 butano correspondiente.

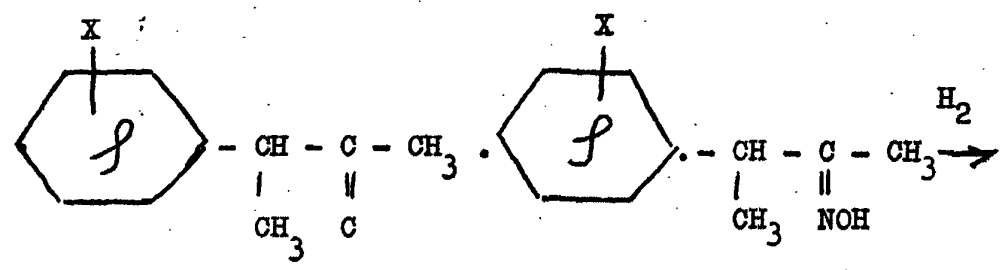
Este último después de hidrólisis, proporciona la fenil-2 butanona-3 substituida, que se transforma en oxima y después en la amina correspondiente.

ESQUEMA 5

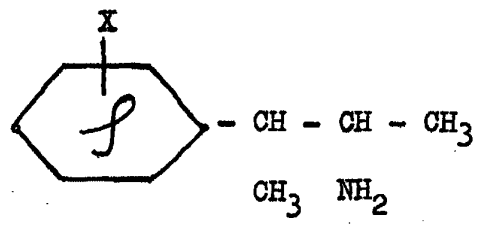
10



15



20



25

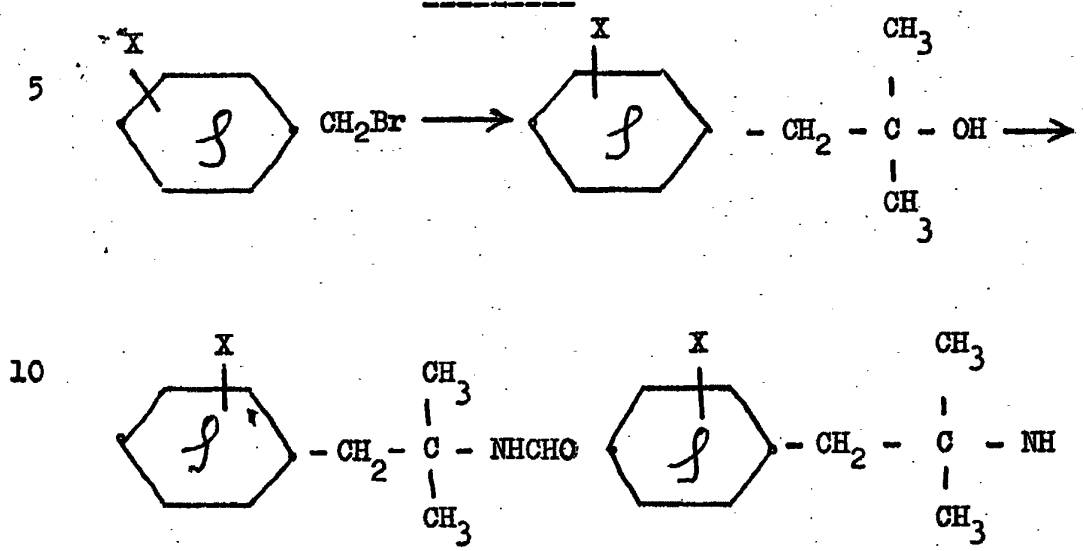
Las aminas primarias para las cuales  $R = R' = Y = H$  y  $Z = W = CH_3$ , son preparadas a partir del bromuro de bencilo convenientemente substituido, que se transforma en el fenil-1 metil-2 propanol-2 correspondiente, después en el fenil-1 metil-2 formilamino-2 propano subs-



2 763

tituido, el cual, después de hidrólisis, proporciona el fenil-1 metil-2 amino-2 propano sustituido.

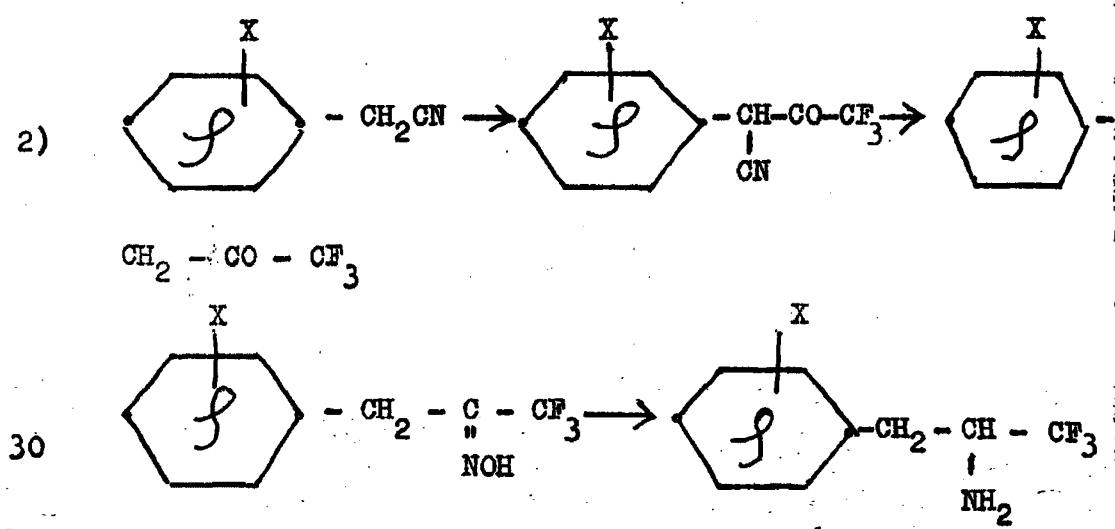
ESQUEMA 6



15 Las aminas primarias para las cuales  $R = R' = Y = Z = H$  y  $W = \text{CF}_3$ , se obtienen a partir del cianuro de bencilo convenientemente sustituido que se hace reaccionar con trifluoro-acetato de etilo. El derivado obtenido, después de hidrólisis y transformación en oxima,

20 se reduce al fenil-1 amino-2 trifluoro-3,3,3 propano correspondiente.

ESQUEMA 7





271763

Las aminas secundarias donde  $R = H$ ,  $R' =$  alcohol, y las aminas terciarias donde  $R = R' =$  alcohol, se obtienen según la invención por alcoholación reductora, bien sea a partir de la alcohol aril cetona, o a  
5 partir de la amina primaria correspondiente.

Los compuestos aminados obtenidos según la invención, son bases fuertes susceptibles de proporcionar compuestos de adición con los ácidos orgánicos o inorgánicos.

10 Como ácidos capaces de formar tales compuestos de adición, se consideran, por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúrico, fosfórico, azoico, perclórico, ácidos sulfónicos o carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, como los áci-  
15 dos fórmico, acético, propiónico, oxálico succínico, glicólico, láctico, maleico, tartárico, bencenosulfónico, los ácidos fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, los ácidos toluén-sulfónicos, naftalén-sulfónicos, el ácido sulfanílico,  
20 co, tánico o algínico, etc...

Estas aminas pueden igualmente proporcionar sales de amonio cuaternario con agentes cuaternizantes, tales como halogenuros de alcohol, por ejemplo, el bromuro de metilo, yoduro de etilo, cloruro de n-butilo,  
25 sulfatos de dialcohol, por ejemplo, sulfato de dimetilo, y halogenuros de aralcohol como el bromuro de benzilo, etc...

Todos los compuestos obtenidos según la invención poseen un carbono asimétrico y pueden ser desdoblados en dos isómeros ópticamente activos por los ácidos canfosul-  
30 fónico, tartárico, maleico, benzoyltartárico, etc...



271 7535 D

La solicitante cita, a título de ejemplos no limitativos, la preparación de algunos de estos derivados.

5 Los cinco primeros ejemplos se refieren a la preparación de aminas primarias, y los cinco últimos a la de aminas secundarias o terciarias.

10 Los puntos de fusión (en el bloque de Kofler) y los puntos de ebullición (con mención de la presión en mm. de mercurio, bajo la cual han sido tomados) están dados en grados centígrados.

#### E J E M P L O 1

15 Bajo una presión de 90 Kg., se hidrogenan 38,5 partes de (trifluorometil-3'-fenil)-1 oximino-2- propano, disueltos en 550 partes de alcohol etílico saturado de amoniaco, en presencia de 20 partes de níquel de Raney. Al final de la reacción, se añaden 1000 partes de agua destilada y se acidifica con 300 partes de ácido clorhídrico concentrado. Se concentra a vacío y se extrae con 20 450 partes de éter. Se alcaliniza la capa ácida por adición de sosa. Se extrae con 500 partes de éter, el cual se evapora a vacío. Así se obtienen 29 gramos de (trifluorometil-3'- fenil)-1-amino-2-propano (P.E. a 17 mm., 96°C).

25 El clorhidrato de (trifluorometil-3'-fenil)-1-amino-2-propano, cristalizado en acetato, funde a 163°C.

30 El (trifluorometil-3'-fenil)-1-oximino-2 propano se prepara calentando a reflujo durante una hora 40 - partes de (trifluorometil-3'-bencil)-metilcetona con 14 partes de clorhidrato de hidroxilamina y 50 partes de piridina anhidra. Después de enfriamiento, se acidifica con



271763

15 D

600 partes de ácido clorhídrico al 30%. La capa orgánica, extraída con 400 partes de éter, se seca sobre  $SO_4Na_2$ . Evaporando el éter a vacío, cristaliza el (trifluorometil-3'-fenil)-1-oximino-2 propano.

5 Después de recristalización en una mezcla benceno-ciclohexano, el P.F. es de 82°C (rendimiento 39 partes).

10 La (trifluorometil-3'-bencil) -metilcetona se prepara según la técnica descrita en Organic Syntheses, Coll. Vol. II P. 391 (el producto rectificado hierve a 88-90°C bajo 5,5 mm.).

15 La (trifluorometil-3'-fenil)-1-ciano 1 acetona se obtiene a partir del ciano-1-trifluorometil-3-benceno, siguiendo el modo operatorio descrito en Organic Syntheses Coll. Vol. II. P. 487. P.F. : 80-82°C.

En cuanto al ciano-1- trifluorometil-3-benceno, es un producto comercial.

20 Por el mismo método, la solicitante ha preparado el (fluoro-2'fenil)-1 amino-2 propano (P. eb. a 12,5 mm. = 84-85°C), el clorhidrato, P.F. : 140-141°C; el (trifluorometil-3'fluoro-4'fenil)-1 amino-2 propano (P.E. a 13 mm. 87-88°C), clorhidrato, P.F. : 177-179°C, el (difluoro-2'-4fenil)-1 amino-2 propano (P.E. a 12 mm., -  
25 83-84°C), clorhidrato, P.F.: 170-171°C, el (fluoro-3'fenil)-1-oximino-2 propano (P.E. a 4 mm., 115°C), clorhidrato, P.F. 150-152°C y el (fluoro-4'fenil)-2 amino-3 butano (P.E. a 14 mm., 101°C)  $n_D^{25} = 1,4970$ , clorhidrato, P.F. : 265°C (se sublima a partir de 230).

30 E J E M P L O 2

Se reducen 15 partes de (fluoro-4'-fenil)-1-



271763<sup>15</sup>

nitro-2-propeno-1, en presencia de 300 partes de alcohol etílico y de 5 partes de níquel de Raney, bajo una presión de hidrógeno de 90 kg. a 60-70°C, durante 10 horas, para dar (fluoro-4 'fenil)-1-amino propano.

5 Después de haber filtrado el catalizador, se evapora el disolvente a vacío y se destila el residuo. (P.E. a 19,5 mm., 96°C). Rendimiento: 12 partes.

10 El clorhidrato del (fluoro-4 'fenil)-1 amino-propano, preparado según la técnica habitual, funde, después de recristalización, a 152-154°C.

El (fluoro-4 'fenil)-1 nitro-2 propeno-1 se obtiene según Hass, Susie y Heider, Journal of Organic Chemistry, 15,8 (1950) a partir de p-fluoro benzaldehído y de nitro-etano. (P.F.: 62-64°C).

15 El p-fluoro benzaldehído es un producto comercial.

### E J E M P L O 3

20 Se hidrogenan bajo una presión de 50 kilos, 7,8 partes de (trifluorometil-2 'fenil)-1 oximino-2 propano, disueltas en 150 partes de alcohol amoniacal y 5 partes de níquel de Roney.

La obtención de la amina se efectúa en las condiciones descritas en el Ejemplo 1. Rendimiento: 5,2 partes (P.E. a 4 mm. 90-92°C)  $n_D^{25} = 1,4660$ .

El clorhidrato del (trifluorometil-2 'fenil)-1 amino-2 propano, recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y de alcohol etílico funde a 211-213°C.

30 El (trifluorometil-2 'fenil)-1 oximino-2 propano (P.F. : 121-122°C) se obtiene por los métodos des-



15

27763

critos en los Ejemplos precedentes, a partir de la (trifluorometil-2'fenil)-1 propanona-2.

Esta última se prepara según la técnica de oxidación continua de Cram, Journal of American Chemical Society 74, 5833 (1952) (P.E. a 15 mm, 105-107°C),  $n_D^{25} = 1,4596$ .

En cuanto al (trifluorometil-2'fenil)-1 propanol-2, se obtiene a partir del o-trifluorometil-fenil-litio, preparado este a su vez haciendo reaccionar 14 partes de litio metálico en 250 partes de éter enfriado a -10°C, con 137 partes de bromuro de butilo e introduciendo 146 partes de trifluorometil-benceno, siguiendo la técnica de Benkeser, Journal of American Chemical Society, 73, 1353 (1951).

Al o-trifluorometil-litio así preparado, se añaden siguiendo el procedimiento de Stanley-Cristal-Douglass, Journal of American Chemical Society 73, 816 (1951), 58 partes de óxido de propileno y se mantiene la mezcla a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se hidroliza con 400 partes de agua. La capa acuosa se extrae con 200 partes de éter, se secan y se destilan las soluciones etéreas, proporcionando por destilación 70 partes, que hierven a 106-107°C bajo 16 mm. (P.F. : 48-50°C).

E J E M P L O 4

En la preparación del (fluoro-2'fenil)-1 metil-2 amino-2 propano a partir del bromonetil-1 fluoro-2 benceno, se utiliza la técnica siguiente:

Se calienta a reflujo, durante 5 horas, 16 par-



15

27133

tes de (fluoro-2'fenil)-1 formilamino-2 propano, disueltas en 100 partes de alcohol etílico de 85%. Después de concentrar casi hasta sequedad, se recoge el residuo con 200 partes de agua, se lava con 100 partes de éter, y después se alcaliniza la capa acuosa con 10 partes de sosa en lentejas. La base se extrae por dos veces, con 100 partes de éter cada una, y las soluciones etéreas son lavadas con 50 partes de agua, secadas con carbonato de potasio y destiladas, proporcionando 11,5 partes (P.E. a 12,5 mm. 87°C;  $n_D^{25} = 1,4960$ ).

El clorhidrato, recristalizado en una mezcla de alcohol isopropílico y de éter anhidro, funde a 193-195°C.

34 partes de (fluoro-2'fenil)-1 metil-2 propanol, en presencia de 11,1 partes de cianuro sódico, 50,2 partes de ácido acético y 50 partes de ácido sulfúrico concentrado, proporcionan 31 partes de (fluoro-2'fenil)-1 formilamino-2 propano (P.E. a 1 mm., 124-125°C;  $n_D^{25} = 1,5162$ ).

Se obtienen por reacción de Grignard, a partir de 54 partes de bromometil-1 fluoro-2 benceno y de 16,7 partes de acetona, 34 partes de (fluoro-2'fenil)-1 metil-2 propanol (P.E. a 12 mm., 96-98°C;  $n_D^{25} = 1,4983$ ).

Por el mismo método se han preparado:

(fluoro-3'fenil)-1 metil-2 amino-2 propano; P.E. a 15 mm, 94°C;  $n_D^{25} = 1,4936$ , clorhidrato P.F. 210°C (acetona)

(trifluorometil-3'fenil)-1 metil-2 amino-2 propano: P.E. a 9 mm., 86-87°C,  $n_D^{25} = 1,4568$ , clorhidrato P.F. 212°C (Acetato de etilo).



27173

- (fluoro-4'fenil)-1 metil-2 amino-2 propano;  
(P.E. a 9 mm., 82-83°C;  $n_D^{25} = 1,4922$ ), clorhidrato, P.F. 187°C (acetato de etilo).

- (trifluorometil-4'fenil)-1 amino-2 propano;  
5 P.E. a 0,6 mm, 49-50°C, clorhidrato, P.F. 208-210°C.

E J E M P L O 5

Para la preparación del (fluoro-4'fenil)-1 tri-  
fluoro-3,3,3 amino-2 propano, se emplea el método siguien-  
10 te:

Se reducen 8 partes de (fluoro-4'fenil)-1 tri-  
fluoro-3,3,3 oximino-2 propano en las condiciones descri-  
tas en el Ejemplo 1. Se obtienen 5,5 partes de (fluoro-4'  
fenil)-1 trifluoro-3,3,3 amino-2 propano. (P.E. a 14 mm.,  
15 90-91°C;  $n_D^{25} = 1,4491$ ).

El clorhidrato, recristalizado en una mezcla de  
alcohol absoluto y de éter anhidro, funde a 212°C (subli-  
mación).

La oxima se prepara según la técnica habitual  
20 (P.E. 0,7 mm. 75-76°C;  $n_D^{25} = 1,4615$ ).

La (fluoro-4'fenil)-1 trifluoro-3,3,3 propanona-2  
se obtiene haciendo reaccionar el (fluoro-4'fenil)-1 ciano-1  
trifluoro-3,3,3 propanona con ácido sulfúrico del 80% a  
160-170°C. (P.E. a 17 mm. 74-77°C;  $n_D^{25} = 1,4308$ ).

25 En cuanto a la (fluoro-4'fenil)-1 ciano-1 tri-  
fluoro-3,3,3 propanona-2, se obtiene a partir de trifluo-  
ro-acetato de etilo y cianuro de p-fluoro-bencilo. (P.F.  
96°C en una mezcla de cloroformo y éter de petróleo).

E J E M P L O 6

30 Para la preparación del (fluoro-4'fenil)-1 dime-



15

271783

5 tilamina-2 propano, se tratan 11,8 partes de formol del 40% con 13,5 partes de ácido fórmico del 90% y 8 partes de (fluoro-4'fenil)-1 amino-2 propano (preparado por el procedimiento de Suter y Weston, Journal of American Chemical Society, 63, 602 (1941), a 90°C y durante 6 horas, después se acidifica con HCl 4 N. Rendimiento; 9 partes; punto de ebullición 93-94°C a 16 mm; clorhidrato P.F. = 158-160°C.

Según el mismo método se han preparado:

- 10 - el (trifluorometil-3'fenil)-1 dimetilamino-2 propano (P.E. a 12,5 mm., 99-100°C), clorhidrato, P.F. = 169-170°C.
- 15 - el (fluoro-4'fenil)-1 metil-2 dimetilamino-2 propano (P.E. a 10 mm., 104°C), clorhidrato, P.F. = 218°C.

E J E M P L O 7

Para la preparación del (fluoro-4'fenil)-1 etil amino-2 propano, se utiliza el método descrito a continuación.

20 En presencia de 30 partes de níquel de Raney, 6 partes de acetaldehído y 150 partes de alcohol etílico, se hidrogenan, bajo una presión de 5 kg., 8 partes de (fluoro-4'fenil)-1 amino-2 propano.

25 Al final de la reacción, se filtra el catalizador, se añaden 100 partes de ácido clorhídrico 4 N al filtrado y se concentra a vacío. Se extrae con 100 partes de éter y se alcaliniza con sosa en lentejas.

Se extrae la base con éter y se destila.

30 El (fluoro-4'fenil)-1 etilamino-2 propano del 98% tiene un punto de ebullición de 100-102°C a 16 mm.



271763

15

Rendimiento: 6 partes.

Clorhidrato: se disuelven 5 partes de base en 10 partes de etanol absoluto, se añade la cantidad teórica de éter clorhídrico 5 N y después se diluye en 5 partes caliente con 100 partes de éter. Se obtienen 3,5 partes que funden a 154-156°C.

Según el mismo método se han preparado:

- (fluoro-2'fenil)-1 etilamina-2 propano.  
(P.E. a 12,5 mm., 98-102°C) clorhidrato,  
P.F. 149-151°C.

10

- (fluoro-4'fenil)-1 butilamino-2 propano.  
(P.E. a 0,8 mm., 83-88°C), clorhidrato,  
P.F. 193-194°C.

E J E M P L O 8

15

Se añaden, enfriando, 8 partes de (trifluorometil-4'fenil)-1 amino-2 propano y 100 partes de agua, sobre 10,65 partes de anhídrido acético. Se neutraliza con 30 partes de carbonato sódico. La capa orgánica se extrae por dos veces cada una con 50 partes de éter. Las soluciones etéreas se lava con 25 partes de agua y se secan sobre carbonato potásico. Se obtienen por destilación 9 partes de (trifluorometil-4'fenil)-1 acetilamino-2 propano (P.E. a 2,5 mm., 156-158°C), P.F. 88°C. (ciclohexano).

20

25

Se reducen 9 partes de este último disueltas en 100 partes de éter, con 1,7 partes de hidruro de litio y aluminio en 20 partes de éter. La suspensión se pone a reflujo durante 4 horas, se hidroliza con 2 partes de agua, 2 partes de sosa 4 N y después con 6 partes

30

271763 15 DI



de agua. El precipitado se escurre a vacío, se lava con 50 partes de éter, se extrae el filtrado por dos veces cada una con 150 partes de solución de ácido sulfúrico 0,5 N. Las capas ácidas decantadas se neutralizan con 100 partes de sosa 4 N extrayéndose la amina decantada con 200 partes de éter. Se obtienen 6 partes de (trifluorometil-4'fenil)-1 etilamino-2 propano. (P.E. a 18 mm., 109-112°C). El clorhidrato recristalizado en acetona, funde a 202°C.

10 El (trifluorometil-3'fenil)-1 etilamino-2 - propano, preparado en las mismas condiciones, hierve a 108-112°C a 12 mm.; el clorhidrato, recristalizado en una mezcla de alcohol etílico y éter, funde a 166°C.

E J E M P L O 9

15

Para la preparación del (fluoro-4'fenil)-1 metil-2 metilamino-2 propano, se ha utilizado el método siguiente:

20 Se reducen 9,7 partes de (fluoro-4'fenil)-1 metil-2 formilamino-2 propano, en el seno de 110 partes de éter anhidro, con 2,35 partes de hidruro de litio y aluminio. La mezcla se pone a reflujo durante 4 horas, se hidroliza con 2,7 partes de agua y 2,7 partes de sosa 4 N, y después con 5,4 partes de agua. Después de  
25 escurrir a vacío, se extrae el filtrado etéreo con 100 partes de ácido sulfúrico N. La solución ácida se alcaliniza con 3 partes de sosa 4 N y se extrae la base por dos veces, con 50 partes de éter cada vez. La solución etérea se lava con 20 partes de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se destila.  
30



27173

15

Se obtienen 6 partes (P.E. a 10 mm., 96-96,5°C;  $n_D^{25} = 1,4928$ ).

El clorhidrato, recristalizado en una mezcla de ciclohexano y éter, funde a 136°C.

5 Según el mismo método se han obtenido:

- el (trifluorometil-3 fenil)-1 metil-2 metilamino-2 propano. (P.E. a 10 mm., 96-97,5°C),  $n_D^{25} = 1,4595$ , clorhidrato, P.F. = 137°C (acetato de etilo-éter).

10 E J E M P L O 10

Las aminas terciarias cíclicas (pirrolidino y piperidino) se preparan a partir de la amina primaria correspondiente, por acción del dibromo-1,4 butano en lo que se refiere al pirrolidino, y por acción del dibromo-1,5 pentano en lo que se refiere al piperidino.

Se obtienen 3,5 partes de (fluoro-4'fenil)-1 metil-2 piperidino-2 propano (P.E. a 10 mm., 142-145°C,  $n_D^{24,5} = 1,5103$ ), a partir de 8,5 partes de (fluoro-4'fenil)-1 metil-2 amino-2 propano, calentadas a reflujo durante 4 horas, con 11,15 partes de dibromo-1,5 pentano y con 2,3 partes de acetato sódico, siguiendo la técnica descrita por Kiprianov y Frenkel, Ukrain Khim. Zhur. 16, nº 6, 620 (1950).

25 El clorhidrato correspondiente, recristalizado en alcohol isopropílico, funde a 260°C.

Por el mismo método se prepararon:

- el (fluoro-2'fenil)-1 piperidino-2 propano. (P.E. a 12,5 mm., 136-136,5°C), clorhidrato, P.F. 219-221°C (alcohol isopropílico)



27173

- 5 - el (fluoro-4'fenil)-1 metil-2 pirrolidino-2 propano. (P.E. a 10 mm., 137-140°C,  $n_D^{25} = 1,5096$ ), clorhidrato, P.F. 209°C (acetona).
- 5 - el (fluoro-3'fenil)-1 pirrolidino-2 propano (P.E. a 12,5 mm., 128-130°C), clorhidrato, P.F. 166-167°C (alcohol isopropilico y éter).

10 Los cuerpos obtenidos según la invención, son productos interesantes por sus aplicaciones: algunos de ellos son buenos agentes mordientes, utilizables en la industria textil, otros son inhibidores de corrosión, otros, finalmente, presentan un gran interés en la industria farmacéutica por razón de sus poderosas propiedades terapéuticas, anorexígenas y, en ciertos casos, sedantes.

En las dos tablas siguientes se reúnen las características de los productos preparados según la invención.

20 Los catorce primeros cuerpos son las aminas primarias y los catorce últimos, las aminas secundarias y terciarias.

271763



Nº	
1	(fluoro-4'fenil)-1 amino 2 propano
2	(trifluorometil-4'fenil)-1 amino 2 propano
3	(fluoro-3'fenil)-1 amino 2 propano
4	(trifluorometil-3'fenil)-1 amino 2 propano
5	(fluoro-2'fenil)-1 amino 2 propano
6	(trifluorometil-2'fenil)-1 amino 2 propano
7	(fluoro-4'fenil)-1 metil 1 amino 2 propano
8	(fluoro-4'fenil)-1 metil 2 amino 2 propano
9	(fluoro-3'fenil)-1 metil 2 amino 2 propano
10	(trifluorometil-3'fenil)-1 metil 2 amino 2 propano
11	(fluoro-2'fenil)-1 metil 2 amino 2 propano
12	(fluoro-4'fenil)-1 trifluoro 3,3,3 amino 2 propano
13	(difluoro-2'-4'fenil)-1 amino 2 propano
14	(trifluorometil-3'fluoro-4'fenil)-1 amino 2 propano
15	(fluoro-4'fenil)-1 dimetilamino 2 propano
16	(fluoro-4'fenil)-1 etilamino 2 propano
17	(fluoro-4'fenil)-1 butilamino 2 propano
18	(trifluorometil-4'fenil)-1 etilamino 2 propano
19	(fluoro-3'fenil)-1 pirrolidino 2 propano
20	(trifluorometil-3'fenil)-1 dimetilamino 2 propano
21	(trifluorometil-3'fenil)-1 etilamino 2 propano
22	(fluoro-2'fenil)-1 etilamino 2 propano
23	(fluoro-2'fenil)-1 piperidino 2 propano
24	(fluoro-4'fenil)-1 metil 2 metilamino 2 propano
25	(Fluoro 4'fenil)-1 metil 2 dimetilamino 2 propano
26	(fluoro-4'fenil)-1 metil 2 pirrolidino 2 propano
27	(fluoro-4'fenil)-1 metil 2 piperidino 2 propano
28	(trifluorometil-3'fenil)-1 metil 2 metilamino 2 propano

27176315 D



Nº	X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>1</sub>	Y	Z	W	R'	R	Punto de ebullición en °C	en mm	Clorhidrato P F ° C
1	F	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	96	19,5	152-154
2	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	49-50	0,6	208-210
3	H	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	88-89	12,5	150-152
4	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	96	17	163
5	H	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	84-85	12,5	140-141
6	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	90-92	14	211-213
7	F	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	101	14	265-(subl.)
8	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	82-83	9	187
9	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	94	15	210
10	H	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	86-87	9	212
11	H	H	F	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	87	12,5	193-195
12	F	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	90-91	14	212-(subl.)
13	F	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	83-84	12	170-171
14	F	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	87-88	13	177-179

15	F	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	93-94	16	158-160
16	F	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	100-102	16	154-156
17	F	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	83-88	0,8	193-194
18	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	109-112	18	202
19	H	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	pirrolidina		128-130	12,5	166-167
20	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C H <sub>3</sub>	99-100	12,5	169-170
21	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	108-112	12	166
22	H	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98-102	12,5	149-151
23	H	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	piperidina		136-136,5	12,5	219-221
24	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	96-96,5	10	136
25	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	104	10	218
26	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	pirrolidina		137-140	10	209
27	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	piperidina		142-145	10	260(subl.)
28	H	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	96-97,5	10	137





15

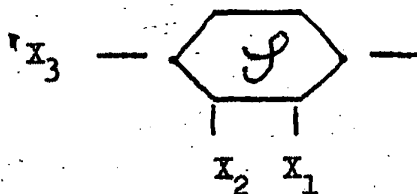
271763

tituido por el agrupamiento metilo -CH<sub>3</sub> y el agrupamiento trifluorometilo -CF<sub>3</sub> y,

5 - R y R' pertenecen solidariamente al grupo constituido por dos agrupamientos C<sub>n</sub> H<sub>2n+1</sub> (tomando n los valores de 0 a 5) y los restos heterocíclicos piperidino y pirrolidino,

estando caracterizado este procedimiento porque se parte de derivados del benceno de fórmula

10



15

en la cual los agrupamientos X son los de la amina que se propone preparar.

20

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según el punto 1 caracterizado porque se parte del cianuro de bencilo convenientemente substituido, el cual se transforma en fenil-1 ciano-1 acetona substituida, en la bencil-metilcetona correspondiente y, después, en oxima que se reduce.

25

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según el punto 1 caracterizado porque se hidroliza el cianuro de bencilo convenientemente substituido, para obtener el ácido fenilacético correspondiente, que se transforma en bencil metilcetona substituida y, después, en la oxima que se reduce.

30

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según el punto 1 caracterizado porque se transforma el benzaldehido substituido, - en el fenil-1 nitro-2 propeno-1 correspondiente, y se reduce éste a amina.

15 D



271763

5<sup>o</sup>.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se oxida un fenil-1 propanol-2 convenientemente substituído, a cetona, la cual transformada en oxima, es reducida a amina.

5.                   6<sup>o</sup>.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se transforma un bromo benceno convenientemente substituído, en fenil-2 butanol-2, y, después, en el fenil-2 bromo-3 butano correspondiente. Este último, después de hidrólisis, proporciona la fenil-2 butanona-3 substituída, que se transforma en oxima y, después, en la amina correspondiente.

10                   7<sup>o</sup>.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se parte del cianuro de bencilo convenientemente substituído, el cual se transforma en el fenil-1 metil-2 propanol-2 correspondiente y, después, en el fenil-1 metil-2 formilamino-2 propano substituído, el cual, después de hidrólisis, proporciona el fenil-1 metil-2 amino-2 propano substituído.

15                   8<sup>o</sup>.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se parte del cianuro de bencilo convenientemente substituído, el cual se hace reaccionar con trifluoro-acetato de etilo. El derivado obtenido, después de hidrólisis y transformación en oxima, es reducido al fenil-1 amino-2 trifluoro-3,3,3 propano correspondiente.

20                   9<sup>o</sup>.- Procedimiento según el punto 1 caracterizado porque se realiza la alcoholación reductora, a partir de la alcohol aril cetona correspondiente.

25                   10<sup>o</sup>.- Procedimiento según el punto 1 caracterizado porque se realiza la alcoholación reductora, a partir de la amina primaria correspondiente.

30



15 DIC  
271763

11º.- "Procedimiento de preparación de derivados fluorados de amina".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 DIC 1961

P.A.

Alberto de Eizabere

Por Poder

OM/