



271776

271776

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

a favor de:

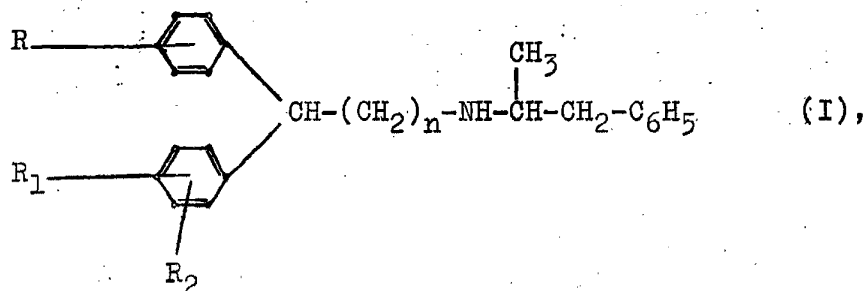
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DIFENILALCANO SUBSTITUIDOS BASICAMENTE".

Memoria descriptiva

Constituyen el objeto de la invención derivados de difenilalcano substituidos básicamente y procedimientos para su obtención. El objeto de la invención está constituido, además, por preparados farmacéuticos que actúan sobre el corazón y la circulación y que contienen, como elementos activos, las materias mencionadas.

Se ha comprobado que los derivados de difenilalcano, substituidos básicamente, de la fórmula general I

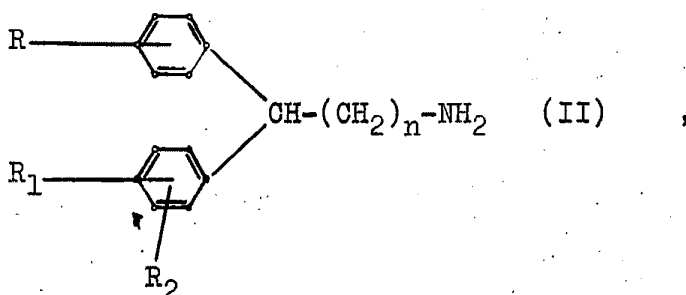


271776



donde representan R un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular, R₁ y R₂ átomos de hidrógeno, grupos alquilo o alcoxi de bajo peso molecular o átomos de halógeno y n las cifras 1 o 2, poseen valiosas propiedades terapéuticas, y especialmente una acción sobre el corazón y la circulación, y que se obtienen estos compuestos cuando

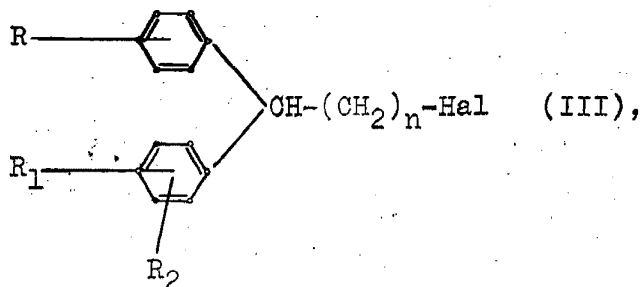
a) se reduce fenilacetona en presencia de amins de la fórmula general II



donde R, R₁, R₂ y n tienen el significado anteriormente indicado, o se transforma fenilacetona con amins de la fórmula general II y se reducen a continuación los productos de condensación, o

b) se transforma una amina de la fórmula II con 1-fenil-2-halógeno-propano y respectivamente -propeno, eventualmente en presencia de medios disociadores de hidrácido de halógeno y se hidrogena un doble enlace eventualmente presente, o

c) se transforma -eventualmente también en presencia de medios que fijan hidrácido de halógeno- 2-amino-3-fenil-propano con hidrocarburos halogenados de la fórmula general III

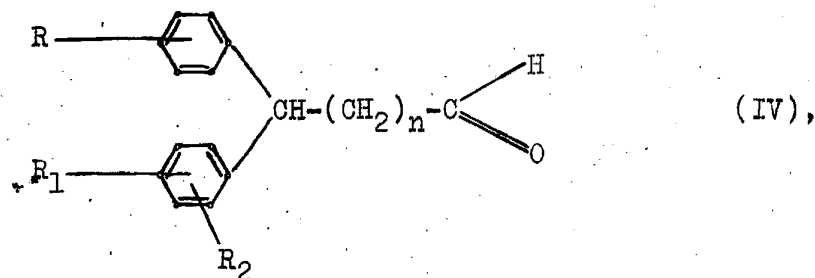


donde R, R₁, R₂ y n tienen el significado anterior y "Hal" representa cloro, bromo o yodo, o



d) se reduce 2-amino-3-fenil-propano en presencia de aldehidos de la fórmula IV

45

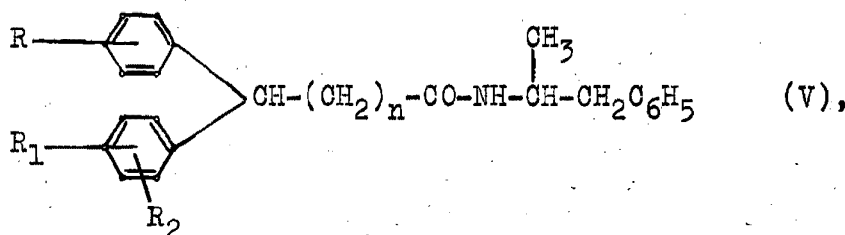


50

donde R, R₁ y R₂ tienen el significado anterior y n representa las cifras 0 o 1, o se transforma 2-amino-3-fenilpropano con aldehidos de la fórmula IV y se reducen a continuación los productos de condensación, o

e) se reducen amidas de ácido carboxílico de la fórmula general V

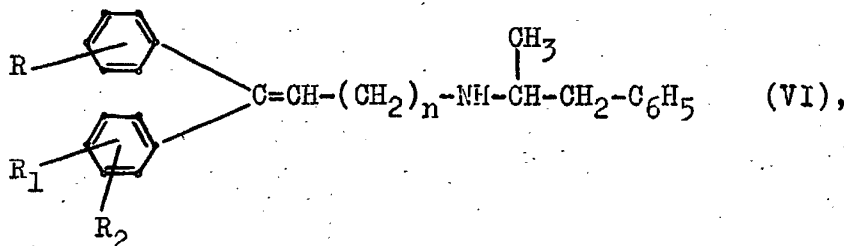
55



donde R, R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado y n representa las cifras 0 o 1, o

f) se hidrogenan, de manera en sí conocida, compuestos de la fórmula la general VI

60



65

donde R, R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado y n representa las cifras 0 o 1,

y eventualmente se transforman en las correspondientes sales, con ácidos inorgánicos u orgánicos, los compuestos básicos obtenidos.

Para la obtención de los nuevos productos del procedimiento, es particularmente adecuada la reducción de fenilacetona en presencia de aminas de la fórmula II. Como aminas, pueden emplearse por ejemplo:

70

271776



- 1-fenil-1-p(m,o)-clorofenil-propilamina-(3),
- 1-fenil-1-p(m,o)-clorofenil-etilamina-(2),
- 75 1,1-di-p(m,o)-clorofenil-propilamina-(3),
- 1,1-di-p(m,o)-clorofenil-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-clorofenil-1-p(m,o)-metoxifenil-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-clorofenil-1-p(m,o)-metoxifenil-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-clorofenil-1-(3',4'-diclorofenil)-propilamina-(3),
- 80 1-p(m,o)-clorofenil-1-(3',4'-diclorofenil)-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-clorofenil-1-(3'-metil-4'-clorofenil)-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-clorofenil-1-(3'-metil-4'-clorofenil)-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-clorofenil-1-(3'-metil-2'-clorofenil)-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-clorofenil-1-(3'-metil-2'-clorofenil)-etilamina-(2),
- 85 1-p(m,o)-tolil-1-(3'-metil-2'-clorofenil)-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-tolil-1-(3'-metil-2'-clorofenil)-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-isopropil-fenil-1-(4'-cloro-3'-metil-fenil)-propilamina(3),
- 1-p(m,o)-isopropil-fenil-1-(4'-cloro-3'-metil-fenil)-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-tolil-1-fenil-propilamina-(3),
- 90 1-p(m,o)-tolil-1-fenil-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-etilfenil-1-fenil-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-etilfenil-1-fenil-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-isopropil-fenil-1-fenil-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-isopropil-fenil-1-fenil-etilamina-(2),
- 95 1-p(m,o)-tolil-1-(2'-cloro-5'-metil-fenil)-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-tolil-1-(2'-cloro-5'-metil-fenil)-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-metoxifenil-1-(2'-cloro-5'-metil-fenil)-propilamina-(3),
- 1-p(m,o)-metoxifenil-1-(2'-cloro-5'-metil-fenil)-etilamina-(2),
- 1-p(m,o)-metoxifenil-1-fenil-propilamina-(3), y
- 100 1-p(m,o)-metoxifenil-1-fenil-etilamina-(2).

Estas aminas pueden obtenerse por procedimientos conocidos, por ejemplo por la acción de halogenuros de aril-magnesio sobre ni



221170

105

trilos de ácido cinámico y subsiguiente hidrogenación catalítica de los difenil-propionitrilos obtenidos. Las difenil-etilaminas son obtenidas por hidrogenación catalítica de los difenil-acetonitrilos.

110

La reducción de fenilacetona en presencia de las aminas puede realizarse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica. Como catalizadores son adecuados los metales del 8º Grupo del Sistema Periódico, preferiblemente los metales nobles. Se trabaja convenientemente en presencia de los disolventes corrientes para fines de hidrogenación, por ejemplo alcoholes acuosos, alcoholes o agua. Pueden también emplearse catalizadores de níquel, preferiblemente catalizadores de Raney. La reducción puede realizarse también con ayuda de hidruro de sodio-boro, obteniéndose convenientemente primero el producto de condensación de amina y fenilacetona, eventualmente a temperaturas ligeramente aumentadas, así como, eventualmente, en presencia de un disolvente orgánico indiferente, por ejemplo benzol o toluol, y reduciendo previa dilución con un adecuado disolvente, por ejemplo alcoholes de bajo peso molecular, eventualmente en presencia de agua, mediante la adición en porciones de hidruro de sodio-boro. También se puede reducir con hidrógeno nascente, por ejemplo con amalgama de aluminio y alcohol, amalgama de sodio o hidruro de litio-aluminio.

125

La reducción puede ejecutarse, además electrolíticamente.

Según una ulterior y ventajosa forma de ejecución del procedimiento de la invención, se pueden transformar las aminas de la fórmula II, mencionadas anteriormente, con 1-fenil-2-halógenopropanos y respectivamente -propenos.

130

Como tales 1-fenil-2-halógeno-propanos y respectivamente -propenos son, por ejemplo, de considerar los siguientes:

1-fenil-2-cloro-propano, 1-fenil-2-bromo-propano o

1-fenil-2-yodo-propano, así como los correspondientes 1-fenil-2-



halógeno-propenos.

135 Los 1-fenil-2-halógeno-propanos pueden ser obtenidos por halogenación de metil-benciloarbinol (véase Beilstein Tomo 5, 391 y 5, I. Erg. Werk 190).

140 Esta transformación es realizada convenientemente en adecuados disolventes, por ejemplo hidrocarburos aromáticos como benzol o toluol, mediante prolongado calentamiento. Ventajosamente, se transforma 1 mol de 1-fenil-2-halógeno-propano y respectivamente -propeno con 2 mol de la amina empleada para la formación del halogenuro de hidrógeno que se libera. La fijación de hidrácido de halógeno puede verificarse también con los agentes básicos corrientes, como carbonatos o hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, así como bases orgánicas, como piridina o quinolina, que pueden servir eventualmente, al propio tiempo, como disolventes. El tratamiento ulterior se verifica de manera corriente por separación de la sal de hidrácido de halógeno de la base empleada, por ejemplo por precipitación con éter o agitación con agua. El producto del procedimiento puede ser purificado por destilación o por transformación en una sal adecuada. Cuando se emplean halogenuros de propeno, se hidrogena a continuación el doble enlace por métodos en sí conocidos.

155 Otra posibilidad para la obtención de los productos del procedimiento consiste en hacerse reaccionar hidrocarburos halogenados de la fórmula III indicada con 1-fenil-2-amino-propano, según la prescripción anteriormente indicada. Como tales hidrocarburos halogenados son de considerar los compuestos correspondientes a las aminas de la fórmula II, que, en lugar del grupo amino, contienen un átomo de halógeno. Menciónense a título de ejemplo el 1-fenil-1-p(m,o)-clorofenil-3-cloropropano y el 1-fenil-1-p(m,o)-clorofenil-2-cloroetano, los cuales pueden ser obtenidos de manera corriente por halogenación de los correspondientes difenil-propil- y respectivamente difenil-etilalcoholes sustituidos (véase por ejemplo el

160

271776



165

Bull. Soc. chim. France 57 23,936 (1956).

170

Otra forma de realización del procedimiento de la invención consiste en reducir aldehidos de la fórmula IV con 1-fenil-2-amino-propano. Como aldehidos son por ejemplo de considerar el beta,beta-difenilpropionaldehido y el difenilacetaldehido, pudiendo contener los restos de fenilo los sutituyentes R - R₂ indicados. Estos al

175

dehidos pueden obtenerse por ejemplo por calentamiento de correspondientes alfa,alfa'-dihidroxi-dibencilos sustituidos, según el Re cueil Trav. chim. Pays-Bas 21, 36, o según la Patente estadounidense 2.446.522, partiendo de acetales de cloroacetaldehido y de dife nilmetano. La transformación se verifica preferiblemente por hidro

180

genación. Se hidrogena convenientemente por vía catalítica median te metales del 8º Grupo del Sistema Periódico, preferiblemente meta les nobles, como paladio o platino, en presencia de disolventes co rrientes para ello, por ejemplo alcoholes acuosos, alcoholes o agua. También pueden emplearse catalizadores de Raney. Además, se puede

185

reducir también con hidrógeno naciente, por ejemplo amalgama de alu minio y alcohol, amalgama de sodio, hidruro de litio-aluminio o, de manera especialmente ventajosa, con hidruro de sodio-boro. Además, la reducción puede ejecutarse también electrolíticamente. En muchos

190

casos, puede ser conveniente aislar primero el producto de conden sación obtenido partiendo de aldehido y de 1-fenil-2-amino-propano, reduciendo sólo en una segunda fase de reacción. La condensación que se verifica en la primera fase se consigue en general ya a tem peratura ambiente o a temperatura moderadamente aumentada (baño de vapor). Se trabaja convenientemente en presencia de un disolvente orgánico indiferente, como benzol o toluol. Para la reducción, se emplea ventajosamente uno de los disolventes ya mencionados y se procede de la manera indicada anteriormente. Por ejemplo, se puede reducir también con hidruro de sodio-boro.

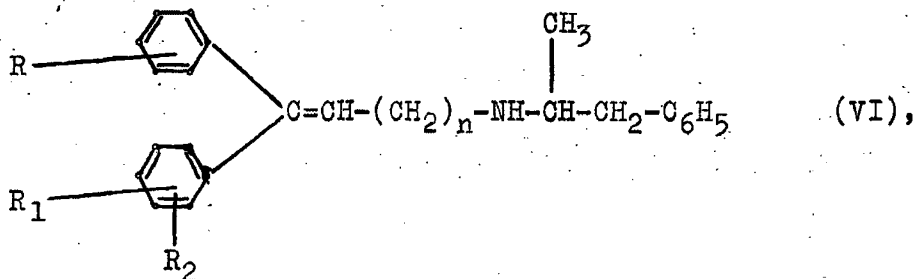


225

algún tiempo, con reflujo, la mezcla de reacción, descomponiendo luego con cuidado con agua y procediendo entonces de manera corriente a la separación de los elementos orgánicos de los inorgánicos. La reducción de las amidas de ácido carboxílico a las correspondientes aminas puede ejecutarse también, además, por vía electrolítica.

230

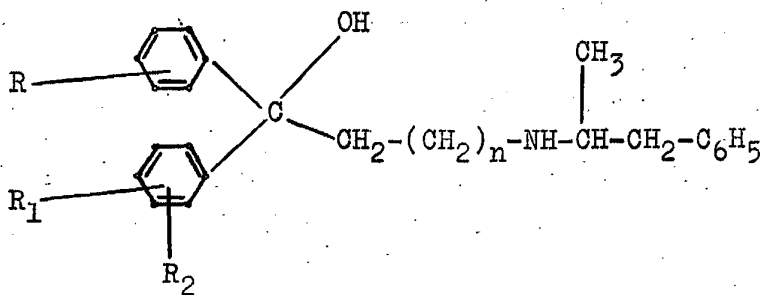
Por fin, los productos del procedimiento pueden ser obtenidos también hidrogenando por métodos en sí conocidos compuestos de la fórmula general VI



235

donde R, R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado y n representa las cifras 0 o 1. La obtención de tales compuestos no saturados puede por ejemplo efectuarse por deshidratación de compuestos de la fórmula general

240



245

La deshidratación se verifica en general ya después de un corto calentamiento con ácidos, por ejemplo ácido hidrohalogénico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. También puede ejecutarse mediante pentóxido de fósforo, halogenuros de fósforo o cloruro de tionilo. La transformación de los compuestos no saturados de la fórmula VI en los productos del procedimiento se verifica ventajosamente por hidrogenación catalítica. Como catalizadores, se emplean

250

271776



preferiblemente metales del 8º Grupo Periódico, como paladio, platino o níquel. También pueden emplearse catalizadores de Rayney.

255 Los productos del procedimiento pueden ser transformados, en forma de compuestos básicos mediante ácidos inorgánicos u orgánicos, en las sales correspondientes. Como ácidos inorgánicos, son por ejemplo de considerar: ácidos hidrohlogénicos, como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, así como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico. Como ácidos orgánicos, men
260 ciónense por ejemplo:

Acido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido acetúrico, ácido oxietansulfónico y ácido etilen
265 diamintetracético. También pueden transformarse los productos del procedimiento, mediante halogenuros alquílicos, en correspondientes sales cuaternarias, cuando el resto básico contiene un átomo de nitrógeno terciario.

Los productos del procedimiento revelan una acción extraordinariamente favorable sobre el corazón y la circulación. Así,
270 por ejemplo, la administración de 1-fenil-2-(1'-p-clorofenil-1'-(4''-cloro-3''-metilfenil)-propil-(3')-amino-propano, en el ensayo sobre el corazón aislado de conejo según Langendorff, conduce con una sola inyección de solamente 2,5 γ a una gran dilata
275 ción de la coronaria, que, en comparación con el corazón normal sin tratar, corresponde a un aumento del riego de la coronaria del 50% aproximadamente.

Los productos del procedimiento son considerablemente superiores a los compuestos ya conocidos de análoga estructura. Así,
280 por ejemplo, es necesaria la aplicación de una dosis doble (5 γ) del 1-fenil-2-(1',1'-difenil-propil-(3')-amino-propano ya cono

271 8 65



cido para obtener un efecto análogo de dilatación de la ia.
La toxicidad del nuevo producto del procedimiento (dosis letal mí
nima i.v.) es de 10 mg/kg y, debido a su doble eficacia dilatado
285 ra de la coronaria en comparación con el compuesto mencionado, es
más favorable que el correspondiente valor del mencionado compuesto
ya conocido, cuya dosis letal mínima i.v. es, en el ratón de 15
mg/kg. Otra importante ventaja de los nuevos productos del procedi
miento sobre los compuestos conocidos consiste en que su efecto di
290 latador de la coronaria dura, en comparación, mucho más. A título
de ejemplo, el efecto dilatador de la coronaria del nuevo producto
del procedimiento 1-fenil-2- \int 1'-p-clorofenil-1'-(4''-cloro-3''-me
til-fenil)-propil-(3') \int -amino-propano, dura de 2 a 3 veces más que
el del mencionado compuesto conocido.

295 Los productos del procedimiento pueden ser empleados como ta
les o en la forma de sus sales, eventualmente también mezclados
con vehículos corrientes en Farmacia, por vía parenteral u oral.
En el caso de la aplicación oral, son preferiblemente de considerar
como formas de administración tabletas o grageas, que se elaboran
300 con los productos del procedimiento como materias activas, con los
vehículos corrientes, como azúcar de leche, almidón, tragacanto y
estearato de magnesio.

Como dosis individual se administran de 5 a 10 mg.

Ejemplo 1

305 Se calientan durante 30 minutos, en baño de vapor, 4,9 g de l-
p-clorofenil-1-fenil-propilamina-(3) con 2,7 g de fenilacetona. A
continuación, se diluye con 50 cm³ de metanol y se adiciona la
mezcla de reacción, en porciones, con 0,5 g de hidruro de sodio-
boro. Después de dejar reposar una hora a unos 50g, se destila el
310 disolvente a presión reducida. Se obtienen 6 g de 1-fenil-2- \int 1'-p-
clorofenil-1'-fenil-propil-(3') \int -amino-propano en forma de residuo
oleoso. Previa adición de ácido clorhídrico 2n, el clorhidrato del
compuesto se separa por cristalización, fundiendo, previa recrista

27177(3)



lización, en etanol al 70%, a 146 - 147g.

315 Ejemplo 2

Se adicionan 14 g de 1,1-di-p-clorofenil-propilamina-(3) con 6,7 g de fenilacetona y 30 cm³ de toluol. Previo calentamiento en baño de vapor, se separa la cantidad calculada de agua. Se diluye la mezcla con 50 cm³ de metanol y se añade, en porciones, 0,7 g de hidruro de sodio-boro. Una vez concluida la reacción, se concentran los disolventes a presión reducida; se absorbe en éter el residuo oleoso. La solución etérica es agitada enérgicamente con una solución de 5 g de ácido glicólico en 100 cm³ de agua. El glicolato de 1-fenil-2-[1',1'-di-p-clorofenil-propil-(3')] amino-propano se separa primero en forma oleosa, pero se solidifica poco después. El punto de fusión, después de la recristalización en etanol/éter, se encuentra a 147g.

Ejemplo 3

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, partiendo de 14 g de 1-p-clorofenil-1-p-metoxifenil-propil-(3)-amina y 6,7 g de fenilacetona, 18 g de 1-fenil-2-[1'-p-clorofenil-1'-p-metoxi-fenil-propil-(3')] amino-propano. El maleato, obtenido mediante adición de la cantidad calculada de ácido maléico en etanol a la base oleosa, funde a 172-174g.

335 Ejemplo 4

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, partiendo de 11,6 g de 1-fenil-1-p-clorofenil-etilamina-(2) y 6,7 g de fenilacetona, 16 g de 1-fenil-2-[1'-fenil-1'-p-clorofenil-(2')] amino-propano. El punto de fusión del maleato se encuentra a 163-164g (en etanol).

Ejemplo 5

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, partiendo de 13,3 g de 1,1-di-p-clorofenil-etilamina-(2) y 6,7 g de fenilacetona, 18,5 g de 1-fenil-2-[1',1'-di-p-clorofenil-etil-(2')] amino-propano.

271776



345 -amino-propano. El maleato funde a 162-163º (en etanol).

Ejemplo 6

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par
tiendo de 15,7 g de 1-p-clorofenil-1-(3',4'-diclorofenil)-propila
mina-(3) y 6,7 g de fenilacetona, 21 g de 1-fenil-2-[1'-p-clorofe
350 nil-1'-(3'',4''-diclorofenil)-propil-(3')]7-amino-propano. El clor
hidrato funde a 183 - 185º (en etanol).

Ejemplo 7

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par
tiendo de 14,7 g de 1-p-clorofenil-1-(3'-metil-4'-clorofenil-pro
355 pilamina-(3) y 6,7 g de fenilacetona, 19 g de 1-fenil-2-[1'-p-cloro
-fenil-1'-3''-metil-4''-clorofenil-propil-(3')]7-amino-propano. El
correspondiente clorhidrato funde a 185-186º (en etanol).

El gluconato de esta base, fácilmente soluble, puede por ejem
plo obtenerse de la siguiente manera:

360 Se remueven durante varias horas 2,7 g de la base con 1,3 g
de lactona de ácido glucónico en 30 cm³ de agua, a una temperatura
de baño de 60º aproximadamente. Después de unas 10 horas, se ha
producido una solución clara. Se añaden 20 cm³ de agua y se obtiene
una solución acuosa al 5% del gluconato de la base anterior.

365 Ejemplo 8

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par
tiendo de 10,7 g de 1-fenil-1-(p-fluorofenil)-etilamina y 6,7 g de
fenilacetona, 14 g de 1-fenil-2-[1'-fenil-2'-(p-fluorofenil)-etil-
(2')]7-amino-propano, cuyo maleato, previa recristalización, funde
370 a 157 - 159º (en etanol).

Ejemplo 9

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par
tiendo de 13,2 g de 1-p-clorofenil-1-(p-fluorofenil)-propilamina-
(3) y 6,7 g de fenilacetona, 17 g de 1-fenil-2-[1'-p-clorofenil)-
375 1'-(p-fluorofenil)-propil-(3')]7-amino-propano. El clorhidrato de
la base funde a 201 - 203º (en etanol).

271776



Ejemplo 10

380 De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par
tiendo de 10,6 g de 1-fenil-1-p-tolil-etilamina-(2) y 6,7 g de feni
lacetona, 16 g de 1-fenil-2-[1'-fenil-1'-p-tolil-etil-(2')]7-amino-
propano. El maleato del compuesto funde, previa recristalización en
etanol, a 168-169°.

Ejemplo 11

385 Se hierven durante algunas horas, con reflujo, 24,6 g de 1-p-
clorofenil-1-fenil-propilamina-(3) con 10 g de 1-fenil-2-bromo-propa
no en 150 cm³ de toluol. Previo enfriamiento, se agita la solución
de toluol con agua, se seca y se concentra a presión reducida. Se
adiciona el residuo oleoso (9 g) con ácido clorhídrico 2n, separán
dose por cristalización el clorhidrato de 1-fenil-2-[1'-p-clorofenil
390 -1'-fenilpropil-(3')]7-amino-propano; punto de fusión 146° (en eta
nol diluido).

Ejemplo 12

395 De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par
tiendo de 17,5 g de 1-p-tolil-1-(2'-cloro-5'-metil-fenil)-propilami
na-(3) y 8,6 g de fenilacetona, 24 g de 1-fenil-2-[1'-p-tolil-1'-
(2'-cloro-5'-metil-fenil)-propil-(3')]7-amino-propano, cuyo malea
to funde a 167-168° (en acetato de etilo).

Ejemplo 13

400 Se calientan durante 45 minutos, en baño de vapor, 20 g de
ácido gama-fenil-gama-tolil-propiónico, obtenidos según la Patente
alemana 1.064.494 con 40 cm³ de cloruro de tionilo. Después de con
centrar la mezcla de reacción a presión reducida, se absorbe el re
siduo en 100 cm³ de éter y se adiciona, hasta reacción alcalina,
con 1-fenil-2-aminopropano, disuelto en la misma cantidad de éter,
405 necesitándose unos 20 g de 1-fenil-2-amino-propano. Después de re
mover durante 2 horas, se filtra por aspiración el clorhidrato que
se ha formado, se lava con agua la solución etérica, se seca y se

211776



concentra. Se disuelve en unos 50 cm³ de éter el residuo oleoso, de color moreno, y se añade a gotas, removiendo, a una suspensión
410 de 5 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cm³ de éter. Después de hervir 6 horas con reflujo, se deja reposar durante la noche y se adiciona a continuación con agua. Se filtra por aspiración el pre-
cipitado que se forma, se seca la solución etérica con sulfato só-
415 dico y se concentra. Se obtienen 5 g de 1-fenil-2-[1'-p-tolil-1'-
fenilpropil-(3')]7-amino-propano en forma de residuo oleoso. Previa
adición de ácido clorhídrico 2n, se obtiene un clorhidrato oleoso
en un primer tiempo, que cristaliza previa adición de éter. Después
de recrystalizar en etanol al 70%, el clorhidrato funde a 171 -
173^o C.

420 El mismo compuesto puede obtenerse también, según lo prescri-
to en el Ejemplo 1, transformando 4,5 g de 1-p-tolil-1-fenil-pro-
pilamina-(3) con 2,7 g de fenilacetona y reduciendo a continuación
con hidruro de sodio-boro. Una muestra del clorhidrato de la base
así obtenida no produjo depresión alguna con el producto del pro-
425 cedimiento obtenido de la primera manera descrita.

Ejemplo 14

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par-
tiendo de 12,7 g de 1-p-isopropilfenil-1-fenil-3-amino-propano y
6,7 g de fenilacetona, 18,4 g de 1-fenil-2-[1'-p-isopropil-fenil-
430 1'-fenil-propil-(3')]7-amino-propano en forma de aceite. El maleato
del producto del procedimiento funde, previa recrystalización en
etanol, a 163 - 165^o C.

Ejemplo 15

De acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, se obtienen, par-
435 tiendo de 10 g de 1-p-isopropil-fenil-1-(3'-metil-4'-clorofenil)-
3-amino-propano y 4,5 g de fenilacetona, 14 g de 1-fenil-2-[1'-p-
isopropil-fenil-1'-(3'-metil-4'-clorofenil)-propil-(3')]7-amino-
propano, en forma de aceite. El maleato funde a 177 - 179^o C.
(en etanol).



271776

440

Ejemplo 16

445

450

20 g de ácido gama-fenil-gama-(p-tolil)-propiónico, obtenidos según la Patente Alemana Federal 1.064.494, son reducidos según lo prescrito en el Bull. Soc. Chim. France 57 20, 809 (1953), mediante hidruro de litio-aluminio, a 1-fenil-1-(p-tolil)-propanol (3), tratados a continuación durante 2 horas a 60° C. con tribromuro de fósforo y transformados así en 1-fenil-1-(p-tolil)-3-bromo-propano. Después de añadirle agua helada a la mezcla de reacción, se absorbe en benzol el bromuro y se adiciona la solución de benzol, previo secado mediante sulfato de sodio, con 1-fenil-2-amino-propano. Después de hacer hervir durante unas 6 a 8 horas con reflujo, se obtiene de manera corriente el correspondiente 1-fenil-2- Γ '-(p-tolil)-1'-fenil-propil(3')-amino-propano en forma de aceite. El clorhidrato de la base funde a 172° C (en etanol al 70%).

Ejemplo 17

455

460

Se disuelven en 40 cm³ de toluol 21 g de p-tolil-fenil-acetaldehído (obtenidos según los Compt. Rend. hebd. Séances Acad. Sci. 184, 1467) y 13,5 g de 1-fenil-2-amino-propano y se calientan durante 1/2 hora en baño de vapor. Previa adición de 80 cm³ de metanol, se adiciona en porciones hidruro de sodio-boro. Una vez concluida la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. Se absorbe en éter el residuo oleoso. Previa adición de la cantidad equivalente de ácido maleico, se obtiene el maleato de 1-fenil-2- Γ '-fenil-1-(p-tolil)-etil-(2')-amino-propano, que funde a 168° C (en etanol).

Ejemplo 18

465

470

Se hidrogena, en presencia de catalizadores de paladio, 1-fenil-2- Γ '-fenil-1'-p-tolil-propen-(1')-il(3')-amino-propano, obtenido por disociación de agua de 1-fenil-2- Γ '-fenil-1'-p-tolil-1'-hidroxi-propil(3')-amino-propano mediante ácido toluolsulfónico en toluol. Previa filtración y concentración del producto de filtración, se obtiene el 1-fenil-2- Γ '-fenil-1'-p-tolil-propil(3')

271 776



amino-propano en forma de aceite. El clorhidrato de la base funde a 170 - 171º C.

La materia inicial necesaria, el 1-fenil-2-[1'-fenil-1'-p-tolil-1'-hidroxi-propil(3')]7-amino-propano, puede obtenerse como sigue:

475

Se condensa con acetonitrilo, de la manera descrita en los Liebigs Ann.Chem. 603, 189 (1957), fenil-p-tolil-cetona (Beilstein 7, 440). El beta-fenil-beta-p-tolil-beta-hidroxi-propionitrilo así obtenido es hidrogenado mediante níquel de Raney en metanol amoniacal. La 1-fenil-1-p-tolil-1-hidroxi-propil(3)-amina así obtenida es condensada con fenilacetona según lo prescrito en el Ejemplo 1 y reducida a continuación, mediante hidruro de sodio-boro, a 1-fenil-2-[1'-fenil-1'-p-tolil-1'-hidroxi-propil(3')]7-aminopropano.

480

485

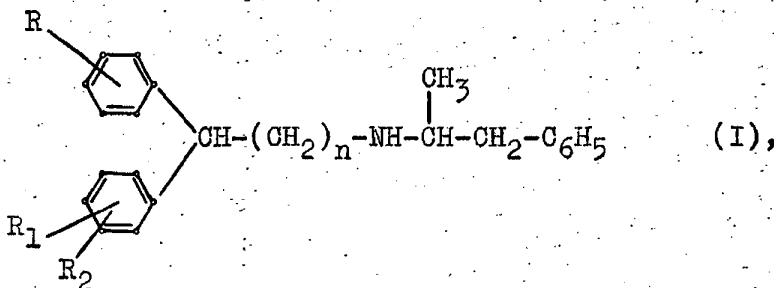
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el día 10 de Noviembre de 1960, bajo el número F 32 509 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

490

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de derivados de difenilalcano sustituidos básicamente de la fórmula general I

495



500

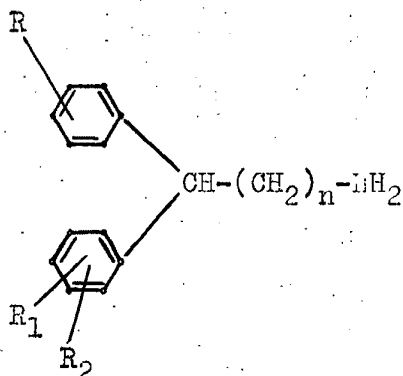
donde R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de bajo peso molecular, R₁ y R₂ átomos de hidrógeno, grupos alquilo o alcoxi de bajo peso molecular o átomos de halógeno y n representa las cifras 1 o 2, caracterizado por

271776



a) reducirse fenilacetona en presencia de aminas de la fórmula II

505



510

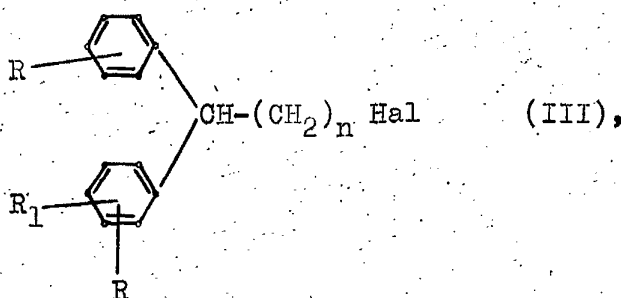
donde R, R₁, R₂ y n tienen el significado anteriormente indicado, o transformarse fenilacetona con aminas de la fórmula general II y reducirse a continuación los productos de condensación, o

515

b) transformarse una amina de la fórmula II con 1-fenil-2-halógeno-propano y respectivamente -propeno, eventualmente en presencia de medios disociadores de hidrácido de halógeno, e hidrogenarse el doble enlace eventualmente presente, o

520

c) transformarse 2-amino-3-fenil-propano con hidrocarburos halogenados de la fórmula general III



525

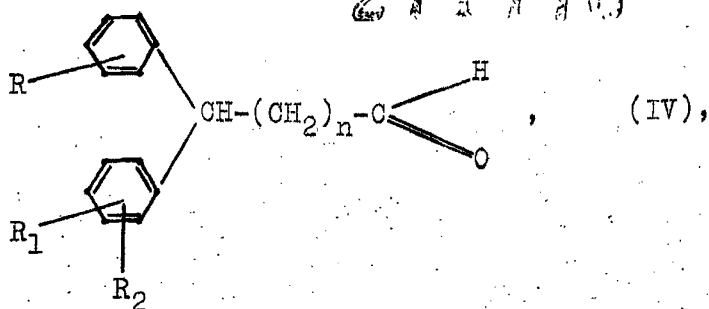
donde R, R₁, R₂ y n tienen el significado anterior y "Hal" representa cloro, bromo o yodo, eventualmente en presencia de medios disociadores de hidrácido de halógeno, o

d) reducirse 2-amino-3-fenil-propano en presencia de aldehidos de la fórmula IV

274776



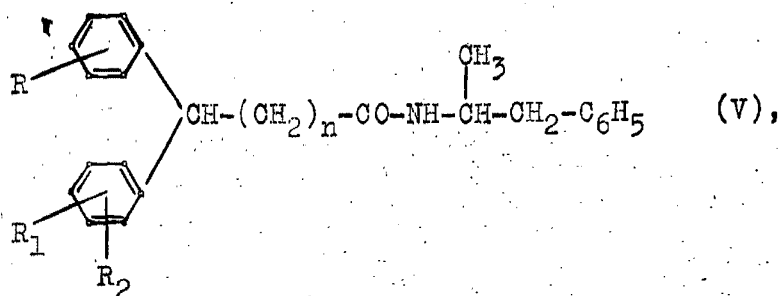
530



535

donde R, R₁ y R₂ tienen el significado anterior y n representa las cifras 0 o 1, o transformarse 2-amino-3-fenil-propano con aldehidos de la fórmula IV y reducirse a continuación los productos de condensación, o

540 e) reducirse amidas de ácido carboxílico de la fórmula general V

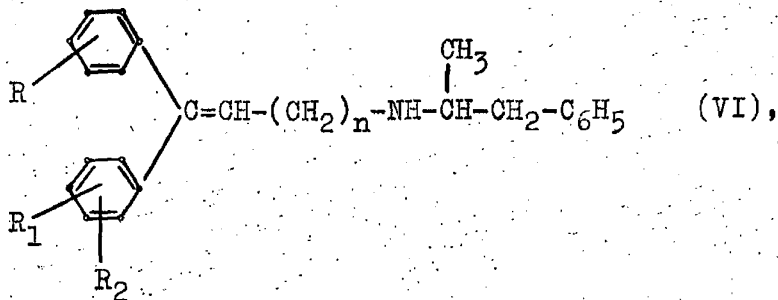


545

donde R, R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado y n representa las cifras 0 o 1, o

f) hidrogenarse de manera en sí conocida compuestos de la fórmula general VI,

550



555

donde R, R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado y n representa las cifras 0 o 1

y eventualmente transformarse con ácidos inorgánicos u orgánicos en las sales correspondientes los compuestos básicos obtenidos.

