

PATENTE DE INVENCION

Case 456-456A.

283886



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevas alcohilaminas"

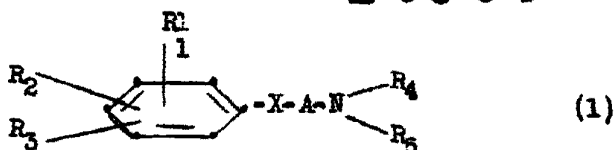
Solicitante: MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa,
residente en Dagenham, Essex, Inglaterra.

Este invento se refiere a nuevas alcohilaminas utilizables en terapéutica.

Las nuevas alcohilaminas se ajustan a la fórmula

111

283880



en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre; A representa una cadena alquileno de 2 a 6 átomos de carbono no sustituida, o sustituida por dos radicales alchilo inferior, como máximo; R_1 , R_2 , R_3 , idénticos o diferentes, representan un radical alchilo inferior, alchiloxilo inferior, alilo o trifluorometilo, o un átomo de fluor, cloro, bromo o hidrógeno; R_4 representa un radical propargilo o ciclopropilo; R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alchilo o alchiloxicarbonilo inferior; así como sus sales de adición con los ácidos.

La denominación "inferior" utilizada en esta Memoria significa que el radical a que se aplica contiene, como máximo, 4 átomos de carbono y puede ser de cadena lineal o ramificada.

Los compuestos de fórmula (1) son enérgicos inhibidores de monoamina oxidasa y poseen propiedades farmacológicas que los hacen útiles en psiquiatría.

Por ejemplo la N-metil, N-propargil- (dicloro-2,4-fenoxi)-3 propilamina y sus sales de adición mejoran el comportamiento o estado de los pacientes psicóticos.

Los compuestos de fórmula (1) poseen además una acción hipotensiva y pueden por tanto, por esta razón, utilizarse en el tratamiento de la hipertensión.

-3-2838803



-sión.

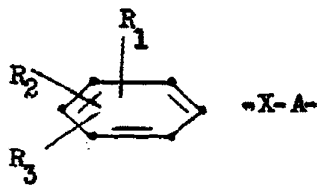
- Los compuestos de fórmula (1) preferidos son aquellos en los que A es una cadena alcohileno lineal de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituida en el carbono adyacente al hidrógeno, por un radical metilo; R_1 en orto está comprendido en el grupo de los radicales metilo, metoxi y trifluorometilo, y de los átomos de fluor, cloro y bromo; R_2 y R_3 , idénticos o distintos se eligen en el grupo de los radicales metilo, metoxi y trifluorometilo, y en los átomos de fluor, cloro, bromo o hidrógeno; y R_5 es un radical metilo.
- 5.
- 10.

- Son de interés especial los compuestos en los que X es un átomo de oxígeno, R_1 en orto es un radical metilo o un átomo de cloro R_2 y R_3 idénticos o distintos representan un átomo de cloro o de hidrógeno o un radical metilo, R_4 representa un radical propargilo y R_5 un radical metilo, en particular las
- 15.
- 20.
- 25.
- N-metil N-propargil (o.clorofenoxi)-2 etilamina
N-metil N-propargil (o.clorofenoxi)-4 butilamina
N-metil N-propargil (dimetil-2,6-fenoxi)-2 isopropilamina
N-metil N-propargil (tricloro-2,4,6 fenoxi)-2 etilamina
N-metil N-propargil (tricloro-2,4,6 fenoxi)-3 propilamina
N-metil N-propargil (dicloro-2,4 fenoxi)-3 propilamina
y sus sales de adición con los ácidos.

Los compuestos de acuerdo con este invento pueden prepararse por un compuesto de fórmula

- P - NH - R_6 con un ester reactivo de fórmula Y Q en los que uno de los símbolos P y Q representan el grupo
- 30.

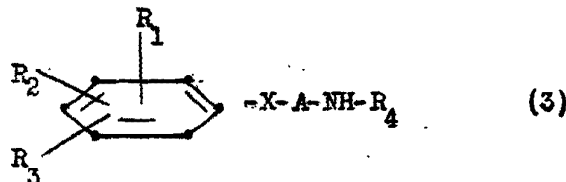
283880



(2)

y el otro el grupo R_4 antes definido; Y representa un resto de ester reactivo tal como un átomo de halógeno o un residuo sulfúrico o sulfónico; los demás símbolos se han definido anteriormente.

5. Los compuestos de fórmula (1) en los que R_5 representa un átomo de hidrógeno



(3)

10. pueden transformarse en productos en los que R_5 represente un radical alcohilo inferior o un radical alcohiloxicarbonilo, haciéndolos reaccionar de modo conocido, con un compuesto de fórmula Y R_5 , en los que R_5 represente un grupo alcohilo o alcohiloxi carbonilo.

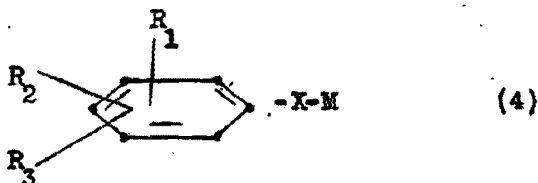
15. Las reacciones anteriores se realizan cómodamente en un disolvente orgánico inerte tal como un éter (éter dietílico), un alcohol (etanol), una cetona (acetona), un hidrocarburo (benceno o esencia ligera), o hidrocarburo bencénico halogenado, en presencia de un captador de ácido tal como un metal alcalino o uno de estos compuestos, por ejemplo carbonato, alcoholato, amiduro o hidruro, o de una base terciaria tal como la trietilamina.
- 20.



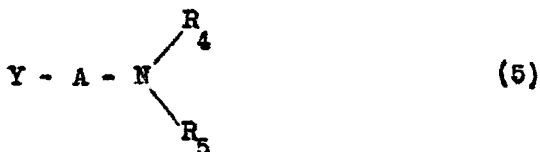
El captador de ácido es, adecuadamente, un exceso de la amina de partida.

Como variante, pueden prepararse los compuestos de fórmula (1) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula

5.



en la que M representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de un metal, tal como un metal alcalino; los demás símbolos se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula general



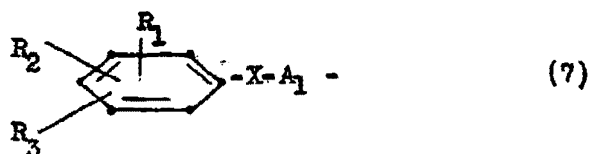
10. cuyos símbolos se definen como anteriormente, con preferencia en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un alcohol, tal como el etanol.

Cuando R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, los compuestos de fórmula

15. (1) pueden prepararse por reducción, de acuerdo con los métodos conocidos, de una amida de fórmula



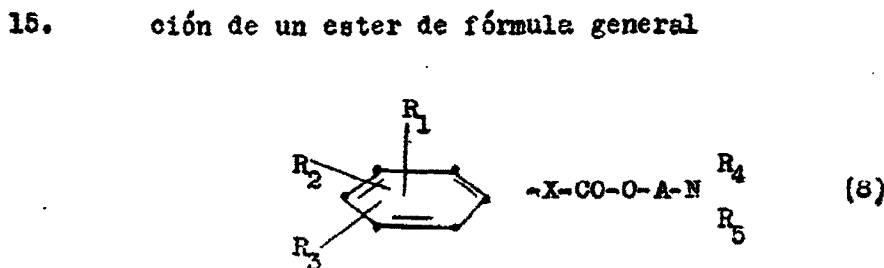
en la que R₄ se define como anteriormente o bien R' representa la agrupación



y Rⁿ un átomo de hidrógeno, o un radical alcohilo - que tenga como máximo 3 átomos de carbono, o R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contenga como máximo 3 átomos de carbono, y R^m representa el grupo de fórmula (2), representando A₁ un radical alquileno de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido por dos grupos alcohilo inferiores, como máximo; los demás símbolos se definen como anteriormente .

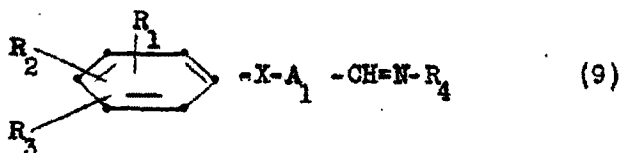
10. Esta reducción se realiza con preferencia por el hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico anhidro, inerte, tal como el éter dietílico.

De acuerdo con otra variante, los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse por decarboxilación de un ester de fórmula general



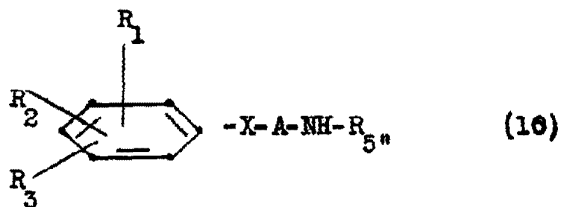
(los distintos símbolos se definen como anteriormente) por ejemplo por caldeo del ester solo o en un solvente orgánico que tenga un punto de ebullición superior a 100°.

20. Los compuestos en los que R₅ represente un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reducción de una imina de fórmula general



los distintos símbolos se definen como anteriormente; utilizando métodos conocidos de reducción del grupo $-CH=N-$ a $-CH_2-NH-$ por ejemplo por el borohidruro de sodio o, cuando R_4 representa el grupo ciclopropilo, por el hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación conveniente, tal como níquel Raney, óxido de platino o paladio sobre carbón.

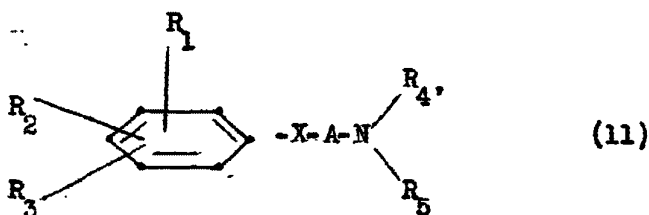
5. Cuando R_4 representa el grupo propargilo y R_5 un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, pueden también prepararse los compuestos de fórmula (1) haciendo reaccionar de acuerdo con los métodos conocidos, el compuesto



15. con el formaldehído y el acetileno, en presencia de acetiluro cuproso; representando R_5'' un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior, y - siendo los demás símbolos como antes se indicó.

20. Cuando R_4 representa el grupo propargilo, los compuestos de la fórmula (1) pueden prepararse por deshidrohalogenación, según los métodos conocidos, de un compuesto de fórmula

283880



en la que R_4 , representa un radical bromo, cloro o iodo-2 o 3 alilo o dibromo, dicloro, diiodo-2,3 propilo (los demás símbolos definidos como anteriormente), por ejemplo por tratamiento con amoníaco de sodio en amoníaco líquido.

5.

Cuando R_5 representa un radical metilo, estos compuestos pueden prepararse por reducción de los compuestos de la fórmula (1) en los que R_5 representa un radical alcoholoxycarbonilo, por ejemplo mediante hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico inerte, tal como el éter dietílico.

10.

Por "métodos conocidos" se entienden, en lo anterior, los métodos utilizados o descritos para este fin en la literatura.

15.

Las sales pueden prepararse partiendo de las bases de la fórmula (1) de acuerdo con los métodos conocidos. Por ejemplo, mezclando la base con una cantidad equivalente del ácido en un disolvente, y aislando la sal formada, por filtración, si es necesario después de evaporar todo el disolvente o parte de él. Las sales obtenidas pueden purificarse por cristalización, o de acuerdo con cualquier otro método conocido.

20.

Cuando las sales de adición de los pro -

283880



-9-

- ductos de la fórmula (1) se destinan a un uso terapéutico, es completamente evidente que solo se utilizarán las sales de los ácidos cuyos aniones sean relativamente inofensivos para el organismo, al utilizarlos a dosis terapéuticas. Así pues, prácticamente solo se emplearán sales de ácidos atóxicos y cuyo anión no produzca efecto secundario que pueda obstaculizar la acción del producto. Entre ellos pueden citarse los haluros (especialmente cloruros), nitratos, fosfatos, sulfatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, metanosulfonatos, isotionatos, etano-
5. disulfonatos.
10. disulfonatos.

Los ejemplos siguientes aclaran este invento, sin limitarlo.

15. EJEMPLO 1 -

Durante 1 hora y agitando a la temperatura ambiente, se agregan 60 g de bromuro de (dicloro-2,4 fenoxi)-2 etilo a 180 cc de una solución alcohólica de metil-amina al 33% peso/volumen.

20. Se calienta con reflujo durante 1 hora y luego se concentra en vacío. Se obtiene un residuo semisólido que se alcaliniza con sosa y luego se extrae con éter. Se seca el extracto etéreo sobre sulfato de sodio anhidro, y se expulsa el éter en vacío.
25. Se obtienen 27,4 g (56,2%) de N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-2 etilamina, de punto de ebullición 155-160° sometida a la presión de 11 mm de mercurio.

- Durante 17 horas, se calienta con reflujo una mezcla de 30 g de N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-
30. 2 etilamina, preparada como acaba de indicarse, 8,1 g

283886



-10-

de bromuro de propargilo y 150 cc. de éter anhidro. Se enfría la mezola de reacción y se filtra para eliminar el precipitado formado de bromuro de N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-2 etilamina.

5. Se trata el filtrado con un ligero exceso de una solución etérea de ácido clorhídrico gaseoso y, por filtración, se recoge la sal que ha precipitado.

10. Dos recristalizaciones de la sal en la mezcla acetato de etilo/isopropanol/éter, proporcionan 10,2 g (51%) de cloruro de N-metil N-propargil (dicloro-2,4 fenoxi)-2 etil amina, de punto de fusión 146-148°.

EJEMPLO 2 -

15. Se prepara, como en el ejemplo 1 y con un rendimiento de 69%, la N-metil (dimetil-2,6 fenoxi)-4 butil amina (punto de ebullición 148-152° bajo 13 mm de mercurio), partiendo del bromuro de (dimetil-2,6 fenoxi)-4 butilo.

20. Por reacción de esta N-metil (dimetilo-2,6 fenoxi)-4 butilamina con el bromuro de propargilo, como en el ejemplo 1, se obtiene, con un rendimiento del 60%, el cloruro de N-metil, N-propargil (dimetil-2,6 fenoxi)-4 butil amina, de punto de fusión 131-132° después de recristalización en acetato de etilo.

25. EJEMPLO 3 -

30. Se prepara como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 73%, la N-metil (p-cloro-fenoxi)-3 propil amina, de punto de ebullición 140-147° bajo 11 mm de mercurio, partiendo de bromuro de (p-clorofenoxi)-3 propil.

283886



-11-

5. Por reacción de esta N-metil (p-clorofeno-xi)-3 propilamina con el bromuro de propargil, como en el ejemplo 1, se obtiene, con un rendimiento de 36%, el cloruro de N-metil-N-propargil (p-clorofenoxi)-3 propilamina, de punto de fusión 151-153°, después de recristalización en la mezcla acetona/acetato de etilo.

EJEMPLO 4 -

10. Se prepara como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 63%, la N-metil (metil-2 alil-6 fenoxi)-3 propilamina (punto de ebullición 148-155° bajo 8 mm de mercurio), partiendo del bromuro de (metil-2 alil-6 fenoxi)-3 propilo.

15. Por reacción de esta N-metil (metil-2 alil-6 fenoxi)-3 propilamina con el bromuro de propargil, como en el ejemplo 1, se obtiene, con un rendimiento de 25%, el cloruro de N-metil, N-propargil (metil-2 alil-6 fenoxi)-3 propilamina, de punto de fusión 75-77°, después de recristalización en la mezcla acetato de etilo/éter.
- 20.

EJEMPLO 5 -

25. Se prepara, como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 64%, la N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-6 hexilamina, de punto de ebullición 153-157° bajo 0,3 mm de mercurio, partiendo del bromuro de (dicloro-2,4 fenoxi)-6 hexilo.

30. Por reacción de esta N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-6 hexilamina con el bromuro de propargil, como en el ejemplo 1, se obtiene, con un rendimiento de 13% el cloruro de N-metil N-propargil (dicloro-2,4



fenoxi)-6 hexilamina de punto de fusión 62-63° después de recristalización en el acetato de etilo.

EJEMPLO 6 -

5. Se prepara como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 79%, la N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-3 propilamina de punto de ebullición 170-175° bajo 10 mm de mercurio, partiendo del bromuro de (dicloro-2,4 fenoxi)-3 propilo.

10. Por reacción de esta N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-3 propilamina con el bromuro de propargil, como en el ejemplo 1, se obtiene con un rendimiento de 56%, el cloruro de N-metil N-propargil (dicloro-2,4 fenoxi)-3 propilamina de punto de fusión 98,5-100°, después de recristalización en el acetato de etilo.

15. EJEMPLO 7 -

20. Se prepara como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 67%, la N-metil (dicloro-3,4 fenoxi)-3 propilamina de punto de ebullición 167-172° bajo 12 mm de mercurio, partiendo del bromuro de (dicloro-3,4 fenoxi)-3 propilo.

25. Por reacción de esta N-metil (dicloro-3,4 fenoxi)-3 propilamina con el bromuro de propargil, como en el ejemplo 1, se obtiene con un rendimiento de 42%, el cloruro de N-metil N-propargil (dicloro-3,4 fenoxi)-3 propilamina de punto de fusión 127-129°, después de recristalización en la mezcla acetato de etilo-isopropanol.

EJEMPLO 8 -

30. Se prepara como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 69%, la N-metil o.alil-fenoxi-3 propil-

283883



-13-

amina, de punto de ebullición 155-170°, bajo 9 mm de mercurio, partiendo del bromuro de o-alilfenoxipro - pilo.

5. Por reacción de esta N-metil o.alil-fenoxi-3 propilamina con el bromuro de propargil, como en el ejemplo 1, se obtiene el cloruro de N-metil N-propargil (o-alilfenoxi)-3 propilamina, de punto de fusión 125-127°, después de recristalización en la acetona.

EJEMPLO 9 -

10. Se prepara, como en el ejemplo 1, la N-metil (dicloro-2,4 feniltio)-2 etilamina, de punto de ebullición 171-175° bajo 12 mm de mercurio, partiendo del bromuro de (dicloro-2,4 feniltio)-2 etilo (rendimiento 58%).
15. Se calientan con reflujo, agitando durante 8 horas, 18 g de esta N-metil (dicloro-2,4 feniltio)-2 etilamina, 9,4 g de bromuro de propargil y 10,5 g de carbonato de potasio, en 200 cc de éter.
20. Se enfría la mezcla de reacción y se lava con 100 cc de agua; se añaden a la capa etérea 20 g de cloruro de p, tolueno sulfonilo y 100 cc de sosa 2N y se agita durante 15 minutos. Se separa la capa etérea, que se lava con agua y se extrae con un ligero exceso de ácido clorhídrico 2N. Se trata de nuevo la capa acuosa, se la lava con 50 cc de éter, se alcaliniza con sosa acuosa y se extrae por 3 veces con 100 cc de éter. Se reúnen los extractos etéreos, se les seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se les filtra y se les trata con un ligero exceso de ácido clorhídrico gaseoso disuelto en éter. Se forma un precipitado
- 30.



sólido que se recoge y se recristaliza en la mezcla acetona-metanol, acetato de etilo. Se obtienen 5 g (21%) -
de cloruro de N-metil, N-propargil (dicloro-2,4 fenil-
tio)-2 etilamina, prismas blancos de punto de fusión
145-146°.

5.

EJEMPLO 10 -

Procediendo como en el ejemplo 9, se prepara, con un rendimiento de 69%, la N-metil (o.clorofenoxi)-2 etilamina (punto de ebullición 131-141° bajo 15 mm de mercurio) partiendo del bromuro de o.clorofenoxi-2 etilo y se la convierte con un rendimiento de 24%, como en el ejemplo 9, en cloruro de N-metil N-propargil (o.clorofenoxi)-2 etilamina de punto de fusión 145-148° después de recristalización en el acetato de etilo.

10.

15.

EJEMPLO 11 -

Procediendo como en el ejemplo 9, se prepara con un rendimiento de 24%, el cloruro de N-metil N-propargil (dimetil-2,4 fenoxi)-2 etilamina (que funde a 91-93°) partiendo de la N-metil (dimetil-2,4 fenoxi)-2 etilamina (punto de ebullición 135-136° bajo 18 mm de mercurio, a su vez preparada con un rendimiento de 77%, partiendo de bromuro de (dimetil-2,4 fenoxi)-2 etilo.

20.

EJEMPLO 12 -

Procediendo como en el ejemplo 1, se prepara a partir del bromuro de (tricloro-2,4,6 fenoxi)-3 propilo, con un rendimiento de 51%, la N-metil (tricloro-2,4,6 fenoxi)-3 propilamina, de punto de ebullición 170-173° bajo 7 mm de mercurio.

25.

Se calientan con reflujo durante 17 horas ,

30.

20 g de esta N-metil (tricloro-2,4,6 fenoxi)-3 propil-



- amina, 8,9 g de bromuro de propargil y 7,9 g de carbonato de sodio anhidro, en 200 cc de etanol. Se obtiene una mezcla oscura que se filtra y luego se concentra en vacío. Se fracciona bajo una presión de 0,2 mm de mercurio. Se recoge la fracción que hierve a 145-158°, se la disuelve en éter y se la trata con un ligero exceso de ácido clorhídrico gaseoso disuelto en el éter. Precipita un sólido que se aísla por filtración y se recrystaliza en el isopropanol. Se obtienen
5. 4,6 g (18%) de clorhidrato/N-metil N-propargil (triclora-2,4,6 fenoxi)-3 propilamina punto de fusión 165-166°.

EJEMPLO 13 -

- Procediendo como en el ejemplo 1, se prepara, partiendo del bromuro de (dicloro-2,4 fenoxi)-5 pentilo, con un rendimiento de 15%, la N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-5 pentilamina de punto de ebullición 172-175° bajo 10 mm de mercurio.
- 15.

- Por reacción de esta N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-5 pentilamina con el bromuro de propargil en el éter a la temperatura ambiente, durante 17 horas, seguida del tratamiento del filtrado por ácido clorhídrico gaseoso disuelto en éter, se obtiene, con un rendimiento de 44%, el cloruro de N-metil N-propargil (dicloro-2,4 fenoxi)-5 pentilamina de punto de fusión 100-102°, después de recrystalización en la acetona-éter.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 14 -

- Procediendo como en el ejemplo 1, se prepara, partiendo del bromuro de (dimetil-2,6 fenoxi)-2
- 30.

283886



-16-

etilo, con un rendimiento de 66%, la N-metil (dimetil-2,6 fenoxi)-2 etilamina de punto de ebullición 115-117º bajo 11 mm de mercurio.

5. Se agitan 23,6 g de esta N-metil (dimetil-2,6 fenoxi)-2 etilamina y 7,85 g de bromuro de propargil en 150 cc de éter a la temperatura ambiente, durante 20 horas, Se añade un ligero exceso de ácido clorhídrico gaseoso disuelto en el éter y se decanta el líquido que sobrenada el precipitado semisólido formado. Se disuelve el precipitado en 100 cc de agua, se añaden 20 g de cloruro de paratolueno sulfonilo y 25 cc de una solución acuosa de sosa al 50%. Se agita. Se extrae la mezcla resultante con 3 veces 100 cc de éter. Se reúnen las soluciones etéreas y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Añadiendo ácido clorhídrico gaseoso disuelto en éter a los extractos etéreos secados, precipita un aceite que cristaliza por reposo. Por recristalización del precipitado en la mezcla metanol-acetona, se obtienen 6,2 g (37%) de cloruro de N-metil N-propargil (dimetil-2,6 fenoxi)-2 etilamina de punto de fusión 173-174º.

EJEMPLO 15 -

25. Agitando durante 1 hora, se añade una solución de 73 g de bromuro de (tricloro-2,4,6 fenoxi)-2 etilo en 100 cc de etanol a 147 cc de una solución al 33% peso/volumen de metilamina en el alcohol.

30. Se calienta al baño de vapor durante 3 horas y se concentra en vacío para obtener una masa semisólida. Se pone el residuo en suspensión en agua y se alcaliniza con una solución acuosa de sosa al 50%

283886



-17-

- y luego se extrae por 3 veces 100 cc de éter. Se reúnen los extractos etéreos, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran en vacío. La destilación en vacío del residuo, proporciona 26,5 g de producto que hierve a 164-167° bajo 15 mm de mercurio .
5. Se disuelve esta fracción en acetona, y se trata con un ácido bromhídrico acuoso al 48%. se lava con éter. Se obtiene un precipitado que se recoge y se hace recristalizar en una mezcla acetona-metanol-éter. Así
10. se obtienen 15 g (19%) de bromuro de N-metil (tricloro-2,4,6 fenoxi)-2 etilamina de punto de fusión 185-191°.
- Se conservan en reflujo con agitación durante 16 horas, 11 g de N-metil (tricloro-2,4,6 fenoxi)-2, etilamina, 5,2 g de bromuro de propargil, 4,6 g de carbonato de sosa y 100 cc de etanol. Se filtra la suspensión obtenida y se lava el sólido restante con éter .
15. Se reúne el filtrado con los líquidos de lavado, y se concentra en vacío. Se obtiene un aceite oscuro que se destila en vacío elevado. Se recoge la fracción que
20. destila a 100-120° bajo 0,2 mm de mercurio. Se disuelve esta fracción en el éter y se la trata por un ligero exceso de ácido clorhídrico gaseoso, disuelto en el éter. Se precipita un aceite que cristaliza por reposo. Se le recoge y se le recristaliza (con paso sobre carbón activo) en la mezcla acetona-éter. Así se obtie
25. nen 4,1 g (29% de cloruro de N-metil N-propargil (tricloro-2,4,6 fenoxi)-2 etilamino de punto de fusión 153-156°.

EJEMPLO 16 -

30. Se hidrogena a 25°, a una presión de 35

283886



-18-

Kg/cm² en presencia de 20% de níquel Raney, una solución de 478,5 g de dicloro-2,4 fenoxi acetona, y 328,5 g de metilamina, en 6000 cc de etanol.

- La absorción del hidrógeno se completa en
5. 2 horas. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra en vacío. Se disuelve el residuo en el éter y se extrae por ácido clorhídrico. La fracción ácida se hace básica por adición de una solución acuosa de sosa al 50% (peso/volumen, y luego se extrae una vez
10. con 2 litros y 2 veces con un litro de éter. Se reúnen los extractos etéreos sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío. Se destila en vacío el residuo a través de una columna de Vigreux de 35 cm y se recoge la fracción que hierve a 171-173° bajo 29 mm de
15. mercurio. Se obtienen 290,5 g (57%) de DL N-metil-(dicloro-2,4 fenoxi)-2 isopropilamina. Su cloruro funde a 148-150°.

- Se mantienen en reflujo, durante 18 horas,
20. 29,3 g de DL N-metil (dicloro-2,4 fenoxi) isopropilamina y 7,7 g de bromuro de propargil. En 250 cc de éter. Después del enfriamiento, se elimina por filtración un precipitado de cloruro de N-metil (dicloro-2,4 fenoxi)-isopropilamina (15,5 g). Se concentra el filtrado en vacío y se destila el aceite restante
25. en vacío elevado. Se recoge la fracción que hierve a 106-140° a una presión de 0,1 m de mercurio y se obtienen así 12,5 g de producto. Se redestila esta fracción y se recoge la fracción que hierve a 114-116° , bajo 0,2 mm de mercurio. Se obtienen de este modo 9,1
30. g (46%) de DL-N-metil N-propargil (dicloro-2,4 feno-

28386



-19-

xi)-2 isopropilamina. Su cloruro recristalizado en el acetato de etilo, tiene un punto de fusión de 126,5-127,5°.

EJEMPLO 17 -

5. Procediendo como en el ejemplo 1, se prepara con un rendimiento de 47%, el cloruro de N-metil N-propargil (m. trifluorometil fenoxi)-3 propilamina de punto de fusión 97°, partiendo del bromuro de propargil y de la N-metil (m. trifluorometil fenoxi)-3 propilamina (punto de ebullición 125-132° bajo 18 mm de mercurio). Esta última se prepara a su vez como en el ejemplo 1, partiendo del bromuro de (m. trifluorometil fenoxi)-3 propilo con un rendimiento de 62%.

15. EJEMPLO 18 -

20. Procediendo como en el ejemplo 16 se prepara, con un rendimiento de 17%, la DL N-metil (p.butilfenoxi secundario)-2 isopropilamina de punto de ebullición 96-98° bajo 0,05 mm de mercurio, partiendo de la p-butilfenoxiacetofenona secundaria. Haciendo reaccionar, como en el ejemplo 1, esta DL N-metil (p.butilfenoxi secundario)-2 isopropilamina con el bromuro de propargil, se obtiene, con un rendimiento de 35%, la DL N-metil N-propargil (p.butilfenoxi secundario)-2 isopropilamina de punto de ebullición 102-104° bajo 0,07 mm de mercurio.

25. EJEMPLO 19 -

30. De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se prepara, con un rendimiento del 22%, el cloruro de N-metil N-propargil (p.n-butoxifenoxi)-4



- butilamina de punto de fusión 101-102° por reacción del bromuro de propargil con la N-metil (p.n-butoxi-fenoxi)-4 butilamina de punto de ebullición 128-132° bajo 0,05 mm de mercurio. Esta última se prepara a su vez como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 50% a partir del bromuro de p.n-butoxifenoxibutilo.

EJEMPLO 20 -

- Se mantienen en reflujo con agitación, 20,6 g de bromuro de dicloro-2,4 fenoxi propilo, 5 g de N-metil propargil amina, 15,3 g de carbonato de sodio y 150 cc de etanol, se filtra para eliminar el bromuro de sodio y el exceso de carbonato sódico. Se concentra el filtrado y se trata nuevamente el residuo por unos 200 cc de éter. Se deposita todavía un producto sólido que se elimina por filtración. Se concentra la solución y se destila en vacío el producto obtenido. Se recogen 9,9 g de una fracción que hierve a 130-132° bajo 0,1 mm de mercurio. Se disuelve esta base en éter y se la trata por un ligero exceso de gas clorhídrico disuelto en éter. El cloruro resultante se aísla por filtración y se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 3,7 g (16%) de cloruro de N-metil N-propargil (dicloro-2,4 fenoxi)-3 propilamina de punto de fusión 102-103°.

EJEMPLO 21 -

- Se prepara, como en el ejemplo 14, con un rendimiento de 34%, el cloruro de N-metil N-propargil fenoxi-2 etilamina, plaquitas incoloras de punto de fusión 114-116 después de dos recristalizaciones en acetona, por reacción de la N-metil fenoxi-2 etilami-



-na, y del bromuro de propargil.

EJEMPLO 22 -

5. Se prepara, con un rendimiento de 67%, partiendo de la fenoxiacetona, como en el ejemplo 16, la D.L.N. metil fenoxi-2 isopropilamina de punto de ebullición 102-105° bajo 7 mm de mercurio.

10. Por reacción de esta última con el bromuro de propargil, como en el ejemplo 16, se obtiene, con un rendimiento de 24%, el cloruro de D.L. N-metil N-propargil fenoxi-2 isopropilamina, prismas microscópicos incoloros de punto de fusión 100-101° después de dos recristalizaciones en la mezcla acetato de etilo-acetona-éter.

EJEMPLO 23 -

15. Se prepara, con un rendimiento de 56%, de acuerdo con el ejemplo 1 y a partir del bromuro de fenoxi-4 butilo, la N-metil fenoxi-4 butilamina de punto de ebullición 133-136° bajo 9 mm de mercurio.

20. Por reacción de esta última con el bromuro de propargil como en el ejemplo 1, se obtienen, con un rendimiento de 36%, el cloruro de N-metil N-propargil fenoxi-4 butilamina de punto de fusión 130-131° después de recristalización en el isopropanol.

EJEMPLO 24 -

25. Se prepara con un rendimiento de 58%, como se describe en el ejemplo 1, partiendo del bromuro de o.cloro-fenoxi-4 butilo, la N-metil o.clorofenoxi-4 butilamina de punto de ebullición 159-163° bajo 10 mm de mercurio.

30. Esta se convierte, como en el ejemplo 1,



con un rendimiento de 68%, en cloruro de N-metil N-propargil o. clorofenoxi-4 butilamina de punto de fusión 120-121° después de recristalización en el isopropanol.

5. EJEMPLO 25 -

Del mismo modo que en el ejemplo 1, se transforma con un rendimiento de 63%, el bromuro de (dimetil-2,6 fenoxi)-3 propilo en N-metil (dimetil-2,6 fenoxi)-3 propilamina, de punto de ebullición 132-133° bajo 10 mm de mercurio, que, después de reacción con el bromuro de propargil, proporciona, con un rendimiento de 32%, el cloruro de N-metil N-propargil (dimetil-2,6 fenoxi)-3 propilamina de punto de fusión 156-158°, después de dos recristalizaciones en la mezcla acetona, isopropanol.

15. Se prepara del mismo modo, con un rendimiento de 62%, el cloruro de N-metil N-propargil (o. metoxifenoxi)-3 propilamina de punto de fusión 101-103°, después de recristalización en el isopropanol, partiendo de la N-metil (o. metoxifenoxi)-3 propilamina (punto de ebullición 147-150° bajo 10 mm de mercurio).

20. EJEMPLO 26 -

Durante 5 horas, se hace reaccionar en 500 cc de éter hirviendo, 61,3 g de N-metil (o. clorofenoxi)-6 hexilamina (punto de ebullición 175-187° bajo 10 mm de mercurio) (preparada como en el ejemplo 1, con un rendimiento de 68%) con 9,95 cc de bromuro de propargil. Se obtiene un precipitado que se aísla por precipitación. Se concentra el filtrado en vacío y se recoge la fracción que hierve a 129-133° bajo

283886



-23-

- 0,02 mm de mercurio. Se recogen 19,5 g de producto que se disuelve en el éter y se tratan con un ligero exceso de ácido clorhídrico gaseoso disuelto en el éter. Se recoge el precipitado y se le hace cristalizar en la mezcla acetato de etilo-éter. Se obtiene, con un rendimiento de 50%, el cloruro de N-metil N-propargil (o.clorofenoxi)-6 hexilamina, de punto de fusión 86-89°.
- 5.

EJEMPLO 27 -

10. Procediendo como en el ejemplo 1, y partiendo de bromuro de propargil y de la N-metil fenoxi-3 propilamina, se obtiene con un rendimiento de 44%, el cloruro de N-metil N-propargil fenoxi-3 propilamina, de punto de fusión 108-110° después de recristalización en la acetona.
- 15.

EJEMPLO 28 -

- Procediendo como en el ejemplo 16, y partiendo de la o.clorofenoxiacetona, se obtiene con un rendimiento de 66% la DL N-metil (o.clorofenoxi)-2 isopropilamina, de punto de ebullición 126-130° bajo 10 mm de mercurio.
- 20.

- Por reacción de esta última con el bromuro de propargil, se obtiene, con un rendimiento de 23%, el cloruro de DL N-metil-N propargil (o.clorofenoxi)-2 isopropilamina de punto de fusión 119,5-120°.
- 25.

EJEMPLO 29 -

- Procediendo como en el ejemplo 14, se prepara con un rendimiento de 48%, a partir de la dimetil-2,6 fenoxiacetona, la D,L. N-metil (dimetil-2,6
- 30.

283886

-24-



- fenoxi)-2 isopropilamina, de punto de ebullición 133-140° bajo 15 mm de mercurio, que se convierte, con un rendimiento de 17%, en cloruro de D.L. N-metil N-propargil (dimetil-2,6 fenoxi)-2 isopropilamina, de punto de fusión 162-163° después de recristalización en la mezcla acetato de etilo-isopropanol.
- 5.

EJEMPLO 30 -

- Procediendo como en el ejemplo 1, se prepara, con un rendimiento de 54%, la N-metil (dimetil-2,4 fenoxi)-3 propilamina de punto de ebullición 140-145° bajo 12 mm de mercurio.
- 10.

- Se hace reaccionar 43 g de esta última y 13,4 g de bromuro de propargil, en 200 cc de éter hirviendo, durante 3 horas. Se elimina el precipitado formado, por filtración, y se concentra el filtrado, en vacío. Se fracciona en vacío el aceite obtenido, y se recoge la fracción que pasa a 171-175° bajo 12 mm de mercurio.
- 15.

- Se disuelve el destilado en el éter y se le trata por un ligero exceso de ácido clorhídrico gaseoso, disuelto en éter. Se recoge el precipitado y se le recristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene, con un rendimiento de 17,5%, el cloruro de N-metil - N-propargil (dimetil-2,4 fenoxi)-3 propilamina de punto de fusión 110°.
- 20.
- 25.

NOTA

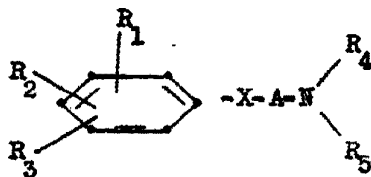
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modifica-
- 30.

283886



5. ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos Solicitudes de Patentes presentadas en Inglaterra, nº 386/62 de 4 de enero de 1.962 y nº 11.444/62 de 26 de marzo de 1.962 acogién dose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituya la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS ALCOHILAMINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1a - Procedimiento de preparación de nuevas alcoholaminas de fórmula

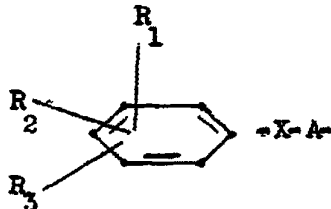


15. en las que X representa un átomo de oxígeno o de azufre; A, una cadena alcoholeno de 2 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituida por dos grupos alcoholo inferior, como máximo; R₁, R₂ y R₃, idénticos o distintos, representan un radical alcoholo inferior, alcoholoxilo inferior, alilo o trifluoro metilo, un átomo de fluor, cloro, bromo o hidrógeno; R₄ un grupo propargil o ciclopropil; R₅ un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior o alcoholoxi carbonilo inferior, y sus sales de adición.

2a - Procedimiento según reivindicación



1a, caracterizado por comprender la reacción de un compuesto P-NH R₅ con un compuesto Q-Y; uno de los símbolos P y Q representa el grupo



y el otro grupo R₄; Y representa un residuo de ester reactivo; los demás símbolos son los antes definidos, si se desea con transformación de la base en sal de adición con los ácidos.

5.

3a - Procedimiento de preparación de nuevas

alcoholaminas, caracterizado por comprender la transformación ulterior de los compuestos según reivindicación 1a, en los que R₅ representa un átomo de hidrógeno, en compuesto según 1, en los que R₅ representa un radical alcoholilo o alcoholoxicarbonilo, por reacción con un compuesto Y R₅, en el que Y representa un residuo de ester reactivo y R₅, un radical alcoholilo inferior o alcoholoxicarbonilo inferior, y los otros símbolos son los anteriormente definidos.

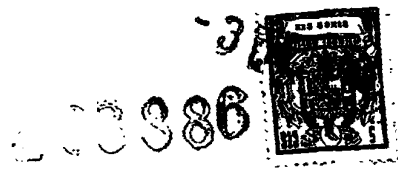
10.

15.

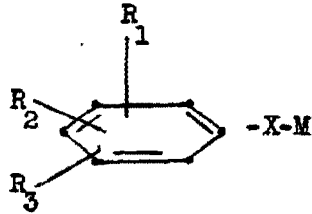
4a - Procedimiento de preparación de nuevas

alcoholaminas, caracterizado por comprender la transformación ulterior de los compuestos según 1, en los que R₅ representa un grupo alcoholoxicarbonilo, en compuesto en el que R₅ represente un radical alcoholilo, por reducción.

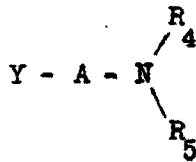
20.



5a - Procedimiento según reivindicación 1a, caracterizado, por comprender la reacción de un compuesto



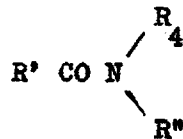
con un compuesto:



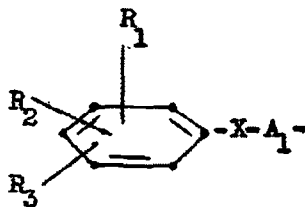
5. representando M un equivalente de un metal, y los otros símbolos iguales a los anteriormente definidos.

6a - Procedimiento, según reivindicación 1a, en los que R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, por reducción de un compuesto de fórmula

10.

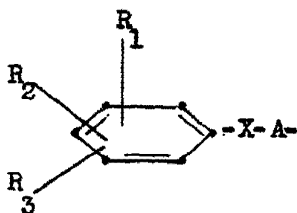


en los que R' representa la agrupación



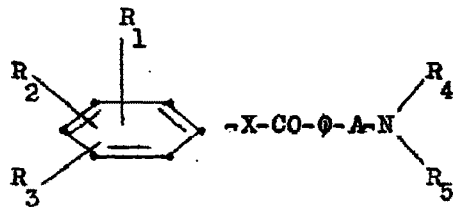


5. en la que A_1 representa un radical alcohileno de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido como máximo por dos grupos alcohilo inferior; R'' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior o, también, R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contenga como máximo 3 átomos de carbono, y R''' representa un grupo de fórmula.



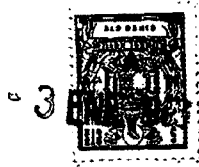
10. en la que los diferentes símbolos tienen los significados antes indicados.

7a - Procedimiento de preparación de nuevas alcohileminas, por decarboxilación por caldeo, de un ester de fórmula

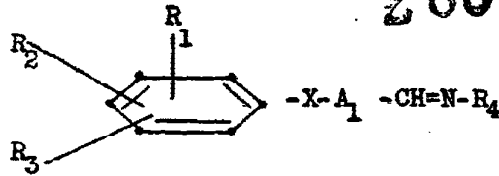


15. siendo los distintos símbolos iguales a los anteriormente definidos.

8a - Procedimiento, según reivindicación 1a, en los que R_5 representa un átomo de hidrógeno, por reducción de un compuesto



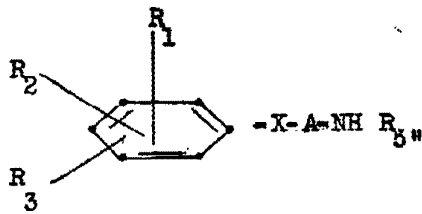
283886



en la que A₁ representa un radical alcoholeno de 1 a 5 átomos de carbono, que como máximo solo puede estar sustituido por dos grupos alcoholo inferior, y los demás símbolos son como antes se ha definido.

5.

9ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, en los que R₄ representa un grupo propargil y R₅ un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, por reacción de un compuesto



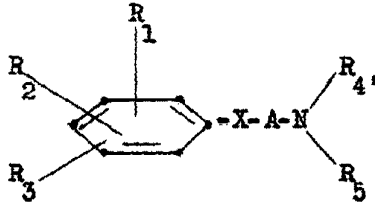
10.

con el formaldehído y el acetileno en presencia de acetiluro cuproso; representando R₅ un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, y los demás símbolos iguales a los anteriormente definidos.

15.

10ª - Procedimiento, según reivindicación 1, en los que R₄ representa un grupo propargil, por deshidrohalogenación de un compuesto.

283880



en la que R_4 , representa un grupo bromo, cloro o iodo-2 o 3 alilo o dibromo-2,3, dicloro-2,3, diodo-2,3 propilo, y los demás símbolos iguales a los antes definidos .

5. 11ª - Procedimiento de preparación de nuevas alcoholaminas, tal y como queda substancialmente descrita en la presente Memoria.

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

Madrid, 3 ENE. 1933

MAY & BAKER LIMITED,

J. SOMERZ ACEBO Y MODEY