

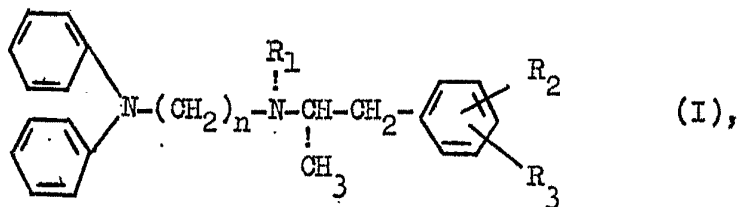
308580



MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de  
C.F. BOEHRINGER & SOHNE GmbH, de naciona  
lidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-  
WALDHOF ( Alemania ); por: "PROCEDIMIENTO  
PARA LA FABRICACION DE NUEVAS DIFENIL-  
AMINO-ALQUILAMINAS Y SUS SALES".

\*:\*:\*:\*:\*:\*:\*:\*:\*:\*:\*

El presente invento tiene por objeto la fabricación de  
nuevas difenil-aminoalquilaminas de la fórmula general I



3 0 8 5 8 0

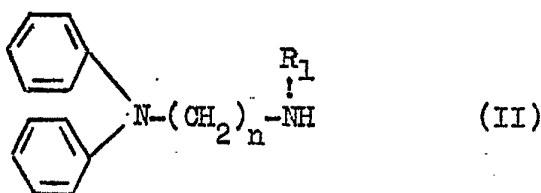


en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior,  $R_2$  y  $R_3$  hidrógeno, restos hidroxil, alcoxi, metilendioxi o aralcoxi y  $n$  es igual a 2 ó 3, así como de sus sales.

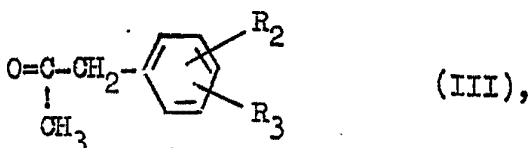
5. Se ha descubierto que estos compuestos tienen una acción vasodilatadora coronaria; están destinados a su empleo como medicamento.

La fabricación de los nuevos compuestos se realiza por métodos en sí conocidos. El procedimiento sugerido por el invento se caracteriza porque, o bien se reducen

10. a) aminas de la fórmula general II

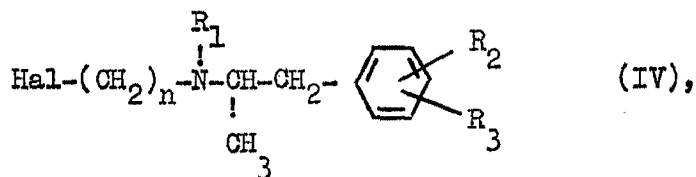


15. en la que  $R_1$  y  $n$  tienen el significado indicado anteriormente, juntamente con fenilpropanonas de la fórmula general III



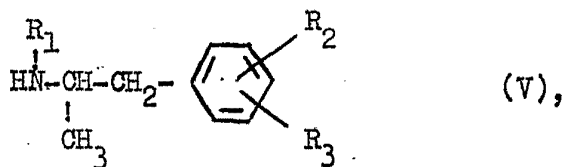
en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado anterior, o

20. b) se hace reaccionar difenilamina con un halogenuro de la fórmula  
IV

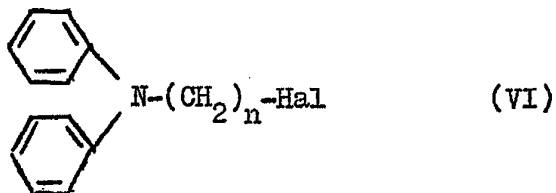


5. en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $n$  tienen el significado anterior, eventualmente en presencia de sustancias combinadoras de hidrácido, o

c) se hacen reaccionar aminas de la fórmula general V



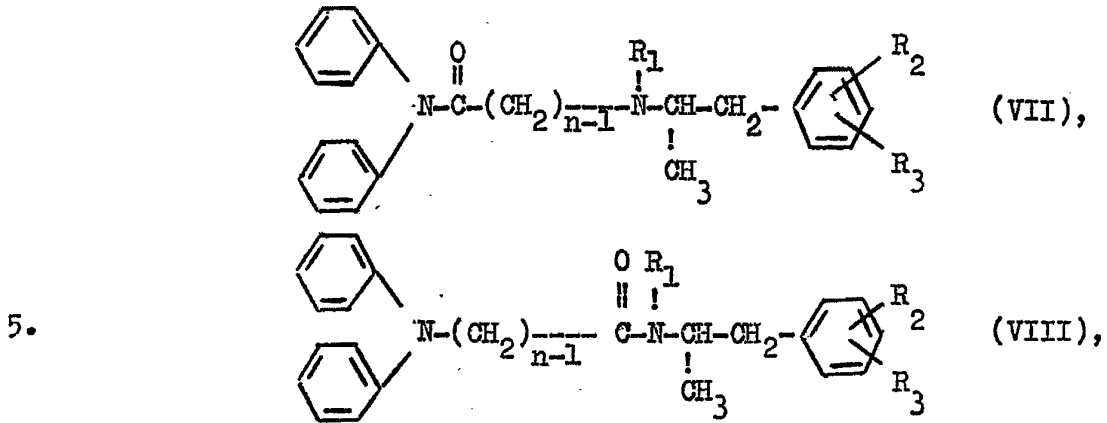
10. en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado anterior, con un halogenuro de la fórmula general VI



en la que  $n$  tiene el significado anterior, eventualmente en presencia de sustancias combinadoras de hidrácido, o

15. d) se reducen amidas de ácido orgánico de la fórmula general VII y VIII

3 0 8 5 8 0



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n tienen el significado anterior, a las aminas correspondientes,

después de lo cual, en caso dado, los compuestos obtenidos - siempre que R<sub>1</sub> signifique un átomo de hidrógeno - se alcoholan posteriormente, como de costumbre, en el nitrógeno, o bien - siempre que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> signifiquen grupos alcoxi o aralcoxi - se transforman como de costumbre en los correspondientes compuestos hidroxí y, si se desea, se traspasan a sus sales.

15. En el método a) la amina de la fórmula II también puede primero reaccionar con las fenilpropanonas de la fórmula III, y a continuación se reduce el producto de condensación obtenido. Esta reducción se provoca en todos los casos por hidrogenación catalítica o mediante hidrógeno incipiente, por ejemplo con amalgama sódica, hidruro de litio-aluminio o hidruro borosódico, o 20. también electrolíticamente. Para llevar a cabo la reducción catalítica se emplean los conocidos catalizadores, por ejemplo catalizadores de metal noble, de níquel o Raney en disolventes co-



26 ENE

rrrientes, por ejemplo alcoholes o alcoholes acuosos.

- En la reacción de la difenilamina con los halogenuros de la fórmula IV, o de las aminas de la fórmula V con los halogenuros de la fórmula VI, se emplea convenientemente un segundo mol de la amina usada para enlazar el hidrácido liberado. Pero también pueden emplearse otras sustancias corrientes, tales como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos así como carbonatos alcalinos o alcalinotérreos y lo mismo bases orgánicas, por ejemplo piridina y trietilamina. La reacción tiene lugar en disolventes normales, tales como hidrocarburos aromáticos, éteres, éteres cíclicos e hidrocarburos halogenados.
- 5.
- 10.

- La reducción de las amidas de ácido orgánico de la fórmula VII y VIII se realiza mediante hidruros metálicos complejos (por ejemplo hidruro de litio-aluminio) en disolventes apropiados para ello (éter, tetrahidrofurano).
- 15.

- La posterior N-alcohilación de los productos del procedimiento de la fórmula general I (caso de que  $R_1 = \text{hidrógeno}$ ) puede realizarse como de costumbre, por ejemplo por hidrogenación catalítica en presencia de los correspondientes aldehidos, por acilación seguida de reducción mediante hidruros metálicos complejos, o por reacción con los correspondientes halogenuros alquílicos.
- 20.

- En el caso de que  $R_2$  y  $R_3 = \text{restos alcoxi o aralcoxi}$ , los productos del procedimiento pueden traspasarse posteriormente a los correspondientes compuestos hidroxí; esto se hace corrientemente, por ejemplo por calentamiento con ácido bromhídrico, cloruro aluminico o por hidrogenación catalítica.
- 25.

X



26 FIVE

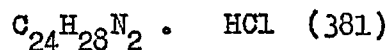
Con ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos, los productos básicos del procedimiento pueden ser traspasados corrientemente a las sales correspondientes. Como ácidos inorgánicos interesan, por ejemplo, hidrácidos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y como 5. ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido láctico, ácidos maleico, ácido tartático y ácido cítrico.

En los siguientes ejemplos se explica con más detalle el procedimiento sugerido por el invento.

EJEMPLO 1:

10. N-3-(fenil-isopropilamino)-propil-difenilamina

11,3 g (0,05 mol) de 3-difenilaminopropilamina y 7,4 g (0,055 mol) de fenilacetona se disuelven en 30 ml de benzol, y a temperatura ambiente se dejan reposar 1 hora. Después de separar el agua precipitada se destila el benzol al vacío y se disuelve el 15. residuo en metanol. La solución metanólica se hidrogena seguidamente a través de 0,2 g PtO<sub>2</sub> hasta que concluye la absorción de hidrogeno. Después se separa el catalizador, y el metanol se destila al vacío. Quedan como residuo 18,1 g de un aceite viscoso que es disuelto en éter y, con ácido clorhídrico etéreo, es traspasado al 20. clorhidrato. Después de la recristalización a partir de isopropanol, el clorhidrato funde a 140 - 141°.



calculado: C 75,66; H 7,67; N 7,35; Cl 9,31 %

25. hallado: C 75,70; H 7,78; N 7,35; Cl 9,28 %.

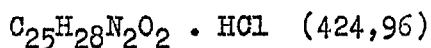


23 ENL

EJEMPLO 2:

N- $\beta$ -(3',4'-metilendioxfenil-isopropilamino)-propil- $\gamma$ -difenilamina

5. 6,2 g de 3-difenilaminopropilamina y 5,8 g de 3',4'-metilendioxfenilacetona se disuelven en 200 ml de metanol, y después de 2 horas se hidrogena la solución a través de 200 mg PtO<sub>2</sub> hasta que concluye la absorción de hidrógeno. Después de la separación del catalizador se destila el metanol al vacío, la base obtenida (unos 11,5 g, un aceite viscoso) se disuelve en éter y con ácido clorhídrico etéreo se la traspara al clorhidrato. Rendimiento 9,5 g;
10. después de la recristalización a partir de isopropanol-cloruro de metileno, el clorhidrato funde a 157-160°.



calculado: C 70,65; H 6,88; N 6,59 Cl 8,34 %

hallado : C 70,93; H 6,97; N 6,62; Cl 8,42 %

15. EJEMPLO 3:

N- $\beta$ -(3',4'-metilendioxfenil-isopropil-metilamino)-propil- $\gamma$ -difenilamina

20. 3,5 g de la N- $\beta$ -(3',4'-metilendioxfenil-isopropilamino)-propil- $\gamma$ -difenilamina preparada por el ejemplo 2 se disuelven en 100 ml de metanol, y después de agregar 2 ml de formalina al 40% se hidrogenan a través de 200 mg PtO<sub>2</sub> hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El residuo (3,7 g) obtenido después de la separación del catalizador y de la destilación del metanol, se disuelve en benzol y para la purificación se le cromatografía en 50 g de óxido de aluminio con

X

308580

26 EN

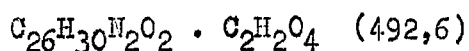


benzol como disolvente.

Rendimiento: 3,3 g de aceite viscoso e incoloro.

El oxalato de la base obtenido de ahí del modo acostumbrado funde a 178 - 179° después de la recristalización a partir de metanol.

5.



calculado: C 68,27; H 6,55; N 5,68 %

hallado: C 68,38; H 6,42; N 5,82 %.

10.

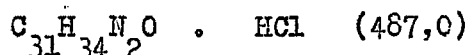
EJEMPLO 4:

N-[3-(p-benciloxifenil-isopropilamino)-propil]-difenilamina

6,8 g de 3-difenilaminopropilamina y 10,8 g de p-benciloxifenilacetona (p.fusión 59-60°) se disuelven en benzol. Después de reposar 2 horas a temperatura ambiente se retira el agua separada y se destila el benzol al vacío. El residuo se recoge en 150 ml de metanol, se deslíe a porciones con 1,9 g de hidruro borosódico y a continuación se deja reposar 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se destila el metanol al vacío, el residuo se deslíe en agua y el producto de la reacción se recoge en éter. Después del secado a través de sulfato sódico se acidula la solución etérea con ácido clorhídrico etéreo y se aspira el clorhidrato precipitado (12,65 g). Recristalizado a partir de metanol, el clorhidrato funde a 160 - 163°.

15.

20.



25.

calculado: C 76,45; H 7,24; N 5,75; Cl 7,28 %

hallado: C 76,42; H 7,01; N 5,89; Cl 6,56 %



26 EME

EJEMPLO 5:

N-3-(p-hidroxifenil-isopropilamino)-propil7-difenilamina

- 7,5 g del N-3-(p-benciloxifenil-isopropilamino)-propil7-difenilamina clorhidrato preparado por el ejemplo 4 se hidrogenan en 200 ml de metanol a través de 100 mg de carbón paladio al 10 % hasta que concluye la absorción de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador se destila el metanol al vacío, y una vez añadidos 20 ml de solución de bicarbonato sódico saturada se agita el residuo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca pasando por sulfato sódico, y se la trata a sequedad al vacío. La base (5,35 g, una masa vítrea) que queda como residuo se disuelve en isopropanol y se la deslía con la cantidad calculada de ácido maleico. Después de la recristalización a partir de metanol-cloruro de metileno, el maleinato obtenido de ahí funde a 174-176°.

15.

EJEMPLO 6:

N-2-(fenil-isopropilamino)-etil7-difenilamina

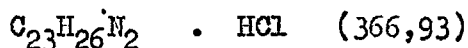
- 9,8 g de N-difenil-cloroacetamida (p.fusión 118-119°) y 10,8 g de bencedrina se calientan en benzol 6 horas al reflujo y seguidamente se destila el benzol al vacío. El residuo se digiere con éter, y la solución etérea se separa del bencedrin-clorhidrato por aspiración. Como residuo de la solución etérea se obtienen 14,65 g de difenilamida del ácido  $\alpha$ -(fenil-isopropilamino)-acético. Esta sustancia se disuelve en 200 ml de éter absoluto y, bajo remoción simultánea, se la echa a gotas en una suspensión de 2 g de hidruro de litio-aluminio en 100 ml de éter. A continuación se calienta 3 horas al reflujo. Después de disgregar la mezcla reaccionante con

25.



26

una solución de cloruro amónico saturada se la aspira separándola del hidróxido de aluminio, y el éter se lava con agua. El éter se destila al vacío y se obtienen así 12,5 g de un residuo oleoso incoloro. El residuo se purifica cromatográficamente en 100 g de óxido de aluminio con éter como disolvente; rendimiento unos 11,5 g. A partir de una solución de la base en éter se prepara como de costumbre el clorhidrato que, después de la recristalización a partir de isopropanol-cloruro de metileno, funde a 179 - 180°.



10. calculado: C 75,27; H 7,92; N 7,63; Cl 9,66 %  
hallado: C 74,68; H 7,07; N 7,87; Cl 9,54 %

EJEMPLO 7:

N-(2-(3',4'-dimetoxifenil-isopropil)-metilamino-etil)-difenilamina

- A una suspensión de 1,7 g (= 1,1 mol) de hidruro sódico al 50% en 50 ml de dimetilformamida se agrega a gotas, bajo nitrógeno, una solución de 6,04 g (1,1 mol) de difenilamina en 50 ml de dimetilformamida, y se remueve durante 30 minutos. Seguidamente se añaden a gotas 8,9 g (1 mol) de 2-(3',4'-dimetoxifenil-isopropilmetilamino)-cloruro etílico (p.fusión del clorhidrato: 146°) en 50 ml de benzol absoluto y calentando simultáneamente hasta 80° se sigue removiendo durante 3 horas bajo reflujo. La mezcla reaccionante se neutraliza con ácido clorhídrico diluido, y la dimetilformamida se destila ampliamente al vacío. Después de añadir 100 ml de cloruro de metileno se lava varias veces con agua, se seca pasando por sulfato sódico y el cloruro de metileno se destila al vacío. El re-



siduo ( 12,7 g) se disuelve en éter y con ácido clorhídrico 0,5 n se le agota a fondo. En el éter queda difenilamina (2,6 g) no transformada; después de alcalinizar y agotar con cloruro de metileno, el ácido clorhídrico acuoso suministra 7,8 g de la base como aceite incoloro, muy viscoso.

5.

Después de la recristalización a partir de metiletilcetona/cloruro de metileno, el clorhidrato funde a 191-192°.



calculado: C 70,81; H 7,54; N 6,35; Cl 8,04 %

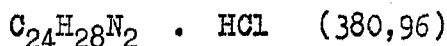
10. hallado: C 70,85; H 7,27; N 6,42; Cl 8,08 %

EJEMPLO 8:

N-2-(fenilisopropil-metilamino)-etil7-difenilamina

Análogamente al ejemplo 7, 1,5 g de hidruro sódico ( al 50%) y 5,2 g de difenilamina se hacen reaccionar con 6 g de N-fenilisopropil-N-metil-2-aminocloroetano (p. fusión del clorhidrato: 142-146°) y se terminan de tratar. Rendimiento en base: 8,2 g; después de la recristalización a partir de acetato de etilo, el clorhidrato funde a 144-146°.

15.



20. calculado : C 75,65; H 7,67; N 7,35; Cl 9,31 %

hallado: C 75,14; H 7,42; N 7,43; Cl 9,37 %

EJEMPLO 9:

N-3-(N-fenilisopropil-metilamino)-propil7-difenilamina

3 g de la N-3-(fenilisopropilamino)-propil7-difenilamina preparada por el ejemplo 1 se hidrogenan con 2 ml de formalina al

25.

3 08580

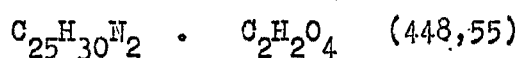
- 12 -



26 E

5.

40 % en 100 ml de metanol a través de 100 mg PtO<sub>2</sub>, hasta que termina la absorción de hidrógeno. Seguidamente se separa del catalizador y el metanol se destila al vacío. El residuo oleoso se recoge en éter y se purifica por óxido de aluminio. Rendimiento: 2,9 g de la base como aceite incoloro, viscoso. Después de la recristalización a partir de isopropanol/cloruro de metileno, el oxalato funde a 174-176°.



calculado: C 72,29; H 7,19; N 6,24 %

10. hallado : C 72,30; H 7,17; N 6,36 %

EJEMPLO 10:

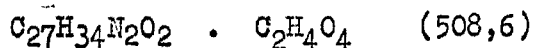
N- $\overline{3}$ -(3',4'-dimetoxifenil-isopropilamino)-propil $\overline{7}$ -difenilamina

Análogamente al ejemplo 1, 3-difenilaminopropilamina y 3', 4'-dimetoxi-fenilacetona se hacen reaccionar al estado de la

15. N- $\overline{3}$ -(3',4'-dimetoxifenil-isopropilamino)-propil $\overline{7}$ -difenilamina.

4,2 g del aceite viscoso obtenido de esta manera se hidrogenan con 4 ml de formalina al 40% en 100 ml de metanol a través de 100 mg PtO<sub>2</sub>, hasta que termina la absorción de hidrógeno y se acaban de tratar análogamente al ejemplo 9. A partir de la base (3,8 g) se

20. prepara el oxalato. Después de la recristalización a partir de metanol/cloruro de metileno, el oxalato funde a 156-160°.



calculado: C 68,48; H 7,13; N 5,50 %

hallado: C 67,99; H 7,06; N 5,40 %



26

EJEMPLO 11:

N- $\beta$ -(fenil-isopropilamino)-propil $\gamma$ -difenilamina (procedimiento c)

5,06 g de N-(3-cloropropil-difenilamina (aceite viscoso del punto de ebullición<sub>0,2</sub> 132 a 135°) y 5,9 g de l-fenil-isopropilamina se calientan durante 5 horas a 140°. Después de enfriarse se disuelve la mezcla reaccionante en cloruro de metileno, y sucesivamente se lava cada vez con 50 ml de ácido clorhídrico 0,5 n, agua amoniaco 1 n y agua. La fase de cloruro de metileno secada a través de sulfato sódico suministra 6,64 g de residuo, que disuelto en benzol, es purificado por vía cromatográfica en 20 g de óxido de aluminio bas, (act.I). Se obtienen 5,25 g de N- $\beta$ -fenil-isopropilamino)-propil $\gamma$ -difenilamina en forma de aceite incoloro, que es traspasado al clorhidrato análogamente al ejemplo 1. El clorhidrato funde a 140-141°, y es idéntico al producto obtenido por el ejemplo 1.

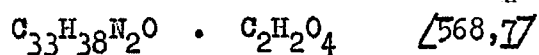
15. EJEMPLO 12:

N- $\beta$ -(N'-p-benciloxifenil-isopropil-N'-etilamino)-propil $\gamma$ -difenilamina

5,8 g de la N- $\beta$ -benciloxifenil-isopropilamino)-propil $\gamma$ -difenilamina preparada por el ejemplo 4 se disuelven en 70 ml de cloruro de metileno, se deslien con 4 g de anhídrido acético y 5 g de piridina, y se dejan reposar 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se lava entonces con ácido sulfúrico 2 n, solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca pasándola por sulfato sódico y se la trata a sequedad. El compuesto N-acetilo (6,5 g) obtenido de esta manera se disuelve en 50 ml de éter absoluto, y bajo remoción simultánea se le echa a gotas en una suspensión de 0,675 g de hidruro de litio-aluminio en 50 ml de éter absoluto.



- Bajo remoción simultánea se sigue calentando todavía 30 minutos al reflujo. Después de la disgregación del exceso del hidruro de litio-aluminio con agua y de acabar el tratamiento corriente, se obtienen 6,5 g de residuo oleoso incoloro, que con ácido oxálico es traspasado al oxalato. Después de la recristalización a partir de acetato de etilo se obtienen 6,8 g de oxalato de la
5. N-[3-(N'-p-benciloxifenil-isopropil-N'-etilamino)-propil]-difenilamina en forma de cristales incoloros que funden a 138°.



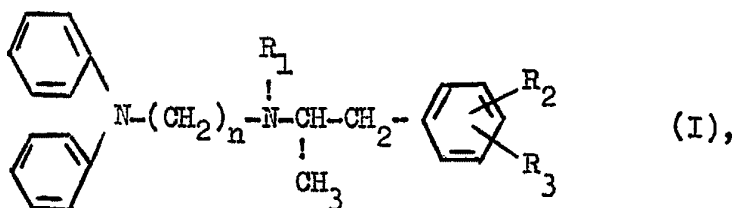
10. Calculado: C = 73,92 %; H = 7,09 %; N = 4,92 %  
Hallado : C = 73,72 %; H = 7,35 %; N = 4,96 %

N O T A

---

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevas difenil-amino-alkilaminas de la fórmula general I

15.



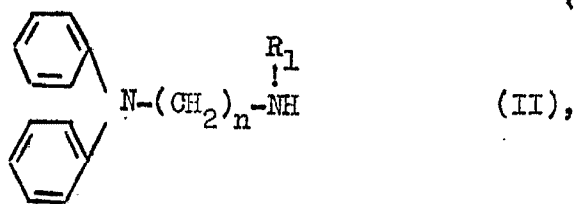
en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior,  $R_2$  y  $R_3$  hidrógeno, restos hidroxilo, alcoxi, metilendioxi o aralcoxi, y  $n$  es igual a 2 ó 3,

y de sus sales, caracterizado porque o bien

20. a) se reducen aminas de la fórmula general II

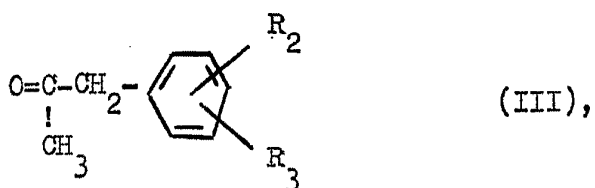


26 ENE.



en la que  $R_1$  y  $n$  tienen el significado anterior, juntamente con fenilpropanonas de la fórmula general III

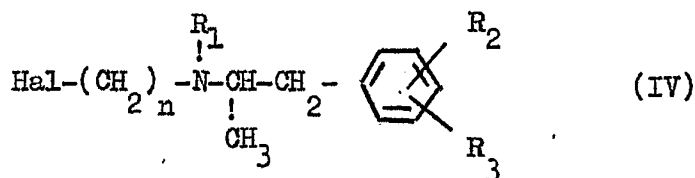
5.



en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado anterior, o

b) se hace reaccionar difenilamina con un halogenuro de la fórmula IV

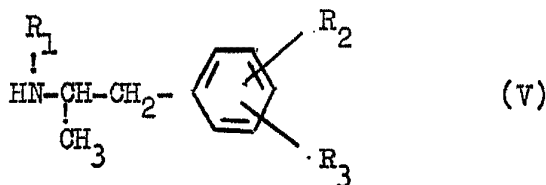
10.



En la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tienen el significado anterior, eventualmente en presencia de sustancias combinadoras de hidrácido, o

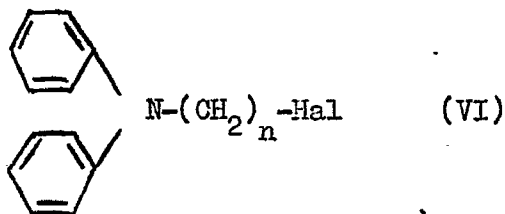
c) se hacen reaccionar aminas de la fórmula general V

15.





en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado anterior, con un halogenuro de la fórmula general VI

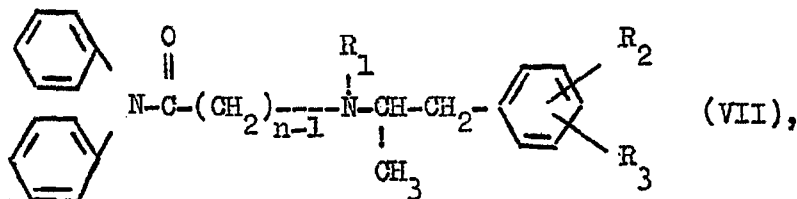


en la que n tiene el significado anterior, eventualmente

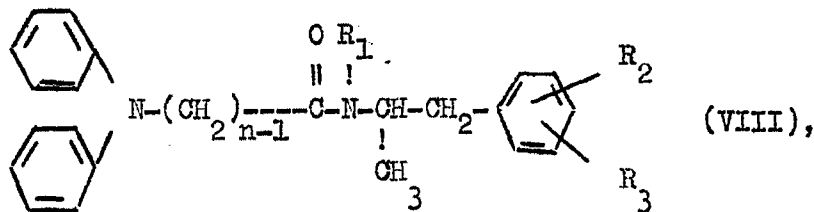
5.

en presencia de sustancias combinadoras de hidrácido, o

d) se reducen amidas de ácido orgánico de la fórmula general VII y VIII



10.



en las que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n tienen el significado anterior al estado de las aminas correspondientes,

después de lo cual, en caso dado, los compuestos obtenidos se alcoholan - siempre que R<sub>1</sub> signifique un átomo de hidrógeno - posteriormente, como de costumbre, en el nitrógeno, o bien - siempre

15.

que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> signifiquen grupos alcoxi o aralcoxi - se transforman como de costumbre en los correspondientes compuestos hidroxí y, si se desea, se traspasan a sus sales.

3 0 8 5 8 0

- 17 -



26 ENE

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS DIFENIL-AMINO-ALQUILAMINAS Y SUS SALES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 29 ENE. 1965

CARLOS FERNANDEZ  
P. P.