



12 FEB

309304

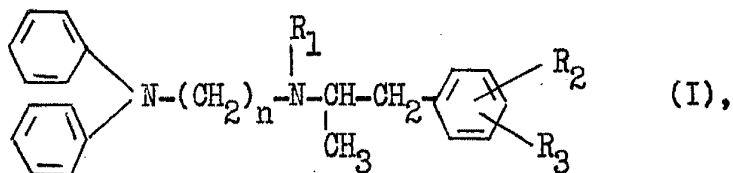
MEMORIA DESCRIPTIVA
de un Certificado de primera adición por:
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PATENTE PRIN-
CIPAL NUM. 308.580, sobre "PROCEDIMIENTO
PARA LA FABRICACION DE NUEVAS DIFENIL-AMI-
NO-ALQUILAMINAS Y SUS SALES"; a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
WALDHOF (Alemania).

-----ooo000ooo-----

La solicitud de patente 308.580 tiene por objeto la
fabricación de nuevas difenil-aminoalquilaminas de la fórmula

I

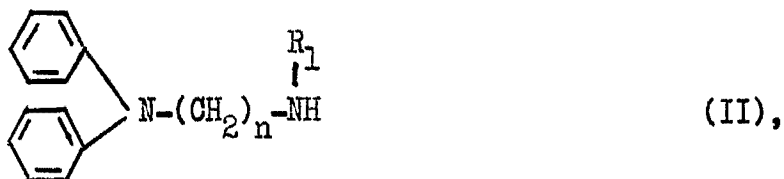
5



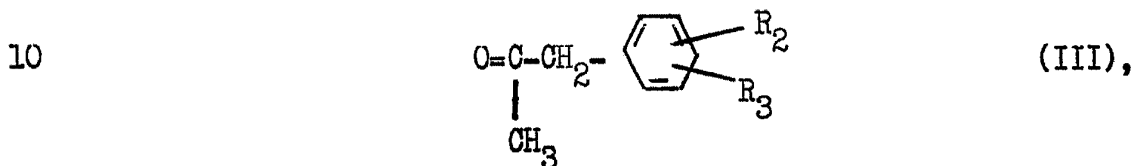


en la que R₁ significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, R₂ y R₃ hidrógeno y restos hidroxí, alcoxi, metilendioxi o aralcoxi y n es igual a 2 ó 3, así como de sus sales, caracterizado porque o bien

5 a) se reducen aminas de la fórmula general II

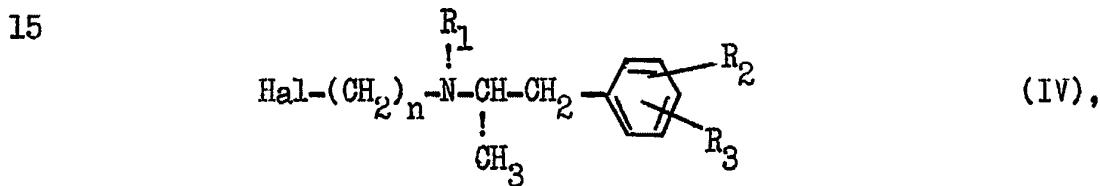


en la que R₁ y n tienen el significado indicado anteriormente, juntamente con fenilpropanonas de la fórmula general III



en la que R₂ y R₃ tienen el significado anterior, ó

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



donde R₁, R₂, R₃ y n tienen el significado anterior, eventualmente en presencia de medios en enlace de hidrácido, ó

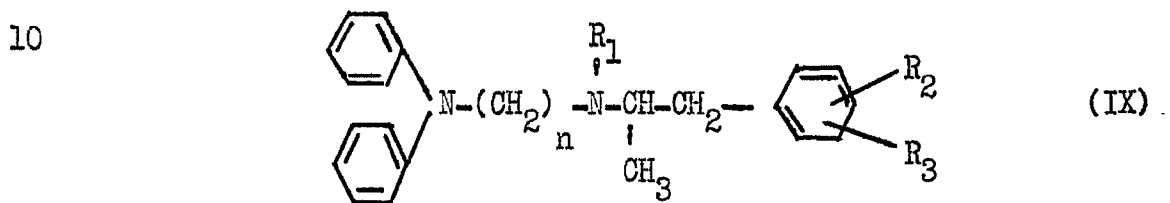
20 c) se hacen reaccionar aminas de la fórmula general V



mo de costumbre, en el nitrógeno o bien - siempre que R_2 y R_3 signifiquen grupos alcoxi o aralcoxi -, se transforman como de costumbre al estado de los correspondientes compuestos hidroxii, y si se desea se les traspasa a sus sales.

5 Estos compuestos tienen efecto dilatador de los vasos coronarios.

En el perfeccionamiento del procedimiento de la patente principal se descubrió que las difenil-aminoalquilaminas de la fórmula general IX



15 en la que n es igual a 2 ó 3, R_1 significa hidrógeno o un resto alquilo inferior y R_2 y R_3 hidrógeno, halógeno o restos alquilo inferiores, pero donde R_2 y R_3 no deben ser al mismo tiempo hidrógeno, también tienen efecto dilatador de los vasos coronarios.

20 El presente invento tiene por objeto la fabricación de estas nuevas difenil-aminoalquilaminas y de sus sales, para lo cual puede recurrirse a los procedimientos de preparación mencionados en la patente principal.

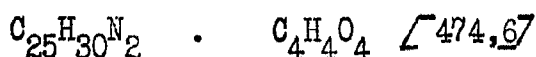
EJEMPLO 1:

N-[3-(4'-metilfenil-isopropilaminico)-propil]-difenilamina

12,3 g de 1-(4'-metilfenil)-acetona y 17 g de N-(3-



aminopropil)-difenilamina se disuelven en 80 ml de benzol y se de-
 jan reposar 20 horas a temperatura ambiente. Después de la sepa-
 ración del agua de la reacción se destila el benzol al vacío, el
 residuo (26,8 g) se disuelve en 240 ml de metanol al 90% y se
 5 mezcla con 2,9 g de hidruro borosódico. La mezcla reaccionante
 permanece reposando 4 horas a temperatura ambiente. A continua-
 ción se destila el metanol al vacío, el residuo se deslíe con
 agua y se agita con cloruro de metileno. La fase de cloruro de
 metileno, al condensarla por evaporación, suministra 26,9 g de re-
 10 siduo que es cromatografiado en 140 g de óxido de aluminio neu-
 tral (escala act.I) con éter como disolvente. Por elución con
 éter se obtiene la fase deseada en un rendimiento de 21,6 g. Por
 reacción con ácido maleico se obtiene el maleinato que, después
 de la recristalización a partir de dioxano-éter diisopropílico,
 15 funde a 116 a 117°; rendimiento: 21,2 g de cristales incoloros:



calculado: C = 73,39%; H = 7,23 %; N = 5,90 %

hallado: C = 73,38%; H = 7,44 %; N = 5,91 %

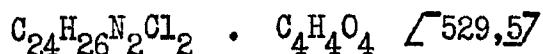
EJEMPLO 2:

20 N- \angle 3-(3',4'-diclorofenil-isopropilamino)-propil- \angle -difenilamina

12,4 g de 1-(3',4'-diclorofenil)-acetona y 10,6 g de
 N-(3-aminopropil)-difenilamina se disuelven en 60 ml de benzol
 y se dejan reposar a temperatura ambiente durante 20 horas. El
 residuo (22,2 g) obtenido después de separar el agua de la



reacción y de destilar el benzol, se disuelve en 200 ml de isopropanol al 90 %, se mezcla con 1,8 g de hidruro borosodico y a 5^o se le deja reposar durante 4 horas. Se continúa el tratamiento como se explica en el ejemplo 1, y después de la evaporación del cloruro de metileno se obtienen 22,2 g de residuo que se cromatografían en 150 g de óxido de aluminio neutral (escala act. I) con éter como disolvente. La sustancia (15 g) eluada con éter se traspasa por reacción con ácido maleico, al maleinato que funde a 131-132^o después de la recristalización a partir de acetona-éter diisopropílico.



calculado : C = 63,51 %; H = 5,72 %; N = 5,29 %; Cl = 13,40%

hallado: C = 63,34 %; H = 5,88 %; N = 5,31 %; Cl = 13,35%

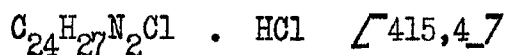
EJEMPLO 3:

15 N- \angle 3-(4'-clorofenil-isopropilamino)-propil7-difenilamina

Análogamente al ejemplo 1, 6,23 g de 1-(4'-clorofenil)-acetona y 9 g de N-(3-aminopropil)-difenilamina se hacen reaccionar en 50 ml de benzol, el producto de la condensación se reduce en 100 ml de dioxano al 80 % con hidruro borosódico y se le termina de tratar. El residuo de cloruro de metileno (~ 15 g) obtenido de este modo es cromatografiado en 120 g de óxido de aluminio neutral (escala act. I) con éter. La base (12,1 g) eluada con éter es traspasada por adición de ácido clorhídrico etéreo, al clorhi-



drato que funde a 169° después de la recristalización a partir de acetato de etilo; rendimiento: 12,2 g de cristales incoloros.



5	calculado:	C = 69,39%;	H = 6,79%;	N = 6,74%;	Cl = 17,07%
					Cl = 8,54%
	hallado:	C = 69,10%;	H = 7,05%;	N = 6,69%;	Cl = 17,08%
					Cl = 8,54%

EJEMPLO 4:

10 N-[3-(N'-3',4'-diclorofenil-isopropil-N'-etil)-aminopropil]-difenilamina.

7,15 g de la N-[3-(3',4'-diclorofenil-isopropilamino)-propil]-difenilamina preparada según el ejemplo 2 se disuelven en 100 ml de cloruro de metileno, se mezclan con 3,5 g de anhídrido acético y 7 g de piridina y se dejan reposar 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se deslía con agua y al cabo de 30 minutos se lava varias veces con ácido sulfúrico 2 n y seguidamente con agua. El residuo -el compuesto N'-acetil de la N-[3-(3',4'-diclorofenil-isopropilamino)-propil]-difenilamina -

15

20 obtenido después del secado pasando por sulfato sódico y de la destilación del cloruro de metileno, se disuelve en 100 ml de éter abs., bajo remoción simultánea se agrega a gotas a una suspensión de 1,05 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter abs. y se calienta 1 hora bajo reflujo. Después de la dis-



gregación del exceso de hidruro de litio y aluminio con 3 ml de agua se separa la fase etérea y se trata a sequedad. Se obtienen así 7,55 g de N-[3-(N'-3',4'-diclorofenil-isopropil-N'-etil)-aminopropil]-difenilamina en forma de aceite viscoso incoloro.

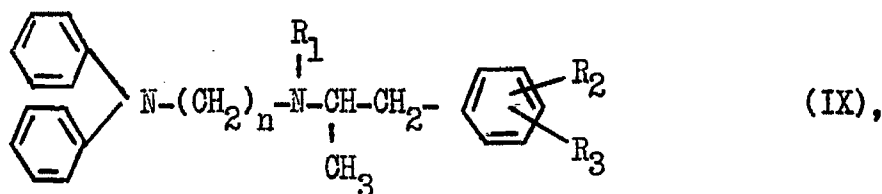
5

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

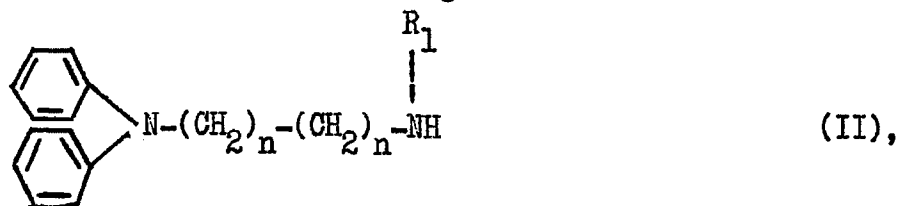
1.- Mejoras introducidas en la patente principal 308.580 sobre procedimiento para la fabricación de nuevas difenil-amino-alkuilaminas de la fórmula general IX

10



15 en la que n es igual a 2 ó 3, R₁ significa hidrógeno o un resto alquilo inferior y R₂ y R₃ hidrógeno, halógeno o restos alquilo inferiores, pero donde R₂ y R₃ no deben ser al mismo tiempo hidrógeno, y sus sales, caracterizado porque o bien

a) se reducen aminas de la fórmula general II

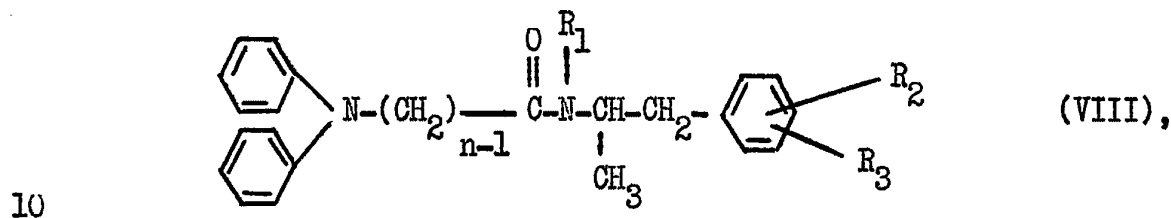
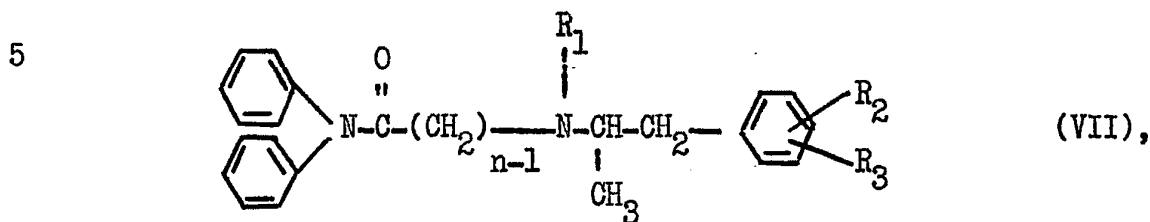




en la que n tiene el significado anterior, eventualmente en presencia de medios de enlace de hidrácido, o

d) se reducen amidas de ácido orgánico de la fórmula general

VII & VIII



en las que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado anterior, al estado de las correspondientes aminas, después de lo cual en caso dado los compuestos obtenidos - siempre que R_1 signifique un átomo de hidrógeno - se alcoholan posteriormente, como de costumbre, en el nitrógeno, o bien - siempre que R_2 y R_3 signifiquen grupos alcoxi o aralcoxi- se transforman como de costumbre en los correspondientes compuestos hidroxí, y si se desea se les traspara a sus sales.

15

20 2.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 308.580 SOBRE "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS DIFENIL-AMINO-ALQUILAMINAS Y SUS SALES"

- 11 - 3 093 04



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

Madrid, 12 FEB 1965

COMISIÓN
P. P.