

9 APR.



Case 24

325355

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETÉRES ALQUÍLICOS DE FENILAMINOETANOL", a favor de la firma francesa SOCIÉTÉ D'ÉTUDES, DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET MÉDICALES E.R.A.S.M.E., domiciliada en 67, Avenue de Wagram PARIS (Francia).

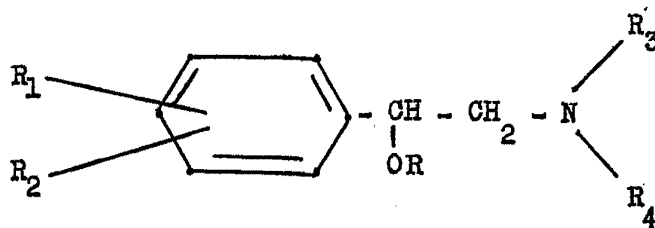
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos éteres alquílicos de fenilaminoetanol, útiles en terapéutica, y a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de este invento responden a la fórmula general siguiente:

5.



10.



325355

en la que:

- R es un radical alquílico, lineal o ramificado, que tiene a lo sumo 12 átomos de carbono aproximadamente;
5. R_1 y R_2 pueden ser idénticos o distintos y representar cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquílico inferior o alcoílico inferior provisto a lo sumo de 4 átomos de carbono, o cicloalquilo con 6 átomos de carbono, a lo sumo, en el núcleo;
10. R_3 y R_4 pueden representar cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquílico inferior, lineal o ramificado, provisto a lo sumo de 4 átomos de carbono, con la salvedad de que R_3 y R_4 no pueden ser ambos a la vez átomos de hidrógeno o bien R_3 y R_4 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno a que están unidos, un núcleo heterocíclico, pirrolidina, piperidina, piperacina o morfolina, substituido o no en el núcleo y/o en el átomo de nitrógeno por uno o más radicales alquílicos inferiores o hidroxialquílicos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo, o aralquilo.
- 15.
- 20.

- Este invento atañe asimismo a las sales de ácidos minerales o sales de ácidos orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos compuestos, lo mismo que a las sales cuaternarias de estos compuestos con haluros o sulfatos
- 25.



325355

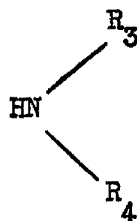
de alquilo y a los derivados N-oxidados de estos compuestos y sus sales con ácidos minerales y orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y sus sales cuaternarias.

5. Estos productos pueden utilizarse como tales, es decir, como racematos, o bien en una de las dos formas ópticamente activas, es decir, la dextrógira y la levógira.

10. El procedimiento según este invento para la preparación de los nuevos éteres alquílicos de fenilaminoetanol consiste en la eterificación de los fenilaminoetanoles correspondientes, en forma de racematos o de antípodas ópticos, con un haluro de alquilo en un disolvente aromático inerte y en presencia de un aceptor alcalino de protones. Los éteres alquílicos de fenilaminoetanol que resultan pueden separarse tal cual o transformarse en sales correspondientes con ácidos
15. minerales u orgánicos, o en sales cuaternarias correspondientes, o por último en derivados N-oxidados correspondientes.

Más particularmente, los compuestos de este invento pueden prepararse ventajosamente como sigue:

20. - los fenilaminoetanoles de partida pueden prepararse por reacción de una amina primaria o secundaria, de fórmula:





325355

en la que R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

5. con el óxido de estireno que lleva en el núcleo bencénico grupos substituyentes R_1 y R_2 , o por la reacción de la amina con la omega-bromo-acetofenona que lleva en el núcleo bencénico grupos substituyentes R_1 y R_2 seguida por la reducción catalítica del grupo cetónico.

10. Con tal fin, el fenilaminoetanol de partida, disuelto en un disolvente aromático anhidro, como benceno, tolueno o xileno, se transforma en su derivado sódico por reacción con sodio, hidruro de sodio o amiduro de sodio, y luego se eterifica con un haluro de alquilo, tal como el bromuro o el yoduro de propilo, de butilo, de isobutilo, de pentilo o de dodecilo.

15. La reacción se lleva a cabo en caliente, de preferencia a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, por un tiempo de 1 a 40 horas.

20. Al final de la reacción eterificadora, se separan de la mezcla de reacción los productos obtenidos, en forma de bases libres o en forma de sales de ácidos orgánicos o minerales (tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, citrato, succinato y otras sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico). Estos éteres pueden transformarse, de
25. manera conocida, en sales cuaternarias correspondientes, por reacción con un haluro de alquilo o un sulfato de alquilo,



325355

tal como bromuro, yoduro o sulfato de metilo o de etilo, en un disolvente orgánico adecuado; o bien en derivados N-oxidados correspondientes, por reacción con una solución acuosa de agua oxigenada, y luego con ácidos minerales diluidos o haluros de alquilo.

5.

Los productos de este invento presentan escasa toxicidad y actividad farmacológica notable; muestran acción anticolinérgica, antihistamínica, antiacetilcolínica, antiva-
gal, analgésica, simpaticolítica, adrenolítica, ganglioplé-
gica, miolítica, antiinflamatoria, anestésica local y, en par-
ticular, acción hipotensora y espasmolítica; mientras que
los fenilaminoetanolos correspondientes de partida, así como
sus sales de amonio cuaternarias, son prácticamente inactivos;

10.

Los productos de este invento resultan también
activos "in vitro" e "in vivo" sobre los virus, las bacterias,
los mohos, los hongos y los protozoarios y manifiestan tam-
bién actividad antihelmíntica.

15.

Los ejemplos que siguen se exponen para ilustrar
el invento, sin que impliquen limitación.

20.

E J E M P L O 1

D,L-1 [(beta-butoxi)-fenetil]-piperidina, clorhidrato

El alfa-fenil-beta-(1-piperidil)-etanol de partida
se prepara de la manera siguiente:

25.

Se calientan a 190°C, durante 5 horas, 144 g de

325355



óxido de estireno y 156 g de piperidina; la masa que se separa se cristaliza en 200 cc de heptano, para obtener 170 g del producto deseado, que funde a 69-70,5°C.

5. A una suspensión de 8,6 g de hidruro sódico en 85 cc de tolueno anhidro, se añade una solución de 41 g de alfa-fenil-beta-(1-piperidil)-etanol en 80 cc de tolueno anhidro y se calienta a 100°C durante 2 horas; después del enfriamiento hasta 50°C, se añaden 30 g de bromuro de n-butilo y se calienta a 90°C durante 12 horas.

10. Se enfría, se filtra, se concentra en vacío y se recoge el residuo oleoso con 100 cc de éter etílico. Se lava con agua el extracto etéreo, se le seca, se le filtra y se le trata con ácido clorhídrico en isopropanol, hasta reacción ácida; se filtra, y se concentra el filtrado en vacío.

15. Se obtienen 11,2 g de producto bruto, que, por cristalización en tetrahidrofurano, dan 8,1 g de clorhidrato puro (de punto de fusión 139-142°C).

E J E M P L O 2

20. (D)-1[(beta-butoxi)-fenetil]piperidina, clorhidrato

25. A 15 g de (D)-alfa-fenil-beta-(1-piperidil)-etanol en 200 cc de tolueno anhidro, se añaden 6,8 g de una suspensión oleosa de hidruro sódico al 50%; se calienta en reflujo durante 1.1/2 horas, se enfría hasta 50°C, se añaden 13,7 g de bromuro de n-butilo y se calienta en reflujo durante 15

325355



horas.

5. Se enfría, se añaden 80 g de hielo y se extrae la fase toluénica por medio de ácido clorhídrico diluido (1:5); después de alcalinizar la fase ácida acuosa con NaOH al 40%, se extrae el producto oleoso con 150 cc de éter etílico y se hace reaccionar con ácido clorhídrico en isopropanol la solución etérea secada.

Se obtienen 9,5 g de producto puro, de punto de fusión = 169-172°C, $[\alpha]_D^{20} = + 79^\circ\text{C}$ (c = 1 en agua).

10.

E J E M P L O 3

D,L-1[(beta-butoxi)-p-ciclopentil-feniletil]-pirrolidina, clorhidrato.

15. El alfa-[(p-ciclopentil)-fenil]-beta-(1-pirrolidil)-etanol de partida se prepara del modo siguiente: una solución etérea que contiene 0,3 moles de omega-bromo-p-ciclopentil-acetofenona (preparada por bromación con bromo en presencia de cloruro de aluminio en éter anhidro de p-ciclopentil-acetofenona) se vierte en una solución, enfriada a 10°C, de 43 g de pirrolidina (0,6 moles).

20. Se agita durante 1.1/2 horas, se lava la solución etérea cuatro veces con agua, se la seca y se la concentra en vacío: se obtienen 70 g de omega-pirrolidino-p-ciclopentil-acetofenona bruta. 45 g de este intermediario, disueltos en 100 cc de etanol anhidro, se hidrogenan a 50°C y 4,2 atmósfe-

25.



325355

ras, en presencia de 0,7 g de PtO_2 .

Se filtra el catalizador y se concentra en vacío.

Se recoge el residuo con isopropanol, en caliente, y después de la cristalización se obtienen, por separación, 28 g del

5. producto deseado, de punto de fusión = 80-82°C. A 19,5 g de este producto, disueltos en 200 cc de tolueno anhidro, se añaden 3,4 g de una suspensión oleosa de hidruro sódico al 50% y se calienta en reflujo durante 1.1/2 horas.

10. Después de enfriar hasta 50°C, se añaden 10,2 g de bromuro de n-butilo y se calienta en reflujo durante 20 horas.

Se enfría, se añaden 80 g de hielo y se extrae la fase toluénica por medio de ácido clorhídrico diluido (1:5).

15. Se alcaliniza la fase acuosa con NaOH al 40%. se deja que el producto oleoso se separe, se le extrae con éter etílico y se le transforma en clorhidrato.

El producto en forma de clorhidrato se obtiene por concentración en vacío de la fase toluénica secada.

20. Se obtienen en total 8,5 g de producto puro, después de cristalización en tetrahidrofurano; punto de fusión = 185-188°C.

E J E M P L O 4

25. D,L-1[(beta-pentiloxi)-fenetil]-1,4,4-trimetil-piperacinio,
bromuro.

325355



A una solución de D,L-1[(beta-pentiloxi)-fenetil]-4-metil-piperacina base (0,0125 moles) en acetona (25 cc), se añaden 6,8 g de bromuro de metilo y se conserva todo ello en botella bien cerrada, a 40°C, durante 6 horas.

5. Se filtra y se lava con acetona; se obtienen 5,5 g de sal dicuaternaria, de punto de fusión = 198 - 201°C.

E J E M P L O 5

D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-1-metil-morfolinio, yoduro.

10.

A una solución de D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-morfolina base (0,025 moles) en acetona (500 cc), se añaden 4 g de yoduro de metilo y se conserva el conjunto en botella bien cerrada, a la temperatura ambiente, durante 18 horas.

15.

Concentrando en vacío y recogiendo el residuo con éter isopropílico, se obtienen 8,6 g de sal cuaternaria blanca, de punto de fusión = 110-113°C.

E J E M P L O 6

20.

D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-1-metil-piperidinio, sulfato metílico.

25.

A una solución de D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-piperidina base (0,025 moles) en benceno anhidro (50 cc), se añaden 3,2 g de sulfato de dimetilo (0,025 moles) y se calienta a 60°C durante 1 hora.

325355



Se concentra en vacío hasta obtener un aceite y se recoge éste con éter isopropílico, lo que da 6,9 g de sal cuaternaria blanca, de punto de fusión = 82-85°C.

5. EJEMPLO 7

N-Óxido de D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-piperidina, clorhidrato.

10. 9,4 g de D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-piperidina base, 30 cc de alcohol etílico y 15 cc de agua oxigenada al 30% se conservan durante 4 horas en una botella cerrada, a 40-45°C; se añade bióxido de manganeso para destruir el exceso de agua oxigenada, se filtra y se concentra en vacío hasta la obtención de un aceite, que se recoge por medio de
15. ácido clorhídrico en isopropanol, para obtener 7,7 g de producto blanco, de punto de fusión = 148-150°C.

EJEMPLO 8

20. D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-1-metoxi-piperidinio, yoduro.

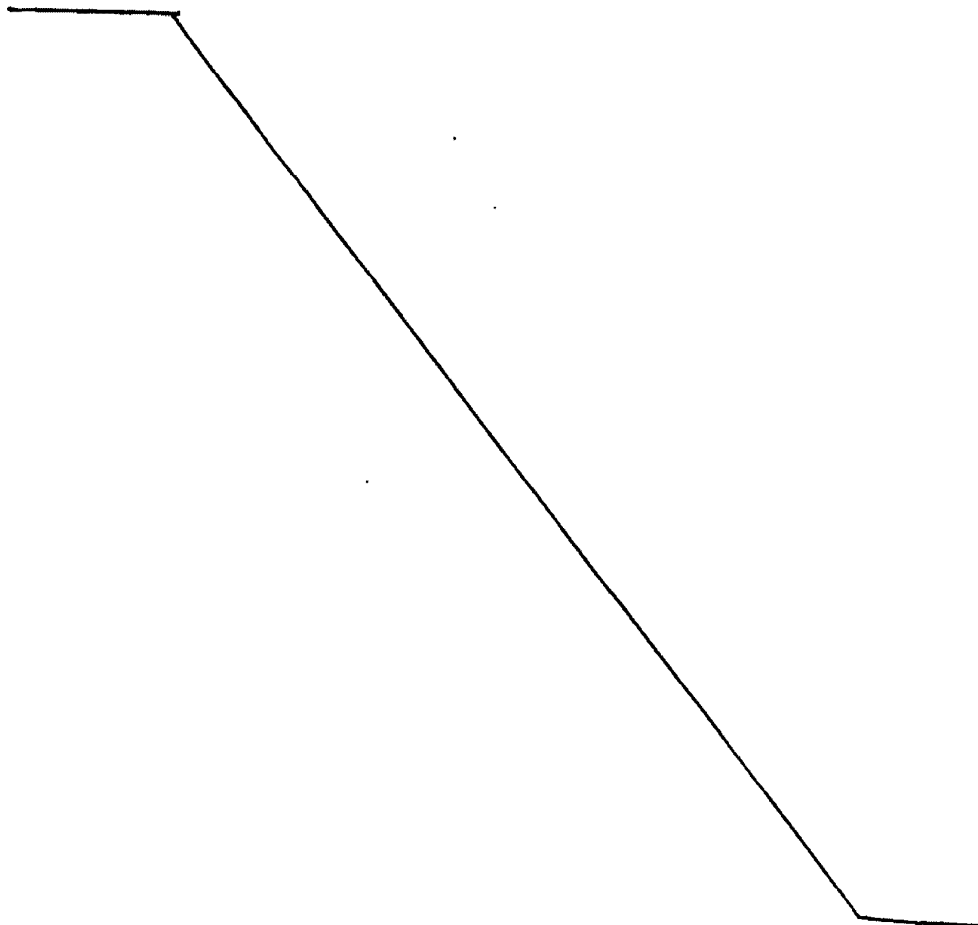
25. A una solución de 6,05 g de N-Óxido de D,L-1[(beta-butoxi)-fenetil]-piperidina base (0,019 moles) en acetona (50 cc), se añaden 5 g de yoduro de metilo y se guarda el conjunto en botella cerrada, a la temperatura ambiente, durante tres días.

325355



Concentrando en vacío la solución y recogiendo el residuo con éter isopropílico, se obtienen 3,3 g de sal cuaternaria blanca, con punto de fusión = 76-79°C.

En la Tabla I que sigue se indican, a título de ejemplos no limitativos, los compuestos típicos de este invento.

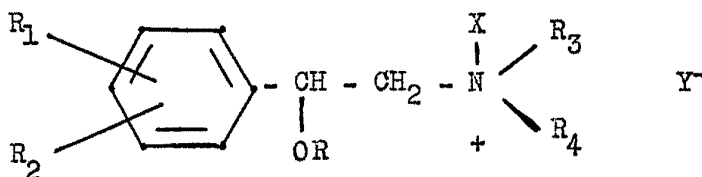




325355

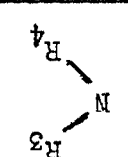
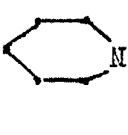
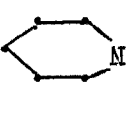
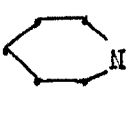
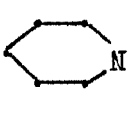
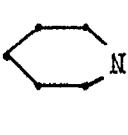
T A B L A I

Fórmula general



Com- pues- to n°	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en °C
1	CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O.2 HCl	236-238°d ⁺
2	CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O.2 CH ₃ I	190-193°d ⁺
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₇ NO. HCl	139-142°
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₇ H ₂₇ NO.CH ₃ I	98-100°
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	Br	C ₁₇ H ₂₇ NO.CH ₃ Br	142-145°

+ descomposición

Com- pues- to n°	R		R ₁	R ₂	X	Y	Punto de fusión en °C
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH ₂	CH ₂ SO ₄ ⁴	82-85°
7	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	H	Cl	169-172° [α] _D ²⁰ = +79° (c=1 / H ₂ O)
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH ₃	I	109-112° [α] _D ²⁰ = +57° (c=1 / H ₂ O)
9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	H	Cl	169-172° [α] _D ²⁰ = -73° (c=1 / H ₂ O)
10	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH ₃	I	109-111, 5° [α] _D ²⁰ = -53° (c=1 / H ₂ O)

325355



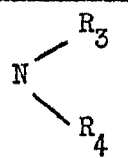

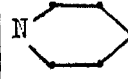




325355



Com- pues- to n°	R	N $\begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$	R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto, de fusión en ° C
11	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₇ NO ₂ · HCl	148-150°
12	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₇ H ₂₇ NO ₂ · CH ₃ I	76-79°
13	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-CH ₃	H	H	Cl	C ₁₈ H ₂₉ NO · HCl	158-161°
14	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-CH ₃	H	CH ₃	I	C ₁₈ H ₂₉ NO · CH ₃ I	114-115,5°
15	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-	H	H	Cl	C ₂₂ H ₃₅ NO · HCl	174-176°
16	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-	H	CH ₃	I	C ₂₂ H ₃₅ NO · CH ₃ I	224-227°

325355



Com- pues to n°	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-Cl	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₆ ClNO.HCl	171-174°
18	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-Cl	H	CH ₃	I	C ₁₇ H ₂₆ ClNO.CH ₃ I	126-128°
19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		3-CH ₃	4-Cl	H	Cl	C ₁₈ H ₂₈ ClNO.HCl	176-178°
20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		3-CH ₃	4-Cl	CH ₃	Br	C ₁₈ H ₂₈ ClNO.CH ₃ Br	142-143°
21	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		3-CH ₃	4-Cl	CH ₃	I	C ₁₈ H ₂₈ ClNO.CH ₃ I	122-123°
22	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-OCH ₃	H	H	Cl	C ₁₈ H ₂₉ NO ₂ .HCl	138-139°

325355



Com- pues to n°	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C	
23	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-OCH ₃	H	CH ₃	I	C ₁₈ H ₂₉ NO ₂ ·CH ₃ I	140-143°	
24	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₅ NO·HCl	149-151°	
25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₆ H ₂₅ NO·CH ₃ I	88-90°	
26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-	H	H	Cl	C ₂₁ H ₃₃ NO·HCl	185-188°	
27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O·2HCl	176-179°d	
28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		NCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	Cl	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O·2 HCl	232-235°d

325355



Com- pues- to n°	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O · 2 HCl	220-222°d
30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	Br	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O · 2CH ₃ Br	207-210°d
31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O · 2CH ₃ I	181-183°d
32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	CH ₃ SO ₄	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O · 2(CH ₃) ₂ SO ₄	88-90°d
33	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-Cl	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₂ O · 2HCl	229-231°d
34	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-Cl	H	CH ₃	I	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₂ O · 2CH ₃ I	192-195°d

325355



Com- pués to nº	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
35	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		3-CH ₃	4-Cl	H	Cl	C ₁₈ H ₂₉ ClN ₂ O · 2HCl	226-228°d
36	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		3-CH ₃	4-Cl	CH ₃	I	C ₁₈ H ₂₉ ClN ₂ O · 2CH ₃ I	182-185°d
37	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-	H	H	Cl	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O · 2HCl	215-220°d
38	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O · 2 HCl	226-228°d
39	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O · 2CH ₃ I	183-186°d
40	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O · 2 HCl	232-235°d




325355



Com- pues to nº	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
41	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O.2CH ₃ I	187-190°d
42	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ .HCl	171-173, 5°
43	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ .CH ₃ I	110-113°
44	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₂₃ NO.HCl	158-161°
45	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₄ H ₂₃ NO.CH ₃ I	143-145°
46	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		p-CH ₃	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₅ NO.HCl	145-148°

325355



Com- pues to nº	R	N $\begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$	R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
47	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	N $\begin{matrix} / CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	p-CH ₃	H	CH ₃	I	C ₁₅ H ₂₅ NO.CH ₃ I	136-137°
48	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	N $\begin{matrix} / C_2H_5 \\ \backslash C_2H_5 \end{matrix}$	p- 	H	H	Cl	C ₂₁ H ₃₅ NO.HCl	125-126°
49	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH-C ₄ H ₉ n	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₇ NO.HCl	84-86°
50	CH ₂ CH $\begin{matrix} / CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	N 	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₇ NO.HCl	142-144°
51	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	N 	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₂₉ NO.HCl	128-131°

325355



Com- pues no nº	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
52	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₈ H ₂₉ NO.CH ₃ I	116-117°
53	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O.HCl	224-228°d
54	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	H	CH ₃	I	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O.CH ₃ I	170-172°d
55	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	H	H	Cl	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O.2HCl	233-236°d
56	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	H	CH ₃	Br	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O.2CH ₃ Br	198-201°d
57	CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₉ H ₃₁ NO.HCl	130-132°

325355



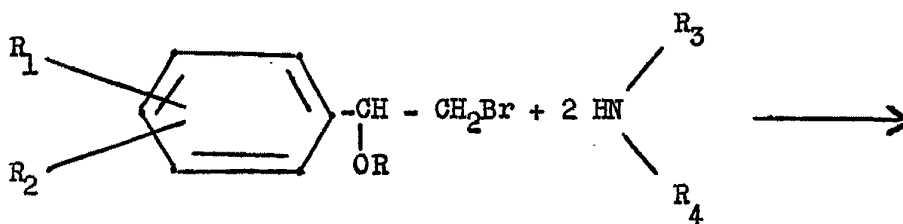
Com- pues to nº	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
58	CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₃		H	H	CH ₃	CH ₃ SO ₄	C ₁₉ H ₃₁ NO.(CH ₃) ₂ SO ₄	76-79°
59	CH ₂ -(CH ₂) ₆ -CH ₃		H	H	H	Cl	C ₂₁ H ₃₅ NO.HCl	82-84,5°
60	CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ -CH ₃		H	H	H	Cl	C ₂₅ H ₄₃ NO.HCl	72-73,5°
61	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₉ H ₃₁ NO.HCl	175-177°

325355



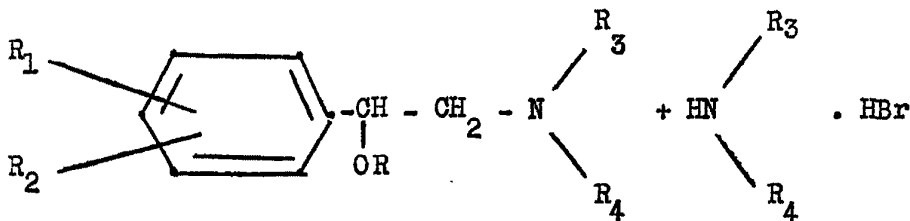
Los nuevos éteres alquílicos de fenilaminoetanol pueden prepararse también por reacción de un bromuro de beta-alcoxi-fenetilo R_1 , R_2 -substituido con una amina primaria o secundaria, según el esquema reaccional siguiente:

5.



10.

15.



20.

donde R , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes.

25.

Con tal fin, el derivado bromuro, en estado de disolución en un disolvente orgánico inerte (como el benceno, el tolueno, el xileno, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida) se trata con la amina en caliente, de preferencia a la tempe-



325355

ratura de ebullición del disolvente, durante algunas horas; después de evaporar el disolvente en vacío, se aísla el producto final de manera ya conocida, bien como base libre o bien en forma de sales con ácidos inorgánicos y orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como clorhidrato, sulfato, fosfato, citrato, succinato y análogos.

EJEMPLO 9

D,L-N[beta-(n.butoxi)-fenetil]-piperidina, clorhidrato.

A una solución de 25,7 g de 1-fenil-1-n-butoxi-2-bromo-etano en 65 cc de tolueno anhidro, se añaden 17 g de piperidina y se calienta el conjunto en reflujo durante 5 horas; después de filtrar, se enjuaga con agua, se seca el filtrado y se le concentra en vacío; se recoge el residuo oleoso con 100 cc de éter etílico y, por gorgoteo de ácido clorhídrico gaseoso, se obtienen 18,5 g de producto puro, que funde a 139-152°C.

EJEMPLO 10

D,L-N-metil-N'-[beta-(secubutoxi)-beta-(m-cloro)-fenetil]-piperacina, diclorhidrato.

Se calienta a 140°C, durante 17 horas, una solución de 29,2 g de 1-secubutoxi-1-(m-cloro-fenil)-2-bromo-etano y 20 g de N-metil-piperacina en 100 cc de tolueno anhidro, se



325355

enfria, se filtra, se lava, se seca el filtrado y se concentra éste en vacío. Recogiendo el residuo oleoso con 150 cc de éter etílico, se obtienen, después de tratamiento con ácido clorhídrico en isopropanol, 27 g de producto puro, que funde a 239-242°C.

Actuando en las condiciones generales de los Ejemplos 9 y 10 anteriores, se han obtenido los compuestos típicos siguientes:

EJEMPLO 11

D,L-N-[beta-(n-butoxi)-beta-(p-ciclopentil)-fenetil]-pirrolidina, clorhidrato, de punto de fusión 185-188°C.

EJEMPLO 12

D,L-N-metil-N'-[beta-(3-etilesiloxi)-beta-(3',4'-dicloro)-fenetil]-piperacina, diclorhidrato, de punto de fusión 208-211,5°C.

EJEMPLO 13

D,L-N-[beta-(n-butoxi)-fenetil]-2,6-dimetil-piperidina, clorhidrato, de punto de fusión 175-177°C.

EJEMPLO 14

D,L-N-[beta-(n-propoxi)-fenetil]-piperidina, clorhidrato,



325355

de punto de fusión 148,5-150°C.

EJEMPLO 15

5. D,L-N-[beta-(n-butoxi)-fenetil]-morfolina, clorhidrato, de punto de fusión 171-173,5°C.

EJEMPLO 16

10. D,L-N-[beta-(n-butoxi)-beta-(p-metil)-fenetil]-dimetilamina, clorhidrato, de punto de fusión 158-161°C.

EJEMPLO 17

15. D,L-N-[beta-(n-dodeciloxi)-fenetil]-piperidina, clorhidrato, de punto de fusión 72-73,5°C.

EJEMPLO 18

20. D,L-N-[beta-(secubutoxi)-beta-(m-cloro)-fenetil]-piperidina, clorhidrato, de punto de fusión 154,5-156°C.

EJEMPLO 19

- D,L-N-butyl-N'-[beta-(n-butoxi)-fenetil]-piperacina, diclorhidrato, de punto de fusión 232-235°C.

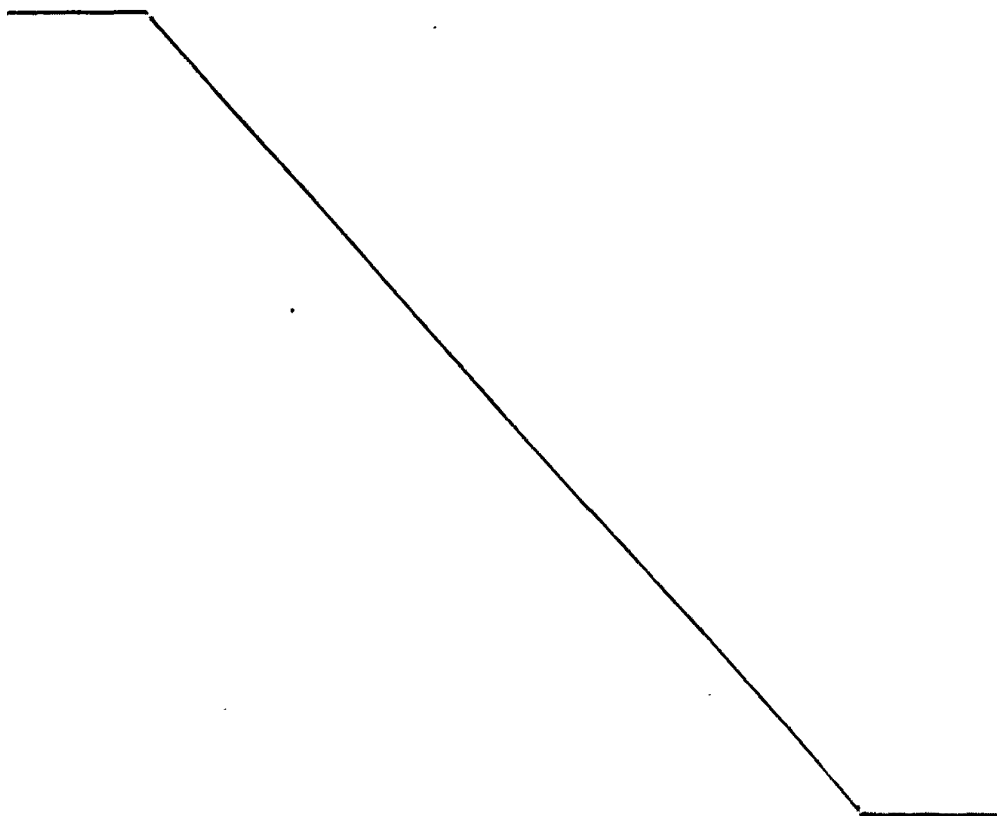


325355

EJEMPLO 20

D,L-N-metil-N'-[beta-(n-butoxi)-beta-(3'-metil-4'-cloro)-
-fenetil]-piperacina, diclorhidrato, de punto de fusión
226-228°C.

De manera análoga se han obtenido, por este proce-
5. dimiento, los compuestos indicados en la Tabla II que sigue:

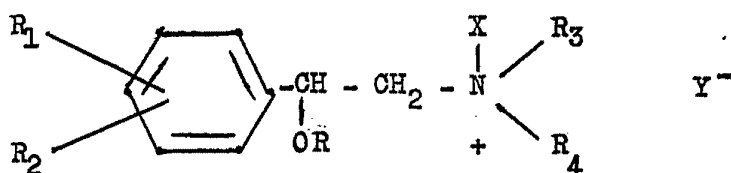


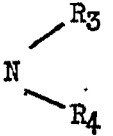





325355

T A B L A II

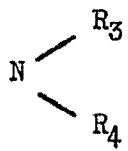




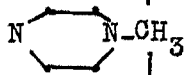
Fórmula general



Com- pues to n ^o	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
62	CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₅ NO.HCl	148,5-150
63	CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	CH ₃	J	C ₁₆ H ₂₅ NO.CH ₃ J	131,5-133
64	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		m-Cl	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₆ ClNO.HCl	172-174



325355

Com- pues to n°	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula bruta	Punto de fusión en ° C
65	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$		m-Cl	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₆ ClNO.HCl	154,5-156
66	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		m-Cl	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₂ O.2HCl	233-235
67	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$		m-Cl	H	H	Cl	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₂ O.2HCl	233-235°
68	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH-CH ₂ C ₆ H ₅	m-Cl	H	H	Cl	C ₁₉ H ₂₉ ClNO.HCl	165-167
69	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$		m-Cl	H	H	Cl	C ₂₁ H ₃₄ ClNO.HCl	131,5-133
70	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$		m-Cl	H	H	Cl	C ₂₁ H ₃₅ ClN ₂ O.2HCl	202,5-205



325355

Com- pues to n°	R		R ₁	R ₂	X	Y	Fórmula general	Punto de fusión en ° C	
71	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$		3-Cl	4-Cl	H	Cl	$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$	208,5-211	
72	$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$		p-		H	H	Cl	$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO} \cdot \text{HCl}$	114-116,5
73	$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$		p-		H	H	Cl	$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	220-223
74	$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$		p-		H	H	Cl	$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO} \cdot \text{HCl}$	116-118
75	$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	p-		H	H	Cl	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO} \cdot \text{HCl}$	128-130



325355

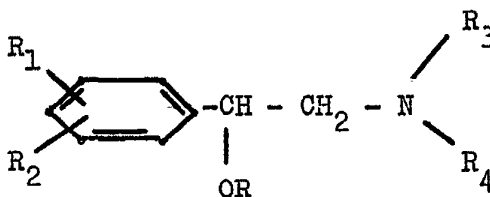
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente inglesa nº 15 501 del 12 de abril de 1965.

5.

1. Procedimiento para la preparación de éteres alquílicos de fenilaminoetanol, útiles sobre todo en terapéutica, que responden a la fórmula general siguiente:

10.



15.

en la que:

- R es un radical alquílico lineal o ramificado, con 12 átomos de carbono a lo sumo;
- 20. - R_1 y R_2 pueden ser idénticos o diferentes y representar cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alquílico inferior o alcofílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo, o un radical cicloalquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo en el
- 25. núcleo;

325355

9



- R_3 y R_4 pueden representar cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquílico inferior, lineal o ramificado, con 4 átomos de carbono a lo sumo, a condición de que R_3 y R_4 no sean ambos átomos de hidrógeno; o
5. bien R_3 y R_4 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un núcleo heterocíclico como pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, sustituido o no en el núcleo y/o en el átomo de nitrógeno por uno o varios radicales alquílicos inferiores o
10. hidroxialquílicos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo, o aralquilo,

- asi como las sales de adición de ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, las sales
15. cuaternarias de dichos compuestos con haluros o sulfatos de alquílico, y los derivados N-oxidados de dichos compuestos y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus sales cuaternarias, caracterizado en que comprende la eterificación de un fenileminoetanol correspondiente, en solución en un disolvente aromático inerte, como el benceno, el tolueno o el xileno, con un haluro de alquilo y en presencia de un aceptor alcalino de protones, y la separación del éter alquílico de fenileminoetanol formado.
- 20.

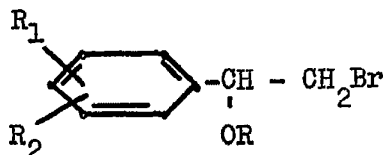
25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que comprende la reacción de un bromuro de beta-



325355

-alcoxi-fenetilo R_1, R_2 -substituido, de la fórmula:

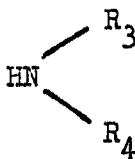
5.



10.

con una amina primaria o secundaria de la fórmula:

15.



20.

(en estas fórmulas, R, R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen la misma definición que se ha expuesto antes),

en un disolvente orgánico inerte, como el benceno, el tolueno, el xileno, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida, seguida por separación del éter alquílico de fenilaminoetanol formado.

25.

3. Procedimiento para la preparación de éteres alquílicos de fenilaminoetanol.

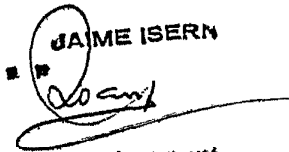


325355

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 de abril de 1966.

p. a.


Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ