

329698

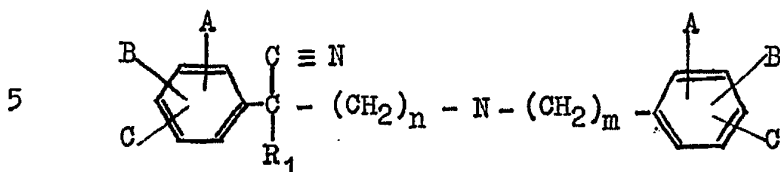


PATENTE DE INVENCION

que por 20 años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la firma KNOLL A.G. Chemische Fabriken, entidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN/RHEIN (ALEMANIA), por: "PERFECCIONAMIENTO INTRODUCIDO EN EL PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE FENIL-ACETONITRILOS BASICAMENTE SUSTITUIDOS".-

Memoria descriptiva

Objeto de las patentes anteriores de la solicitante son procedimientos para la obtención de fenilacetoni-trilos básicamente sustituidos de la fórmula general



en que significan A, B y C átomos de hidrógeno o halógeno, grupos de alquil o, respectivamente, alcoxi de baja molecularidad, pudiendo formar en el último caso dos grupos contiguos, también en común, un grupo de dióxido de metileno, R un resto alifático de baja molecularidad, R₁ un resto de alquil de baja molecularidad, un resto de hidrocarburo cíclico o bicíclico saturado o no saturado o el grupo de bencil o,

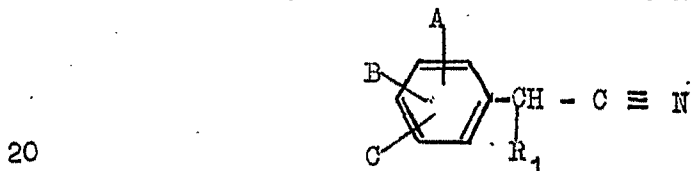
10



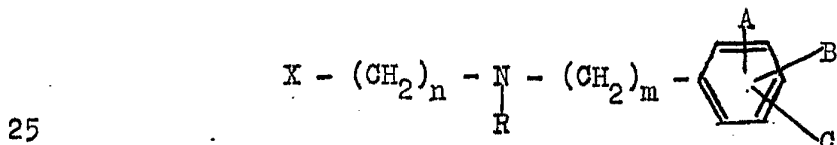
respectivamente fenil, n el número 2, 3 ó 4 y m el número 1, 2 ó 3.

Según el procedimiento de estas patentes las combinaciones son obtenidas de tal modo que se reacciona en presencia de medios de condensación básicos

a) fenilacetnitrilos de la fórmula general

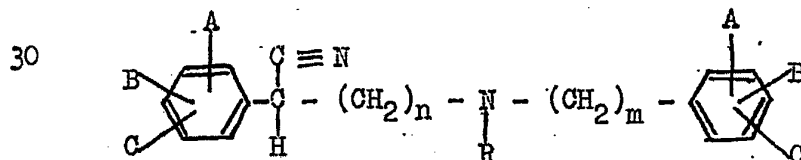


con una combinación de la fórmula general



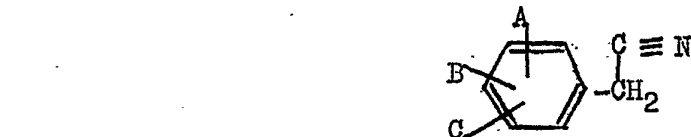
en que representa X un resto de ácido activo, o que se lleva a la reacción

b) fenilacetnitrilos de la fórmula general

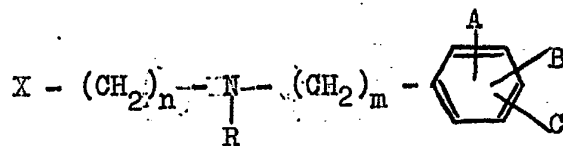


con combinaciones de la fórmula general $\text{R}_1 - \text{X}$, o que se reaccione

c) fenilacetnitrilos de la fórmula general



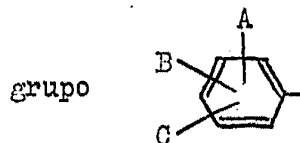
con combinaciones de la fórmula general



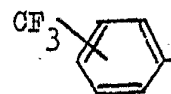
y combinaciones de la fórmula general $\text{R}_1 - \text{X}$, o



75



el grupo



80 y/o se deja reaccionar, en lugar de combinaciones iniciales en que R₁ significa grupo de bencil o fenil, correspondientes combinaciones de trifluorometil-bencil o trifluorometil-fenil.

85 Las nuevas combinaciones tienen, con baja toxicidad, efecto de dilatador coronario y deben encontrar empleo como medicamento. Ellas se distinguen de las combinaciones de las patentes 1.154.810 y 1.159.083 además con respecto a las características que bajan la presión sanguínea.

La invención es explicada a continuación con ayuda de unos ejemplos de realización

EJEMPLO 1º

90 α -isotropil- α - [(N-metil-N- β -3-trifluorometilfeniletíl)- γ amino-propil] -3-trifluorometilfenilacetónitrilos.

95 En un matraz de tres bocas dotado de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y de embudo cuentagotas con llave, son disueltos 22,7 gr. (0.1 mol) de α -isopropil-3-trifluorometilfenilacetónitrilos en 200 ml de toluol y reaccionados y calentados con la solución de 1-cloro-3(N-metil-N- β -3-trifluorometilfeniletíl)-aminopropano en 200 ml de toluol. A 90º C se introducen durante 20 minutos 13 gr. de una suspensión de amido sódico al 30 % en toluol y calentada la mezcla a continuación 4 horas hasta la ebullición.

100

La solución enfriada es mezclada con 200 ml de agua, siendo separada la capa de toluol, secada con sulfato magnésico anhidro, separado el toluol por destilación y el residuo en destilación fraccionada en vacío.

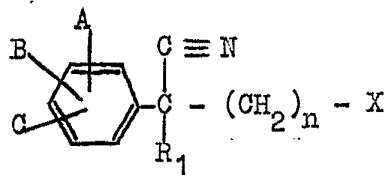
105 Se obtienen 41,2 gr. de α -isopropil- α - [(N-metil-

30 JUL



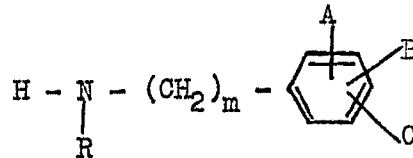
45

d) fenilacetnitrilos de la fórmula general



50

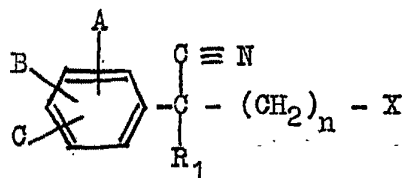
con combinaciones de la fórmula general



55

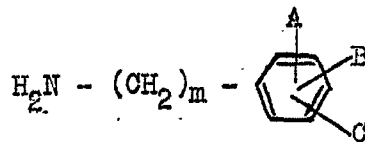
o que se reaccione

e) fenilacetnitrilos de la fórmula general



60

con combinaciones de la fórmula general



65

introduciendo en las aminas secundarias obtenidas restos R por reacción de alcoholes de un modo generalmente conocido, teniendo en las fórmulas anteriores los signos A, B, C, R, R₁, n y m el significado arriba citado, significando X un resto de ácido activo.

70

Ahora se ha encontrado que en otro perfeccionamiento de los citados procedimientos se llega a nuevas valiosas combinaciones, cuando según patentes anteriores se reaccionan tales combinaciones en que lleva, al menos, uno de los componentes de reacción, en lugar del



-N (β - 3 -trifluorometilfeniletíl) - γ aminopropil} - 3 - trifluoro-
metilfenil-acetonitrilo en forma de aceite amarillo viscoso.

Volumen de producción: 88 % en teoría, Kp 01 = 205 - 210°C

Oxalato ácido: F = 188°C.

110 Las combinaciones iniciales fueron obtenidas por condensación de 3-trifluorometilfenilacetonitrilo e isoPropil bromuro o, respectivamente, por puesta en libertad de la base de cloro del correspondiente oxalato ácido.

115 De igual modo fueron obtenidas las combinaciones descritas en la tabla

		Kp °C	Oxalato ácido °C	Tanto % de volumen de producción en teoría
120		195-200/0,1 mm	158	70
125		195-200/0,1 mm	147	62
130		232-235/0,3 mm	79	51
135		235-240/0,05 mm	105 (Descomp.)	66



JUL 1968

		Kp	°C	Oxala- to ácido °C	Tanto % de volumen de producción en teoría
145		207-210	0,01 mm	142	59
150		210-215	0,01 mm	111	39
155		202-204	0,1 mm	121	56
160					

Ejemplo 2º

α -isopropil- α - γ (N-metil - N - homoveratrilo) - γ - aminopropil-3-trifluorometilfenilacetónitrilo.

165 Según el procedimiento descrito en ejemplo 1º son disueltos 93,6 gr (0,223 mol) de α - γ (N-metil - N - homoveratrilo) - γ - amino propil-3 - trifluorometilfenilacetónitrilo en 500 ml de toluol, añadiéndose 30,8 gr (0,25 mol) de isoPropil bromuro e introduciéndose gota a gota 32,5 gr de suspensión de amiduro sódico al 30 % en toluol a 70°C. A continuación se mantiene la mezcla en ebullición -
170 durante 3 horas, enfriándola, añadiéndose 150 ml de agua, agitando la capa de toluol separada todavía dos veces con agua. La misma es



secada con sulfato magnésico anhidro, siendo separado el toluol y, procediéndose a la destilación fraccionada del residuo.

175 Se obtienen 89,5 gr de α - isorpropil - α - \angle (N- metil-N-homoveratril) - γ - aminopropil \angle - 3 - trifluorometilfenilacetoneitrilo en forma de aceite amarillo viscoso.

Volumen de producción: 87 % en teoría, Kp 0,1 = 195 - 200°C
Oxalato ácido: F = 158 - 159°C.

180 La combinación inicial es obtenida por condensación de 3 - trifluorometilfenilacetoneitrilo y N - metil - N - homoveratril-amino- γ - cloropropano en presencia de amiduro sódico.

Ejemplo 3º

α - isopropil - α - \angle (N - metil - N - homoveratril) - γ - aminopropil \angle - 3 - trifluorometilfenilacetoneitrilo.

185 30 gr (0,1 mol) de α - isopropil - α - (3' - cloropropil) - 3 - trifluorometilfenilacetoneitrilo y 39 gr (0,2 mol) de N - metil-homoveratrilamina son calentados 7 horas en un baño de aceite -- hasta 130 - 150°C. La fusión solidificada en forma vidriosa es tratada al calor con 1 litro de benzol, precipitando y aspirándose 190 se el hidrocioruro de la N - metilhomoveratrilamina. El filtrado es lavado con lejía de sosa al 10 %, secado con sulfato magnésico anhidro, siendo separado el benzol por destilación y procediéndose a la destilación fraccionada del residuo.

195 Se obtienen 36,5 gr de α - isopropil - α - \angle (N - metil - N - homoveratril) - γ - aminopropil \angle - 3 - trifluorometilfenilacetoneitrilo en forma de aceite amarillo viscoso.

Volumen de producción: 79 % en teoría Kp 0,1 = 195 - 200°C
Oxalato ácido: F = 158°C

200 La sal es idéntica con el oxalato descrito en el ejemplo 2º.

α - isopropil - α - (3' - cloropropil) - 3 - trifluorometilfenil-acetoneitrilo es obtenido por condensación de 1 - cloro - 3 -



-bromopropano o 1,3 dicloropropano con α - isopropil - 3 - trifluorometilfenilacetoni-trilo en presencia de amiduro sódico.

205

Ejemplo 4º

α - isopropil - α - \sphericalangle (N - metil - N - homoveratril) - γ - aminopropil - 3 - trifluorometilfenilacetoni-trilo.

210

45 gr (0,15 mol) de α - isopropil - α - (3' - cloropropil) - 3 - trifluorometilfenilacetoni-trilo y 55 gr (0,3 mol) de homo-veratrilamina son calentados 7 horas hasta 130 - 150°C. La fusión enfriada solidificada en forma vidriosa es tratada al calor con 1 litro de benzol, precipitándose y aspirándose el hidrocarburo de la homoveratrilamina.

215

El filtrado es lavado con lejía de sosa al 10 %, secado con sulfato magnésico anhidro, siendo separado el disolvente por destilación y procediéndose a la destilación fraccionada del residuo.

220

Se obtienen 45 gr de α - isopropil - α - \sphericalangle (N - homoveratril) - γ - aminopropil - 3 - trifluorometilfenilacetoni-trilo como aceite amarillo viscoso.

225

Volumen de producción: 68 % en teoría. Kp 0,1 = 203 - 208°C
45 gr de la base secundaria son disueltos en 100 ml de metanol y 40 ml de solución acuosa de formaldehido al 35 % y metilados por adición proporcional de 7,5 gr (0,2 mol) de borhidruro sódico al calor. Durante la reacción se calienta la solución hasta la ebullición. Después se sigue removiendo el peso durante 2 horas sin admisión de calor. La solución de metanol es vaporizada hasta su secado, siendo mezclado el residuo con 200 ml de agua y eliminada el agua con eter. La solución etérica secada es vaporizada nuevamente y destilado el residuo.

230

Se obtienen 30,5 gr de α - isopropil - α - \sphericalangle (N - metil - N - homoveratril) - γ - aminopropil - 3 - trifluorometilfenil acetoni-trilo en forma de aceite amarillo viscoso.



235 Volumen de producción : 66 % en teoría Kp 0,1 = 195 - 200°C
Oxalato ácido: F = 158°C.

La sal es idéntica con el oxalato descrito en los ejemplos 2º y 3º.

240 La metilación puede realizarse además con formaldehído ácido fórmico o por acción de hidrógeno en presencia de catalizador de paladio o níquel o de aluminio amalgamado a las condiciones descritas en el ejemplo 3º de la patente anterior de la solicitante.

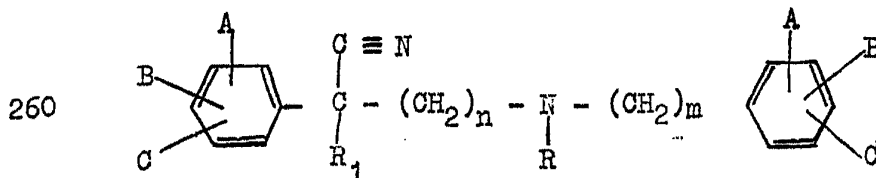
245 Descrita suficientemente la naturaleza y alcance de la presente invención, se hace constar que en la misma, podrán ser variables los materiales, dimensiones y en general aquellos otros detalles accesorios o secundarios que no alteren, cambien ni modifiquen la esencialidad propuesta.

250 Los términos en que queda redactada esta memoria son ciertos y fiel reflejo del objeto descrito, debiéndose tomar en un sentido mas amplio y nunca en forma limitativa.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusiva de:

255 1ª.-Perfeccionamiento introducido en el procedimiento para la obtención de fenil-acetonitrilos básicamente sustituidos de la fórmula general



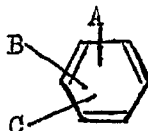
265 en que significan A, B y C átomos de hidrógeno o halógeno, grupos de aquil o, respectivamente, alcoxi de baja molecularidad - pudiendo formar en el último caso dos grupos contiguos además en común un grupo de dióxido de metileno - R un resto alifático de baja mo-



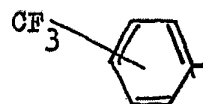
270

lecularidad, R₁ un resto de alquil de baja molecularidad, un resto de hidrocarburo cíclico o bicíclico saturado o no saturado, o el grupo de bencil o respectivamente, de fenil, n el número 2, 3 ó 4 y m el número 1, 2 ó 3, caracterizado porque se reacciona tales combinaciones iniciales en que lleva, al menos, uno de los componentes de reacción, en lugar del

275



el grupo



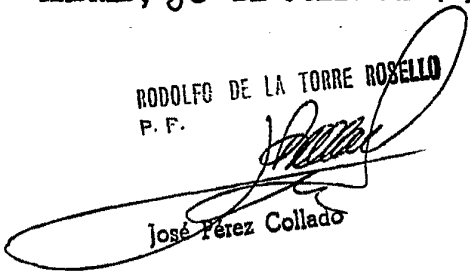
y/o se deja reaccionar, en lugar de combinaciones iniciales, en que significa R₁ un grupo de bencil o fenil, correspondientes combinaciones de trifluorometilbencil o trifluorometilfenil.

2a.-"PERFECCIONAMIENTO INTRODUCIDO EN EL PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FENIL-ACETONITRILOS BASICAMENTE SUSTITUIDOS".-

Consta la presente memoria descriptiva de diez hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.

MADRID, 30 DE JULIO DE 1.966.-

RODOLFO DE LA TORRE ROSELLO
P. F.


José Pérez Collado