



333873

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIFENILALQUILAMINAS"
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

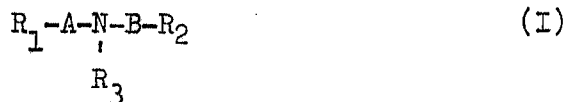
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas difenilalquilaminas substituidas y a un procedimiento para su preparaci3n.

Las nuevas difenilalquilaminas proporcionadas por este invento son compuestos de la f3rmula general

5.



en la que uno de los grupos R_1 y R_2 es un grupo fen3lico que lleva 1 a 3 3tomos de hal3geno,

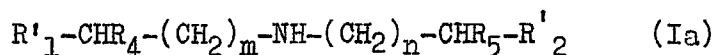
**POOR
QUALITY**



- mientras el otro es fenilo substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos en el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior y alcoxilo inferior (con las excepciones expuestas más abajo); R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoililo inferior, alcanoililo inferior halogen-substituido, fenil-(alcanoililo inferior) halogen substituido o un grupo de la fórmula $-B-R_2$; y
5. cada uno de los símbolos A y B representa un grupo alquilénico de cadena recta o ramificada, que contiene hasta 5 átomos de carbono y puede estar substituido en el átomo de carbono en la posición alfa respecto al grupo fenílico por un grupo hidroxílico, en tanto que uno, por lo menos, de los grupos fenílicos R_1 y R_2 está enlazado al átomo de nitrógeno por dos átomos de carbono a lo menos, y sus sales de adición de ácido y sales cuaternarias, con la excepción de que en un compuesto en el que uno de los grupos
10. R_1 y R_2 sea un grupo 3,4-dihalogen-fenílico, A y B son, ambos, grupos etilénicos insubstituidos, R_3 es hidrógeno y el otro substituyente (R_2 o R_1) es distinto de 3,4-dihalogen-fenilo; y con la ulterior excepción de que en un compuesto en el que
15. R_1 sea un grupo monohalogen-fenílico, A y B, son ambos, grupos alquilénicos insubstituidos, R_3 es hidrógeno o alquilo inferior y el substituyente R_2 es distinto de 3,4-dialcoxi-fenilo.
- 20.
- 25.



- Al expresión "alquilo inferior" se usa en esta descripción, ya sea sola o en combinación con otras expresiones, para significar grupos alquílicos que contienen cuatro átomos de carbono a lo sumo. Del mismo modo, las expresiones "alco-
5. xilo inferior", "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" significan grupos de alcoxilo, alquenilo y alquinilo que contienen cuatro átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de grupos preferidos en la fórmula que antecede son metilo y etilo, metoxilo y etoxilo, vinilo y alilo, propinilo, formilo, acetilo y propionilo, mono-, di- y tri-cloro-acetilo, (4-cloro-fenil)-acetilo y (2,4-dicloro-fenil)-acetilo. La expresión "halogeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, con preferencia, por el cloro. Los radicales A y B representan preferentemente un radical alquilónico que contiene dos
10. o tres átomos de carbono entre los radicales fenílicos y el átomo de nitrógeno. Estos radicales preferidos pueden llevar un grupo metílico o etílico y pueden llevar también un grupo hidroxílico en el átomo de carbono en la posición alfa respecto al anillo fenílico.
15. 20. Compuestos especialmente interesantes proporcionados por este invento son los que tienen la fórmula



25. en la que R'₁ y R'₂ representan un grupo 2-cloro-, 4-cloro- o 2,4-dicloro-fenílico; m y n son 1 o 2;



y R_4 y R_5 son hidrógeno o hidroxilo,
y sus sales de adición de ácido.

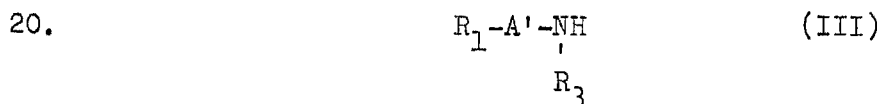
Un subgrupo preferido de los compuestos de la
fórmula Ia anterior son los compuestos en los que m y n
5. representan ambas el número entero 1.

Los compuestos de mayor predilección son la
2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina y la N-[2-(4-cloro-
fenil)-2-hidroxietil]-3,4-dicloro-fenetil-amina, con las
sales de adición de ácido de estas bases.

10. Según el procedimiento establecido por este inven-
to, las nuevas difenilalquilaminas substituidas que aqui se
exponen se preparan, ya sea sometiendo un cianuro de aralquilo
de la fórmula



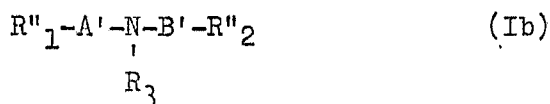
15. en la que R_2 tienen el significado expuesto
antes y X representa un grupo alquilénico que
contiene 4 átomos de carbono a lo sumo,
a una condensación en condiciones hidrogenantes, ya sea aral-
quilando amoniaco o una amina de la fórmula



con un agente aralquilante que contenga el grupo



5. (amina y agente aralquilante en los que los símbolos R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes, mientras que los radicales A' y B' tienen el significado atribuido a A y B precedentemente o representan un grupo alquilénico que contiene a lo sumo 4 átomos de carbono y que está unido con el respectivo grupo fenílico por medio de un grupo carbonílico),
10. ya sea halogenando un compuesto de la fórmula



15. donde A' , B' y R_3 tienen el significado expuesto antes, el radical fenílico R''_1 está insustituido o lleva uno o dos sustituyentes de halógeno y el radical fenílico R''_2 esta insustituido o lleva uno o dos sustituyentes de halógeno, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior,
20. y, en cualquiera de estos casos, reduciendo cualquier grupo carbonílico o cualesquiera grupos carbonílicos presentes a grupo hidroximetilénico o grupos hidroximetilénicos, disociando, si se desea, cualquier grupo R_3 presente, introduciendo,



si se desea, el grupo R_3 y/o convirtiendo el producto, si se desea, en una sal de adición de ácido o una sal amónica cuaternaria, siempre con las excepciones que se han expuesto antes.

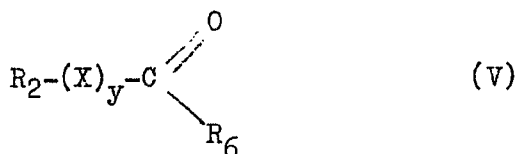
5. Los cianuros de aralquilo de la fórmula II que se utilizan como materiales de partida en un aspecto del procedimiento pueden prepararse según métodos ya de si conocidos; por ejemplo, un haluro de aralquilo apropiadamente substituido, pueda condensarse con un cianuro alcalino.
10. Las aminas de la fórmula III que se usan como materiales de partida en otro aspecto del procedimiento pueden prepararse según métodos ya de si conocidos. Por ejemplo, se las puede preparar por hidrogenación catalítica de los cianuros correspondientes. Las aminas de la fórmula III que se
15. están substituidas en el radical alquilénico por un grupo hidroxílico pueden prepararse, por ejemplo, a partir de los correspondientes benzaldehidos, por conversión de una cianhidrina y reducción de ésta con hidruro de litio-aluminio. Además, las aminas de la fórmula III pueden prepararse por
20. aminación de los haluros correspondientes.
Agentes de aralquilación apropiados que contienen el grupo de la fórmula IV son los haluros de aralquilo, las aralquil-cetonas, los aldehidos de aralquilo y los haluros de aralcanoilo apropiadamente substituidos. Estos
25. agentes pueden prepararse de manera ya de si conocida.



Los epóxidos de estireno apropiadamente substituídos pueden usarse también para la aralquilación, y éstos pueden prepararse a partir de las correspondientes aril-haloalquil-cetonas por reducción con borohidruro sódico, para obtener las correspondientes halohidrinas, y tratamientos de las halohidrinas con una base fuerte,

La condensación en condiciones hidrogenantes de un cianuro de aralquilo de la fórmula II se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente que contenga agua, a 5°-30°C aproximadamente, y en especial a temperatura más o menos la ambiente y con presión atmosférica, en presencia de un catalizador. Como disolvente conviene usar una mezcla de etanol, acetato de etilo y agua, pues cuando se usa esta mezcla disolvente se obtiene un rendimiento muy elevado de la deseada amina secundaria. En calidad de catalizador se emplea preferentemente el níquel de Rancy.

Una modalidad de la aralquilación antes citada comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula III en la que R³ es hidrógeno con un compuesto de carbonilo de la fórmula



en la que R₂ y X tienen el significado expuesto antes



y, representa 0 o 1 y R_6 representa hidrógeno o un grupo alquílico que contiene a lo sumo tres átomos de carbono,

5. y reducir la base Schiff resultante. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente, como el benceno, y a temperatura elevada; el agua se elimina en un separador, a la temperatura de ebullición del disolvente. La reducción de la base Schiff se lleva a cabo convenientemente utilizando borohidruro sódico en solución metanólica. Sin embargo también puede realizarse por vía catalítica; por ejemplo, utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de platino o de paladio.
- 10.

- Otra modalidad de la aralquilación anterior comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula III con un compuesto de la fórmula
- 15.



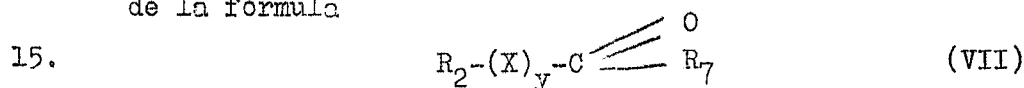
20. en la que R_2 y B tienen el significado expuesto antes, mientras Z representa un átomo de halógeno, un grupo de sulfonyloxi o el grupo amino.

Por ejemplo, una mezcla de una amina de la fórmula III y un compuesto de la fórmula VI en la que Z representa un átomo de halógeno o un grupo de sulfonyloxi, en un disolvente apropiado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado),



- de preferencia con adición de una base tal como un hidróxido alcalino, una sal alcalina o una amina terciaria, puede, o bien calentarse bajo presión durante varias horas, o bien dejarse en reposo durante varios días, a la presión atmosférica, y luego calentarse. El producto desecado puede obtenerse de la mezcla de la reacción de manera convencional; por ejemplo, mediante cromatografía o extracción con un disolvente apropiado. La reacción de una amina de la fórmula III con un compuesto de la fórmula VI en la que Z representa un grupo amino se efectúa preferentemente por calentamiento en ausencia de disolvente.
- 5.
- 10.

Otra modalidad de la aralkilación anterior comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula III con un compuesto de la fórmula



- en la que R_2 , X e y tienen el significado expuesto antes, mientras R_7 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un grupo alcóxílico inferior,
- 20.
- y reducir el compuesto acilaminico resultante.

La reacción de una amina de la fórmula III con un compuesto de la fórmula VII en la que R_7 representa un grupo hidroxílico se efectúa ventajosamente en presencia de un agente de condensación tal como una carbodiimida. La reacción



- de una amina de la fórmula III con un compuesto de la fórmula VII en la que R_7 representa un átomo de halógeno puede efectuarse, por ejemplo, a 0°C o a temperatura elevada, de conveniencia en solución acuosa alcalina. La reacción de una amina
5. de la fórmula III con un compuesto de la fórmula VII en la que R_7 representa un grupo alcoólico inferior, se efectúa convenientemente en un disolvente, a temperatura entre unos 50°C y el punto de ebullición del disolvente. Los compuestos acilamínicos obtenidos se reducen convenientemente con hidruro
10. de litio-aluminio (por ejemplo, en tetrahidrofurano).

Otra modalidad todavía de la aralkilación anterior comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula III con una cetona de la fórmula



15. en la que R_2 y Z tienen el significado expuesto antes, mientras B'' representa un radical alquilénico que contiene a lo sumo cuatro átomos de carbono que están ligados con el grupo denílico R_2 por medio de un grupo carbonílico,
20. y reducir el grupo carbonílico. Esta reacción se efectúa en las mismas condiciones que se han descrito antes para la reacción de una amina de la fórmula III con un compuesto de la fórmula VI. La reducción del grupo carbonílico del producto de la reacción puede efectuarse, por ejemplo, utilizando



borohidruro sódico (de conveniencia, en solución metanólica) o por vía catalítica (por ejemplo, utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de platino o de paladio).

- Otra modalidad todavía de la aralkilación anterior
5. comprende condensar una amina de la fórmula III con un epóxido de estireno substituido de la fórmula



10. en la que R_2 tiene el significado expuesto antes, mientras R_8 y R_9 representan cada uno hidrógeno o un grupo alquílico inferior y la suma de los átomos de carbono en R_8 y R_9 no excede de 3.
- La condensación puede llevarse a cabo en presencia
15. de un agente condensante (por ejemplo, hidróxido sódico o acetato sódico). De preferencia se usa el hidróxido sódico como agente de condensación, y ésta se lleva a cabo preferentemente a unos 20°C. Sin embargo, la condensación puede efectuarse en ausencia de agente condensante, dejando reposar una mezcla de la amina y el epóxido durante largo tiempo a la
20. temperatura ambiente. Además, la condensación puede efectuarse calentando una mezcla de la amina y el epóxido en un disolvente orgánico inerte apropiado o una mezcla de disolvente (por ejemplo, una mezcla de benceno y metanol).



Se apreciará que puede usarse el amoníaco en las aralquilaciones anteriores en lugar de la amina y, en este caso, se introducen por lo menos dos radicales de la fórmula IV. Una modalidad particular del procedimiento comprende

5. condensar amoníaco con el epóxido de estireno de la fórmula IX.

La halogenación de un compuesto de la fórmula Ib precedente puede efectuarse utilizando un halógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, polvo de hierro, cloruro férrico, etc), alrededor de la temperatura ambiente. La

10. halogenación se lleva a cabo preferentemente empleando cloro.

En un compuesto de la fórmula I en que R_3 sea hidrógeno puede introducirse un grupo denotado por R_3 precedentemente, procediendo de manera ya de si conocida; por ejemplo, mediante alquilación, alquenilación, alquinilación, aralquilación o acilación.

- 15.

Los compuestos de la fórmula I precedente pueden convertirse en sales de adición de ácido por tratamiento con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico) o con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido oxálico). Mediante tratamiento con agentes de cuaternización, los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en sales amónicas cuaternarias. Agentes de cuaterniza-

- 20.

ción apropiadas son los que contienen un grupo lábil de alquilo inferior (por ejemplo, metilo o etilo), de alquenilo inferior (por ejemplo, alilo) o de alquinilo inferior (por

- 25.



ejemplo, propinilo).

Los compuestos proporcionados por este invento, o sea las difenilalquilaminas de la fórmula I y sus sales de adición de ácido y sales cuaternarias, manifiestan interesantes propiedades quimioterapéuticas y farmacológicas. En particular, tienen actividad antiprotozoaria, fungicida, bactericida, algicida y antihelmíntica; la actividad antiprotozoaria presenta especial interés.

Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o paréntérica. Para componer los preparados, pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones), Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, tales como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de uti-



lidad terapéutica.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento establecido por este invento.

EJEMPLO 1

5. 15,34 g (0,1 mol) de epóxido de 4-cloro-estireno y 20,9 g (0,11 moles) de 3,4-dicloro-fenetil-amina se sacuden con 12 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 120 horas. Se decanta la capa acuosa superior, se lava dos veces con agua el aceite residual y luego se le codestila con etanol. A continuación se disuelve el aceite en etanol seco y se añade cloruro de hidrógeno etéreo y luego éter seco. El clorhidrato así formado no puede ser cristalizado y permanece en forma de un aceite viscoso, Se le convierte, pasando por la base libre, en el oxalato, que se obtiene en forma de un sólido cristalino blanco. La cromatografía de capa delgada revela la presencia de 3,4-dicloro-fenetil-amina sin reaccionar. Se pulveriza finamente la mezcla cristalina y se la sacude durante 2 horas con ácido clorhídrico 0,5-n. Se separa por filtración el material insoluble en ácido, y la cromatografía de capa delgada demuestra que no contiene ya 3,4-dicloro-fenetil-amina. La recristalización en isopropanol da 16,4 g de oxalato de N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de un polvo blanco cristalino, de punto de fusión 185-187°C.



EJEMPLO 2

- Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar 7,73 g (0,05 moles) de epóxido de 4-cloro-estireno con 12,3 g (0,055 moles) de 4-cloro-3-trifluorometil-fenil-amina, en presencia de solución 2-n de hidróxido sódico. Se obtienen 11,7 g de oxalato de N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-3-trifluorometil-fenetil-amina, en forma de microcristales blancos, de punto de fusión 195-196°C.
- 5.

10. EJEMPLO 3

- Se sacude bajo nitrógeno durante 120 horas una mezcla de 15,45 g (0,1 mol) de epóxido de 4-cloro-estireno, 17,10 g (0,11 moles) de 4-cloro-fenetil-amina y 12 cc de solución 2-n de hidróxido sódico. Se decanta la capa acuosa superior, se lava el residuo oleoso con agua y se le codestila dos veces con etanol. El aceite residual, viscoso y límpido, se disuelve en etanol y se añade a la solución cloruro de hidrógeno etéreo mientras se refrigera. Se diluye la solución con éter hasta la aparición de turbidez y se la deja reposar a 0°C durante varias horas. El clorhidrato cristalino que se forma es separado por filtración y secado. La cromatografía de capa delgada muestra ausencia de 4-cloro-fenetil-amina inalterada en el sólido. La recristalización
- 15.
- 20.



en isopropanol da 7,3 g de clorhidrato de N-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-fenetil-amina, en forma de agujas blancas, de punto de fusión 205-206°C.

EJEMPLO 4

5. 18,9 g (0,1 mol) de epóxido de 3,4-dicloro-estireno y 17,10 g (0,11 moles) de 4-cloro-fenetil-amina se sacuden con 12 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 120 horas. La mezcla reaccional, elaborada en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, da 10 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-fenetil-amina, en forma de microagujas blancas, de punto de fusión 165-166°C (en isopropanol).

EJEMPLO 5

15. 18,9 g (0,1 mol) de epóxido de 3,4-dicloro-estireno y 20,9 g (0,11 moles) de 3,4-dicloro-fenetil-amina se sacuden con 12 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 120 horas. La mezcla reaccional, elaborada tal como se ha descrito en el Ejemplo 3, da 11,9 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de microcristales blancos, de punto de fusión 203-204°C (en isopropanol).



EJEMPLO 6

- 10,3 g (0,066 moles) de epóxido de 4-cloro-estireno y 13,9 g (0,074 moles) de 2,4-dicloro-fenetil-amina se sacuden con 8 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 120 horas. La mezcla reaccional, elaborada tal como se ha descrito en el Ejemplo 3, da 8,3 g de clorhidrato de N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de un polvo blanco, de punto de fusión 159-160,5°C (en isopropanol).

10. EJEMPLO 7

- 12,6 g (0,066 moles) de epóxido de 3,4-dicloro-estireno y 13,9 g (0,074 moles) de 2,4-dicloro-fenetil-amina se sacuden en 8 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 120 horas. La mezcla reaccional, elaborada tal como se ha descrito en el Ejemplo 3, da 8,7 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de un polvo blanco cristalino, de punto de fusión 178-180°C (en isopropanol).



EJEMPLO 8

- 9,45 g (0,05 moles) de epóxido de 2,4-dicloro-
-estireno y 8,58 g (0,055 moles) de 4-cloro-fenetil-amina se
sacuden con 6 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo
5. nitrógeno, durante 120 horas. Elaborando la mezcla reaccional
en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen
5,9 g de clorhidrato de N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-
-etil]-4-cloro-fenetil-amina, en forma de microcristales
blancos, de punto de fusión 158°C (en isopropanol/éter).

10. EJEMPLO 9

- 9,4 g (0,05 moles) de epóxido de 3,4-dicloro-
-estireno y 12,3 g (0,055 moles) de 4-cloro-3-trifluorometil-
-fenetil-amina se sacuden con 6 cc de solución 2-n de
hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 120 horas. Elabo-
15. rando la mezcla reaccional tal como se ha descrito en el
Ejemplo 3, se obtienen 3,5 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-
-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-3-trifluorometil-
-fenetil-amina, en forma de cristales blancos, de punto de
fusión 183°C (en etanol).



EJEMPLO 10

- 9,45 g (0,05 moles) de epóxido de 2,4-dicloro-
-estireno y 12,3 g (0,055 moles) de 4-cloro-3-trifluorometil-
-fenetil-amina se sacuden con 6 cc de solución 2-n de
5. hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 120 horas. Elaboran-
do la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en
el Ejemplo 3, se obtienen 6,5 g de clorhidrato de N-[2-(2,4-
-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-3-trifluorometil-fene-
til-amina, en forma de microcristales blancos, de punto de
10. fusión 190°C (en isopropanol).

EJEMPLO 11

- 12,6 g (0,066 moles) de epóxido de 3,4-dicloro-
-estireno y 14,5 g (0,079 moles) de 3,4-dimetoxi-fenetil-amina
se sacuden con 8 cc de solución 2-n de hidróxido sódico,
15. bajo nitrógeno, durante 120 horas. Elaborando la mezcla reac-
cional tal como se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen
4,9 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-
-etil]-3,4-dimetoxi-fenetil-amina, en forma de un polvo blanco
cristalino, de punto de fusión 147°C (en metanol/éter).



EJEMPLO 12

5. 15,5 g (0,1 mol) de epóxido de 4-cloro-estireno y 21,7 g (0,12 moles) de 3,4-dimetoxi-fenetil-amina se sacuden con 12 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 100 horas. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen 14,5 g de clorhidrato de N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dimetoxi-fenetil-amina en forma de prismas blancos, de punto de fusión 179,5°C-180,5°C (en isopropanol).

10. EJEMPLO 13

15. 14,8 g (0,1 mol) de epóxido de 3,4-dimetil-estireno y 17,0 g (0,11 moles) de 4-cloro-fenetil-amina se sacuden con 10 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 160 horas. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen 28,3 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-dimetil-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-fenetil-amina, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 239°C (en isopropanol).



EJEMPLO 14

- 14,8 (0,1 mol) de epóxido de 3,4-dimetil-estireno y 20,9 g (0,11 moles) de 3,4-dicloro-fenetil-amina se sacuden con 10 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno, durante 160 horas. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen 16,8 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-dimetil-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de un polvo blanco, de punto de fusión 237°C (en isopropanol).

10.

EJEMPLO 15

- 10,1 g (0,075 moles) de epóxido de 4-metil-estireno y 15,7 g (0,082 moles) de 3,4-dicloro-fenetil-amina se sacuden con 7,5 cc de solución 2-n de hidróxido sódico bajo nitrógeno, durante 70 horas. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen 6 g de clorhidrato de N-[2-(4-metil-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de prismas incoloros, de punto de fusión 235°C (en metanol/éter).

15.

EJEMPLO 16

- 16,2 g (0,1 mol) de epóxido de 2,4,5-trimetil-estireno y 17,1 g (0,11 moles) de 4-cloro-fenetil-amina se

20.



- sacuden en 10 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, bajo nitrógeno durante 70 horas. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen 3,9 g de clorhidrato de N-[2-(2,4,5-trimetil-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-clorofenetil-amina, de punto de fusión 195°C (en metanol).
- 5.

EJEMPLO 17

- A partir de epóxido de 3,4-dicloro-estireno y 2-cloro-fenetil-amina se obtiene procediendo según el Ejemplo 3, clorhidrato de N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-cloro-fenetil-amina, de punto de fusión 157°-158°C (en metanol/acetato de etilo). La base libre funde a 95-96°C (en éter isopropílico/éter de petróleo).
- 10.

EJEMPLO 18

- 9,45 g (0,05 moles) de epóxido de 2,4-dicloro-estireno y 10,45 g (0,055 moles) de 2,4-dicloro-fenetil-amina se sacuden bajo nitrógeno con 12 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, durante 160 horas. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtienen 8,7 g de clorhidrato de N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de un polvo blanco, de punto de fusión 204-206°C (en isopropanol).
- 15.
- 20.



EJEMPLO 19

5. Se calienta en reflujo durante 24 horas una solución de 6,9 g (0,05 moles) de epóxido de 4-fluoro-estireno y 9,1 g (0,05 moles) de 3,4-dimetoxi-fenetil-amina en una mezcla de 20 cc de metanol y 20 cc de benceno. Después del enfriamiento, se evaporará el disolvente bajo presión reducida, se disuelve el aceite residual en etanol seco y se añade a la solución cloruro de hidrógeno etéreo. Luego se añade éter hasta la aparición de turbidez y, con el enfriamiento, se precipita
10. un sólido blanco y cristalino. La recristalización en isopropanol/agua da prismas blancos, que, en la cromatografía de capa delgada, demuestran no contener 3,4-dimetoxi-fenetil-amina inalterada. Se obtienen así 4,7 g de clorhidrato de N-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dimetoxi-fenetil-
15. -amina, de punto de fusión 171°C.

EJEMPLO 20

20. Se calientan en reflujo durante 40 horas 6,9 g (0,05 moles) de epóxido de 4-fluoro-estireno y 7,8 g (0,05 moles) de 4-cloro-fenetil-amina en 40 cc de metanol/benceno. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 19, se obtienen 2,9 g de clorhidrato de N-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-fenetil-amina, en forma de prismas blancos, de punto de fusión 170°C (en isopropanol).



EJEMPLO 21

5. Se calienta en reflujo durante 20 horas una solución de 6,9 g (0,05 moles) de epóxido de 4-fluoro-estireno y 9,5 g (0,05 moles) de 2,4-dicloro-fenetil-amina en 40 cc de metanol/benceno. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 19, se obtienen 7,1 g de clorhidrato de N-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-2,4-dicloro-fenetil-amina, en forma de prismas blancos, de punto de fusión 172° C (en isopropanol).

10.

EJEMPLO 22

15. Se calientan en reflujo durante 40 horas 6,9 g (0,05 moles) de epóxido de 4-fluoro-estireno y 9,5 g (0,05 moles) de 3,4-dicloro-fenetil-amina en 40 cc de metanol/benceno. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 19, se obtienen 3,4 g de oxalato cristalino de ácido N-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 159-162°C (en isopropanol).



EJEMPLO 23

5. Se calientan en reflujo durante 40 horas 7,3 g (0,05 moles de epóxido de 3,4-dimetil-estireno y 12,3 g (0,055 moles) de 4-cloro-3-trifluorometil-fenetil-amina en 40 cc de metanol/benceno. Elaborando la mezcla reaccional en la forma que se ha descrito en Ejemplo 19, se obtienen 1,8 g de clorhidrato de N-[2-(3,4-dimetil-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-cloro-3-trifluorometil-fenetil-amina, en forma de prismas blancos, de punto de fusión 212°C (en isopropanol).

10. EJEMPLO 24

Siguiendo el método del Ejemplo 3 se prepara clorhidrato de N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3,4-dimetoxi-fenetil-amina, de punto de fusión 150-151°C (en metanol/éter).

EJEMPLO 25

15. Se hidrogenan con níquel Raney, a la temperatura ambiente y con presión atmosférica, 75,8 g de cianuro de 4-cloro-bencilo, en una mezcla de 335 cc de etanol, 300 cc de agua y 102,5 cc de acetato de etilo. Después de concentrar y de añadir ácido clorhídrico, cristaliza el clorhidrato de 20. 4,4'-dicloro-difenetil-amina, difícilmente soluble. Después



- de recristalización en etanol al 90%, se obtienen 37 g de este clorhidrato con punto de fusión 277-278°C. (De las aguas madres, por sacudimiento con cloroformo, acidificación con ácido clorhídrico metanólico y recristalización en metanol/éter pueden obtenerse 28 g de clorhidrato de 4-cloro-fenetil-amina, de punto de fusión 261-263°C.)
- 5.

EJEMPLO 26

- Procediendo según el Ejemplo 25, 45, g g de cianuro de 2-cloro-bencilo dan 16,7 g de 2,2'-dicloro-difenetil-amina, de punto de fusión 175-176°C (en etanol). La base libre hierve a 129-131°C/0,02 mm de Hg. Se obtienen además 14,3 g de clorhidrato de 2-cloro-fenetil-amina, de punto de fusión 206-207°C.
- 10.

- Siguiendo el mismo método se preparan los compuestos siguientes.
- 15.

clorhidrato de 3,3'-dicloro-difenetil-amina, de punto de fusión 220-221°C (en etanol/éter);

- 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 57-58°C (en etanol/agua); el clorhidrato funde a 177-178°C (en etanol/agua);
- 20.

clorhidrato de 2,2',4,4',5,5'-hexacloro-difenetil-amina, de punto de fusión 230-231°C (en metanol/(acetato



de etilo)); la 2,4,5-tricloro-fenetil-amina, que se presenta como producto secundario, funde a 279-280°C (en metanol/éter); el cianuro de 2,4,5-tricloro-bencilo, utilizando como material de partida, funde a 74-76°C;

5. clorhidrato de 4,4'-dibromo-difenetil-amina de punto de fusión 286-287°C (en etanol/agua);

clorhidrato de 4,4'-difluoro-difenetil-amina, de punto de fusión 263-264°C (en etanol); y

10. clorhidrato de 3,3'-bis(2,4-dicloro-fenil)-dipropil-amina, de punto de fusión 118-122°C (en metanol/éter); el material de partida, cianuro de 2,4-dicloro-fenilo, se prepara a partir de ácido 2,4-dicloro-fenil-láctico, por reducción al alcohol con hidruro de litio-aluminio, bromación con tribromuro de fósforo y reacción con cianuro sódico.

15. EJEMPLO 27

20. En un separador de agua, se calientan en reflujo durante 2 horas 27 g de 2,4-dicloro-alfa-metil-fenetil-amina (punto de fusión del clorhidrato = 204°C) y 281,1 g de 2,4-dicloro-fenilacetona en 250 cc de benceno. Después de la evaporación del benceno, se disuelve el residuo en 250 cc de acetona, se trata la solución con 10 g de borohidruro sódico y se la deja reposar durante la noche. Después de evaporación en vacío, se evapora el residuo con agua y con cloruro de



metileno. La acidificación con ácido clorhídrico y la recristalización en metanol dan 17 g de clorhidrato racémico o meso de 2,2',4,4'-tetracloro-alfa,alfa'-dimetil-difenetil-
-amina, en forma de cristales incoloros, de punto de fusión
5. 273-275°C.

De acuerdo con el método anterior, pueden prepararse los compuestos siguientes:

clorhidrato/^{racémico} de 4,4'-dicloro-alfa,alfa'-dimetil-difene-
til-amina, de punto de fusión 210-211°C (en metanol/éter).

10. clorhidrato racémico de 2,2'-dicloro-alfa,alfa'-
dimetil-difenetil-amina, de punto de fusión 241-242°C (en
ctanol/éter); y

clorhidrato racémico de 3,3',4,4'-tetracloro-
-alfa,alfa'-dimetil-difenetil-amina, de punto de fusión

15. 187-188°C (en metanol).

EJEMPLO 28

Se convierten 9,6 g de 4-cloro-fenetil-amina en la base libre, la cual se disuelve en 100 cc de benceno y se calienta en reflujo durante 1½ horas con 7,0 g de 4-cloro-ben-
20. zaldehido. Después de concentración hasta sequedad la base Schiff
asi obtenida se trata con 50 cc de Metanol, y agitando, se la reduce con 1,5 g de borohidruro sódico.
Después de evaporación bajo presión reducida, se sacude el resi-
duo con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n y 50 cc de éter y el



clorhidrato que cristaliza se separa filtrando por succión. La recristalización en etanol al 90% da 11,6 g de clorhidrato de N-(4-cloro-bencil)-4-cloro-fenetil-amina, de punto de fusión 250-251°C.

5. De acuerdo con este método pueden prepararse los compuestos siguientes:

clorhidrato de N-(2,4-dicloro-bencil)-2,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 195-197°C (en etanol/acetato de etilo);

10. clorhidrato de N-(2-cloro-bencil)-4-cloro-fenetil-amina, de punto de fusión 199-220°C (en etanol);

clorhidrato de N-(3,4-dicloro-bencil)-3,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 217-218°C (en metanol/éter);

15. clorhidrato de N-(2,6-dicloro-bencil)-3,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 204-205°C (en metanol/éter);

clorhidrato de N-(2,6-dicloro-bencil)-2,4-dicloro-fenetil-amina de punto de fusión 230-231°C (en metanol/éter);

20. clorhidrato de N-(4-nitro-bencil)-2,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 185-186°C (en etanol/acetato de etilo/éter).

clorhidrato de N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 176-177°C (en metanol/éter);

y

25. bromhidrato de N-(3,4-dihidroxi-bencil)-2,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 189-190°C (en metanol/éter).



EJEMPLO 29

A 22,7 g de clorhidrato de 2,4-dicloro-fenetil-
-amina en 200 cc de agua se añaden 9 g de hidróxido sódico
y 80 cc de cloruro de etileno. A esta mezcla se agregan
5. a gotas, agitando y a 0°C, 24,8 g de cloruro de 4-cloro-
-hidrocinamoilo en 40 cc de cloruro de etileno. Luego se
agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas,
se separa la capa de cloruro de etileno y se la lava con
solución 2-n de hidróxido sódico, con ácido clorhídrico 2-n
10. y con agua. Después de secar, concentrar y recrystalizar dos
veces en (acetato de etilo)/ligroina se obtienen 23,8 g de
N-(2,4-dicloro-fenetil)-4-cloro-hidrocinamamida.

Una solución de 32,1 g de la N-(2,4-dicloro-fenetil)-
-4-cloro-hidrocinamamida en 225 cc de tetrahidrofurano se añade
15. a gotas, bajo nitrógeno, a 6,8 g de hidruro de litio/aluminio
en 90 cc de tetrahidrofurano y se hierve la mezcla en reflujo
durante 5 horas. Después de descomposición controlada del
aducto con agua a 10°C, filtración por succión y extracción del
hidróxido de aluminio con cloroformo, secado de la solución,
20. concentración, tratamiento con ácido clorhídrico metanólico
y con acetato de etilo y recrystalización en etanol/agua, se
obtienen 21 g de clorhidrato de N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-
-2,4-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 175-176°C.



EJEMPLO 30

- Por un método análogo al que se ha expuesto en el Ejemplo 29, se hacen reaccionar 32,7 g de clorhidrato de 4-cloro-fenetil-amina con 44,0 g de cloruro de 2,4-dicloro-5. -cinamoilo, para obtener 54,7 g de N-(4-cloro-fenetil)-2,4-dicloro-cinamida, de punto de fusión 165-166°C (en metanol/acetato de etilo). 17,7 g de estos compuestos se disuelven en 150 cc de tetrahidrofurano y, a gotas, se añaden a 7,59 g de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de 10. tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla en reflujo durante 5 horas y luego se la elabora en la forma descrita en el Ejemplo 28. Cristalizaron primeramente 5,5 g de N-(4-cloro-fenetil)-2,4-dicloro-hidrocinamamida, de punto de fusión 110-111°C. De las aguas madres se obtienen 6,6 g de 15. clorhidrato de N-[3-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-4-cloro-fenetil-amina, de punto de fusión 186-197°C (en metanol/acetato de etilo).

- De manera análoga a la anterior se obtiene el clorhidrato de N-[3-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2,4-dicloro-fenetil-20. amina, de punto de fusión 153-155°C (en metanol/éter).

- Según el método anterior se obtiene también el clorhidrato de N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-4-cloro-fenetil-amina, de punto de fusión 206-207°C (en metanol/éter), a partir de N-(4-cloro-fenetil)-4-cloro-hidrocinamamida (que funde a 134-135°C 25. después de cristalización en acetato de etilo/ligroina).



EJEMPLO 31

- Una mezcla de 18,9 g de epóxido de 2,4-dicloro-estireno (de punto de ebullición 125°C/13 mm), 70 cc de etanol y 15 cc de amoniaco acuoso al 20 % se deja reposar a la temperatura ambiente durante 5 dias. Luego se evapora la mezcla por completo
5. bajo presión reducida a 80°C, y se acidifica el residuo con ácido clorhídrico metanólico. Después de recristalización en metanol/éter, se obtienen 8,7 g de clorhidrato racémico de 2,2',4,4'-tetracloro-beta,beta'-dihidroxi-difenetil-
10. -amina, de punto de fusión 212°-213°C.

EJEMPLO 32

- De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 31, se obtiene clorhidrato racémico de 3,3',4,4'-tetracloro-
15. -beta,beta'-dihidroxi-difenetil-amina, de punto de fusión 192-194°C, a partir de epóxido de 2,4-dicloro-estireno. La base libre funde a 107-108°C (en éter isopropílico). Complementariamente, puede aislarse también clorhidrato de 3,3',3'',4,4,4''-hexacloro-beta,beta',beta''-trihidroxi-trifenetil-amina, de punto de fusión 187-189°C (en metanol/agua).



EJEMPLO 33

- La base libre obtenida sacudiendo con cloroformo y solución 2-n de hidróxido sódico 7,29 g de clorhidrato de 4-cloro-beta-hidroxi-fenetil-amina se calienta en reflujo
5. junto con 4,92 g de 4-cloro-benzaldehído en 70 cc de benceno, durante 1 hora. Después de concentración, se obtienen 12 g de la base Schiff resultante, Una muestra recristalizada en acetato de etilo funde a 165-166°C. Se reducen 8 g de la base Schiff en 50 cc de benceno y 50 cc de metanol, agitando y a
10. la temperatura ambiente, con 1,2 g de borohidruro sódico y, después de concentración bajo presión reducida/^{se sacude} el residuo con ácido clorhídrico 2-n y con éter y se filtra por succión del producto que cristaliza. La recristalización a partir de metanol/éter da 3,7 g de clorhidrato de N-(4-cloro-bencil)-4-cloro-beta-
15. -hidroxi-fenetil-amina, de punto de fusión 249-250°C.

De acuerdo con el procedimiento anterior, se obtienen también los compuestos siguientes:

- clorhidrato de N-(2,4-diclorobencil)-4-cloro-beta-hidroxi-fenetil-amina, de punto de fusión 218-219°C
20. (en metanol/éter);
- clorhidrato de N-(2,4-dicloro-bencil)-2,4-dicloro-beta-hidroxi-fenetil-amina, de punto de fusión 230-231°C
- (en metanol/éter);
- clorhidrato de N-(3,4-dicloro-bencil)-3,4-dicloro-



- beta-hidroxi-fenetil-amina, de punto de fusión 218-219°C
(en metanol/éter);
clorhidrato de N-(2,4-dicloro-bencil)-2,6-dicloro-
beta-hidroxi-fenetil-amina, de punto de fusión 188-189°C
5. (en metanol/éter); [el material de partida, 2,6-dicloro-beta-
-hidroxi-fenetil-amina, funde a 140-141°C (en acetato de
etilo), y su clorhidrato funde a 263°C-264°C (en metanol/éter)];
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2,4-dicloro-
-beta-hidroxi-fenetil-amina, de punto de fusión 232-233°C
10. (en metanol/éter);
clorhidrato de N-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-cloro-
-beta-hidroxi-fenetil-amina de punto de fusión 220-221°C
(en metanol/éter); y
clorhidrato de N-(4-cloro-bencil)-beta-hidroxi-3,4-
-dimetoxi-fenetil-amina, de punto de fusión 201-202°C (en
metanol/éter).

EJEMPLO 34

- Se calienta a temperatura de baño de 110°C,
durante 45 minutos, 3,63 g de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-
20. -amina en 3,47 cc de ácido fórmico y 3,47 cc de formaldehído
al 40%. Se evapora hasta sequedad, bajo presión reducida, la
solución incolora obtenida y se distribuye el residuo entre
cloroformo e hidróxido amónico 2-n. Se acidifica con ácido



clorhídrico metanólico el extracto clorofórmico y el producto que se separa es recristalizado en etanol/éter, lo que da 3,4 g de clorhidrato de N-metil-2,2',4,4',-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 172-175°C.

5. De manera semejante se obtiene también clorhidrato de N-metil-2,2'-dicloro-fenetil-amina, de punto de fusión 143°-144°C (en etanol/acetato de etilo/éter).

EJEMPLO 35

- La base libre obtenida sacudiendo con cloroformo
10. y solución 2-n de hidróxido sódico 7,0 g de clorhidrato de 3,3',4,4'-tetracloro-difenetil-amina se disuelve en 100 cc de metanol, se añaden en la solución resultante 2,38 cc de formalina al 40% y se deja reposar la mezcla durante 2 horas. Luego se la hidrogena con níquel de Rancy,
15. se la filtra, se evapora el filtrado y se distribuye el residuo entre éter y agua. Se acidifica el extracto etéreo con ácido clorhídrico metanólico y el producto que se separa es cristalizado en metanol/éter, lo que da 5 g de clorhidrato de
20. N-metil-3,3',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 187-188°C.

De manera semejante se obtiene el clorhidrato de N-metil-4,4'-dicloro-difenetil-amina, de punto de fusión 183-184°C (en metanol/éter).



EJEMPLO 36

Se disuelven en 25 cc de cloruro de etileno 16,2 g de cloruro de 2,4-dicloro-fenilacetilo de punto de fusión 137-139°C a 100 mm de Hg (obtenido por reacción de ácido 2,4-dicloro-fenilacético con cloruro de tionilo y destilación consecutiva bajo presión reducida) y se añade esta solución, a gotas, en el curso de 15 minutos y agitando, a una solución de 21,6 g de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina en 55 cc de cloruro de etileno y 2,98 g de hidróxido sódico en 120 cc de agua, que se ha enfriado a 0°C. A pesar de la separación del producto de la reacción, se agita la mezcla durante 1 hora todavía a la temperatura ambiente, se la disuelve en cloroformo y se la sacude con hidróxido sódico 2-n, con agua, con ácido clorhídrico 2-n y con agua. Después de secar y de evaporar el extracto clorofórmico, la recristalización en etanol/acetato de etilo da 30,1 g de N-(2,4-dicloro-fenilacetil)-2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 123-124°C.

15,5 g de esta amida se disuelven en 75 cc de tetrahidrofurano y se añaden a gotas, bajo nitrógeno, a una solución agitada de 1,52 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano. A continuación se calienta la mezcla en reflujo durante 2 horas. Después de añadir agua cuidadosamente, a gotas y bajo nitrógeno, de filtrar por succión y de extraer con tetrahidrofurano, se evapora la



- mezcla, se la acidifica con ácido clorhídrico metanólico y cloroformo/éter, se obtienen 9,0 g de clorhidrato de 2,2',2'',4,4',4''-hexacloro-trifenetil-amina, de punto de fusión 216-217°C. Por sacudimiento con cloroformo y con hidróxido
5. sódico 2-n se aísla la base libre, de punto de fusión 94-95°C (en cloroformo/metanol).

EJEMPLO 37

- 6,62 g de clorhidrato de 4,4'-dicloro-difenetil-
10. -amina se convierten en la base libre por sacudimiento con cloroformo o hidróxido sódico 2-n. Se disuelve la base en 50 cc de etanol y se la calienta durante la noche, a temperatura de baño de 90°C, con 3,86 g de epóxido de 4-cloro-estireno. Luego se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico metanólico, se la evapora bajo presión reducida, se la cristaliza en acetato de etilo/éter y se la recrystaliza. Se aíslan 5,2 g de
15. clorhidrato racémico de N-(4-cloro-beta-hidroxi-fenetil)-4,4'-dicloro-difenetil-amina, de punto de fusión 148-149°C.

- De manera semejante se obtiene N-(4-cloro-beta-
20. -hidroxi-fenetil)-2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 85-86°C (en una mezcla de ligroina y éter de petróleo).



EJEMPLO 38

- Se dejan reposar durante 3 días, en 50 cc de una mezcla 1:1 de benceno y metanol, 9,45 g de epóxido de 2,4-dicloro-estireno y 9,06 g de homoveratril-amina. A continuación se concentra la mezcla bajo presión reducida y luego en alto vacío a 90°C. Después de recristalización en éter isopropílico se obtienen 4,8 g de la amina secundaria, de punto de fusión 98-99°C. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 150-151°C (en metanol/éter). Las aguas madres de la amina secundaria, que contienen las aminas primaria, secundaria y terciaria según la cromatografía de capa delgada, se cromatografían en óxido de aluminio. La amina terciaria, uniforme, se obtiene por elución con benceno. Después de recristalización con ácido clorhídrico metanólico y acetato de etilo y recristalización en metanol/éter, se obtienen 1,9 g de clorhidrato racémico de N-(3,4-dimetoxi-fenetil)-2,2',4,4'-tetracloro-beta,beta'-dihidroxi-difenetil-amina, de punto de fusión 240-241°C.

EJEMPLO 39

20. Por el método que se ha descrito en el Ejemplo 38, se obtiene, a partir de epóxido de 2,4-dicloro-estireno y beta-hidroxi-homoveratril-amina, clorhidrato racémico de N-(beta-hidroxi-



-3,4-dimetoxi-fenetil)-2,2',4,4'-tetracloro-beta,beta'-dihidroxi-difenetil-amina, de punto de fusión 195-196°C (en metanol/éter).

EJEMPLO 40

- En tubo cerrado, se calientan a 100°C, durante dos horas, 7,26 g de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, 1,2 g de hidróxido potásico en polvo (secado en alto vacío) y 60 cc de bromuro de alilo. Después de concentración bajo presión reducida se trata la mezcla con bromuro de hidrógeno y con éter, lo que da bromuro de N,N-dialil-2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amonio, que, después de recristalización acetato de etilo/metanol/éter, da 1,9 g del producto puro, fundente a 181-182°C.

EJEMPLO 41

- De manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 40, se prepara bromuro de N,N-dialil-4,4'-dicloro-difenetil-amonio, de punto de fusión 172-173°C (en metanol/éter).



EJEMPLO 42

- Se deja en reposo durante 2 horas, a la temperatura ambiente, una mezcla de 5,0 g de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina y 50 cc de bromuro de propargilo, lo que hace
5. que se forme un precipitado. Se añaden a éste 2 g de hidróxido potásico en polvo y se sacude bien la mezcla. Después de filtrar, se la deja reposar durante la noche y a continuación se la evapora bajo presión reducida, se la acidifica con bromuro de hidrógeno acuoso y se la filtra por succión. Después de secar,
10. se recrystaliza el precipitado en una mezcla de metanol, acetato de etilo y éter. Se obtienen 2,3 g de bromuro de N,N-dipropargil-2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amonio, de punto de fusión 209-210°C (descomposición).

EJEMPLO 43

15. 3,46 g de clorhidrato de 4,4'-dicloro-difenetil-amina se convierten en la base libre por sacudimiento con éter y con hidróxido sódico 2-n. La base desecada se disuelve en 50 cc de acetona y se deja reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente junto con 6,25 cc de yoduro de metilo. Luego
20. se la calienta en reflujo durante 1 hora, se la concentra bajo presión reducida y se la cristaliza en acetato de etilo. Después de recrystalización en acetona/(acetato de etilo), se obtienen 3,50 g de yoduro de N,N-dimetil-4,4'-dicloro-difenetil-amonio,



de punto de fusión 195-197°C.

EJEMPLO 44

Se calientan a 100°C, durante 1 hora, 5,45 g de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina en 22,5 cc de piridina y 22,5 cc de anhídrido acético. Después de evaporar bajo presión reducida, extraer con éter y con ácido clorhídrico 2-n, con agua, con carbonato sódico 2-n y con agua y cristalizar y recrystalizar en éter isopropílico, se obtienen 4,60 g de N-acetil-2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 103°C-104°C.

EJEMPLO 45

De manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 44 se obtiene N-acetil-4,4'-dicloro-difenetil-amina, de punto de fusión 56-57°C (a partir de una mezcla de ligroina y éter de petróleo).

EJEMPLO 46

Una solución de 3,63 g de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina en 8 cc de cloruro de etileno se trata con una solución de 0,50 g de hidróxido sódico en 20 cc de agua y



- se enfria la mezcla hasta 0°C. En el curso de 10 minutos y agitando se añaden 1,8 g de cloruro de dicloro-acetilo en 4 cc de cloruro de etileno y a continuación se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente. Luego se la trata con más cloruro de etileno, se la separa de la porción acuosa y se la sacude sucesivamente con hidróxido sódico 2-n, con agua, con ácido clorhídrico 2-n y con agua. Concentrando y recristalizando en metanol, se obtienen 3,7 g de N-dicloro-acetil-2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 103-104°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 47

De manera náloga a la expuesta en el Ejemplo 46, se obtiene N-(4-cloro-hidrocinamoil)-2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, de punto de fusión 93-94°C (en ligroina).

15. Los ejemplos que siguen ilustran la manera como los nuevos derivados proporcionados por este invento pueden convertirse en preparados farmacéuticos.

EJEMPLO 48

20. Se prepara una pomada de consistencia pastosa y que contiene por cada 100 g, 3,0 g de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina, 3,0 g de dióxido de titanio, 3,0 g de talco, 3,0 g de lanolina desodorizada, 3,0 g de jalea de



- petróleo amarilla, 6,0 g de estearina, 6,0 g de alcohol cetílico, 50 g de polisorbato y agua destilada hasta 100 g, por fusión conjunta, sobre un baño de vapor, de la lanolina desodorizada, la jalea de petróleo amarilla, la estearina,
5. el alcohol cetílico y el polisorbato, adición a la fusión caliente (70-75°C), en corriente, del agua caliente (alrededor de 75°C), agitación de la mezcla a la temperatura ambiente (reemplazando continuamente el agua evaporada), adición gradual de la base de pomada así obtenida a una mezcla
10. del material activo, talco y dióxido de titanio (obtenida mezclando estos ingredientes tamizados finamente uno a uno), asegurándose de que la mezcla en polvo está bien molida con la base de pomada y finamente dividida en ella, y substitución del agua evaporada.

15. EJEMPLO 49

- Se preparan de la manera usual pastillas que contienen cada una 250,0 mg de 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-
-amina, 100,0 mg de ácido silícico precipitado, 191,0 mg de almidón de maiz, 47,0 mg de lactosa, 10,8 mg de talco y
20. 1,2 mg de estearato magnésico, con un peso total de 600,0 mg

= . . . =

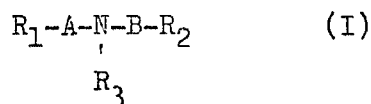


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente británica nº 50.543

5. del 29 de Noviembre de 1965.

1. Procedimiento para la preparación de difenilalquilaminas de la fórmula general

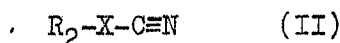


10. en la que uno de los grupos R_1 y R_2 es un grupo fenílico que lleva 1 a 3 átomos de halógeno, mientras el otro es fenilo substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos en el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, nitro, trifluorometilo,
15. alquilo inferior y alcoxilo inferior (con las excepciones que se exponen más abajo); R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquimilo inferior, alcanoilo inferior, alcanoilo inferior halogen-substituido, fenil-(alcanoilo inferior)
20. halogen-substituido o un grupo de la fórmula $-B-R_2$; y cada uno de los símbolos A y B representa un grupo alquilénico de cadena recta o ramificada, que lo contiene a lo sumo 5 átomos de carbono y que puede estar substituido en el átomo de carbono en la
25. posición alfa respecto al grupo fenílico por un



grupo hidroxílico, en tanto que uno por lo menos de los grupos fenílicos R_1 y R_2 está enlazado al átomo de nitrógeno por medio de dos átomos de carbono a lo menos,

5. y sus sales de adición de ácido y sales cuaternarias, con la excepción de que en un compuesto en el que uno de los grupos R_1 y R_2 sea un grupo 3,4-dihalogen-fenílico, A y B son, ambos, grupos etilénicos insustituídos, R_3 es hidrógeno y el otro sustituyente (R_2 o R_1) es distinto de 3,4-dihalogen-fenilo;
10. y con la ulterior excepción de que en un compuesto en el que R_1 sea un grupo monohalogen-fenílico, A y B son, ambos, grupos alquilénicos insustituídos, R_3 es hidrógeno o alquilo inferior y el sustituyente R_2 es distinto de 3,4-dialcoxi-fenilo, caracterizado porque comprende, ya sea someter un cianuro de aralquilo de la fórmula
- 15.



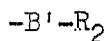
donde R_2 tiene el significado expuesto antes y X representa un grupo alquilénico que contiene a lo sumo 4 átomos de carbono,

a una condensación en condiciones hidrogenantes, ya sea

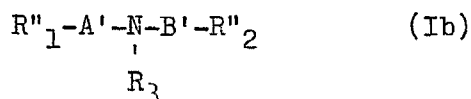
20. aralquilar amoniaco o una amina de la fórmula



con un agente aralquilante que contenga el grupo



5. (en cuya amina y en cuyo ácido aralkilante los símbolos R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes, mientras que los radicales A' y B' tienen el significado atribuido a A y B precedentemente o bien representan un grupo alquilónico que contiene a lo sumo 4 átomos de carbono y que está enlazado al respectivo grupo fenílico por medio de un grupo carbonílico),
10. ya sea halogenar un compuesto de la fórmula

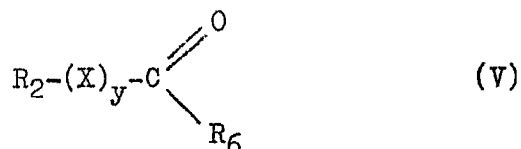


15. donde A' , B' y R_2 tienen el significado expuesto antes, el radical fenílico R''_1 está insustituído o lleva uno o dos substituyentes de halógeno, y el radical fenílico R''_2 está insustituído o lleva uno o dos substituyentes de halógeno, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior,
20. y, en cualquiera de estos casos, reducir cualquier grupo carbonílico o grupos carbonílicos presentes a grupos hidroximetilénico o grupos hidroximetilénicos, disociar, si se quiere, cualquier grupo R_3 presente, introducir, si se quiere, el grupo R_3 y/o convertir, si se quiere, el producto en una sal



de ácido o una sal amónica cuaternaria, siempre con las excepciones que se han expuesto antes.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar una amina de la fórmula III, en la que R_3 es hidrógeno, con un compuesto de carbónilo de la fórmula
- 5.



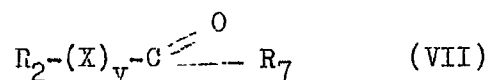
10. donde R_2 y X tienen el significado expuesto antes, y representa 0 o 1 y R_6 representa hidrógeno o un grupo alquílico que contiene hasta tres átomos de carbono, después de lo cual se reduce la base SCHIEFF resultante.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar una amina de la fórmula III con un compuesto de la fórmula
- 15.



20. donde R_2 y B tienen el significado expuesto antes, mientras que Z representa un átomo de halógeno, un grupo sulfoxilo o el grupo amínico.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar una amina de la fórmula III con una cetona de la fórmula

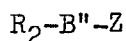


donde R_2 , X e y tienen el significado expuesto antes, mientras que R_7 representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico o alcoxílico inferior,

5. después de lo cual se reduce el compuesto acilamínico resultante.

5. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar una amina de la fórmula

10. III con una cetona de la fórmula



donde R_2 y Z tienen el significado expuesto antes, mientras B'' representa un grupo alquilénico que contiene a lo sumo cuatro átomo de carbono y que está enlazado con el grupo fenílico R_2 por medio de un grupo carbonílico,

15.

después de lo cual se reduce el grupo carbonílico del producto de la reacción a grupo hidroximetilénico.

6. Procedimiento como se define en la reivindicación 1,

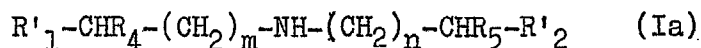
20. caracterizado por condensarse amoníaco, o una amina de la fórmula III, con un epóxido de estireno substituido, de la fórmula





donde R_2 tiene el significado expuesto antes, mientras que R_8 y R_9 representan cada uno hidrógeno o un grupo alquílico inferior, sin que la suma de los átomos de carbono en R_8 y R_9 exceda de 3.

5. 7. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por producirse un compuesto de la fórmula general



10. donde R'_1 y R'_2 representan un grupo 2-cloro-, 4-cloro- o 2,4-dicloro-fenílico; m y n son 1 o 2; y R_4 y R_5 son hidrógeno o hidroxilo, o una sal de adición de ácido respectiva.

8. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por producirse un compuesto de la fórmula general Ia, donde m y n representan ambas el número entero 1, o una sal de adición de ácido respectiva.

9. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8, caracterizado por producirse 2,2',4,4'-tetracloro-difenetil-amina o una sal de adición de ácido respectiva.

20. 10. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por producirse N-[2-(4-



-cloro- fenil)-2-hidroxi-ctil]-3,4-dicloro-fenetil-amina
o una sal de adición de ácido respectiva.

11. Procedimiento para la preparación de difenilalquilaminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 51 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1966

p.a.

JAIMÉ ISEER

E. P.

~~Francisco REGUIGANZ NERESCU~~