



PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. PH.

337,227

19090/19693

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la obtención de
derivados de alqueno".

.=.=.=.=.=.=.=..

Solicitante:

ED. GEISTLICH SÖHNE AG für chemische Industrie, enti-
dad suiza, residente en 6110 Wolhusen/Switzerhand,
Suiza.

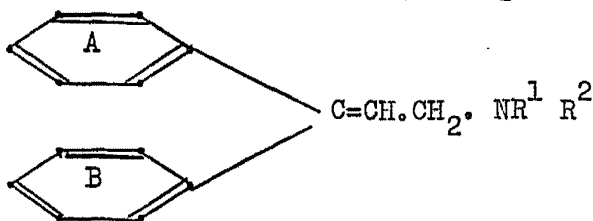
.=.=.=.=.=.=.=..

5.

Esta invención se refiere a derivados de
alqueno y en especial a nuevos derivados de difeni-
lalquenilamina que poseen actividad antidepresiva.
De acuerdo con la invención se obtienen derivados de
alqueno de fórmula

337227

- 2 -



5.

10.

15.

20.

25.

30.

en la cual R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales de alquilo o aralquilo, y el radical fenilo A lleva, a opción, uno o dos sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales trifluormetilo, alquilo y alcoxi, y el radical fenilo B lleva uno o varios sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales trifluormetilo, alquilo, y alcoxi, y las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, pero excluyendo la 3-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-enilamina y la N,N-dietil-3,3-di-(4-metilfenil)prop-2-enilamina y las sales de aplicación farmacéutica de las mismas.

Queda entendido que la definición de arriba de los derivados de alqueno de esta invención comprende todas las formas estereométricas de los mismos, por ejemplo los isómeros cis y trans, así como las mezclas de los mismos.

Como un valor adecuado para R^1 y R^2 , cuando significan un radical de alquilo o aralquilo, se ha de mencionar por ejemplo un radical alquilo de más de 6 átomos de carbono y en especial un radical alquilo con más de 2 átomos de carbono, por ejemplo un radical metilo, o un radical fenilalquilo con no más

337227



- de 11 átomos de carbono, en especial un radical fenilalquilo con no más de 9 átomos de carbono, por ejemplo un radical bencilo. El o los sustituyentes que a opción se pueden presentar en el radical fenilo A, y que está o están presentes en el radical fenilo B se pueden seleccionar de los átomos de fluoro, cloro y bromo, y el radical trifluormetilo, y los radicales alquilo y alcoxi de no más de 6 átomos de carbono, preferentemente los radicales de alquilo y alcoxi de no más de 2 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo y metoxi.
- 5.
- 10.

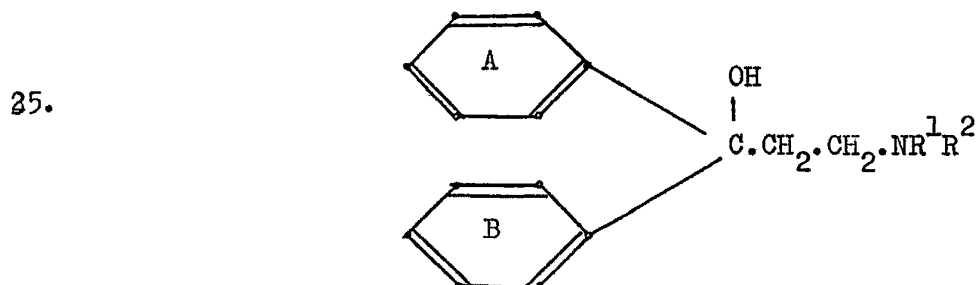
- Derivados de alqueno específicos de la invención son por ejemplo la N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-(3-fluorfenil)-3-fenilprop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-fenil-3-(2-tolil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3,3-bis-(4-clorofenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3,3-bis-(3-fluorfenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3,3-bis-(4-fluorfenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-(3-fluorfenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-fenil-3-(3-trifluormetilfenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3,3-bis-(3-trifluormetilfenil)prop-2-enilamina, la N,N-dimetil-3-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-enilamina, la N-metil-3-(4-fluorfenil)-3-fenilprop-2-enilamina, la N-metil-3,3-bis-(4-fluorfenil)prop-2-enilamina, la N-metil-3-(4-clorofenil)-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- 4 -
337227



5. -3-fenilprop-2-enilamina, la N-metil-3,3-bis-(3-fluorfenil)prop-2-enilamina, la N-metil-3,3-bis-(4-clorofenil)prop-2-enilamina, la N-metil-3-fenil-3-(2-tolil)prop-2-enilamina, la N-bencil-N-metil-3,3-bis(4-clorofenil)prop-2-enilamina y la N-bencil-N-metil-3,3-bis(4-fluorfenil)prop-2-enilamina, y las sales de adición de ácido de las mismas de farmacéticamente aceptables. Compuestos preferentes son la N-metil-3,3-bis-(4-clorofenil)prop-2-enilamina y la N-metil-3-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-enilamina y las sales de adición de ácido de las mismas de aceptación farmacológica.
10. Como sales adecuadas sean mencionadas las sales derivadas de los ácidos inorgánicos u orgánicos que suministren iones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los hidroccloruros, los citratos, los maleatos y los tartratos.
- 15.

20. Según una ulterior característica de la invención se aporta un procedimiento para la obtención de los derivados de alqueno de la invención y que comprende la deshidratación de un derivados de propanolamina de fórmula



30. en la cual A, B, R¹ y R² tienen el significado de arri-

24 FEB



337227

ba, o las sales de adición de ácido de los mismos.

- La deshidratación se puede efectuar según cualquier método conocido para la conversión de un alcohol terciario en el alqueno correspondiente por deshidratación, por ejemplo mediante la interacción de los derivados de propanolamina con un ácido inorgánico, por ejemplo el ácido clorhídrico, o con cloruro tiónírico. La deshidratación se puede realizar en un diluyente o disolvente, por ejemplo ácido acético, y se puede acelerar o completar mediante la aplicación de calor. Los derivados de la propanolamina, empleados como material de partida, se pueden obtener según métodos convencionales mediante la interacción del reactivo de Grignard adecuado y la cetona apropiada, ó, en el caso en que los anillos fenílicos A y B de los derivados propanolamínicos sean iguales, mediante la interacción del reactivo de Grignard adecuado con el éster apropiado.
- 5.
- 10.
- 15.

- La invención se describe, pero no se limita mediante los ejemplos siguientes en los cuales las partes son partes en peso:
- 20.

Ejemplo 1

- Una mezcla de 5 partes de N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-fenil-3-hidroxi-propilamina, 50 partes de ácido acético y 15 partes de ácido clorhídrico 10N se calienta a 95° durante 1/2 hora y después se mantiene a 20°C durante 12 horas. Se evapora entonces el disolvente y el residuo se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico acuoso y después se extrae con 200 partes de éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca
- 25.
- 30.

24 FEB.



- 6 -
337227

sobre sulfato de calcio anhidro y entonces se retira el éter del extracto mediante evaporación. Se agrega al residuo una solución etérea de cloruro de hidrógeno y el sólido precipitado se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de propanol y éter de petróleo (p.eb.60-80°C). De esta manera se obtiene el hidrocioruro de la N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-enilamina del p.f. 210-212°C.

En forma similar, empleando N,N-di. etil-3-(4-fluorfenil)-3-fenil-3-hidroxipropilamina en lugar de la N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-fenil-3-hidroxipropilamina se obtiene el hidrocioruro de la N,N-dimetil-3-(4-fluorfenil)-3-fenilprop-2-enilamina del p.f. 183-185°C.

La N,N-dimetil-3-(4-clorofenil)-3-fenil-3-hidroxipropilamina (p.f. 111-114°C) y la N,N-dimetil-3-(4-fluorfenil)-3-fenil-3-hidroxipropilamina se pueden obtener en la forma convencional mediante la interacción de bromuro de fenilmagnesio con las cetonas apropiadas.

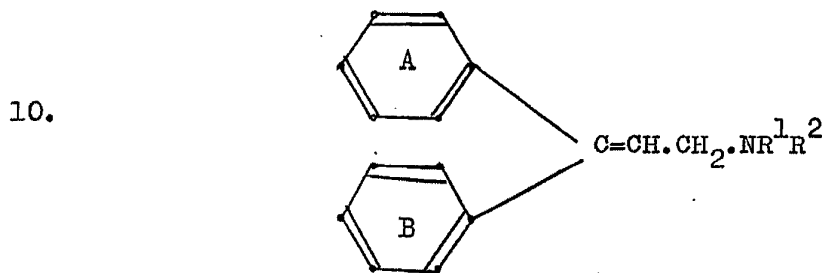
Ejemplo 2

Una mezcla de 9 partes de N,N-dimetil-3-(3-fluormetil)-3-fenil-3-hidroxipropilamina, 150 partes de ácido acético y 40 partes de ácido clorhídrico 10N se calienta a 95°C durante 2 horas y después se mantiene a 20°C durante 12 horas. Entonces se evapora el disolvente y el residuo se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico acuoso y después se extrae con 200 partes de éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca sobre sulfato de calcio anhidro, y entonces se retira el éter del extracto mediante evaporación. Se agrega



337227

- una solución etérea de cloruro de hidrógeno al residuo y el sólido precipitado se recoge por filtración y se cristaliza en acetato de butilo. Se obtiene así el hidrocloruro de la N,N-dimetil-3-(3-fluorfenil)-3-fenilprop-2-enilamina del p.f. 148°C. En forma similar, empleando el derivado de hidroxipropano adecuado como material de partida se obtiene los siguientes compuestos de fórmula :
- 5.



15.

337227



	A	B	R ¹	R ²	Sal [¶] ; punto de fusión (°C) Disolvente de cristalización
5.	Ph	2-Me-Ph	Me	Me	a; 194 de acetato de butilo
	Ph	2-MeO-Ph	Me	Me	a; 166 acetato de buti <u>l</u> o
	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	Me	a; 232 acetona
	3-F-Ph	3-F-Ph	Me	Me	a; 156 benceno
10.	4-F-Ph	4-F-Ph	Me	Me	a; 212 acetato de etilo
	4-Cl-Ph	4-F-Ph	Me	Me	a; 196 acetato de etilo
	4-Cl-Ph	2-MeO-Ph	Me	Me	a; 159 acetato de buti <u>l</u> o
	4-Cl-Ph	3-F-Ph	Me	Me	a; 144 butanol
15.	Ph	3-CF ₃ -Ph	Me	Me	a; 180 acetato de etilo
	3-CF ₃ -Ph	3-CF ₃ -Ph	Me	Me	a; 144 acetato de etilo
	Ph	4-Br-Ph	Me	Me	a; 170
	Ph	4-F-Ph	H	Me	a; 140 acetato de etilo
	4-F-Ph	4-F-Ph	H	Me	b; 216 etanol
20.	Ph	4-Cl-Ph	H	Me	a; 142 acetato de buti <u>l</u> o
	3-F-Ph	3-F-Ph	H	Me	a; 179 acetato de etilo
	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	Me	a; 189 etanol
	Ph	2-Me-Ph	H	Me	a; 160 acetato de buti <u>l</u> o
25.	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	Me	CH ₂ Ph	a; 187 acetato de etilo
	4-F-Ph	4-F-Ph	Me	CH ₂ Ph	a; 132 acetato de etilo

[¶] a: hidrocioruro

b: oxalato

21 FEB 1967

337227

Cada uno de los derivados de hidroxipropano empleado como material de partida se puede obtener en forma convencional mediante la interacción del compuesto de Grinard adecuado con la acetona apropiada.

5.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de

10.

detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con los números 8165/66 de 24 de Febrero de 1966, y

15.

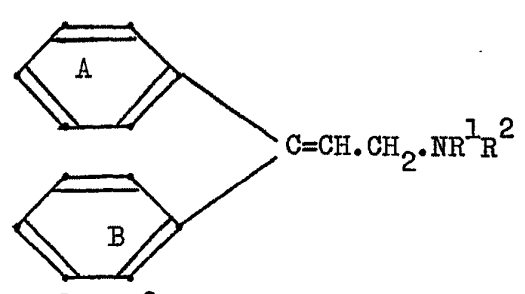
46071/66 de 14 de Octubre de 1966, que fué completada el 9 de Enero de 1967, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Inven

20.

ción por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ALQUENO", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de alqueno de fórmula

25.



30.

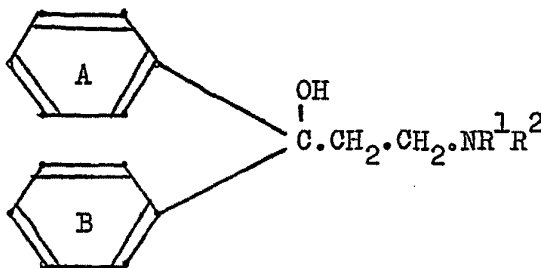
en la cual R¹ y R², que pueden ser iguales o distintos,

337227



5. significan átomos de hidrógeno, radicales de alquilo o aralquilo, y el radical fenilo A lleva a opción uno o dos sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales trifluormetilo, alquilo y alcoxi, y el radical fenilo B lleva uno o varios sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales trifluormetilo, alquilo y alcoxi, caracterizado por que comprende la deshidratación de un derivado de propanolamina de fórmula

10.



en la cual A, B, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados o de una sal de adición de ácido del mismo.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la interacción de un derivado de propanolamina con ácido inorgánico o con cloruro de tionilo.

25.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, significan un radical alquilo con no mas de 6 átomos de carbono y el radical fenilo A lleva a opción un sustituyente de halógeno, y el radical fenilo B lleva un sustituyente de halógeno.

30.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

337227



racterizado porque R^1 y R^2 significan un radical metilo o bencilo.

5. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el o los sustituyentes que pueden estar presente en el radical fenilo A, y que está o están presentes en el radical fenilo B es o están seleccionados entre los átomos de fluoro, cloro y bromo y los radicales trifluormetilo- metilo y metoxi.

10. 6.- "Procedimiento para la obtención de derivados de alqueno", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

ED. GEISTLICH SÖHNE AG für chemische Industrie,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
Firmador: F. Hernández Rula

2/3 1967