

339391



339391

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET  
CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad  
francesa, domiciliada en 14, rue du Val d'Or, Suresnes (Francia),  
5 y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE  
NUEVOS DERIVADOS DEL FENIL-AMINO PROPANO "

=====

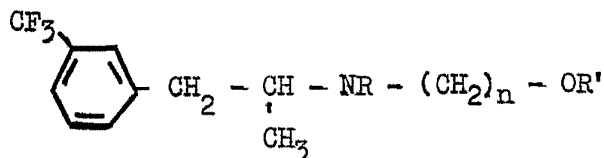
Memoria descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo  
10 el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento  
de preparación de nuevos derivados del fenil-amino propano,  
conforme se describe a continuación.

339391



La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de nuevos derivados trifluorometilados del fenil-amino propano de la fórmula general I



I

en la cual

- R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono,

10 - n es un número entero igual a 2 o 3 , y

- R' representa:

- un átomo de hidrógeno, o

- un grupo COR'' en el cual R'' representa:

(1) un radical alcoilo inferior que

15 encierra de 1 a 6 átomos de carbono,

(2) un radical cicloalcoilo que contiene

de 3 a 7 átomos de carbono,

(3) un radical alcenilo inferior que

contiene de 2 a 6 átomos de carbono,

20 (4) un radical alcinilo inferior que

contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o

(5) un radical arilo carbocíclico mono- o

biciclo.

- El radical alcoilo inferior (1) puede

25 de contener uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo que comprende:

(a) átomos de halógeno tales como, por

ejemplo, cloro o bromo,

(b) grupos oxigenados tales como, por ejemplo,

339391



los grupos hidroxilo, metoxi, propiloxi o carboxilo,

5 (c) grupos arilo, carbociclicos tales como por ejemplo, fenilo o bifenilo que pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de halógeno, de grupos hidroxilo, alcoxi inferiores hasta en  $C_4$ , alcoilo inferiores hasta en  $C_4$ , metileno-dioxi, nitro, amino y trifluorometilo,

10 (d) grupos ariloxi-carbociclicos tales como por ejemplo, fenoxi o naftoxi, que pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de halógeno, de grupos alcoxi inferiores hasta en  $C_4$  y de grupo nitro.

15 - Como radicales cicloalcoilos (2) se puede citar, por ejemplo, los radicales ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo que pueden estar sustituidos ellos mismos por uno o varios grupos arilo carbociclicos tales como, por ejemplo, el grupo fenilo.

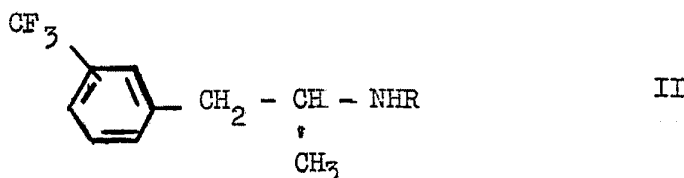
20 - Entre los radicales alcenilos inferiores (3) se puede citar, por ejemplo, los radicales etenilo, propenilo-2, metilo-2 propenilo, butenilo-2 y butenilo-3. Estos radicales alcenilos inferiores pueden estar sustituidos por uno o varios grupos arilos carbociclicos tales como, por ejemplo, la agrupación fenilo, que puede estar ella misma sustituida por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de halógeno, de radicales hidroxilo, de grupos alcoxi inferiores hasta en  $C_4$ , alcoilo inferiores hasta en  $C_4$ , metileno-dioxi, nitro, amino y trifluorometilo.

30 - El radical alcinilo inferior (4) puede ser por ejemplo, un radical propinilo o metilpropinilo y puede estar sustituido él mismo por un radical fenilo.



- Como radicales arilos carbociclicos (5) se puede citar, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo-1 y naftilo-2 . Estos radicales pueden estar sustituidos ellos mismos por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de halógeno, y de radicales hidroxilo, alcoxi inferiores hasta en C<sub>4</sub> , alcoilo inferiores hasta en C<sub>4</sub>, metileno-dioxi, nitro, amino, trifluorometilo y fenilo.

Los compuestos de la fórmula general I son nuevos y pueden ser preparados haciendo reaccionar una fenilisopropilamina sustituida de fórmula II



en la cual

- R toma la significación arriba definida, con un compuesto hidroxil-halógeno que contiene 2 o 3 átomos de carbono tal como, por ejemplo, el bromo-etanol, o con un óxido de alcoileno tal como, por ejemplo, el óxido de etileno o el óxido de trimetileno, con vistas a obtener los compuestos para los cuales R' = H .

Los alcoholes así obtenidos son esterificados con un halogenuro de acilo, un anhídrido o un ácido apropiado en presencia de diciclohexilcarbodiinida, a fin de obtener los derivados para los cuales R' = COR'', teniendo R'' las significaciones precedentemente definidas, y, para obtener los derivados para los cuales R'' es un grupo sustituido por un radical amino, conviene, además, efectuar la reducción por el hidrógeno de los derivados nitrados correspondientes.

La esterificación puede realizarse sobre los amino-alcoholes racémicos dextrógiros o levógiros. El desdoblamiento puede efectuarse bien sobre la fenilisopropilamina sustituida, a fin de utilizar los isómeros ópticos como productos de partida, o bien sobre los



compuestos hidroxí-alcoilos mismos.

La invención comprende, igualmente, la separación de los isómeros ópticos.

5 Los nuevos compuestos de fórmula general I forman sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos y constituyen, a este título, parte de la invención. Como ácidos utilizados para la formación de estas sales de adición, se pueden citar, en la serie mineral: los ácidos clorhídrico, bromhídrico, metano sulfónico, sulfúrico, fosfórico, sulfámico; y  
10 en la serie orgánica: los ácidos acético, propiónico, maléico, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico, benzóico, antranílico, etc.

Los nuevos derivados y sus sales fisiológicamente compatibles, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes. Pueden ser empleadas, en particular, como medicamentos anorexiantes, analgésicos anticonvulsivos o reguladores del metabolismo de los lípidos.  
15

Su toxicidad es débil y su DL<sub>50</sub>, determinada en los ratones, varia de 92 a 312 mg/kg por la vía intraperitoneal y de 750 a 2000 mg/kg por la vía oral.  
20

La acción anorexiantes ha sido estudiada en la rata y en el perro. Se ha hallado que la dosis activa que reduce en 50% la toma de alimento de los animales, dos horas después de la administración de los productos, es de 4,6 a 20 mg/kg por la vía oral.  
25

La actividad analgésica ha sido demostrada en el ratón por el método de Haffner ( DMW 52 731, 1929 ). Administrada por vía intraperitoneal, la dosis activa se sitúa entre 20 y 50 mg/kg para los diferentes derivados de la invención.

30 Se ha podido demostrar igualmente una actividad anticonvulsiva de los nuevos derivados por el hecho de que protegen 50% de los animales contra las convulsiones del electro-



choque cuando se les administra por via oral a dosis de 20 a 50 mg/kg.

5 La acción sobre el metabolismo de los lípidos ha sido puesta en evidencia por la determinación de los ácidos grasos libres (FFA) en el plasma y por la disminución de la grasa epididimaria de los animales tratados por los nuevos derivados. Se ha hallado que ciertos derivados según la invención, administrados por via oral a dosis de 50 mg/kg provocan en la rata un aumento de los ácidos grasos plasmáticos no esterificados, que llegan hasta el 89% . Si se administran durante diez días 10 30 a 50 mg/kg P.O. de los nuevos derivados a las ratas, se comprueba una disminución importante de las grasas epididimarias que puede alcanzar hasta el 45% respecto a los testigos no tratados.

15 Las propiedades arriba descritas, así como la débil toxicidad, permiten la utilización de los nuevos derivados en terapéutica humana, principalmente en el tratamiento de la obesidad, del dolor y de la epilepsia.

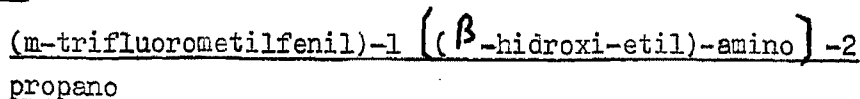
20 Pueden administrarse a los enfermos bajo formas farmacéuticas diversas como, por ejemplo, comprimidos, grageas, granulados, cápsulas, gélulas, supositorios y soluciones bebibles o inyectables, en asociación con los soportes farmacéuticos usuales sólidos o líquidos como, por ejemplo: agua destilada, lactosa, talco, goma arábiga, estearato de magnesio, etilcelulosa.

25 Las dosis utilizables pueden variar de 10 a 200 mg/en administración oral, rectal o parenteral.

30 Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran la invención. Todas las partes están indicadas al peso , a menos que no sean precisadas de otro modo y los puntos de fusión están determinados por el método Kofler .



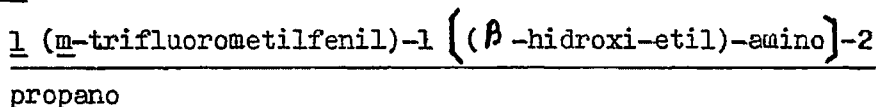
EJEMPLO 1



5 En un autoclave de 1 l., se agregan, manteniendo la temperatura a -20°C, 305 partes de (m-trifluorometilfenil)-1 amino-2 propano a 53 partes de óxido de etileno y 37,5 partes de agua. Seguidamente, se deja calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se mantiene la agitación durante una hora, a la temperatura ambiente, y, después, se calienta la mezcla reactiva hasta a 100-110°C y se mantiene a esta temperatura durante 4 horas.

10 La destilación del producto bruto da 154 partes de (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano, Eb/0,4mm = 109-111°C, cuyo fumarato ácido funde a 135°C (isopropanol).

EJEMPLO 2



20 Se agregan 75 partes de dl (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano a una solución de 147 partes de ácido d (-)-dibenzoil tártrico en 1.800 partes de acetato de etilo, mantenido a reflujo, bajo agitación. Después de enfriamiento a la temperatura ambiente, se filtra la sal, se lava al acetato de etilo y se seca. Se obtienen 25 95 partes de sal A que, recristalizada dos veces en el etanol, da 65 partes de sal pura ( P.F.:154°C).

30 La liberación de la base a partir de esta sal A y de una solución acuosa de hidróxido de sodio, seguida de una extracción al éter y de un secado sobre Mg SO<sub>4</sub> da 23,5 partes de l-(m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-ami-

-339391



no) -2 propano,  $Eb/0,7 \text{ mm} = 109^{\circ}\text{C}$ ,  $(\alpha) \frac{22}{D} = -13,7^{\circ}$  (C.16; etanol) cuyo fumarato ácido funde a  $135^{\circ}\text{C}$  (isopropanol).

EJEMPLO 3

$\underline{d}$  (m-trifluorometilfenil)-1 (( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino) -2 propano

5

El filtrado restante, después de la separación de la sal A del ejemplo 2, se concentra al vacío y se libera la base. Se obtienen 24 partes de base,  $Eb/1,05-1,1 \text{ mm} = 111 - 115^{\circ}\text{C}$ ,  $(\alpha) \frac{22,5}{D} = + 6,5^{\circ}$  (C.16; etanol). 25 partes de esta base son tratadas por 22 partes de ácido  $\underline{d}$ -canfórico en 80 partes de acetato de etilo. Cuando la cristalización es completa, la sal B, así formada, se filtra y se seca. Se obtienen 18 partes de  $\underline{d}$ -canforato ácido, P.F.  $126^{\circ}\text{C}$ , que, recristalizados en 56 partes de acetato de etilo, dan 16 partes de sal B pura, P.F.  $127^{\circ}\text{C}$ .

10

15

La liberación de la base, a partir de esta sal B con una solución acuosa de hidróxido de sodio da el  $\underline{d}$  (m-trifluorometilfenil)-1 (( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino) -2 propano,  $Eb/0,95 \text{ mm} = 111-112^{\circ}\text{C}$ ,  $(\alpha) \frac{22,5}{D} = \pm 13,6^{\circ}$  (C.16; etanol) cuyo fumarato ácido funde a  $135^{\circ}\text{C}$  (isopropanol).

20

EJEMPLO 4

(m-trifluorometilfenil)-1 (( $\gamma$ -hidroxi-propil)-amino) -2 propano.

25

En un autoclave, se agrega, manteniendo la temperatura a  $10^{\circ}\text{C}$  100 partes de (m-trifluorometilfenil)-1 amino-2 propano, 17 partes de óxido de trimetileno en 12 partes de agua. Se deja la mezcla, seguidamente, que se caliente hasta a la temperatura ambiente, se mantiene la agitación durante una hora a temperatura ambiente y después se calienta la mezcla reactiva hasta  $150^{\circ}\text{C}$  y se mantiene a esta temperatura durante 12 horas.

339391



La destilación del producto bruto da 41 partes de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (γ-hidroxi-propil)-amino ] -2 propano, Eb/0,5mm = 115° C, cuyo clorhidrato, recristalizado en el acetato de etilo, funde a 95-96° C.

5

EJEMPLO 5

Clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-acetiloxi-etil)-amino ] -2 propano

A una solución de 14,2 partes de clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano en 70 partes de acetato de etilo, se agrega 5,1 partes de anhídrido acético. Después de 2 horas de reflujo, la solución se enfria y el producto se orea y recristaliza en 70 partes de acetato de etilo. Se obtienen 8,8 partes de clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-acetiloxi-etil)-amino ] -2 propano que funde a 136° C.

15

Operando de forma idéntica, se han preparado:

a) El clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-propioniloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F. : 135° C (isopropanol), a partir de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y de anhídrido propiónico.

20

b) El clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-succiniloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 113° C (acetato de etilo) a partir de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y de anhídrido succínico.

25

EJEMPLO 6

Clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-salicililoxi-etil)-amino ] -2 propano

A una solución de 24,7 partes de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano en 140 partes de benceno anhidro se agregan, sucesivamente, 15 partes de

30



éter clorhídrico 4,7 N y una solución de 15,6 partes de cloruro de saliciloilo en 24 partes de benceno anhidro. La adición dura 10 minutos, y la mezcla reactiva se calienta seguidamente a reflujo durante tres horas.

5 El producto sólido se filtra y recristaliza en 180 partes de acetato de etilo. Se obtienen 30,5 partes de clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -saliciloilos-etil)-amino]-2 propano, que funde a 144° C.

EJEMPLO 7

10 (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -benzoiloxi-etil)-amino]-2 propano.

15 A una solución de 24,7 partes de (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino]-2 propano en 140 partes de benceno anhidro se agregan, sucesivamente, 15 partes de éter clorhídrico 4,7 N y una solución de 14 partes de cloruro de benzoilo en 24 partes de benceno anhidro. La adición dura 10 minutos, y la mezcla reactiva se calienta, seguidamente, a reflujo durante 8 horas.

20 El producto sólido se filtra y recristaliza en 250 partes de acetato de etilo. Se obtienen 15 partes de clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -benzoiloxi-etil)-amino]-2 propano, que funde a 161° C.

25 10 partes de este clorhidrato se ponen en suspensión en 100 partes de agua. Se agregan 80 partes de éter y después 10 partes de una solución concentrada de hidroxido de amonio. Después de algunos instantes de agitación, durante los cuales la sal desaparece, la solución eterizada se decanta y se seca.

30 Después de la eliminación del éter bajo vacío, se obtienen 9 partes de (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -benzoiloxi-etil)-amino]-2 propano, en estado de base, bajo la forma de un aceite incoloro.



5,5 partes de esta base se disuelven en 38 partes de etanol absoluto y la solución, así obtenida, se agrega a 2,2 partes de ácido fumérico en 90 partes de etanol absoluto. El precipitado formado se vuelve a disolver en caliente. Después de enfriamiento, oreado y secado, se obtienen 5 partes de fumarato ácido de (m-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -benzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, que funde a 161-162° C.

Operando de la misma manera se han preparado:

10 a) el clorhidrato del d (m-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -benzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 156° C (isopropanol), a partir del d (m-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro de benzoilo.

15 b) el clorhidrato del l (m-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -benzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 156-157° C (isopropanol), a partir del l (m-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro de benzoilo.

EJEMPLO 8

Por un procedimiento idéntico al descrito en el ejemplo 7 se han preparado los derivados siguientes:

20 8. El clorhidrato del (p-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -benzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 170-171° C (acetato de etilo), a partir de (p-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro de benzoilo.

25 9. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -cloroacetiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 128-130° C (isopropanol/éter de petróleo), a partir de (m-trifluorometilfenil)-1 [ ( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro del ácido cloroacético.



10. el clorhidrato del trans (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -cina-  
moiloxi-etil)-amino] -2 propano, punto de fusión: 159-160° C  
(acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1  
[( $\beta$ -hidroxi-etil)-amino] -2 propano y del trans cloruro de  
5 cinamoilo.
11. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -p-cloro-  
fenoxiacetiloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F. : 124-125° C  
(xileno), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -hidroxi-  
etil)-amino] -2 propano y del cloruro del ácido p-clorofeno-  
10 xiacético.
12. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -fenilpro-  
pioniloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F.: 93-94° C (benceno/ci-  
clohexano), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -hidroxi-  
etil)-amino] -2 propano y del cloruro del ácido fenilpropiónico.
- 15 13. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ - $\beta'$ - $\beta'$ -di-  
metilacriloloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F.: 153-154° C (iso-  
propanol), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -hidroxi-  
etil)-amino] -2 propano y del cloruro del ácido  $\beta, \beta$  dimetilacri-  
lico.
- 20 14. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -ciclopro-  
pilarboxiloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F.: 136° C (isopropa-  
nol), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -hidroxi-etil)-  
amino] -2 propano y del cloruro del ácido ciclopropilarboxílico.
- 25 15. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [N-( $\beta$ -sali-  
ciloiloxi-etil)N<sub>2</sub>-etil-amino] -2 propano, P.F.: 136-138° C (ace-  
tona-éter de petróleo) a partir del (m-trifluorometilfenil)-1  
[N-( $\beta$ -hidroxi-etil) N<sub>2</sub>-etil-amino] -2 propano y del cloruro  
de saliciloilo.
- 30 16. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [( $\beta$ -m-tri-  
fluorometil<sup>α</sup>-metil cinamoiloxi-etil)-amino] -2 propano,

339391



P.F.: 105-108°C (xileno/ciclohexano), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano y del cloruro del ácido m-trifluorometilα-metil cinámico.

5 17. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)- [(β-fenilciclopentano carboxiloxi-etil)-amino]-2 propano, P.F.:142°C (acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano y del cloruro del ácido fenilciclopentano carboxílico.

10 18. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-o-clorobenzoiloxi-etil)-amino]-2 propano, P.F.:147°C (acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano y del cloruro de o-clorobenzoilo.

15 19. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-m-trifluorometilbenzoiloxi-etil)-amino]-2 propano P.F.: 157°C (acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano y del cloruro de m-trifluorometilbenzoilo.

20 20. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-fenilacetiloxi-etil)-amino]-2 propano, P.F.: 102-104°C (xileno), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano y del cloruro del ácido fenilacético.

25 21. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-p-clorobenzoiloxi-etil)-amino]-2 propano, P.F.: 169°C (acetona), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino]-2 propano y del cloruro de p-clorobenzoilo.

22. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-p-fluorobenzoilosil-etil)-amino]-2 propano, P.F.:160-162°C (xileno), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)



-amino } -2 propano y del cloruro de p-fluorobenzoilo.

23. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-p-fenilbenzoiloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F. : 180°C (etanol/acetona), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino] -2 propano y del cloruro de p-fenilbenzoilo.

5

24. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-p-metilbenzoiloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F.: 186-187°C (etanol), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino] -2 propano y del cloruro de p-metilbenzoilo.

10

25. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-α'-fenilbutiriloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F.: 109-110°C (acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino] -2 propano y del cloruro de ácido α-fenilbutírico.

15

26. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-metileno dioxi-3', 4' benzoiloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F. 150-151°C (acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino] -2 propano y del cloruro de metileno dioxi-3,4 benzoilo.

20

27. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-dimetil-3',4' benzoiloxi-etil)-amino] -2 propano P.F.: 172°C (etanol), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino] -2 propano y del cloruro de dimetil-3,4 benzoilo.

25

28. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-p-isobutil fenil acetiloxi-etil)-amino] -2 propano, P.F.:123°C (acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-hidroxi-etil)-amino] -2 propano y del cloruro del ácido p-isobutil fenil acético.

29. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [(β-p-cloro-



fenilacetiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 115°C (acetato de etilo), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro del ácido p-clorofenilacético.

5 30. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-α'-naftoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 171°C (isopropanol), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro de α'-naftoilo.

10 31. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-β'-naftoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 205-206°C (etanol), a partir de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro de β'-naftoilo.

15 32. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-p-nitrobenzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 180-182°C (etanol), a partir del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-hidroxi-etil)-amino ] -2 propano y del cloruro de p-nitrobenzoilo.

20 33. el clorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-p-aminobenzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 166-168°C (isopropanol), por hidrogenación bajo una presión de 6 kg/cm<sup>2</sup>, en presencia de platino como catalizador del clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-p-nitrobenzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, puesto en suspensión en el etanol absoluto.

25 34. el diclorhidrato del (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-o-aminobenzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano, P.F.: 160-165°C (etanol/isopropanol), por hidrogenación del clorhidrato de (m-trifluorometilfenil)-1 [ (β-o-nitrobenzoiloxi-etil)-amino ] -2 propano.

#### REIVINDICACIONES

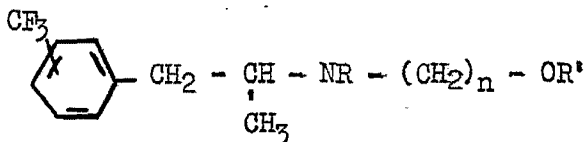
30 Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma SCIENCE UNION ET CIE., SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE, domiciliada en Suresnes (Francia), lo especificado en las



siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados trifluorometilados del fenil-amino propano de fórmula general I

5



en la cual

10

-R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono,

- n es un número entero igual a 2 o 3 , y

- R ' representa:

- un átomo de hidrógeno, o

- un grupo COR'' en el cual R'' representa:

15

a) un radical alcoilo inferior hasta en 6

átomos de carbono que puede estar sustituido por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado:

- de átomos de halógeno

- de radicales oxigenados, tal, como por

20

ejemplo hidroxilo, metoxi, propiloxi, carboxilo,

- de grupos arilos carbociclicos, tales

como por ejemplo, fenilo o bifenilo que pueden estar sustitui-

dos por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo

formado por átomos de halógeno, de grupos hidroxilo, alcoxi,

25

alcoxi inferior hasta en C<sub>4</sub>, alcoilo inferior hasta en C<sub>4</sub>,

metileno-dioxi, nitro, amino y trifluorometilo,

- de grupos ariloxi carbociclicos ta-

les como, por ejemplo, los grupos fenoxi o naftoxi, que pue-

den estar sustituidos por uno o varios sustituyentes escogi-

30

dos entre el grupo formado de átomos de halógeno, de grupos

alcoxi inferiores hasta en C<sub>4</sub> y de grupo nitro,



b) un radical cicloalcoilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, los radicales ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo que pueden estar sustituidos por uno o varios grupos arilos carbocíclicos tales como, por ejemplo, el radical fenilo,

5

c) un radical alcenilo inferior que contiene de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los radicales etenilo, propenilo-2, metil-2 propenilo, butenilo-2, butenilo-3, que pueden estar sustituidos por uno o varios grupos arilos carbocíclicos tales como, por ejemplo, el agrupamiento fenilo que puede estar sustituido por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de halógeno, de radicales hidroxilo, alcoxi inferior hasta en  $C_4$ , alcoilo inferior hasta en  $C_4$ , metileno-dioxi, nitro, amino, y trifluorometilo,

10

15

d) un radical alcinilo inferior que contenga de 2 a 6 átomos de carbono tal como, por ejemplo, los radicales propinilo o metilpropinilo que pueden estar sustituidos por un radical fenilo,

20

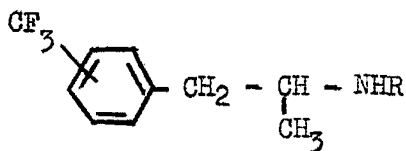
e) un radical arilo carbocíclico, mono o bicíclico tal como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo-1 y naftilo-2 que pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de halógenos, de radicales hidroxilo, alcoxi inferior hasta en  $C_4$ , alcoilo inferior hasta en  $C_4$ , metileno-dioxi, nitro, amino, trifluorometilo y fenilo,

25

bajo forma de racémico y de isómeros ópticos, así como de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, caracterizado:



en que se hace reaccionar una trifluorometilfenil isopropi-  
lamina, de fórmula general II



II

5

en la cual R tiene las significaciones  
precedentemente definidas, con un compuesto hidroxihalogenado  
que contiene 2 o 3 átomos de carbono o con un óxido de  
alcoileno, se esterifican los compuestos así obtenidos,  
con un halogenuro de ácido, un anhídrido o un ácido apropiado,  
y si es caso se reducen mediante el hidrógeno, bajo  
presión y en presencia de un catalizador, los derivados nitrados,  
con vistas a obtener los derivados aminados correspondientes.

10

SEGUNDA.- Procedimiento de preparación de los isómeros ópticos  
de los derivados según la reivindicación primera, caracterizados  
en que se desdoblán los derivados racémicos de fórmula general I  
por el ácido  $\underline{d}$  (-) dibenzoil tártrico para obtenerlos isómeros  
levógiros, y por el ácido  $\underline{d}$  canfórico, para obtener los isómeros  
dextrógiros.

15

20

TERCERA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS  
DEL FENIL-AMINO PROPANO.

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente  
que consta de dieciocho hojas foliadas y mecanografiadas  
por una sola de sus caras.

25

Madrid, 15 de Abril de 1967  
P.A. de Science Union et Cie., Sté  
Française de Recherche Médicale

Victor Gil Vega