



342062

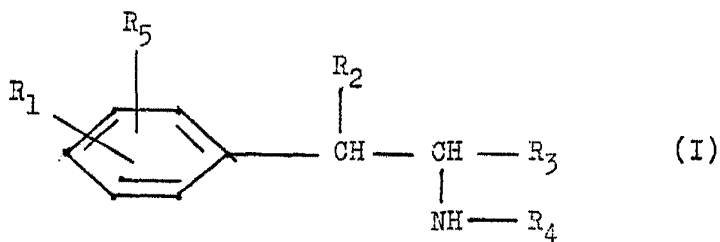
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN; de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein, (Republica Federal Alemana) por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 1-FENIL-2-AMINOETANO"

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a la producción de derivados de 1-fenil-2-aminoetano de la formula general





342062

en forma de racematos, de estereoisómeros puros, o, eventualmente, de pares diastereómeros de antipodas, y de sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables.

10 Los símbolos R_1 a R_4 tienen los significados siguientes:

R_1 representa un átomo de fluor o de cloro o un grupo trifluometilo,

15 R_2 representa hidrogeno o un grupo alquilo inferior recto o ramificado,

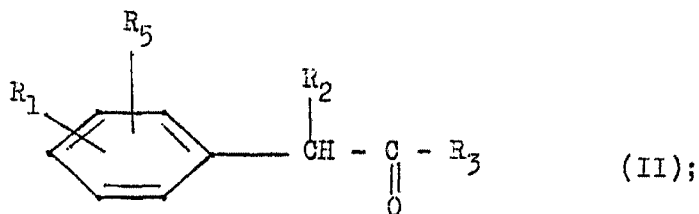
R_3 representa un grupo alquilo recto o ramificado con 2-5 átomos de carbono,

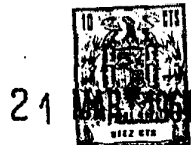
20 R_4 es hidrogeno, un alquilo inferior recto o ramificado, un teofilina (7)- etilo, un grupo acilo, formilo, carbobenzoxi o carbalcoxi ($-COOR$, R =alquilo), y

R_5 representa un átomo de hidrogeno o de cloro o un grupo alquilo con 1-3 átomos de carbono.

25 Los nuevos compuestos son producidos por métodos clásicos, de los cuales hay que considerar de manera especial los siguientes:

1) Aminación reductora de cetonas de la fórmula general



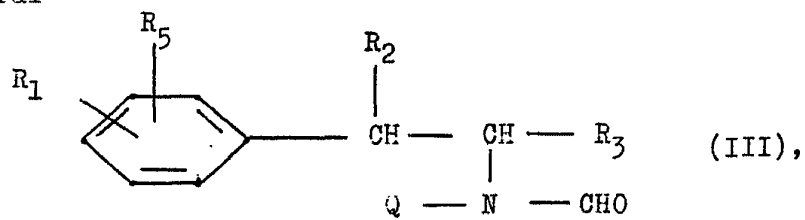


342062

Esta reacción se efectua con hidrogeno y compuestos de la formula general Q- NH₂, donde Q es hidrogeno o un grupo alquilo inferior recto o ramificado, en presencia de catalizadores de hidrogenacion, como níquel, platino o paladio, o con hidruros complejos, como por ejemplo boranatos alcalinos, y los compuestos de la formula general Q- NH₂. Debido a este proceso, se obtienen compuestos de los cuales R₄ representa hidrogeno o un grupo alquilo inferior recto o ramificado.

2) Reacción de una cetona de la formula general II, con un compuesto de la formula general Q - NH₂ (teniendo Q el significado indicado anteriormente), en presencia de ácido fórmico o con un derivado de formiato o de N-formilo del compuesto Q-NH₂, preferiblemente en presencia de ácido fórmico.

Se obtienen así compuestos de N-formilo de la formula general



De representar U hidrogeno, se tratan compuestos de la formula I en los que R₄ representa un grupo formilo. Por disociación hidrolitica del grupo formilo, pueden obtenerse compuesto de la formula I en los que R₄ representa hidrogeno. Si Q representa un grupo alquilo, el grupo formilo es eli-

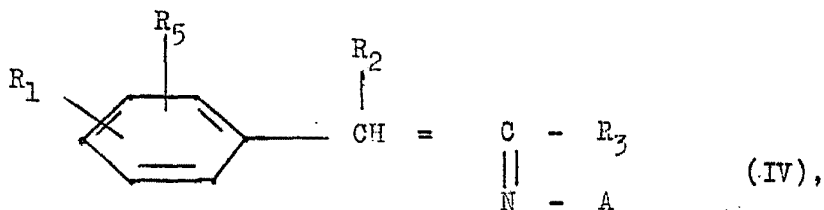


342062

minado por saponificación alcalina o ácida y se obtienen, compuestos de la formula I donde R₄ representa un grupo alquilo.

3).- Reducción de compuestos de la formula general

60



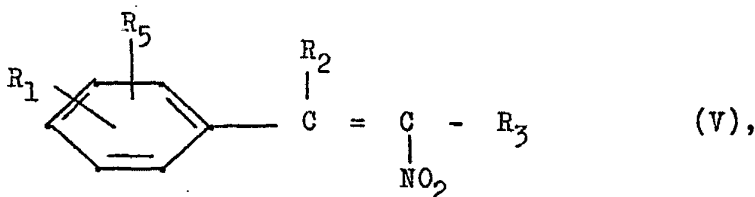
65

donde A representa un grupo hidroxilo o amino o un grupo alquilo inferior recto o ramificado. La reducción es ejecutada con preferencia cataliticamente; puede ser ejecutada en presencia de bases de Schiff (A - alquilo), pero también con boranato de sodio, por ejemplo; si en la anterior formula IV, el grupo A representa un grupo hidroxilo o amino, se obtienen compuestos de la fórmula I donde R₄ es hidrogeno; si A represente un grupo alquilo, se obtiene compuestos de la formula I donde R₄ representa el grupo alquilo.

70

4).- Reducción de una nitroolefina de la formula general

75



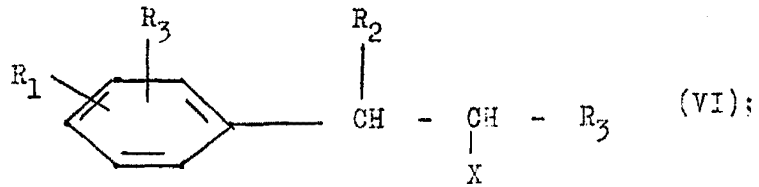
80

por ejemplo con un hidruro metalico complejo o con hidrogeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, obteniendose compuestos de la formula I donde R₄ es hidrogeno.



342062

5).- Reacción de compuestos de la formula general



85

donde X representa un átomo de halogéno o un grupo alquilo o arilo de ácido sulfónico, con compuestos de la formula general $R_4 - \text{NH}_2$, donde R_4 representa hidrogeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado o el grupo teofilina-(7)-etilo. Se obtienen entonces compuestos de la formula I, donde R_4 es hidrogeno, alquilo o teofilina-(7)-etilo.

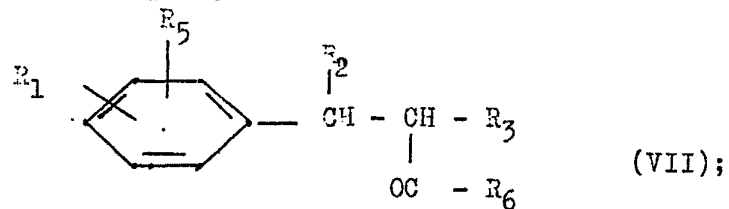
90

6).- Reacción de compuestos de la formula general VI con un compuesto adecuado para la introducción indirecta de un grupo amino, tal como potasioftalimida, y disociación del producto de la reacción, por ejemplo con, hidrato de hidracina, o por ejemplo por saponificación, obteniendose compuestos de la formula I donde R_4 significa hidrogeno.

95

7).- Degradación según Hofmann o Curtius o Schmidt de compuestos de la formula

100



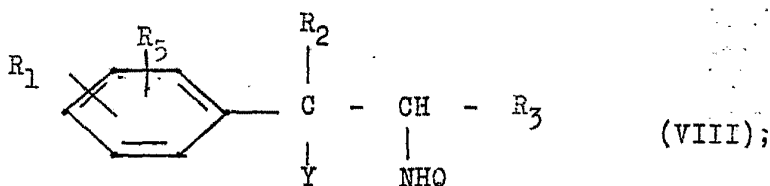


342062

105 donde R₆ representa un grupo amino o azido o hidroxilo, obteniéndose compuestos de la fórmula I donde R₄ representa hidrogeno.

8).- Eliminación del átomo de l-halogeno o bien del grupo hidroxilo de compuestos de la fórmula general

110



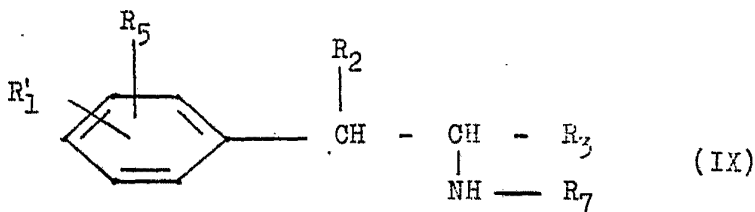
115

donde Y representa un átomo de cloro, bromo, iodo, o un grupo hidroxilo, y Q tiene el significado indicado, por ejemplo, por hidrogenación de los compuesto l-halogenados, o especialmente en el caso de los compuestos de iodo así como compuestos l-hidroxilo, por tratamiento con ácido iodhídrico; se obtiene compuestos de la fórmula I donde R₄ representa hidrogeno o alquilo.

120

9).- Cloración de compuestos de la fórmula general

125



donde R₁' representa hidrogeno o R₁, R₇ hidrogeno, o un grupo acilo o un grupo alquilo inferior ramificado o sin ramificar, representando hidrogeno cuando menos uno de los grupos R₁' y R₅ Mediante ese proceso, se obtienen compuestos



342062

130 que contienen cuando menos un átomo de cloro en el grupo fenilo.

135 Si, según el proceso anterior, se obtuvieran compuestos con un grupo amino libre ($R_4 = H$), puede introducirse sucesivamente por métodos clásicos un grupo toefilina (7) etilo, acilo carbobenzoxi o carbalcosi, o, de ser necesario, un grupo alquilo inferior o formilo. Si los compuestos de la reacción obtenidos en primer lugar contuvieran grupos N-acilo, estos de desearse así, podrían ser eliminados de la manera acostumbrada.

140 Los racematos eventualmente presentes pueden ser separados por métodos clásicos en sus antipodas ópticos, por ejemplo, con ácido dibenzoil-tartarico, o de ácido tartarico. En parte es posible el uso de compuestos iniciales ópticamente activos. Los pares diastereomeros de antipodas
145 son separados uno de otro de la manera corriente por cristalización fraccionada.

Las bases libres según la invención son eventualmente transformadas, de manera corriente, en sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables. Son ácidos
150 adecuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfurico, ácido fosforico, ácido tartarico, ácido escorbico, 8-cloro toefilina.



1968

342062

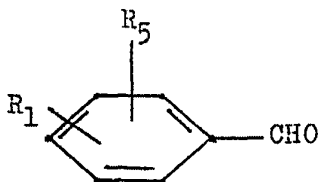
Siempre que los compuestos iniciales no han sido descritos, se obtienen por métodos clásicos.

- 155 Las cetonas de la fórmula general II, son obtenidas por reducción de las nitroolefinas V con, por ejemplo, hierro en polvo/ cloruro de hierro III y calentando el producto obtenido con ácido clorhídrico a fin de lograr su hidrólisis. Por su parte, las nitroolefinas V son obtenidas por
- 160 condensación de los correspondientes aldehidos o cetonas con los nitrocompuestos alifáticos $O_2N - CH_2 - R_3$, por ejemplo, en presencia de piperidina/ácido benzoico. De las cetonas II se obtienen por reacción con hidracina o bien hidroxilamina o bien aminas primarias con un grupo alquilo inferior,
- 165 los compuestos de la fórmula IV. Los compuestos de la fórmula VI, son obtenidos por reducción del grupo carbonilo e intercambio del 2-hidroxilo que se forma con un átomo de halogeno mediante los reactivos de costumbre (cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, iodo/fósforo y similares) o
- 170 por introducción de un grupo alquilo o ácido arilsulfónico mediante el correspondiente sulfocloruro.

Los derivados de ácido carbónico de la fórmula VII, son obtenidos por condensación de Claisen de los aldehidos

175

a)

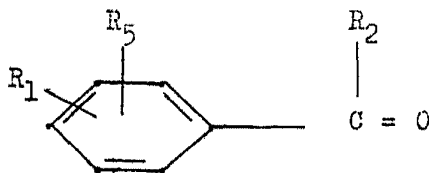




342062

con los ésteres alquilo - OOC - CH₂ - R₃, y respectivamente por reacción de Reformatzki, de los compuestos de carbonilo

180



b)

185

y los ésteres de ácido alfa- bromocarbonico R₃ - CHBr - COO_ alquilo, eventualmente por separación de agua en los ésteres de ácidos carbonico alga-no saturados, hidrogenación del doble enlace en alfa y aminolisis o bien hidracinolisis del grupo ester y, en el caso de la hidracida, conversión de la azida por tratamiento con ácido nitroso.

190

El compuesto IX puede ser obtenido del correspondiente compuesto 1-ceto-2-bromo; después de su reaccion con un derivado amino NH₂ - Q, el grupo cetonico es reducido para la producción de los compuestos de la formula IX donde R₂ representa hidrogeno, mientras que los compuestos de la formula IX con R₂ = grupo alquilo inferior son sintetizados partiendo de 1-ceto-2-amino-cetonas y de los compuestos de Grignard de la formula R₂MGX (R₂ = grupo alquilo inferior). En este ultimo caso, el grupo amino es protegido antes de la reacción de Grignard, dissociandose el grupo protector después de la reacción.

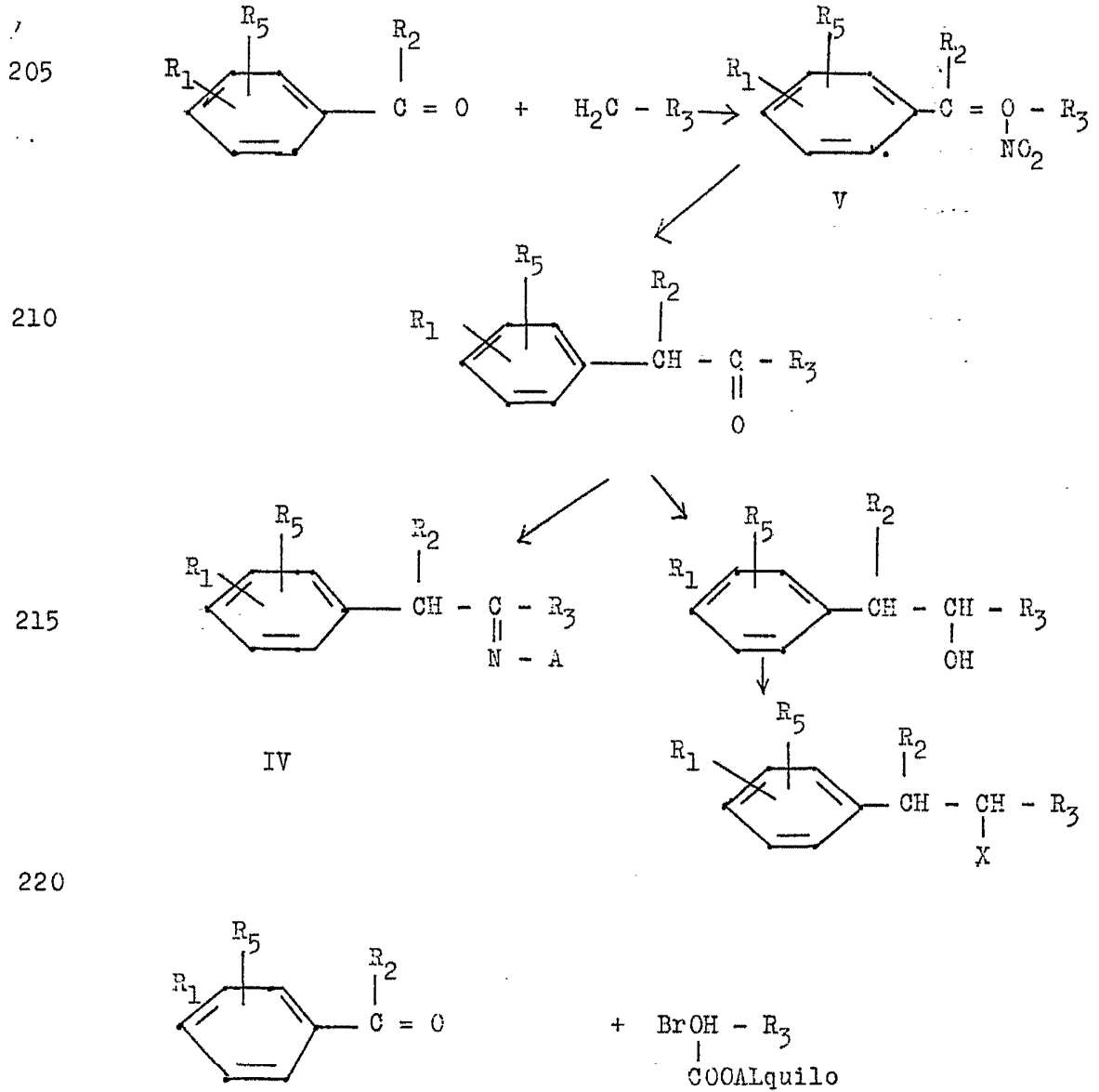
195

200

Cuando se halogena el compuesto IX de la manera clasica, se obtiene el compuesto VIII. Las formulas siguientes permiten ver las reacciones descritas anteriormente:



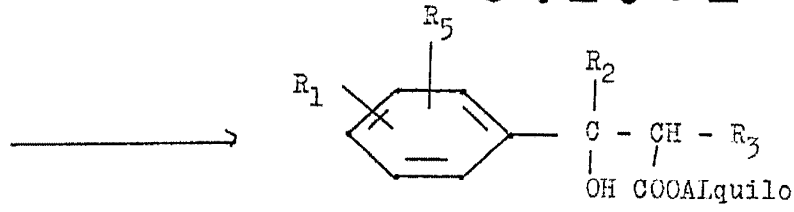
342062



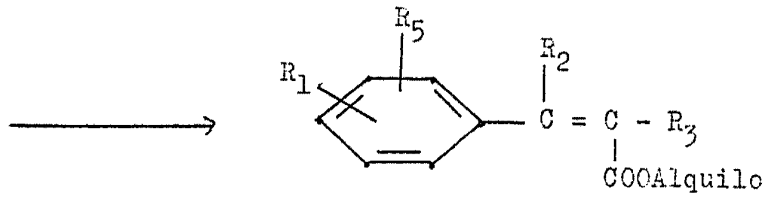


342062

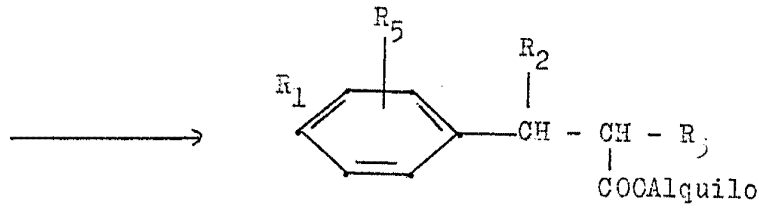
225



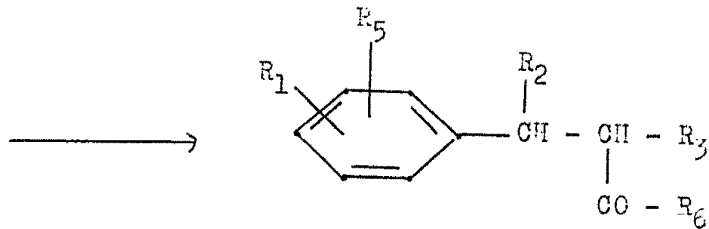
230



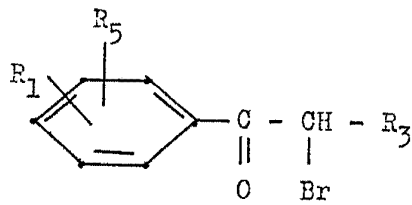
235



240

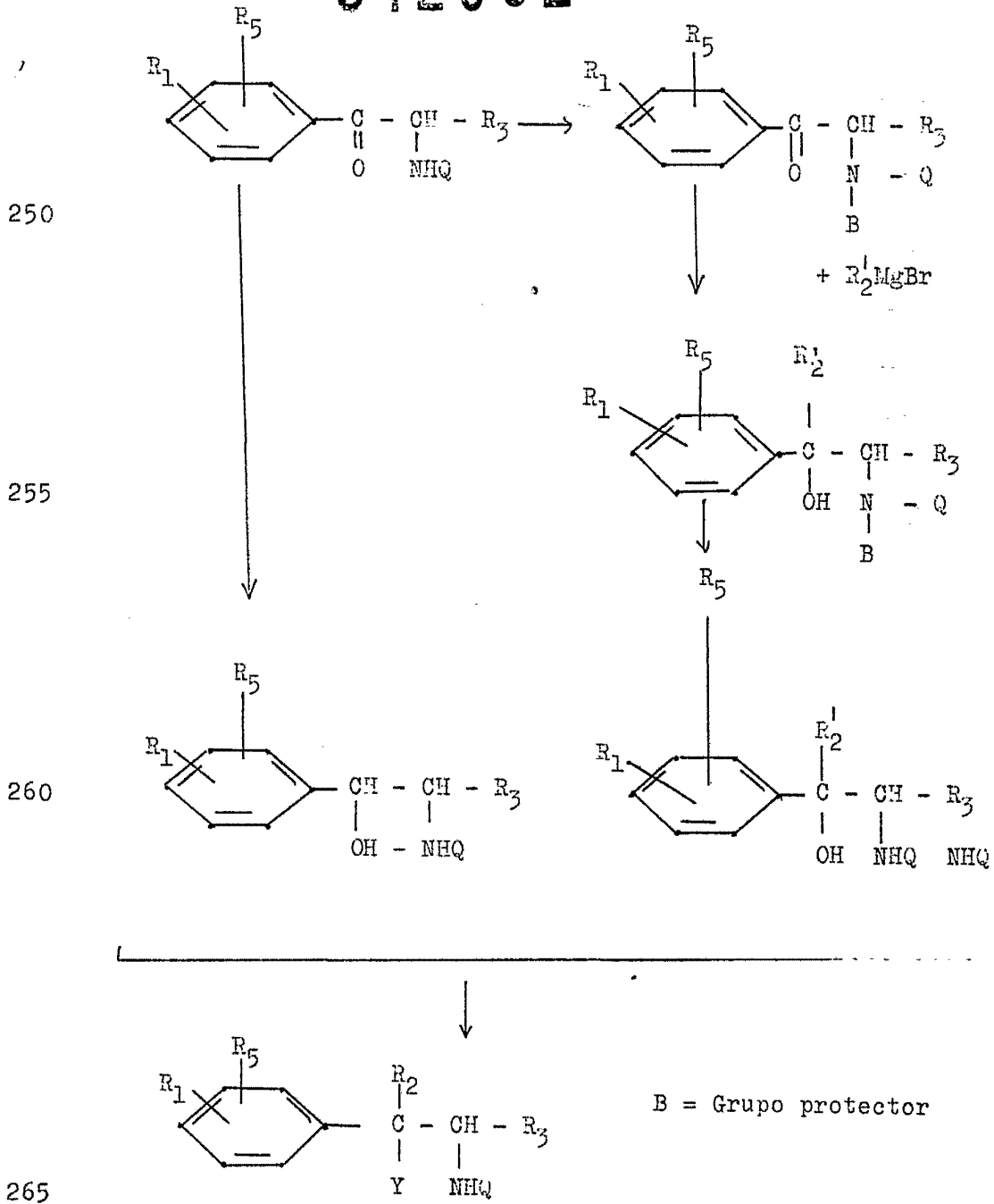


245





342062





342062

Los compuestos según la invención son valiosos productos anorexígenos superiores a los compuestos conocidos de estructura similar.

270 Los nuevos compuestos se distinguen parcialmente por una relación especialmente favorable de la actividad anorexígena con la actividad estimulante del sistema nervioso central, y en parte por una toxicidad inferior y al propio tiempo una fuerte acción anorexígena. Los nuevos compuestos son administrados por vía oral y tienen un efecto de
275 larga duración; la dosis para los seres humanos es de aproximadamente 0,1 a 3,0 mg/kg, y preferiblemente de 0,3 a 1,5 mg/kg diarios.

Para su administración, los compuestos según la invención son elaborados juntamente con las adiciones corrientes para productos farmacéuticos, es decir vehículos, excipientes que mejoran el sabor, en forma de comprimidos, grageas, capsulas, supositorios, granulados, polvos, suspensiones y soluciones inyectables. Las formas de acción retardada son también adecuadas para la administración.

285 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

1-(p-clorofenil)-2-etilaminobutano

290 Se hidrogenan 18,2 g (0,1 mol) de 1(p-clorofenil)-butanona-(2) en 75 ml de metanol en presencia de 9 g de



342062

etilamina, 12 g de ácido acético glacial y de PtO_2 pre-
hidrogenado a presión normal. Previa absorción del 90%
aproximadamente del hidrogeno, se efectua la mezcla y se
purifica por destilación el 1-(p-clorofenil)-2-etilamino-
295 butano que se ha formado. Punto de ebullición $t_b = 130^\circ \text{C}$.
Se prepara el clorhidrato en acetona con ácido clorhídrico,
que, previa recristalización en acetonitrilo, presenta un
punto de fusión de $171-173^\circ \text{C}$.

Se obtiene análogamente de 1-(p-clorofenil)-butanona
300 -(2), por reacción con amoníaco, 1-(p-clorofenil)-2-amino-
butano, p. de f. (clorhidrato) $188-190^\circ \text{C}$, y por reacción
con metilamino 1-(p-clorofenil)-2-metilaminobutano, p. f.
(clorhidrato) $154-155^\circ \text{C}$.

Ejemplo 2

305 a) 1-(p-clorofenil)-2-formilaminobutano.

Se hierven con separador de agua 281 g (2 mol) de p-
clorobenzaldehído en 700 ml. de tolueno con 178 g (2 mol) de
1-nitropropano en presencia de 20 ml. de piperidina y 28 g
de ácido benzoico hasta que se ha separado la cantidad teo-
310 rica de agua. Se hace cristalizar el 1-(p-clorofenil)-2-
nitrobutano-(1) oleoso, previa destilación del tolueno con
metanol/eter de petróleo. Rendimiento: 70% del teórico.

Se convierten 134 g (0,633 mol) de este 1-(p-clorofe-
nil)-2-nitrobuteno-(1) con 246 g de hierro en polvo en pre-
315 sencia de 2,5 g de FeCl_3 en 480 ml. de agua, agitando e



342062

hirviendo a reflujo, haciendo caer gota a gota 246 ml de ácido clorhídrico concentrado en la 1-(p-clorofenil)-butanona-(2). Rendimiento: 88 g (76% de (teoría), p.e. 13 137° C.

- 320 Se destilan lentamente 86 g (0,47 mol) de 1-(p-cloro fenil)-butanona-(2) con 90 g de formamida y 25 ml de ácido formico con columna, concluyendo la reacción a las 2½ horas aproximadamente. Se vierte en agua el contenido del matraz, se alcaliniza, se disuelve en éter el producto y
- 325 se cristaliza el residuo en éter de petróleo, previo secado y destilación. Rendimiento: 86 g, de 1-(p-clorofenil)-2-formilaminobutano, p.f. 86-88° C. (en acetonitrilo).
- b) Se hierven durante 4 horas 81 g. (0,38 mol) de 1-(p-clorofenil)-2-formilaminobutano con 800 ml. de ácido clorhídrico al 20%. Previa enfriamiento, se extrae con éter la solución acuosa, se evapora la fase acuosa y se mezcla con alcali fuerte. Se disuelve en éter la base libre y se destila el éter previo secado. Rendimiento de 1-(p-clorofenil)-2-aminobutano: 66g; p.e. 12=130° C.
- 330

- 335 Añadiendo ácido clorhídrico a la base, puede obtenerse el clorhidrato. p.f. 188-190° C. (en acetonitrilo)

Separación en los antipodas ópticos

a).- Preparación de bitartrato de la base d

Se disuelven en caliente 50 g. (0,272 mol) de base racemica



342062

340 y 40,8 g de (0,272 mol) de ácido tartarico en 272 ml. de
metanol/agua (2:1). Al enfriar, el bitartrato cristaliza,
Se filtran los cristales, se lavan con un poco de metanol/
agua (2:1) y se secan.

Rendimiento: 47,5 g p.f. 140-141 $\frac{1}{2}$ C.

345 Mediante triple recristalización en metanol/agua (2:1), se
lleva a 147 - 148 $\frac{1}{2}$ C. el punto de fusión del bitartrato.

b).- preparación del d-l(p-clorofenil)-2-aminobutano-clor-
hidrato

350 Se libera la base de 19 g del bitartrato (p.f. 147-
148 $\frac{1}{2}$ C) con solución diluida de hidroxido de sodio. se
disuelve en éter, se seca el éter con Na₂SO₄ y se elimina
el eter por destilación.

Rendimiento: 10 g de base.

355 Se convierte la base en el clorhidrato, con ácido clorhi-
drico etereo, en acetonitrilo.

Rendimiento: 10 g.p.f. 170-171 $\frac{1}{2}$ C.

La polarización especifica del d-l-(4-clorofenil)-2-amino
butano-clorhidrato es: $(\alpha)_D^{20} = + 30\frac{1}{2}$ (en solución acuosa
al 2%).

360 c).- Preparación del bitartrato de la base e

365 Se disuelven en caliente en 120 ml. de metanol/agua (2:1)
22,5 g (0,1227 mol) de base (obtenida del filtrado del primer
tratamiento con ácido tartarico) y 18,4 g (0,1227 mol) de
ácido tartarico. Al enfriar, el bitartrato de la base (crista-
liza (en forma de hidrato). Se filtran los cristales

342062



y se lavan con metanol/agua (2:1); p. f. 100/134^g C.

d).- Preparacion del α -1-(4-clorofenil)-2-aminobutano-clorhidrato

370 Se libera la base de 10 g. del bitartrato mediante solución concentrada de hidroxido sodico, con un rendimiento de 5 g. y luego se obtiene el clorhidrato en acetonitrilo con ácido clorhidrico etéreo. Rendimiento: 4,5 g p.f. 170-171^g C. La polarización especifica es de: $(\alpha)_D^{20} = -30^g$ (solución del 2% en agua.)

375 Ejemplo 3

1-(p-clorofenil)-2-metilaminobutano

380 Se calientan lentamente 144 g (0,79 mol) de 1-(p-clorofenil)-butanona-(2) (Ejemplo 1) con 186,5 g (3,16 mol) de N-metilformamida y 39,5 ml. de ácido formico. Se destila en una columna el agua que se origina así, obteniendo 165 g de 1-(p-clorofenil)-2-(N-metil-N-formilamino)-butano, que, después de hervir 4 horas con ácido clorhidrico al 20% (1,6 litros), se saponifican dando la amina. Se obtienen 113 g. de 1-(p-clorofenil)-2-metilaminobutano (p.e.₁₃ = 133-136^g C=). La base de un clorhidrato de p. f. 154-155^g C.

385

Separación en los antipodas ópticos

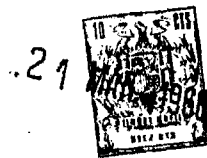
a) Preparación del dibenzoiltartrato de la base α

Se disuelven 39,5 g (0,2 mol) de base racemica en 500 ml. de metanol, se calientan hasta ebullición y se mezclan



342062

- 390 con una solución caliente de 21,5 g (0,06 mol) de ácido dibenzoil tartarico levogiro en 500 ml. de metanol, agitando. El dibenzoiltartrato de la base I cristaliza entonces. Se filtra en caliente y se lava con metanol caliente.
- 395 Rendimiento: 30,5 g (81% del teórico, p.f. 228° C.)
b) Preparación del β -1-(4-clorofenil)-2-metilaminobutano
Se mezclan con agua 30,5 g de dibenzciltartrato, luego se extrae con éter y 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado hasta que todo esté disuelto. Se extrae y se separa el éter.
- 400 Se alcaliniza con solución de hidroxido sodico concentrada la solución acuosa que contiene el compuesto e y se extrae reiteradamente con éter.
Se secan con sulfato de sodio todas las fases etereas y se destila el éter.
- 405 Rendimiento: 15 g (93,8% del teórico.)
Clorhidrato:
Se disuelven en acetonitrilo 15 g. de la base, se acidifica con ácido clorhídrico etéreo, despues de lo cual el clorhidrato cristaliza lentamente. Se filtran los cristales y se lavan con acetonitrilo y éter. Rendimiento: 15 g. p.f.: 146-147° C.
(alfa)_D²⁰ -20,75 (solución acuosa del 2%).
Recristalizado en acetonitrilo:
P.f. 149-150° C.



342062

- 415 (alfa)_D²⁰ : - 20,75°
- c) Preparación de bitartrato de la base d
- Se disuelven en 80 ml. de alcohol 28 g (0,142 mol) de base d (obtenidos de las aguas madres de la precipitación de ácido dibenzoiltartarico), se calientan hasta ebullición y
- 420 se mezclan, agitando con una solución caliente de 21,3 g. (0,142 mol) de ácido tartarico dextrógiro en 200 ml. de alcohol. Se deja reposar la solución durante una noche, cristalizando lentamente el bitartrato. Se filtra y se lava con alcohol y éter.
- 425 Rendimiento: 41 g (83,3% del teórico). P.f. 161-163° C.
- d) Preparación de la base d
- Se suspenden en agua 35 g. de bitartrato, se libera la base con solución concentrada de hidroxido sodico, se disuelve en éter. Se seca la solución etérea con sulfato sodico y
- 430 se destila el éter.
- Rendimiento: 19,5 g (98,3% del teórico)
- Clorhidrato:
- Se acidifican con ácido clorhídrico etéreo 19,5 g de base d disuelta en acetonitrilo. Al enfriar, el clorhidrato cristaliza. Se filtran los cristales y se lavan con acetonitrilo, y éter.
- 435 Rendimiento: 19 g p.f. 146-147° C.
- (alfa)_D²⁰ : + 20,75°.
- Recristalizado en acetonitrilo: punto de fusión 149-150° C.
- 440 (alfa)_D²⁰ : + 20,75°.

342062



Ejemplo 4

1-(p-clorofenil)-2-aminobutano

Se transforma con hidroxilamina en la oxima 1-(p-cloro-fenil)butanona. p.f. 83-85° C. (en éter de petro-
445 leo),

Se hidrogenan a presión normal con níquel de Raney 7,5 g (0,038 mol) de 1-(p-clorofenil)-butanona-(2)-oxima, disueltos en 50 ml. de metanol, hasta la absorción de 1,6 litros de hidrogeno (95% del teorico). Pueden aislarse 5,85
450 g (70% de 1-(p-clorofenil)-2-aminobutano (p.e. $t_b = 130^{\circ}$ C. punto de fusión del clorhidrato de 188-190° C.)

Ejemplo 5

1-(p-clorofenil)-2-aminobutano

Se vierte gota a gota 1-(p-clorofenil)-2-nitrobuteno-
455 (1) (vease el ejemplo 2) en 100 ml. de éter absoluto en una suspensión de 9,1 g de litiomalonato en 250 ml. de éter absoluto y, una vez concluida la adición se hierve durante 2 horas a reflujo. Se descompone con cuidado el exceso de litiomalonato. Se acidifica, se extrae con éter, se alcaliniza la fase acuosa y se aísla el 1-(p-clorofenil)-2-aminobu-
460 tano; rendimiento: 5,8 g.

Ejemplo 6

Preparación de 1-(p-fluofenil)-2-aminobutano

Se condensan 53 g. de p-fluorebenzaldehído con 42 g de

- 21 -
342062 2



465 1-nitropropano en 150 ml. de tolueno en presencia de 11
ml. de piperidina y 16 g. de ácido benzóico. El 1-(p-
fluorofenil)-2-nitrobuteno tiene un punto de fusión de
69-70° C. En 27,1 g de litiomalonato en 750 ml de éter
470 absoluto se vierten gota a gota 27,3 g. de esta nitro-
olefina, disueltos en 300 ml. de éter absoluto, se hier-
ven a reflujo la mezcla durante 2 horas y se aísla el 1-
(p-fluorofenil)-2-aminobutano que se ha formado; p. e. 14=
100-102° C.; clorhidrato: p.f. 155-157° C,

Ejemplo 7

475 1-(p-clorofenil)-2-metilaminobutano

Se reducen con 7,56 g de NaBH_4 , en 300 ml. de éter
absoluto 60,5 g. de 1-(p-clorofenil)-butanona-(2), con
rendimiento casi cuantitativo, en 1-(p-clorofenil)-buta-
480 nol-(2)- (p.f. 47-48°) y se transforma en el tosilato con
sulfocloruro de tolueno el carbinol en piridina. (p.f. 56-59°
C.) Se hacen reaccionar 20 g (0,052) de tosilato con el exce-
so de metilamina en etanol durante 9 horas a 70° C. y se
obtiene el 1-(p-clorofenil)-2-metilaminobutano (p.e. 13 =
133-136° C.)

485 La reacción del tosilato con el amoniaco conduce de
manera correspondiente a la solución del 1-(p-clorofenil)-
2-aminobutano.



342062

Ejemplo 8

1-(p-clorofenil)-2-metilaminopentano

490 Se hacen reaccionar 196,5 g (1 mol) de p-clorofenil-butirilcetona en 1 litro de benceno con 50 ml. de bromo obteniendo alfa-bromocetona que se transforma con 242 g de metil bencilamina en acetonitrilo en 1-(p-clorofenil)-1-oxo-2-bencil-metilaminopentano y se aísla en forma de clorhidrato.

495

Rendimiento: 300 g (85% del teorico). F.f. 172-174° C. 99 g (0,28 mol) de este clorhidrato se transforman en la base libre en el seno de agua y con amoniaco y se aísla la base con éter dietilico.

500

Se mezcla el residuo etérico en 1 litro de etanol con 5,9 g de NaBH_4 y se aísla el 1-(p-clorofenil)-1-hidroxi-2-metilbencil-aminopentano en forma de clorhidrato. Rendimiento 83% del teorico, p.f. 171-173° C.

505

Se desbencilan 140 g de este clorhidrato en 1,4 l de metanol/agua (3:2) con paladio sobre carbón a 60° C. y 6 atmosferas, con hidrogeno se aísla el 1-(p-clorofenil)-1-hidroxi-2-metilaminopentano en forma de clorhidrato.

Rendimiento: 75% del teorico, p.f. 157-159° C.

510

Se convierten 12,5 g de esta sal se convierten en el seno de 125 ml. de acetonitrilo con 72 ml. de cloruro de tionilo haciendola hervir durante media hora en el 1-(p-



342062

515 clorofenil)-1-cloro-3-metilamino-pentano-clorhidrato. Se hidrogena con níquel de Raney el producto aislado en 50 ml. de metanol y 2 equivalentes de acetato sodico y previa absorción de 1 mol, de hidrogeno se aisla el 1-(p-clorofenil)-2-metilaminopentano-clorhidrato. P.f. 168g.

Ejemplo 9

1-(p-clorofenil)-2-N-carbetoxiaminobutano

520 Se hacen reaccionar 34,5 g (0,188 mol) de 1-(p-clorofenil)-2-aminobutano con 10,7 g (0,98 mol) de etil-clorocarbonato en 150 ml. de acetonitrilo a 20± C. Se precipita con éter el 1-(p-clorofenil)-2-amino-butano-clorhidrato y se purifica el carbamato por destilación, previa eliminación del disolvente P.e. 0,25 = 135-138g C. p.f. 46-48g C.

525

Ejemplo 10

1-(p-clorofenil)-2-N-carbobenzoxiaminobutano

530 Se hacen reaccionar con bencil-clorocarbonato 22,5 g (0,0123 mol) de 1-(p-clorofenil)-2-aminobutano analogamente al ejemplo 9 y se obtiene el carbamato con un rendimiento del 75% del teorico P.f. 105-106g C.

Ejemplo 11

1-(p-clorofenil)2-N-teofilina(7)-etilaminobutano

535 Se mezclan 13,3 g (0,1 mol) de 1-(p-clorofenil)-2-aminobutano con 12,1 g de 7-cloroetilteofilina y se calienta hasta aproximadamente 180g C. produciendose una



342062

reacción exotérmica. Después de calentar la mezcla durante 2 horas a 160° C. se enfría, se disuelve en benceno y se separa por precipitación con éter el clorhidrato del 1-(p-clorofenil)-2-aminobutano que se ha formado. Después de destilar el benceno y el éter, se disuelve con acetona y se aísla con ácido clorhídrico etéreo el 1-(p-clorofenil)-2-N-teofilina(7)-etilaminobutano-clorhidrato. Rendimiento: 16 g. (75% del teórico): p.f. 220-222° C. (en etanol)

545

Ejemplo 12

1-(3-clorofenil)-2-amino-butano

Se condensa 3-clorobenzaldehído con 1-nitropropano en 1-(3-clorofenil)-2-nitrobuteno-(1); p.f. 42° C. (producto crudo).

550

Se añaden a 9 g de litiomalonato en 100 ml. de éter 8 g. de 1-(2-clorofenil)-2-nitrobuteno-(1) disueltos en 80 ml. de éter y se hierve la mezcla a reflujo durante 90 minutos. Se obtiene 6 g. de 1-(3-clorofenil)-2-aminobutano de p.e. t_{12} = 127-129° C. Se obtiene el clorhidrato con ácido clorhídrico. p.f. 136° C. (en acetonitrilo).

555

Ejemplo 13

1-(3,4-diclorofenil)-2-amino-butano

Se prepara la 3,4-diclorobencil-etil-cetona por condensación de 3,4-diclorobenzaldehído y 1-nitropropano en

560



342062

1-(3,4-diclorofenil)-2-nitrobuteno-(1). P.f. 63^o C. A continuación se reduce la nitroolefina a cetona con Fe/HCl. p.e. 12:170-175^o C.

565 Se calientan lentamente 19 g. (0,0875 mol) de cetona cruda, 15,75 g (0,35 mol) de formamida y 4,4 ml. de ácido formico. Se destila en columna el agua que se forma entonces. A una temperatura interior de 170-180^o C. salen 2,3 l de CO₂ durante 1 hora (1,96% del teorico). Después de enfriar la mezcla de reacción, se la vierte
570 en agua se alcaliniza con solución concentrada de hidróxido sodico y se extrae con éter. Se extrae con agua la fase etérea, se seca sobre sulfato sodico y se destila el éter.

Rendimiento: 20 g de un compuesto de formilo.

575 Se hierven a reflujo 20 g. de compuesto de formilo durante 1,5 horas en 132 ml. de ácido clorhídrico al 20%, se enfria y se extrae con éter. Se evapora la fase ácida acuosa, se libera la base del residuo con solución concentrada de hidróxido sodico, se disuelve en éter, se seca la solución y se destila el éter. Rendimiento: 14,5 g.
580 Se destilar con vacío de trompa de agua 14,5 g de la base cruda. Rendimiento:12,5 (65,6% del teorico), p.e. 13:157^o C.



342062

7
585 Se disuelven en acetonitrilo 12,5 g. de base, se
acidifican con ácido clorhídrico etéreo, se filtran los
cristales y se lavan con acetonitrilo y éter. Rendimiento:
14 g. p.f. 187^o C.

Ejemplo 14

Preparación de 1-(4-clorofenil)-2-aminobutano

590 Se obtiene ácido alfa-4-clorobencil-butirico por re-
acción de dietilester de ácido malónico con p-clorobencil-
cloruro, por ulterior alquilación del p-clorobencilmalono-
nato (p.e. ¹⁴ 178-180^o C.) con etilbromuro en etil-p-clo-
robencilmalonato (p.e. ¹² 190-192^o C.) y saponificación
595 subsiguiente con solución de hidroxido de potasio en una
mezcla de agua y alcohol y descarboxilación termica de á-
cido etil-p-clorobencil-malónico en ácido alfa-4-cloro-
bencil-butirico (p.e. ¹³ 187^o C. p. f. del producto crudo
57^o C).

600 Se mezclan 7,45 g (0,35 mol) del ácido alfa-4-cloro-
bencil-butirico en 15 ml. de acetona y 7,5 ml. de agua a
-5^o C agitando con una solución de 5,55 ml (0,4 mol) de
trietilamina en 30 ml. de acetona y una solución de 4,35 g
(0,4 mol) de etil-cloroformiato en 10 ml. de acetona. Se
605 agita durante 30 minutos a -5^o C. y luego se vierte gota
a gota una solución de 3,25 g (0,5 mol) de NaN₃ en 20 ml
de agua en la mezcla en el plazo de 1 hora , a -5^o C.

342062



610 Una vez que se ha agitado la mezcla durante otra hora se añaden 500 ml. de solución saturada de cloruro sodico, helada con 250 ml. de agua helada.

615 Despues de extraer con éter (5 veces, cada vez con 100 ml. de éter) se seca la solución y se elimina con prudencia el éter, se calienta a 100° C. en 50 ml. de tolueno y, una vez que se ha liberado el nitrogeno, se destila el disolvente. Se añaden al residuo 35 ml. de ácido clorhidrico al 20% y se hierve durante 2 horas la mezcla a reflujo. En la mezcla de reacción se aislan 4,6 g (71% de 1-(4- clorofenil)-2-aminobutano (p.e. 13 130-131° C.), que se convierten en el clorhidrato con ácido clorhidrico etéreo.

620

Ejemplo 15

Preparación de 1-(4-clorofenil)-2-aminobutano

625 Se hace reaccionar en piridina 1-(4-clorofenil)-butanol-(2) con sulfocloruro de metano obteniendo el correspondiente metansulfonato (p.f. 52-53° C. en éter de petroleo) y se convierte con ftalimida potasica en dimetil formamida en 1-(4-clorofenil)-2-ftalimidobutano (p.f. 87-89° C.). Se hierven a reflujo 10,5 g (0,035 mol) de este compuesto con 17 g de hidrato de hidracina en 51 ml. de alcohol durante 3 horas, se separa la ftalilhidracida que ha precipitado y, después de destilar el alcohol y añadir solución de hidroxido sodico, se aisla el 1(4-clorofenil)-2-aminobutano que se ha formado.

630

635 Rendimiento: 5,0 g (81%); p.e. 12 130° C.; se forma el clorhidrato con ácido clorhidrico; p.f. 188-190° C.

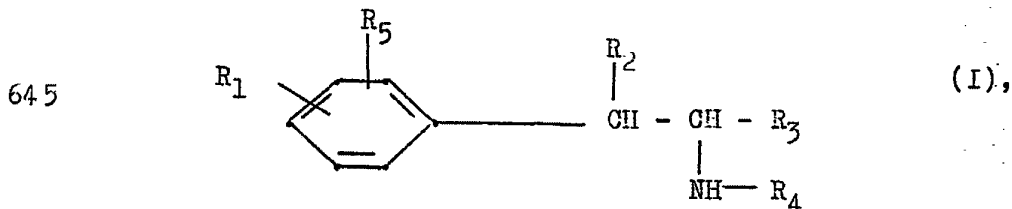


342062

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 23 de Junio de 1966, con el número B 87 689, y el día 26 Junio 1966, bajo el número B 88 652, se accge a los beneficios del articulo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del articulo 42 del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento para la produccion de compuestos de la formula general



donde representa R₁ un átomo de fluor o de cloro o un grupo trifluometiló .

650 R₂ hidrogeno o un grupo alquilo inferior recto, o ramificado,

R₃ un grupo alquilo recto o ramificado con 2 a 5 átomos de carbono,

655 R₄ hidrogeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado, teofilina(7)-etilo, un grupo acilo, formilo, carbobenzoxi o carbalcoxi y,

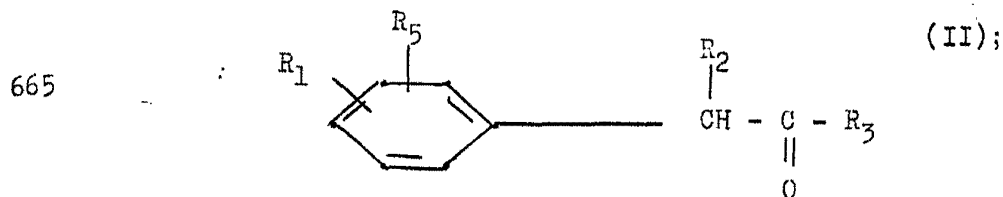
R₅ un átomo de hidrogeno o de cloro o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, en forma de racematos, de estereoisomeros puros y eventualmente de los pares diastereomeros de



342062

660 antipodas- y de sus sales de adición con ácidos fisiolo-
gicamente tolerables, caracterizado por comprender:

a).- La minación reductiva de una cetona de la for-
mula general



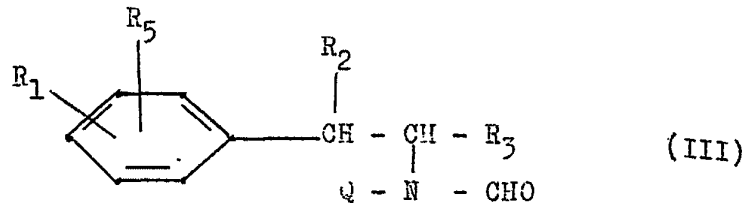
donde R₁ a R₃ tienen los significados indicados anterior-
mente, en presencia de compuestos de la formula general

670 Q - NH₂, donde Q representa hidrogeno o un grupo alquilo
inferior recto o ramificado, con hidrogeno y catalizadores
de hidrogenación o con hidruros metalicos complejos, o

b).- La reacción de una cetona de la formula general II
con un compuesto de la formula general Q - NH₂ en presen-
675 cia de ácido formico o bien con un formiato o derivado de
N-formilo del compuesto Q - NH₂ preferiblemente en pre-
sencia de ácido formico, y para la producción de los com-
puestos de la fórmula general I que no obtienen grupo N-
formilo, la saponificación alcalina o ácido los compuestos
680 de N-formilo de la formula general.

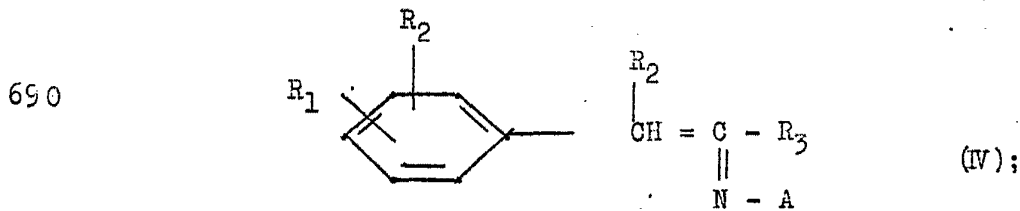


342062



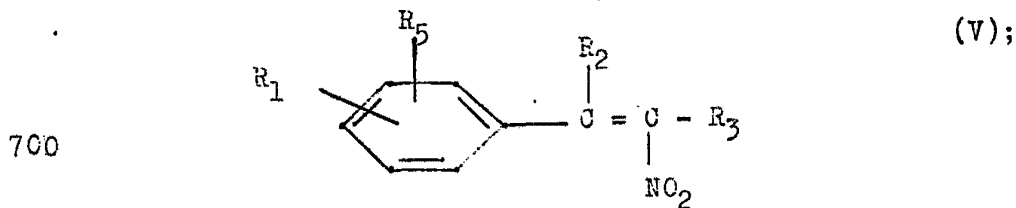
685 obtenidos teniendo R₁ a R₃ y Q los mismos significados anteriormente indicados, o

c).- La reducción de un compuesto de la formula general.



695 donde A representa un grupo hidroxilo o amino o un grupo alquilo inferior y R₁ a R₃ tienen el significado indicado anteriormente, o

d).- La reducción catalitica de una nitrocllefina de la formula general



700



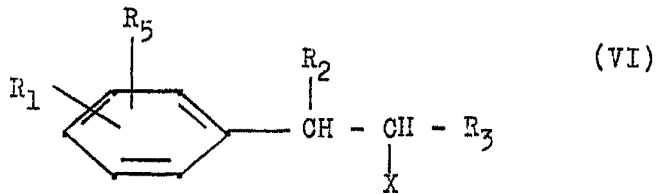
342062

don de R₁ a R₃ tienen los mismos significados indicados, con un hidruro metalico complejo o con hidrogeno, o

e).- La reacci3n de un compuesto de la formula ge-

705

neral



710

donde X representa un 3tomo de halogeno o un grupo acido alquil o arilsulfonico y R₁ a R₃ tienen los significados indicados anteriormente con un compuesto de la formula general R'₄ - NH₂' representando R'₄ hidrogeno, alquilo inferior o el grupo teofilina-(7)-etilo, o

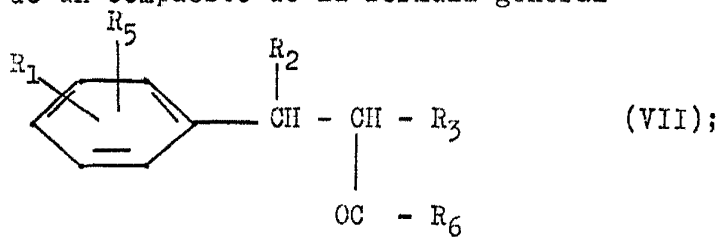
715

f).- La reacci3n de un compuesto de la formula general VI con un compuesto adecuado para la introducci3n indirecta del grupo amino, como por ejemplo, ftalimida potasica, la disociaci3n del producto de reacci3n, o

g).- La degradaci3n seg3n Hofmann, o Curtius, o

720

Schmidt de un compuesto de la formula general



725

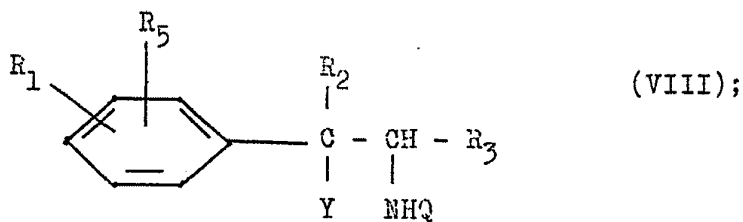


342062

donde R_6 representa un grupo amino o amido y R_1 a R_3 tienen los mismos significados indicados anteriormente, o

h).- La eliminación del átomo l-halogeno o bien el grupo l-hidroxilo de un compuesto de la formula

730

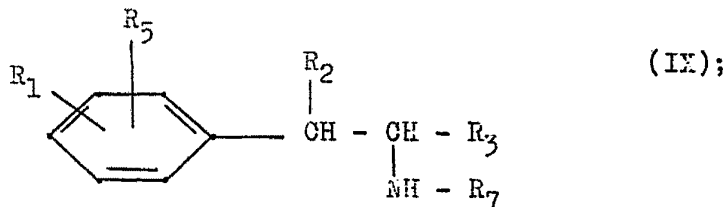


donde Y representa un átomo de cloro, de bromo o de iodo o el grupo hidroxilo y R_1 , R_2 , R_3 y Q tienen los significados indicados anteriormente, o

735

i).- La cloración de un compuesto de la formula general

740



donde R'_1 representa hidrogeno o R_1 , R_7 hidrogeno, o un grupo acilo o un grupo alquilo inferior ramificado o recto, representando cuando menos uno de los grupos R'_1 y R_5 hidrogeno, o, necesariamente para la producción de compuestos de la formula general I en los que R_4 representa un grupo alquilo, acilo, formilo, carbobenzoxi, carboalcoxi, o teofilina(7)-etilo, la introducción sucesiva en el grupo amino

745



342062

750 de los compuestos obtenidos según a) a i) de un grupo
alquilo, acilo, formilo, carbobenzoxi, carboalcoxi o
teofilina(7)-alquilo, por métodos clásicos, o la eli-
minación del grupo acilo de compuestos N- acilo obtenidos
755 en primer lugar para la producción de compuestos de la
formula I con un grupo amino sin sustituir, la eventual
disociación de los racematos presentes, por métodos acos-
tumbrados en los antipodas ópticos o, eventualmente, los
pares diastereomeros de antipodas y la eventual conversión
de las bases libres de ácidos, de la manera acostumbrada,
760 en sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tole-
rables.

2) "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE
1-FENIL-2-AMINOETANO"

Esta memoria consta de 33 hojas foliadas y mecanogra-
fiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 20 de Junio de 1967