

343021



1967

343021

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

D. Pietro PRATESI,
D. Luigi VILLA, y
D. Enzo GRANA
- todos de nacionalidad italiana -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

1ª) Via Ampère, 45, Milano (Italia),
2ª) Via Vittadini, 3 Pavia (Italia), y
3ª) Viale Sardegna, Pavia (Italia)

OBJETO

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE FENILETANOLAMINAS META- O PARA-SUSTITUIDAS "

PRIORIDAD:

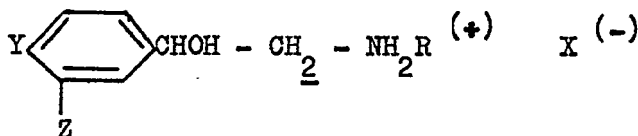
Solicitud patente italiana No. 16.317/66 del día 14 de Julio de 1966.



343021

1
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales feniletanolalquilaminas meta- o para-sustituídas, útiles esencialmente como fármacos activos y en particular como estimulantes e inhibidores de los receptores beta-adrenérgicos, y por tanto en la terapia del asma bronquial o en la terapia de las vasculocardiopatías y en todas las formas derivantes de hiperactividad del sistema beta-adrenérgico.

5
Los compuestos según la presente invención tienen la fórmula general



15
donden Z representa H e Y representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃, COOCH₃; o bien Y representa H y Z representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃; R es un radical alquílico que contiene 3-4 átomos de carbono; y X es un anión, preferiblemente Cl⁻, Br⁻, SO₄⁼, PO₄⁼, CH₃COO⁻, COOH (CHOH)₂COO⁻.

20
Estos compuestos han sido objeto de extensas e intensas investigaciones farmacológicas de las que se ha presentado una detallada relación científica con ocasión del III Congreso Internacional de Farmacología, que tuvo lugar entre el 26 de julio y el 2 de agosto de 1966 en São Paulo (Brasil), a cuyas actas se remite para un profundo análisis de la materia en cuestión.

25



367

- 2.-

343021

1

En efecto, se estudiaron las propiedades fármaco dinámicas de una serie de feniletanolaminas 3,4-sustituídas en cuyo ámbito entran los compuestos de la presente invención, habiéndose efectuado dicha sustitución con átomos o radicales de distinto efecto inductivo y de distinto carácter hidrófilo o lipófilo.

5

10

Se procedió a valorar en órganos aislados la actividad alfa-adrenérgica, la actividad beta-adrenérgica y la actividad anticolinérgica. Los resultados están recogidos en la Tabla I.

(Sigue la Tabla I)

15

20

25



14 07

343021

1

En dicha Tabla, los compuestos numerados 1 a 12 son ya conocidos, mientras que los restantes caen dentro del ámbito de la presente invención. Las investigaciones fueron realizadas de acuerdo con los métodos propuestos por Ariens y col. (Molecular Pharmacology, Academic Press, New York, 1964) y los resultados están expresados con referencia a dichos métodos. En la Tabla:

5

"i.a." indica la actividad intrínseca;

10

"pD₂" representa el logaritmo negativo de la concentración molar de un agonista que permite obtener el 50% del efecto máximo;

15

"pA₂" representa el logaritmo negativo de la concentración molar de un antagonista competitivo en presencia del cual es preciso doblar la dosis del agonista para obtener el efecto que se obtiene en ausencia del antagonista;

20

"pD' ₂" es el logaritmo negativo de la concentración molar de un antagonista no competitivo al cual corresponde una reducción del 50% del efecto máximo del agonista.

25

De un examen de la Tabla resultan evidentes las diferencias y las ventajas con respecto a los productos ya conocidos, sobre todo en lo que concierne a la especificidad con respecto a los beta-receptores adrenérgicos. Conviene poner en evidencia la reducida actividad espasmolítica no específica obtenida.

Con los compuestos objeto de la presente invención,



14 JUN 1967

- 5.-

343021

1 se ha procedido al estudio "in vivo" de la actividad metabólica, de la actividad central y de la toxicidad aguda. La actividad metabólica ha sido estudiada valorando para los agonistas la capacidad de aumentar la láctico-acidemia y para los antagonistas la capacidad de inhibir el aumento de la lácticoacidemia inducido por un beta-adrenérgico como la isopropilnoradrenalina. Los compuestos 3-CN-, S- SCH_3 - y 3- CF_3 - sustituidos han resultado provistos de actividad agonista, mientras que los compuestos restantes han resultado activos como antagonistas. Se ha comprobado también que las dosis activas para todos los compuestos considerados varían entre 10^{-4} y 10^{-5} moles/kg.

5
10
15 Se estudió luego la actividad central valorando en ratas la capacidad de influir sobre la actividad motora espontánea o exaltada con amfetamina.

El compuesto 4- CF_3 -sustituído ejerce una moderada acción estimulante de la que resultan prácticamente desprovistos los compuestos restantes según la invención.

20 En lo que concierne a la toxicidad aguda, ha sido determinada la DL50 por administración endoperitoneal en ratas blancas. Los valores obtenidos oscilan entre 100 y 170 mg/kg para todos dichos compuestos, con la sola excepción del compuesto 4- COOCH_3 -sustituído, cuya toxicidad es marcadamente inferior (DL50 > 410 mg/kg).

25 En conclusión, algunos de los compuestos obtenidos han resultado unos potentes inhibidores de los receptores beta-adrenérgicos que se distinguen de otros compuestos

14 JUL



- 6.-

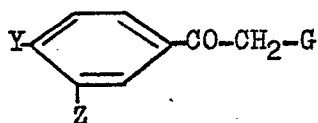
343021

1 conocidos de efecto similar por la poca importancia en ellos del efecto beta-mimético o estimulante y por la falta de indeseables efectos secundarios tanto centrales como periféricos.

5 Hay que observar, además, que por ejemplo las sales del 1-(3-cianofenil)-2-isopropilaminoetanol son energicos estimulantes de los beta-receptores adrenérgicos con efecto selectivo sobre los músculos bronquiales y están prácticamente desprovistos de indeseables efectos secundarios.

10 Los compuestos según la invención pueden ser obtenidos por uno de los procedimientos siguientes:

A) Se efectúa la reducción con sodio-borohidruro de un fenil bromuro o de un fenacilcloruro de la fórmula general:



20 donde G puede ser cloro o bromo; Y y Z son como han sido definidos anteriormente, y se hace luego reaccionar el compuesto obtenido con una alquilamina cuyo radical alquílico contiene 3 o 4 átomos de carbono.

25 Más especialmente, se efectúa la reducción a cerca de 15-25° C. con 1,4 moles de sodio-borohidruro, de 1,1 moles de un fenacilbromuro, como el anteriormente indicado, o bien de 1,1 moles de un fenacilcloruro, como el anteriormente indicado, disueltos en un disolvente constituido por una mezcla de metanol-dioxano. Se obtiene una bromhidrina del estireno o bien una clorhidrina del estireno, 1 mol de la

14

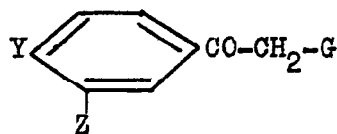


- 7.-

343021

1 cual es hecho reaccionar en etanol a 85° C. aproximadamente, prolongando el tratamiento durante aproximadamente 10 horas, con 4 moles de una alquilamina cuyo radical alquílico contiene 3-4 átomos de carbono. La base obtenida es salificada con un ácido.

5 B) Se efectúa una reducción con sodio-borohidruro o una reducción catalítica con carbón paladiado al 10% del producto de reacción entre un fenacilbromuro o un fenacilcloruro de la fórmula general:



15 donde G puede ser cloro o bromo, Y y Z son como se ha definido anteriormente, y una alquilamina cuyo radical alquílico contiene 3-4 átomos de carbono.

Más especialmente, se efectúa la condensación de 1 mol de un fenacilbromuro o de un fenacilcloruro del tipo mencionado con 4,75 moles de una alquilamina, que contiene 3 o 4 átomos de carbono, en etanol a la temperatura de aproximadamente 20° C. durante aproximadamente 24 horas. La alquilaminocetona base obtenida es reducida a 0° C. con sodio-borohidruro en solución metanólica. La base obtenida es salificada con un ácido.

25 Alternativamente, se puede salificar la alquilaminocetona y reducir la sal obtenida a temperatura ambiente y en presencia de carbón paladiado al 10% con hidrógeno a la presión relativa de 1 kg/cm².

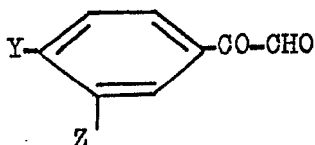
14 JUL 1967



- 8. -

343021

1 C) Se efectúa la reducción con sodio-borohidruro o la reducción catalítica con Ni-Raney del producto de condensación entre un fenil-glioxal, de la fórmula general



donde Y y Z son como se ha definido anteriormente, y una alquilamina cuyo radical alquílico contiene 3 o 4 átomos de carbono.

10 Más especialmente, la condensación es producida entre 1 mol del fenilglioxal y 2 moles de la alquilamina a cerca de 10° C. en etanol, agitando durante 15'. La reducción puede ser efectuada a cerca de 20° C. con 1,6 moles de sodio-borohidruro, o a temperatura ambiente con hidrógeno a
15 la presión relativa de 1 kg/cm² en presencia de un catalizador Ni-Raney. La base obtenida es salificada con un ácido.

Para hacer más clara la comprensión de la presente invención, se describirán ahora algunos ejemplos de obtención de los compuestos reivindicados, dándose tales ejemplos
20 a título meramente de ejemplo, y no de limitación.

Ejemplo 1

Se reducen 28,2 g (0,11 moles) de 4-carboximetil
fenacilbromuro en una solución constituida por 100 cm³ de
metanol y 100 cm³ de dioxano con 5,2 g (0,14 moles) de sodio
25 -borohidruro a una temperatura comprendida entre 15° y 25°C.

Después de una hora, se enfría a 0° C. la solución y se trata con 200 cm³ de ácido clorhídrico al 30%, alcanzando



1 do un $\text{pH} \approx 1$.

343021

Tratando luego con acetato de etilo, se extrae la bromhidrina del estireno: previo secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente, se obtienen 25,9 g (0,1 moles) de 4-carboximetilestirenobromhidrina que se disuelven en 100 cm³ de etanol y se calientan a 85° C., con reflujo, durante 10 horas, con 23 g (0,4 moles) de isopropilamina. Se efectúa luego la evaporación del disolvente, se acidifica a un $\text{pH} \approx 1$ con HCl al 30% el residuo y se efectúa una operación de extracción con acetato de etilo. Se extrae con éter la solución acuosa hecha alcalina a un $\text{pH} \approx 12$ con NaOH al 30%. Se hace anhidro el extracto etéreo con K₂CO₃. El residuo, obtenido después de destilar el disolvente y constituido por el 1-(4-carboximetilfenil)-2-isopropilamino etanol, es acidificado a un $\text{pH} \approx 2$ con HCl en éter anhidro. Se separa un precipitado que se filtra y se seca. Se obtienen 16,4 g de un producto seco constituido por el clorhidrato de 1-(4-carboximetilfenil)-2-isopropilaminoetanol, con un rendimiento igual al 60%. Se cristaliza dicho producto en etanol y éter. Su p.f. es 184-185° C.

Ejemplo 2

Se tratan 20,2 g (0,1 moles) de paratriluómetilfenilgloxal en 50 cm³ de etanol a 10° C. con 11,8 g (0,2 moles) de isopropilamina, manteniendo en agitación la solución durante aproximadamente 15'. Se añaden luego rápidamente 6,05 g (0,16 moles) de sodio-borohidruro manteniendo la mezcla en agitación durante 1 hora a la temperatura de



343021

1 20^o C. Se concentra luego la solución y se acidifica el re-
siduo a un pH \approx 1 con HCl al 30%. Se extrae la solución
ácida con acetato de etilo y luego se alcaliniza la solución
acuosa a un pH \approx 12 con NaOH al 30%. Se extrae con éter la
5 solución alcalina, se seca el extracto etéreo sobre sulfato
de sodio anhidro, se concentra la solución y el residuo ob-
tenido, constituido por el 1-(4-trifluómetilfenil)-2-isopro-
pilaminoetanol, es acidificado a un pH \approx 2 con ácido clorhí-
drico disuelto en éter anhidro. Se separa un precipitado
10 que se filtra y se seca. Se obtienen 14,7 g de un producto
constituido por el clorhidrato de 1-(4-trifluómetilfenil)-2-
isopropilaminoetanol con un rendimiento del 50%. Este pro-
ducto, cristalizado en etanol y éter tiene un p.f. de 170-
171^o C.

15 Ejemplo 3

Se tratan 20,2 g (0,1 moles) de paratriluómetilfe-
nilglioxal en 50 cm³ de etanol, a 10^o C., con 11,8 g (0,2
moles) de isopropilamina, manteniendo en agitación la solu-
ción durante aproximadamente 15'.

20 Se realiza luego un tratamiento de reducción con
hidrógeno a una presión relativa de 1 kg/cm², a temperatura
ambiente y en presencia de 14 g de Ni-Raney.

La absorción de hidrógeno es completa después de
3 horas. La solución, previa filtración del catalizador,
25 es concentrada a un pequeño volumen y a presión reducida.
Se acidifica el residuo a un pH \approx 1 con ácido clorhídrico
al 30%. Se extrae la solución ácida con acetato de etilo y

14



- 11.-

343021

1 luego se alcaliniza la solución acuosa a un $\text{pH} \approx 12$ con NaOH al 30%. Se extrae con éter la solución básica y se hace anhidro el extracto etéreo con K_2CO_3 .

5 El residuo obtenido después de destilarse el disolvente está constituido por el 1-(4-trifluometilfenil)-2-isopropilaminoetanol que es acidificado a un $\text{pH} \approx 2$ con ácido clorhídrico disuelto en éter anhidro. Se separa un precipitado que se filtra y se seca. Se obtienen 14,7 g de un producto constituido por el clorhidrato del 1-(4-trifluometilfenil)-2-isopropilaminoetanol. Se cristaliza este producto en etanol y éter. Su p.f. se encuentra a 170-171° C.

10 Ejemplo 4

15 Se mezclan 136,21 g (0,53 moles) de 4-carboximetilfenacil-bromuro disueltos en 300 cm^3 de etanol anhidro con una solución de 148,4 g (2,5 moles) de isopropilamina en 300 cm^3 de etanol anhidro. Se deja la solución a 20° C. durante 24 horas. Se evapora la solución hasta la sequedad y se disuelve en agua el residuo y se alcaliniza a un $\text{pH} \approx 11$ con NaOH al 10% y se extrae luego la solución alcalina con acetato de etilo. Pevio secado sobre sulfato de sodio, se evapora el disolvente y se lleva el residuo a un $\text{pH} \approx 2$ con una solución etanólica de HCl. Se obtienen 86 g de un precipitado (rendimiento del 60%), constituido por omega-isopropilamino-4-carboximetil-acetofenona clorhidrato.

25 Se tratan con una solución concentrada de Na_2CO_3 27,1 g (0,1 moles) de omega-isopropilamino-4-carboximetilacetofenona clorhidrato disueltos en 100 cm^3 de agua. Se



343021

- 12.-

1
5
10
extrae con acetato de etilo la solución alcalina. Previo
secado sobre sulfato de sodio, se destila el disolvente y
se obtienen 24,4 g de omega-isopropilamino-4-carboximetila
cetofenona, que se disuelven en 100 cm³ de metanol y se re-
ducen a 0^o C. con 3,8 g (0,1 moles) de sodio-borohidru-
ro. Después de una hora a 20^o C., se añade agua y se extrae con
acetato de etilo. Se seca el extracto sobre sulfato de so-
dio y se acidifica el residuo obtenido previa evaporación
del disolvente, constituido por 1-(4-carboximetilfenil)-2-
isopropilaminoetanol a un pH \approx 2 con una solución etérea de
ácido clorhídrico. Se separa un precipitado que se filtra
y se seca.

15
Se obtienen 23 g de un producto seco constituido
por el corhidrato de 1-(4-carboximetilfenil)-2- isopropila
minoetanol. Este producto cristalizado en etanol y éter
tiene un p.f. 184-185^o C.

Ejemplo 5

20
25
Se disuelven en 200 cm³ de etanol 27,1 g (0,1 mo-
les) de omega-isopropilamino-4-carboximetilacetofenona clor-
hidrato, obtenido como se ha dicho en el Ejemplo 4, y se re-
ducen por tratamiento con hidrógeno en presencia de 4 g de
carbón paladiado al 10%, a temperatura ambiente y a la pre-
sión relativa de 1 kg/cm². La absorción del hidrógeno ha
concluido a las 3 horas. Se filtra el catalizador de la so-
lución, que se concentra. Se cristaliza el residuo en eta-
nol y éter. Su punto de fusión se encuentra a 184-185^o C.,
obteniéndose 22,5 g.



343021

1 Ejemplo 6

Se reducen 24,6 g (0,11 moles) de 3-cianofenacil bromuro en una solución constituida por 100 cm³ de metanol y 100 cm³ de metanol y 100 cm³ de dioxano con 5,2 g (0,14 moles) de sodio-borohidruro a una temperatura comprendida entre 15 y 25° C.

5 Ejemplo 7

10 Se reducen 29,4 g (0, 11 moles) de 4-trifluómetil fenacil-bromuro en una solución constituida por 100 cm³ de metanol y 100 cm³ de dioxano con 5,2 g (0,14 moles) de sodio-borohidruro a una temperatura comprendida entre 15 y 25° C.

15 Después de 1 hora, se enfría a 0° C. la solución y se trata con 200 cm³ de ácido clorhídrico al 30%, alcanzando un pH ≈ 1.

20 Tratando luego con acetato de etilo, se extrae la bromhidrina del estireno; previo secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente, se obtiene 26,9 g (0,1 moles) de 4-trifluómetilestirenobromhidrina, que se disuelven en 100 cm³ de etanol y se calientan a 85° C. con reflujo, durante 10 horas, con 29 g (0,4 moles) de butilamina terciaria. Se efectúa luego la evaporación del disolvente, se acidifica a un pH ≈ 1 con HCl al 30% el residuo y se efectúa una operación de extracción con acetato de etilo. Se extrae con éter la solución acuosa alcalinizada a un pH ≈ 12

25 con NaOH al 30%. Se hace anhidro con K₂CO₃ el extracto etéreo. El residuo, obtenido después de destilar el disolven-



343021

1 te y constituido por el 1-(4-trifluómetilfenil)-2-terciobu
tilaminoetanol. es acidificado a un $\text{pH} \approx 2$ con ácido clorhí
drico en éter anhidro. Se separa un precipitado que se fil
tra y se seca. Se obtienen 20,8 g de un producto seco cons
5 tituido por el clorhidrato de 1-(trifluómetilfenil)-2-terci
obutilaminoetanol, con un rendimiento del 70%. Se cristali
za dicho producto en etanol y éter; su p.f. es de 245-246°C.

Ejemplo 8

10 Se disuelven en 100 cm^3 de etanol 26,9 g de 4-tri
flúometilestirenobromhidrina obtenida como se ha dicho en
el ejemplo 7 y se calientan a 85°C. con reflujo durante 10
horas con 29 g (0,4 moles) de butilamina secundaria. Se
efectúa luego la evaporación del disolvente, se acidifica a
un pH 1 con HCl al 30% el residuo y se efectúa una operación
15 de extracción con acetato de etilo. Se extrae con éter la
solución acuosa alcalinizada a un pH 12 con NaOH al 30%.

El extracto etéreo es hecho anhidro con K_2CO_3 .
El residuo, obtenido después de destilar el disolvente y
constituido por el 1-(4-trifluómetilfenil)-2-seg.butilamino
20 etanol, es acidificado a un pH 2 con HCl en éter anhidro.
Se separa un precipitado que se filtra y se seca. Se obtie
nen 11,9 g de un producto seco constituido por el clorhidra
to de 1-(4-trifluómetilfenil)-2- seg.butilaminoetanol, con
un rendimiento del 40%. Se cristaliza dicho producto en
25 etanol y éter. Su p.f. se encuentra a 165-166°C.

Ejemplo 9

Se reducen 27 g (0,11 moles) de 4-metiltiofenacil
bromuro en una solución constituida por 100 cm^3 de metanol



343021

1 y 100 cm³ de dioxano con 5,2 g (0,14 moles) de sodio-borohidruro a una temperatura comprendida entre 15 y 25° C.

Después de una hora, se enfría la solución a 0° C. y se trata con 200 cm³ de ácido clorhídrico al 30%, alcanzando un pH de \approx 1.

Tratando luego con acetato de etilo, se extrae la bromhidrina del estireno : previo secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente, se obtienen 24,7 g (0,1 moles) de 4-metiltioestirenobromhidrina, que se disuelven en 100 cm³ de etanol y se calientan a 85° C. con reflujo, durante 10 horas, con 23 g (0,4 moles) de isopropilamina. Se efectúa luego la evaporación del disolvente, se acidifica a un pH \approx 1 con HCl al 30% el residuo y se efectúa una operación de extracción con acetato de etilo. La solución acuosa, alcalinizada a un pH \approx 12 con NaOH al 30%, es extraída con éter. Se hace anhidro el extracto etéreo con K₂CO₃. El residuo, obtenido después de destilar el disolvente constituido por el 1-(4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol, es acidificado a un pH \approx 12 con HCl en éter anhidro. Se separa un precipitado que se filtra y se seca. Se obtienen 15,7 g de un producto seco constituido por el clorhidrato de 1-(4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol, con un rendimiento del 60%. Se cristaliza dicho producto en etanol y éter. Su p.f. es de 110-112° C.

25 Ejemplo 10

Se tratan a 10° C. 15,91 g (0,1 moles) de 3 ciano fenilglicoxal en 50 cm³ de etanol con 11,8 g (0,2 moles) de



343021

- 16.-

1 isopropilamina, manteniendo en agitación la solución duran-
te aproximadamente 15'. Se añaden luego rápidamente 6,05
g (0,16 moles) de sodio-borohidruro manteniendo la mezcla
en agitación durante 1 hora y a la temperatura de 20° C.
5 Se concentra luego la solución y se solidifica el residuo
a un $\text{pH} \approx 1$ con HCl al 30%. Se extrae la solución ácida
con acetato de etilo y luego se alcaliniza la solución acuosa
a un $\text{pH} \approx 12$ con Na OH al 30%. Se extrae con éter la
solución alcalina, se seca el extracto etéreo sobre sulfato
10 de sodio anhidro, se concentra la solución y se acidifica
el residuo obtenido, constituido por el 1-(3-cianofenil)-2-
isopropil-aminoetanol, a un $\text{pH} \approx 2$ con ácido clorhídrico
disuelto en éter anhidro. Se separa un precipitado que se
filtra y se seca. Se obtienen 12 g de un producto consti-
15 tuído por el clorhidrato de 1-(3-ciano-fenil)-2-isopropilami-
noetanol con un rendimiento del 50%. Este producto, cristali-
zado en etanol y éter, revela un p.f. de 159-160° C.

Ejemplo 11

20 Se tratan a 10° C. 15,11 g (0,1 moles) de 3-ciano-
fenilgloxal en 50 cm³ de etanol con 11,8 g (0,2 moles) de
isopropilamina, manteniendo en agitación la solución duran-
te aproximadamente 15'.

25 Se efectúa luego un tratamiento de reducción con
hidrógeno a la presión relativa de 1 kg/cm² a temperatura
ambiente y en presencia de 14 g de Ni-Haney.

La absorción de hidrógeno concluye a las 3 horas.
La solución, previa filtración del catalizador, es concen-

14 JUL 1967



343021

1

trada a un pequeño volumen y a presión reducida. El residuo es acidificado a un $\text{pH} \approx 1$ con ácido clorhídrico al 30%. Se extrae la solución ácida con acetato de etilo y luego se alcaliniza la solución acuosa a un $\text{pH} \approx 12$ con NaOH al 30%. Se extrae con éter la solución básica, se hace anhidro el extracto etéreo con K_2CO_3 .

5

Se acidifica a un $\text{pH} \approx 2$ con ácido clorhídrico disuelto en éter anhidro el residuo obtenido después de destilar el disolvente y constituido por el 1-(3-cianofenil)-2-isopropilaminoetanol. Se separa un precipitado que se filtra y se seca. Se obtienen 12 g de un producto constituido por el clorhidrato del 1-(3-cianofenil)-2-isopropilaminoetanol. Se cristaliza este producto en etanol y éter, encontrándose su p.f. a 159-160° C.

10

15

Ejemplo 12

Se mezclan 129,92 g (0,53 moles) de 4-metiltiofenacilbromuro disueltos en 300 cm³ de etanol anhidro. Se deja durante 24 horas a 20° C. la solución. Se evapora la solución hasta la sequedad y se disuelve en agua el residuo y se alcaliniza a un $\text{pH} \approx 11$ con NaOH al 10% y se extrae luego la solución alcalina con acetato de etilo. Previo secado sobre sulfato de sodio, se evapora el disolvente y se lleva el residuo a un $\text{pH} \approx 2$ con una solución etanólica de HCl. Se obtienen 82,6 g de un precipitado (rendimiento del 60%) constituido por omega-isopropilamino-4-metiltioacetofenona clorhidrato.

20

25

Se tratan con una solución concentrada de Na_2CO_3

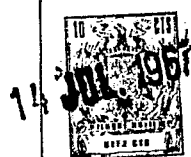
343021

1 25,98 g (0,1 moles) de omega-isopropilamino-4-metiltioacetofenona clorhidrato disueltos en 100 cm³ de agua. Se extrae con acetato de etilo la solución alcalina. Previo secado sobre sulfato de sodio, se destila el disolvente y se obtienen 22,33 g de omega-isopropilamino-4-metiltioacetofenona, que es disuelta en 100 cm³ de metanol y reducida a 0^o C. con 3,8 (0,1 moles) de sodio-borohidruro. Después de 1 hora a 20^o C., se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto sobre sulfato de sodio y se acidifica el residuo obtenido y constituido por el 1-(4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol a un pH ≈ 2 con una solución etérea de ácido clorhídrico. Se separa un precipitado que se filtra y se seca.

15 Se obtienen 21 g de un producto seco constituido por el clorhidrato de 1-(4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol. Este producto, cristalizado en etanol y éter, revela un p.f. de 110-112^o C.

Ejemplo 13

20 Se disuelven en 200 cm³ de etanol 25,28 g (0,1 moles) de omega-isopropilamino-metiltioacetofenona clorhidrato, obtenido como se ha dicho en el Ejemplo anterior, y se reducen por tratamiento por hidrógeno en presencia de 4 g de carbón paladiado al 10% a temperatura ambiente y a la presión relativa de 1 kg/cm². La absorción de hidrógeno concluye a las 3 horas. Se separa por filtración la solución del catalizador y se concentra. Se cristaliza el residuo en etanol y éter, siendo su punto de fusión de 110-112^o C. y obte-



343021

1
5
10
15
20
25

niéndose de él 22,5 g.

Ejemplo 14

Se reducen con 5,2 g (0,14 moles) de sodio-borohidruro, a una temperatura comprendida entre 15 y 25° C., 19,75 g (0,11 moles) de 3-cianofenacilcloruro en una solución constituida por 100 cm³ de etanol y 100 cm³ de dioxano.

Después de una hora, se enfría la solución a 0° C, y se trata con 200 cm³ de ácido clorhídrico al 30%, alcanzando un pH ≈ 1.

Tratando luego con acetato de etilo, se extrae la clorhidrina del estireno : previo secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente, se obtienen 18,16 g de 3-cianolestirenoclorhidrina que se calientan a 85° C. con reflujo, durante 10 horas, con 23 g (0,4 moles) de isopropilamina. Se efectúa luego la evaporación del disolvente, se acidifica a un pH ≈ 1 con HCl al 30% el residuo y se efectúa una operación de extracción con acetato de etilo. La solución acuosa, alcalinizada a un pH ≈ 12 con NaOH al 30%, es extraída con éter. Se hace anhidro el extracto etéreo con K₂CO₃. El residuo, obtenido después de destilar el disolvente y constituido por el 1-(3-cianofenil)-2-isopropilamino-etanol, es acidificado a un pH ≈ 2 con HCl en éter anhidro. Se separa un precipitado que se filtra y se seca. Se obtienen 9,1 g de un producto seco constituido por el clorhidrato de 1-(3-cianofenil)-2-isopropilaminoetanol con un rendimiento del 38%. Se cristaliza en etanol y éter. Su p.f. es de 159-160° C.



343021

1

Procediendo como en los Ejemplos anteriores, pero actuando sobre compuestos de potencia distinta y de fórmula general como la indicada en el comienzo de la presente Memoria, se obtienen productos finales en los que R es un radical de 3 átomos de carbono, cuyas características, cuando X(-) es Cl(-), son las siguientes:

5

Z	Y	Punto de fusión del compuesto obtenido ° C.	Rendimiento %
H	CN	172-173	45
SCH ₃	H	132-133	54
CF ₃	H	148-149	55

10

15

Es evidente que, procediendo de la manera que se ha ilustrado en los Ejemplos, se pueden análogamente obtener otros compuestos en los que R tiene 4 átomos de carbono, de fórmula general como la ya reivindicada, en la que Y y Z tienen los valores indicados en las reivindicaciones.

20

N O T A . -
 = = = = =

25

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

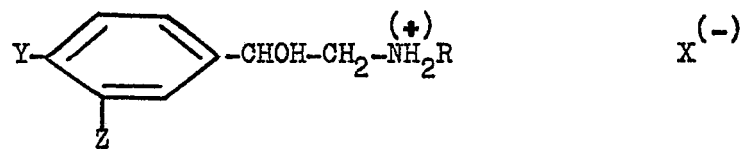
1.- Procedimiento para la preparación de sales de feniletanolalquilaminas meta- y para-sustituídas, de la fórmula general

14 JUL 1957

343021

- 21.-

1



5

donde Z representa H e

Y representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃, COOCH₃; o bien Y representa H, y

Z representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃;

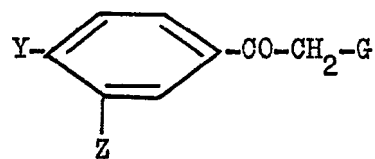
10

R representa un radical alquílico que contiene 3-4 átomos de carbono, y

X es un anión elegido en el grupo que comprende Cl⁻, Br⁻, SO₄⁼, PO₄⁼, CH₃COO⁻, COOH(CHOH)₂COO⁻,

15

caracterizado porque comprende las operaciones de reducción de un fenacilhalogenuro de la fórmula general



20

donde G es Br o Cl e Y y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1), condensación con una alquilamina de la estirenohalógenohidrina producida por la reducción, en que el alquilo contiene 3-4 átomos de carbono, y salificación con un ácido del producto de condensación obtenido.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1), ca-

343021

1

racterizado porque la reducci3n es efectuada con sodio-boro-
 hidruro en relaci3n molar de 1,4 moles de sodio-borohidruro
 y 1,1 moles de fenacilhalogenuro en un disolvente constituido
 por una mezcla de metanol-dioxano, a temperatura comprendida
 entre 15 y 25^o C.

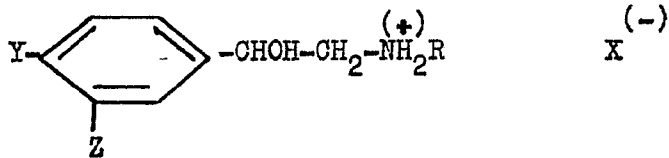
5

3.- Procedimiento segun la reivindicaci3n 1), caracterizado porque la condensaci3n es efectuada entre los moles de la estireno-hal3genohidrina y 4 moles de dicha alquilamina, en etanol a 85^o C. aproximadamente, durante un tiempo de reacci3n de aproximadamente 10 horas.

10

4.- Procedimiento para la preparaci3n de sales de feniletanolalquilamina, de la f3rmula general

15



donde Z representa H e

20

Y representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃, COOCH₃; o bien Y representa H y

Z representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃;

25

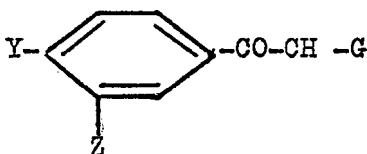
R representa un radical alqu3lico que contiene 3-4 3tomos de carbono, y

X es un an3n elegido en el grupo que comprende Cl⁻, Br⁻, SO₄⁻, PO₄⁼, CH₃COO⁻, COH(CHOH)₂COO⁻,



343021

1
caracterizado porque comprende las operaciones de condensación de un fenacilhalogenuro de la fórmula general

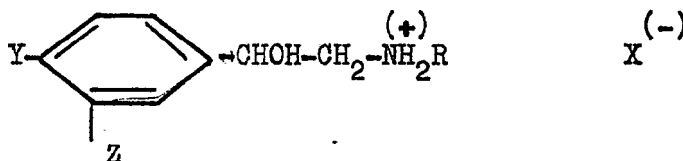


10
donde G es Br o Cl e Y y Z tienen los significados anteriormente indicados, con una alquilamina cuyo alquilo contiene 3-4 átomos de carbono, de reducción de la alquilaminocetona obtenida y de salificación con un ácido.

15
5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha condensación es efectuada por un tiempo de 24 horas aproximadamente, a una temperatura del orden de 20° C., con una relación molar de 1 mol de dicho fenacilhalogenuro y 4,75 moles de dicha alquilamina en solución etanólica.

20
6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la reducción de dicha alquilaminocetona es efectuada a una temperatura de 0° C., en solución metanólica, con sodio-borohidruro.

25
7.- Procedimiento para la preparación de sales de feniletanolalquilaminas, de fórmula general





343021

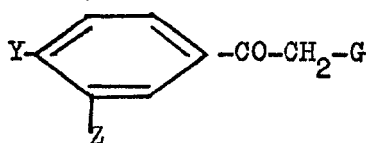
1 en donde Z representa H e

Y representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃,SCH₃, COOCH₃; o bien Y representa H, y

5 Z representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃;

R representa un radical alquílico que contiene 3-4 átomos de carbono, y

10 X es un anión elegido en el grupo que comprende Cl⁻, Br⁻, SO₄⁼, PO₄⁼, CH₃COO⁻, COOH(CHOH)₂COO⁻, caracterizado porque comprende las operaciones de condensación de un fenacil-halogenuro de la fórmula general



20 donde G es Br y Cl e Y y Z tienen el significado indicado anteriormente, con una alquilamina cuyo alquilo contiene 3-4 átomos de carbono, la salificación de la alquilaminoacetona obtenida con un ácido y la reducción de la sal.

25 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la reducción de la sal de la alquilaminoacetona es realizada catalíticamente a temperatura ambiente sobre carbón paladiado al 10% en atmósfera de hidrógeno y a una presión relativa de 1 kg/cm².

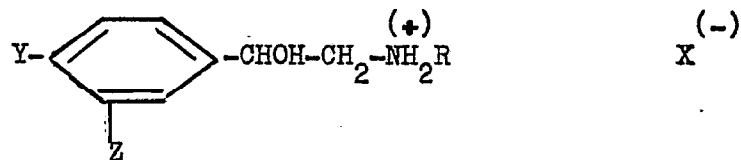
9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicha condensación es efectuada entre 1 mol



343021

de dicho fenacilhalogenuro y 4,75 moles de dicha alquilamina a una temperatura de aproximadamente 20° C., esencialmente durante un tiempo de 24 horas.

10.- Procedimiento para la preparación de sales de feniletanolalquilaminas, de la fórmula general



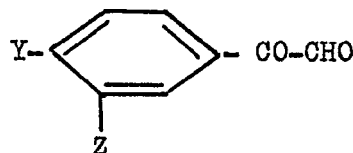
donde E representa H e

Y representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃, COOCH₃, o bien Y representa H, y

Z representa un radical elegido en el grupo que comprende CN, CF₃, SCH₃;

R representa un radical alquílico que contiene 3-4 átomos de carbono, y

X es un anión elegido en el grupo que comprende Cl⁻, Br⁻, SO₄⁻, PO₄⁼, CH₃COO⁻, COOH(CHOH)₂COO⁻, caracterizado porque comprende las operaciones de condensación de un fenil-glioxal de la fórmula general



donde Y y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y una alquilamina cuyo alquilo contiene 3-4 átomos de carbono, la reducción del producto de condensación y la salificación con un ácido.

14



343021

1

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la condensación es efectuada entre 1 mol de dicho fenilglioxal y 2 moles de dicha alquilamina a temperatura de aproximadamente 10°C., en etanol, durante un tiempo de aproximadamente 15 minutos.

5

12.- Procedimiento según la reivindicación 10), caracterizado porque dicha reducción es efectuada en el producto obtenido de la condensación de 1 mol de fenilglioxal y 2 moles de dicha alquilamina y 1,6 moles de sodio-borohidruro a temperatura de aproximadamente 20°C.

10

13.- Procedimiento según la reivindicación 10), caracterizada porque dicha reducción es efectuada a temperatura ambiente con Ni-Raney como catalizador, en atmósfera de hidrógeno y a una presión relativa de aproximadamente 1 Kg/cm².

15

14.- Procedimiento para la preparación de sales de feniletanolalquilaminas meta- o para-sustituídas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de veintiseis hojas foliadas y escritas por una sola de sus caras.

20

Madrid, a 14 JUL. 1967

CARLOS ROEB
P.P.

25