



1969

344987

344987

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

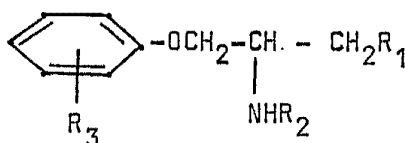
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-FENOXI-2-AMINOALCANOS SUSTITUIDOS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a la obtención y al empleo de nuevos compuestos de efecto inhibidor del apetito.

Dichos compuestos corresponden a la fórmula general



I



344987

donde R₁ representa hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo 1 - 3 átomos de carbono,

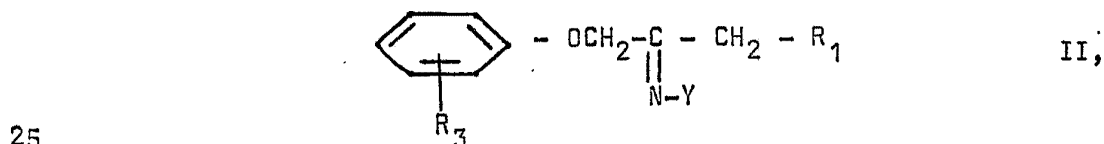
10 R₂ representa hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo 1 - 4 átomos de carbono.

R₃ representa halógeno, el grupo nitrilo o el trifluorometilo

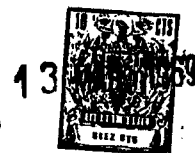
15 o en doble sustitución 2 átomos de halógeno o el grupo 3,4-metilendioxi,

sin que R₃ pueda representar 2 - Cl ó 4 - Cl cuando R₁ representa hidrógeno, ni R₃ pueda representar en doble sustitución 2,4- di - Cl cuando R₁ representa hidrógeno y R₂ representa metilo.

20 Las sustancias según la invención pueden obtenerse por tratamiento de compuestos de la fórmula general



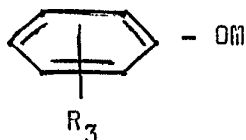
30 - donde R₁ y R₃ tienen los significados anteriormente indicados e Y representa hidrógeno un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o amino- con agentes de reducción. Si se parte de compuestos de la fórmula II en los que R₃ representa el grupo nitrilo, son preferiblemente de considerarse como agentes de reducción los hidruros sencillos o complejos. Cuando se emplea materia prima de la fórmula II



344987

35 con el grupo 3,4-metilendioxi sustituido, es también de con- siderar, como agente de reducción, hidrógeno excitado cata- líticamente. Los compuestos iniciales de la fórmula II pue- den también obtenerse de 1-fenoxi-2-oxoalcanos correspon- dientemente sustituidos (obtenibles, a su vez, por trans- formación de fenolatos de la fórmula general.

40



III.

45 con 1-halógeno-2-oxoalcanos de adecuada longitud de cadena), por transformación con amoníaco, hidroxilamina o hidracina, pudiéndose también continuar enseguida la reacción con empleo de condiciones reductoras, hasta los compuestos de la fórmula general I.

50 Los compuestos de la fórmula general I poseen un átomo asimétrico de C en el grupo amino, por lo cual se presentan tanto en forma de racematos como en forma óptica- mente activa. Los racematos pueden ser disociados de manera corriente, por ejemplo mediante ácido D-3-bromocanfo-3-sulfó- nico o ácido dibenzoil-D-tartárico, en sus antípodas ópticos. Otro procedimiento es el de partir de material inicial ópti- camente activo.

55 Los 1-fenoxi-2-aminoalcanos de la fórmula general I pueden ser transformados de manera corriente en sus sales ácidas de edición fisiológicamente tolerables. Son sales



344987

60 adecuadas, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido
bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido maleico, el áci
do acético, el ácido oxálico, el ácido láctico, el ácido
tartárico, el ácido succínico y el ácido metansulfónico.

65 Los compuestos de la fórmula general I y respec-
tivamente sus sales ácidas de adición fisiológicamente tole
rables poseen valiosas propiedades terapéuticas. En particu
lar desarrollan una fuerte acción inhibidora del apetito.
En contraposición a los compuestos de análoga estructura de
la Patente británica 1.014.348, este efecto va acompañado de
una falta casi completa de propiedades excitadoras del sis-
70 tema nervioso central, lo cual es particularmente valioso
para el empleo como producto inhibidor del apetito. Como
grupo de compuestos particularmente valioso se han revelado
los compuestos de la fórmula I en los cuales R_3 representa
un grupo nitrilo, especialmente el 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-
75 aminopropano, el 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-etilaminopropano,
el 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-propilaminopropano y el 1-(4'-
nitrilo-fenoxi)-2-isopropilaminopropano y respectivamente
sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables.

80 Otros compuestos preferidos de la fórmula general
I para su inclusión en preparados farmacéuticos son: el 1-
(2',3'-dicloro-fenoxi)-2-aminopropano, el 1-(2',4'-dicloro-
fenoxi)-isopropilaminopropano, el 1-(3-trifluorometilfenoxi)
-2-aminopropano y respectivamente sus sales ácidas de adi-

344987

13 69



85

ción fisiológicamente tolerables. También el nuevo compuesto 1-(3'-trifluorometilfenoxi)-2-isopropilaminopropano y respectivamente sus sales fisiológicamente tolerables han resultado valiosos desde el punto de vista terapéutico.

90

Como dosis individual para el empleo oral de las sustancias obtenibles según la invención y respectivamente de sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables se proponen 10-250, y preferiblemente 20-100 mg, pudiéndose realizar también una combianción con otras sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo tranquilizantes del tipo de la benzodiazepina, de la fenotiazina o del carbamato, la xantes o sedantes. También pueden combinarse perfectamente varias sustancias de la fórmula I.

95

100

Adecuadas formas de empleo de las sustancias según la invención son, por ejemplo, los comprimidos, grageas, polvos, supositorios, soluciones y formas de acción retardada, debiéndose elegir principalmente para el empleo oral adecuados excipientes. Para la obtención de adecuadas formas de empleo pueden emplearse los excipientes farmacéuticos corrientes, agentes de revestimiento, desintegradores, aglutinantes, así como lubricantes, espesantes y/o diluyentes, agentes gustativos o de suspensión o excipientes para la obtención de un efecto prolongado. Son adecuados excipientes y diluyentes, por ejemplo, el carbonato o el fosfato de calcio, así como la lactosa. Adecuados agentes de desintegración son, por

105

- 6 -
344987



ejemplo, el ácido de almidón de maíz o el ácido algínico,
110 adecuados agentes de liga son la polivinilpirrolidona, el
almidón o la gelatina, adecuados agentes lubricantes son
el estearato de magnesio o el talco, adecuados agentes de
revestimiento, por ejemplo, los ésteres de celulosa como el
115 acetofalato de celulosa o los compuestos de polivinilo,
como el acetato de polivinilo, adecuados medios para la ob-
tención de un efecto prolongado son, por ejemplo, el carbo-
xipolimetileno la carboximetilcelulosa o el alcohol de poli-
vinilo, adecuados agentes de endulzamiento y gustativos son,
por ejemplo, el azúcar, el sorbitol, la sacarina, el ciclo-
120 mato, la vainilla y el extracto de naranja.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin
limitarla.

Ejemplo 1

1-(3',4'-metilen-dioxifenoxi)-2-aminopropano. HCl

125 Se disuelven 10,5 g (0,05 mol) de 1-(3',4'-metilen
dioxifenoxi)-acetoxima en 100 ml de metanol y se hidroge-
nan a 40°C. y 5 atmósferas relativas sobre níquel de Raney.
Después de incorporarse la cantidad de hidrógeno teórica, se
separa la mezcla del catalizador y se destila el disolvente
130 en vacío. Se adiciona el residuo oleoso que queda con ácido
clorhídrico etérico y se filtra por aspiración el clorhidra-
to del 1-(3',4'-metilendioxifenoxi)-2-aminopropano que se ha
separado por precipitación. Previa recristalización en meta-
nol/éter, se obtienen 7,5 g de 1-(3',4'-metilendioxifenoxi)-

344987

13



135 2-aminopropano-clorhidrato, de punto de fusión 197-198^o C.

Ejemplo 2

1-(4'-nitrilofenoxi)-2-isopropilaminopropano. HCl

Se disuelven 8,75 g (0,05 mol) de p-nitrilo-fenoxiacetona en 50 ml de etanol absoluto, se añaden 9 g (0,15 mol) de isopropilamina con enfriamiento con agua helada y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, en 20 minutos, 1,2 de hidruro de sodio-boro disueltos en 40 ml de etanol, se añaden a gotas agitando. A continuación, se calienta durante 1 hora a 40-50^o C. Se adiciona la solución enfriada, con ulterior enfriamiento con ácido clorhídrico hasta reacción neutra y se destila el etanol en vacío. Se extrae con éter el residuo que queda, se adiciona con amoníaco la fase acuosa y se vuelve a extraer con éter. Luego, se concentra en baño de agua la solución etérea secada. Se disuelve en etanol el residuo, se adiciona con ácido clorhídrico etéreo y se separa el precipitado cristalino y se recrystaliza en etanol/éter. Se obtienen 4,6 g de 1-(4'-nitrilofenoxi)-2-isopropilaminopropano-clorhidrato, de punto de fusión 180-182^o C.

155 Ejemplo 3

1-(4'-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano. HCl

Se disuelven 26,25 g (0,15 mol) de p-nitrilofenoxiacetona en 150 ml de etanol. Luego, con enfriamiento, se añaden agitando 22,5 g (0,5 mol) de etilamina. Después de agitar



344987

160 1 hora a 20^o C., se añaden en 1 hora 3,8 g (0,1 mol) de hidruro de sodio-boro, disueltos en 100 ml de etanol. A continuación, se calienta durante 1 hora a 40-50^o y luego, enfriando, se neutraliza con ácido clorhídrico. Se destila en vacío en etanol. Se adiciona el residuo con amoniaco, se extrae con éter y se lava y seca la solución etérea. El residuo que queda después de la destilación del éter es disuelto en etanol y adicionado con ácido clorhídrico etéreo. El 1-(4'-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano-clorhidrato, 25,8 g. funde a 147 - 149^o C.

170 También se obtuvieron los siguientes compuestos:

R ₁	R ₂	R ₃	P.f. del clorhidrato (°C.)
H	CH ₃	3,4-O-CH ₂ -O-	150 - 152
H	C ₂ H ₅	3,4-O-CH ₂ -O-	174
H	C ₃ H ₇	3,4-O-CH ₂ -O-	126 - 128
175 H	iC ₃ H ₇	3,4-O-CH ₂ -O-	149 - 150
H	CH ₃	4-CN	134 - 137
H	C ₃ H ₇	4-CN	137 - 139

Ejemplo 4 (comprimidos)

Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-

180 metilaminopropano 75,0 mg
Lactosa 25,0 mg



344987

	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
	Almidón de maiz	206,0 mg
	Acido silícico coloidal	12,0 mg
185	Acido esteárico	4,0 mg
	Almidón soluble	8,0 mg
		<hr/>
		480,0 mg

Obtención: Se granula la mezcla de la sustancia activa con los excipientes, materias portadoras y lubricantes y se prensa en comprimidos.

190

Ejemplo 5 (comprimidos)

Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-

isopropilaminopropano	100,0 mg
-----------------------	----------

Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
------------------------	----------

195	Almidón de maiz	206,0 mg
-----	-----------------	----------

Acido silícico coloidal	12,0 mg
-------------------------	---------

Estearato de magnesio	4,0 mg
-----------------------	--------

Almidón soluble	8,0 mg
-----------------	--------

480,0 mg

200 Obtención: Se granula de la manera corriente la mezcla de la materia activa con los excipientes, las materias portadoras y lubricantes y se prensa en comprimidos.

Ejemplo 6 (Grageas)

a) Núcleo

205	Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-
-----	---

etilaminopropano	60,0 mg
------------------	---------

Fosfato de calcio sec.	135,0 mg
------------------------	----------



344987

	Almidón de maíz	91,0 mg
	Acido silícico coloidal	7,0 mg
210	Acido esteárico	4,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
		<hr/>
		300,0 mg

Obtención: Se granula de manera corriente la mezcla de la materia activa con las materias auxiliares, de vehículos y lubricantes y se prensa en comprimidos.

215

b) Envoltura

	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
220	Goma arábica	4,0 mg
	Azúcar	71,0 mg
		<hr/>
		130,0 mg

Obtención: Se suspende la mezcla en un adecuado disolvente, por ejemplo agua, y se aplica mediante una pistola pulverizadora.

225 Ejemplo 7 (Cápsulas)

Se llenan cápsulas de gelatina dura de una mezcla constituida por 80 partes de clorhidrato de 1-(3',4'-metilendioxi)-fenoxi-2-aminopropano y 120 partes de almidón de maíz.

230 Ejemplo 8 (Grageas de acción retardada)

Se mezclan 100 g de sulfato de 1-(3',4'-metilen-



344987

235 dioxo)-fenoxi-2-metilaminopropano con 295 g de carboximetil
celulosa y 20 g de ácido esteárico, se amasan bien con una
solución de 40 g de acetofalato de celulosa en 200 ml de
una mezcla de etanol/acetato de etilo (1:1) y se granulan.
Se prensan de manera corriente núcleos de grageas de granu
lado que son grageados en agua mediante una suspensión azuca
rada de polivinil pirrolidona al 55%.

240 Ejemplo 9

1-(2-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano. HCl

Se disuelven en 75 ml de metanol 8,75 g (0,05 mol)
de 2-nitrilofenoxiacetona, se añaden 13 ml de etilamina y
se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente.
245 Luego, se añade a gotas 1,2 g de NaBH_4 - disueltos en 50 ml
de metanol en un plazo de 15 minutos a 15-20°C. Luego se
calienta a 40-50°C. durante 30 minutos. Se acidifica con
ácido clorhídrico la solución enfriada mientras continua
el enfriamiento, y luego se concentra en evaporador rotato-
250 rio. Se agita el residuo con 75 ml de H_2O y 50 ml de éter,
se extrae una vez más la fase acuosa previa separación del
éter. luego se alcaliniza con NaOH , se absorbe el éter la
base precipitada y se lava hasta neutralidad la solución. Se
concentra la solución previo secado con MgSO_4 , se disuelve
255 en acetonitrilo el residuo que queda y se mezcla con HCl eté
reo. El clorhidrato cristaliza previo enfriamiento. Se filtra
por aspiración, se lava con acetonitrilo frío y por fin con



344987

éter. Rendimiento: 5,2 g, punto de fusión 182 - 183^o C.

Ejemplo 10

260 1-(2-nitrilofenoxi)-2-isopropilamino-propano. HCl

Como en el Ejemplo 1, se disuelven en metanol 8,75 g de (0,05 mol) de 2-nitrilofenoxiacetona y se mezclan con 8,85 g (0,15 mol) de isopropilamina. Se ejecuta de la misma manera la reducción con NaBH₄. Después del tratamiento, se transforma el residuo básico en el clorhidrato con adición de HCl étéreo. Rendimiento 4 g. punto de fusión 188 - 190^o C.

Ejemplo 11

270 1-(2-nitrilofenoxi)-2-propilaminopropano. HCl

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 8,75 g (0,05 mol) de 2-nitrilofenoxiacetona en etanol con 8,85 g (0,15 mol) de propilamina y se reducen con NaBH₄. Previo tratamiento y precipitación como clorhidrato, se recristaliza en etanol con adición de éter. Se aíslan 2,8 g de cristales de color blanco puro, de punto de fusión 152 - 153^o C.

275 Ejemplo 12

1-(3-nitrilofenoxi)-2-isopropilaminopropano. HCl

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar en 75 ml de etanol 8,75 g (0,05 mol) de 3-nitrilofenoxiacetona con 12 ml de isopropilamina, y se reducen con NaBH₄. Previo aislamiento de la base, se obtiene de manera clásica el clorhidrato, que se recristaliza en etanol con adición de éter. Se obtienen 6,6 g de sustancia cristalina que funde a 204 - 206^o C.



344987

Ejemplo 13

285

1-(3-nitrilofenoxi)-2-metilaminopropano. HCl

290

Análogamente al Ejemplo 1, se mezclan con etanol y 15 ml de metilamina 13, 1 g (0,075 mol) de 3-nitrilofenoxiacetona y se reducen con NaBH_4 . Se mezcla la base oleosa con una solución de etanol que contiene HCl etéreo, precipitando entonces el clorhidrato en forma cristalina. Recristalizado en etanol con adición de éter, funde a 191 - 192° C. Rendimiento: 11,4 g.

Ejemplo 14

295

1-(2-nitrilofenoxi)-2-metilaminopropano. HCl

300

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar con metilamina 13,1 g (0,075 mol) de 2-nitrilofenoxiacetona en etanol y se reducen con NaBH_4 . Se transforma la base oleosa, con adición de HCl en el clorhidrato, que se recristaliza en etanol con adición de éter. Se obtienen 4,9 g de sustancia analíticamente pura, de punto de fusión 173 - 175° C.

Ejemplo 15

305

1-(3-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano. HCl

Previa solución en 100 ml de etanol, se hacen reaccionar con etilamina, como en el ejemplo 1, 8,75 g (0,05 mol) de 3-nitrilofenoxiacetona, y luego se reducen con NaBH_4 . Después de tratar la base que queda, se precipita como clorhidrato con etanol mediante HCl etéreo. Previa recristalización, se obtienen 8,4 g de punto de fusión 178 - 179° C.



344987

Ejemplo 16

310 1-(3-nitrilofenoxi)-2-propilaminopropano. HCl

Análogamente al Ejemplo 1, se hacen reaccionar 8,75 g (0,05 mol) de 3-nitrilofenoxiacetona en una solución de etanol que contiene propilamina, y se reducen con NaBH_4 . Después de tratar en una solución de etanol que contiene HCl etéreo, se precipita la base como clorhidrato. Por recristalización en etanol con adición de éter, se obtienen 8,0 g de clorhidrato incoloro, de punto de fusión 155 - 156°C.

Ejemplo 17

Clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenoxi)-2-isopropil-amino-propano

320 Se disuelven en 150 ml de etanol 21,9 g de 2',4'-diclorofenoxiacetona y se hidrogenan en presencia de 7,7 g de monoisopropilamina y níquel de Raney a 80°C y 80 atmósferas. Previa absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, se enfria, se filtra por aspiración el catalizador y se concentra en vacío el producto de filtración. Se disuelve lo más posible en éter el residuo, se separa de la parte insoluble, se lava con agua la solución etérea y a continuación se agita con ácido clorhídrico diluido. Previa concentración de la solución acuosa, se recristaliza en etanol el clorhidrato en bruto. Se obtienen 13,8 g de clorhidrato de 1-(2',4'-diclorofenoxi)-2-isopropilaminopropano, correspondientes al 46% del rendimiento teórico. El compuesto funde a 177 - 178°C.

330

También se obtuvieron los compuestos siguientes:

344987



	R ₁	R ₂	R ₃	P.f. del clorhidrato %C.
335	C ₂ H ₅	CH ₃	3-Cl	167 - 169
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-Cl	109 - 111
	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	3-Cl	99 - 101
	C ₂ H ₅	iso-C ₃ H ₇	3-Cl	90 - 92
340	H	H	3-Cl	176 - 179
	H	CH ₃	3-Cl	161 - 162
	H	C ₂ H ₅	3-Cl	135 - 137
	H	C ₃ H ₇	3-Cl	140 - 141
	H	iso-C ₃ H ₇	3-Cl	130 - 131
345	H	CH ₃	2,3-Di-Cl	150 - 151
	H	C ₂ H ₅	2,3-Di-Cl	176 - 178
	H	CH ₃	2,4-Di-Cl	148,5-149

Ejemplo 18

	Comprimidos de 75 mg	
350	Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-metilamino	
	propano	75,0 mg
	Azúcar de leche	25,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
	Almidón de maiz	206,0 mg
355	Acido silícico coloidal (Aerosil)	12,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
	Almidón soluble	8,0 mg
		480,0 mg



344987

Obtención: Los ingredientes activos son granulados de manera conocida con los excipientes y prensados en comprimidos.

360

Ejemplo 19

Comprimidos de 100 mg

Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-etilamino
propano 100,0 mg

Fosfato de calcio sec. 150,0 mg

365

Almidón de maiz 206,0 mg

Acido silícico coloidal (Aerosil) 12,0 mg

Acido esteárico 4,0 mg

Almidón soluble 8,0 mg

480,0 mg

370

Obtención: Los ingredientes activos son granulados con los excipientes y prensados en comprimidos de manera corriente.

Ejemplo 20

Grageas de 75 mg

Núcleo:

375

Clorhidrato de 1-(2,4'-diclorofenoxi)-2-
isopropilaminopropano 75,0 mg

Fosfato de calcio sec. 120,0 mg

Almidón de maiz 91,0 mg

Acido silícico coloidal (Aerosil) 7,0 mg

380

Acido esteárico 4,0 mg

Polivinilpirrolidona 3,0 mg

300,0 mg

344987



Obtención: Los ingredientes activos son granulados y prensados en comprimidos de manera conocida con los excipientes.

Envoltura:

385	Polivinilpirrolidona (Kollidon)	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Azúcar	71,0 mg
		<hr/>
		126,0 mg

390 Obtención: Los excipientes anteriores son suspendidos en agua y aplicados con pistola pulverizadora.

Ejemplo 21

	Grageas de 100 mg	
	Núcleo	
395	Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-aminopropano	100,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	95,0 mg
	Almidón de maíz	91,0 mg
	Acido silícico coloidal (Aerosil)	7,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
400	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
		<hr/>
		300,0 mg

Obtención: ingredientes activos y los excipientes son granulados y prensados en comprimidos de manera conocida.

Envoltura:

405	Polivinilpirrolidona (Kollidon)	2,0 mg
	Talco	50,0 mg



344987

Dióxido de titanio	3,0 mg
Goma arábica	4,0 mg
Azúcar	71,0 mg

410

130,0 mg

Obtención: Los excipientes anteriores son suspendidos en agua y aplicados con pistola pulverizadora.

Ejemplo 22

Cápsulas de 75 mg

415

Clorhidrato de 1-(3'-trifluometilfenoxi)-2-

metilaminopropano

75,0 mg

Azúcar de leche

175,0 mg

Obtención: El ingrediente activo es mezclado con el excipiente, llenándose con ellos cápsulas de gelatina dura.

420

Ejemplo 23

Clorhidrato de 1-(3'-trifluometilfenoxi)-2-

aminopropano

100,0 mg

Azúcar de leche

150,0 mg

Obtención: El ingrediente activo es mezclado con el excipiente, llenándose con ellos cápsulas de gelatina dura.

425

Ejemplo 24

HCl. de 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-metilaminopropano

Se disuelven 10,9 g (0,05 mol) de 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-propanona en 75 ml de etanol, se añaden 15 ml de metilamina y se deja reposar durante 12 horas a 20°. Luego, se añaden a gotas 3,8 g (0,1 mol) de H_2BH_4 , disueltos en

430



344987

435 100ml de etanol. Después de calentar 1 hora a 60^o, se vuelve a enfriar y se acidifica con HCl diluido. Luego se concentra la solución en vacío, se digiere con agua el residuo y se extraen las fracciones neutras con éter. Se alcaliniza la fase acuosa con NaOH, y se absorbe en éter la base precipitada. Se lava con agua la solución etérea, se seca sobre MgSO₄ y se concentra por fin en vacío. Se disuelve el residuo en poco etanol y se añade HCl etéreo. Se filtra el producto de cristalización que se separa y se vuelve a recristalizar en alcohol con adición de éter. Rendimiento: 8,6 g.

440 P.f.: 158 - 159^o.

Ejemplo 25

HCl. 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-isopropilamino-propano

445 Previa disolución en 75 ml de etanol, se adicionan 10,9 g (0,05 mol) de 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-propanona con 15 ml de isopropilamina y se dejan reposar durante una noche a temperatura ambiente. Luego, agitando, se añade a gotas una solución de 3,8 (0,1 mol) de NaBH₄ en 100 ml de etanol y se calienta a continuación 1 hora a 60^o. Previo en

450 friamiento, se acidifica con HCl y se prepara como en el Ejemplo anterior. El clorhidrato recristalizado en etanol - éter funde a 143 - 144^o. El rendimiento es de 6,9 g.

Ejemplo 26

HCl. 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-aminopropano

455 Se hidrogenan 21,7 g (0,093 mol) de 1-(3-trifluo-



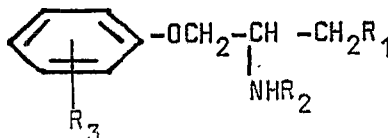
344987

metilfenoxi)-2-propanona-oxima en 75 ml de metanol a 60º y a
 5 atmósferas relativas sobre níquel de Raney. Previa elimi-
 nación del catalizador, se destila el disolvente. Se absorbe
 460 en éter el residuo que queda, se agita varias veces en HCl
 1N y se juntan las fases acuosas. Previa adición de un exceso
 de NaOH al 20% se extrae con éter la base que precipita, se
 seca sobre MgSO₄ y a continuación se separa por destilación
 el éter. Se disuelve el residuo en poco etanol y se adiciona
 465 con ácido clorhídrico estéreo, precipitando el clorhidrato.
 Se filtra por aspiración y se recristaliza nuevamente en eta-
 nol-éter. Rendimiento: 15,2 g P.f.: 178 - 179º.

Esta solicitud que corresponde a la depositada en
 España el día 14 de Noviembre de 1966 con el número 333.352,
 470 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
 sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de
 la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevos 1-fenoxi-2-aminoalcanos sustituidos de la fórmula general
 475



I

480 donde R₁ representa hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo
 1 - 3 átomos de carbono;

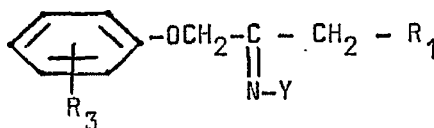


344987

R₂ representa hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo 1 - 4 átomos de carbono;

485 R₃ representa halógeno, el grupo nitrilo o el trifluorometilo, o en doble sustitución 2 átomos de halógeno o el grupo 3,4-metilendioxi,

490 sin que R₃ pueda representar 2 - Cl ó 4 - Cl, cuando R₁ representa hidrógeno, sin que R₃ pueda representar 2,4-di-Cl cuando R₁ representa hidrógeno y R₂ representa metilo caracteriza do porque se tratan con medios reductores compuestos de la fórmula general.



495 donde R₁ y R₃ tienen el significado anteriormente indicado e Y representa hidrógeno, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, un grupo OH o un grupo NH₂.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-FENOXI-2-AMINOALCANOS SUSTITUIDOS".

500 Esta Memoria consta de veintiuna hojasfoliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 12 de Septiembre de 1967