

354093

PD-1315

Memoria descriptiva



4 JUN 1963

para solicitar PATENTE DE INVENCION **por 20 años**

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY

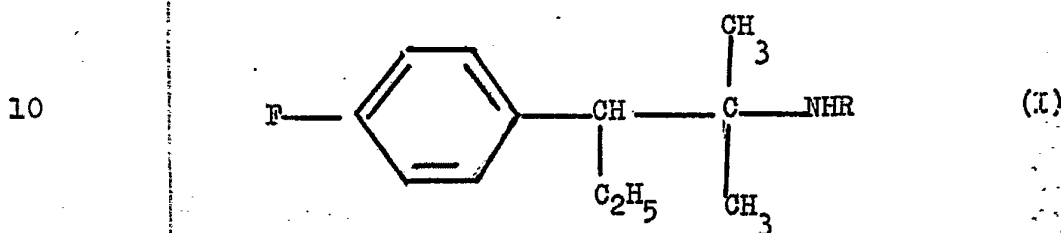
entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit,
Michigan, Estados Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE
FENETILAMINA" (Clase Internacional C07c A61k)



Este invento se refiere a nuevos compuestos de fenetilamina y a procedimientos para producirlos. Más particularmente, el invento se refiere a alfa-, alfa-dimetil- y N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilaminas y sus sales por adición de ácido, los cuales
5 compuestos en la forma de base libre tienen la fórmula:



en que R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 Los compuestos del invento en forma de base libre, forman sales por adición de ácido por reacción con ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunos ejemplos de las sales por adición de ácido del invento son las sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhirato, sulfato y fosfato, y las sales de ácido orgánico
20 tales como carbonato, succinato, benzoato, acetato, citrato, malato, maleato, para-toluenosulfonato, benceno sulfonato y sulfamato. Las sales por adición de ácido se forman de manera conveniente mezclando la base libre con al menos
25 una cantidad equivalente del ácido en un disolvente en el que es insoluble la sal, particularmente después de enfriar hasta muy baja temperatura, permitiendo de esta manera la recuperación de la sal deseada en forma de una fase sólida. Las sales por adición de ácido pueden ser convertidas
30 en las bases libres correspondientes por reacción con un



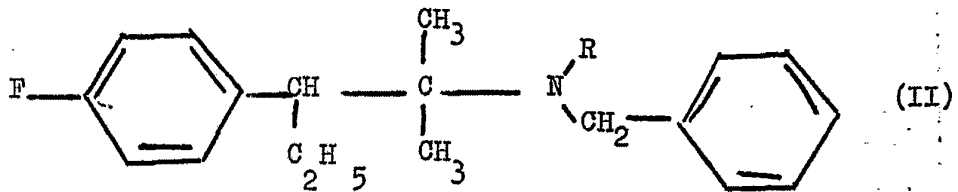
reaccionante básico tal como amoníaco acuoso. Aunque las formas de base libre y de sal de los productos son ambas útiles para los fines del invento, se prefieren generalmente las sales en los casos en los que se desean formas de productos sólidos y esencialmente neutros, así como una solubilidad en agua aumentada. El invento considera en forma general las sales de ácido. Las sales que son inapropiadas para utilizaciones particulares, tales como por ejemplo las utilizaciones en las que la toxicidad es un problema son no obstante útiles en calidad de compuestos intermedios, siendo aptas para convertirse con facilidad en sales de ácidos no tóxicos por medios que de por sí son conocidos para los técnicos en la materia.

Los compuestos del invento son útiles en calidad de agentes farmacológicos. Exhiben un efecto depresor del apetito o anoréxico cuando son administrados en dosis bien toleradas por vía oral o parentera, y por lo tanto tienen aplicación en calidad de agentes para el control del peso. La acción anoréxica de los compuestos está deseablemente libre de depresión CNS y relativamente libre de estimulación. CNS. También, la acción tiene lugar ordinariamente sin emésis y tiene larga duración. Los compuestos existen en la forma ópticamente inactiva o racémica (dl) y también en la forma de los correspondientes isómeros d y l ópticamente activos. Para los fines del invento, se prefieren las formas d y dl de los productos.

Los compuestos del invento se preparan reduciendo compuestos de bencilamina que tienen la fórmula:



5



10

15

20

25

30

en la presencia de un catalizador, utilizando hidrógeno gaseoso; en que R tiene los significados antes especificados. La reducción se lleva a cabo de manera conveniente en un disolvente compatible tal como metanol o ácido acético glacial con un catalizador de paladio sobre carbón orgánico o de níquel Raney. La reducción, utilizando metanol, como disolvente, es facilitada por adición de una pequeña cantidad de ácido tal como ácido sulfúrico o acético. Pueden variar de manera considerable, el tiempo, la temperatura y la presión de la reacción. Por ejemplo la reducción, utilizando paladio como catalizador, se lleva a cabo de manera conveniente a temperaturas dentro del margen de 20 a 60°C y a presiones de hidrógeno dentro del margen de 1 a 10 atmósferas, preferiblemente a la temperatura ambiente y a 3,5 kg/cm² de hidrógeno. La reducción, utilizando níquel Raney como catalizador, se lleva a cabo a temperaturas dentro del margen de 135-200°C y a presiones de hidrógeno de 1 a 170 atmósferas.

También de acuerdo con el invento, los compuestos que tienen la fórmula I en que R es un átomo de hidrógeno se preparan sometiendo a hidrólisis a la N-[alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetil] forma-



mida. La hidrólisis se lleva a cabo convenientemente utilizando un catalizador de ácido o de base. Se prefiere generalmente la hidrólisis utilizando un catalizador de ácido ya que requiere periodos de reacción más cortos y temperaturas de reacción más bajas. Para la hidrólisis con ácido, se emplean ácidos minerales tales como ácidos clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Para la hidrólisis básica se utiliza un álcali fuerte tal como hidróxido de sodio o de potasio. La hidrólisis de acuerdo con el invento se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como agua, un alcohól inferior o glicol, o una mezcla de dichos disolventes. Para la catálisis con ácido el disolvente preferido es agua en exceso, mientras que para la catálisis con base el dietilenglicol es un disolvente preferido. El tiempo y la temperatura que se utilizan para la hidrólisis pueden variar considerablemente. Temperaturas dentro del margen de 50 a 250°C y superiores se emplean ordinariamente durante tiempos de reacción de 3 horas o más. La hidrólisis catalizada con ácido se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas dentro del margen de 75 a 125°C, mientras que la hidrólisis catalizada con base se lleva a cabo a temperaturas que superan los 175°C. A las temperaturas de reacción preferidas la hidrólisis se completa ordinariamente, utilizando un catalizador ácido en 3 a 5 horas, y utilizando un catalizador básico en 8 a 16 horas.

Adicionalmente, de acuerdo con el invento, los compuestos que tienen la fórmula I en que R es un átomo de hidrógeno se preparan reduciendo 2,2-dimetil-3-etil-3-(para-fluorofenil) aziridina en la presencia de un cata-



5 lizador utilizando hidrógeno gaseoso. La reducción se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como ácido acético glacial, un alcohol inferior, una mezcla de ácido y de un alcohol inferior, o una mezcla de ácido glacial y ácido sulfúrico. Un disolvente preferido es una mezcla 30:1 de ácido acético glacial y ácido sulfúrico. Se utiliza para la reacción, un catalizador de metal noble, preferiblemente paladio sobre carbón orgánico. Las condiciones de reacción pueden variar considerablemente. Se pueden utilizar temperaturas dentro del margen de 20 a 70°C y presiones de hidrógeno dentro del margen de 1 a 170 atmósferas. La reducción se lleva a cabo preferiblemente a 40°C y a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm, bajo las cuales condiciones la reducción está completa en 24 horas.

10
15 También de acuerdo con el invento, los compuestos que tienen fórmula I en que R es un grupo metilo se preparan reduciendo N- α , α -dimetil-beta-etil - beta-(para-fluoro) fenetil γ -formamida utilizando hidruro de aluminio y litio, o cloruro de aluminio e hidruro de aluminio y litio. La reducción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dietilenglicol dimetil éter. El éter es un disolvente preferido. La reacción se lleva a cabo utilizando al menos un equivalente de hidruro de aluminio y litio por cada mol del material de partida de formamida. Se pueden utilizar grandes excesos de hidruro de aluminio y litio, prefiriéndose un exceso molar doble. Después de completar la reacción, cualquier exceso de hidruro de aluminio y litio es destruido por adición de agua o de un disolvente acuoso tal como éter acuoso, acetato de etilo acuoso, o una mezcla acuosa de éter y etanol y la mezcla

20
25
30



A JUN.

en que AR es un grupo arilo no sustituido o un grupo ari-
lo sustituido con grupos alcoholo inferior, alcoxi infe-
rior, halogeno o nitro, y X es un anion halogenuro, sulfato,
sulfonato o para-toluenosulfonato. La hidrolisis se
5 lleva a cabo en agua, en un medio acido acuoso o en un
disolvente organico acuoso miscible con agua. Para el medio
acido se utiliza convenientemente un acido mineral tal
como acido clorhidrico, acido fosforico, o acido sulfurico,
o una solucion acuosa de un acido organico tal como
10 acido para-toluenosulfonico o acido acetico. Disolventes
organicos miscibles con agua ilustrativos para la hidrolisis
son los alcoholes inferiores, alcanonas inferiores o
eteres. El acido clorhidrico acuoso es un medio de hidrolisis
preferido. La hidrolisis se puede llevar a cabo bajo
15 una variedad de condiciones. La proporcion de medio
acuoso utilizada, no es critica y en general se prefiere
un gran exceso. Las temperaturas de reaccion pueden oscilar
desde 0 a 125°C o superiores, siendo el tiempo de reaccion
dentro de este margen de temperaturas desde 10 minutos
20 hasta aproximadamente 24 horas. La temperatura de hidrolisis
preferida es de aproximadamente 95°C, a la cual
temperatura la hidrolisis se completa en 1 hora.

Los compuestos en forma de base libre del invento
en su forma racemica (dl) pueden ser separados en sus
25 isomeros opticos d y l individuales por resolucion con un
agente de resolucion de acido opticamente activo, tal como
las formas d o l del acido tartarico o de un acido organico
similar. La resolucion se lleva a cabo formando una solucion
moderadamente caliente de cantidades equimolares de
30 la base libre y del acido opticamente activo en un disol-



vente hidroxílico y enfriando la solución para hacer que se separe por cristalización la sal ácida de uno de los isómeros ópticos. El producto cristalino es convertido en la base libre por neutralización de una solución acuosa de la sal con una base, por extracción de la fase orgánica con un disolvente no acuoso y por recuperación del isómero óptico de base libre a partir del extracto, si se desea después de convertir la base libre en una sal por adición de ácido por reacción con un ácido seleccionado.

5 El invento es ilustrado por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

a) Una mezcla de 28,5 g de N-bencil-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)-fenetilamina, 1 g de 20% de paladio sobre carbón, y 200 ml de metanol es hidrogenada a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm² hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador es eliminado, el filtrado es concentrado por evaporación y el residuo [dl-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)fenetilamina], es recogido en éter, es secado sobre sulfato de sodio anhidro, es tratado con cloruro de hidrógeno anhidro y el producto que precipita es recogido por filtración. El producto, clorhidrato de dl-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)fenetilamina, funde a 221-222°C después de recristalización a partir de isopropanol. La sal de bromhidrato correspondiente se obtiene tratando una solución eterea de la base libre con un equivalente de bromuro de hidrógeno. La eliminación del disolvente deja la sal de bromhidrato.

25 b) El material de partida para a) anterior puede



ser preparado a partir de materiales conocidos, de la siguiente manera:

Una suspensión de 116 g de cloruro de aluminio anhidro en 400 ml de dicloruro de etileno a 15°C es mezclada con 74 de fluorobenceno. Esta mezcla es tratada gota a gota con 82,2 g de cloruro de isobutirilo, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura de reacción en 15°C. Después de que está completa la adición, la solución resultante es agitada durante aproximadamente 6 horas a 15°C y después es vertida en 2 litros de agua helada que contiene 80 ml de ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída con 4 porciones de 300 ml de éter. Los extractos son combinados con la capa orgánica y son lavados con 500 ml de agua, con 500 ml de solución, 2N de hidróxido de sodio y 2 porciones de 300 ml de solución salina saturada. Los extractos lavados son secados sobre sulfato de magnesio anhidro y después son concentrados y destilados. El producto deseado, para-fluoro-isobutirofenona, es recogido en forma de la fracción que hierve a 111°C (a 24 mm de mercurio). Se añaden gota a gota 245 g de una solución etérea al 50% de para-fluoroisobutirofenona a bromuro de etilmagnesio recientemente preparado éter [preparado a partir de 218 g de bromuro de etilo y 48,6 g de magnesio]. Después que se ha completado la adición, la mezcla de reacción es dejada en agitación durante la noche y después es descompuesta con 275 ml de solución saturada de cloruro de amonio. El aceite resultante es separado, es secado sobre carbonato de potasio anhidro, y es sometido a destilación. El producto deseado, 1-etil-1-(para-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol, es recogido en forma de la fracción que hierve a 87-88°C (a



0,8 mm de mercurio).

Una mezcla de 97 g de 1-etil-1-(para-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol, 1 g de ácido para-toluenosulfónico y 500 ml de tolueno, es calentada a reflujo con un aparato de Dean-Starke hasta que se recoge en el colector la cantidad teórica de agua. Al enfriar, la mezcla de reacción es tratada con una solución de hidróxido de sodio al 5% y después con agua. La fase orgánica resultante es concentrada y destilada. La fracción que destila a 77-78°C a presión de 8 mm de mercurio es recogida y disuelta en 260 ml de ácido acético glacial a 5°C y es tratada gota a gota con 785 ml de una mezcla 1:2 de ácido acético sulfúrico, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 15°C. Después de agitar a la temperatura ambiente durante la noche, la mezcla es vertida sobre hielo triturado y es neutralizada con solución al 20% de hidróxido de sodio. La mezcla neutralizada es extraída con éter, el extracto es tratado con carbón orgánico y el producto es aislado por eliminación de éter. El producto es 2-metil-3-(para-fluorofenil)-2-penteno; una solución de 59,5 g del producto en 45 ml de ácido acético glacial mantenida a 0°C es tratada con 40 g de benzonitrilo al mismo tiempo que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 15°C. Mientras se mantiene a esta temperatura a la mezcla de reacción, se añaden gota a gota 135 ml de una solución 1:2 de ácido acético y ácido sulfúrico. Después de la adición, la mezcla es agitada durante la noche y después es vertida sobre hielo, y es neutralizada con solución al 20% de hidróxido de sodio. La mezcla neutra es extraída con éter y los extractos



5 en éter son concentrados. El producto residual, N-[alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetil]-benzamida, funde a 90-92°C. Una suspensión de 3,8 g de hidruro de aluminio y litio, 4,8 g de cloruro de aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano es preparada y agitada durante 15 minutos, después de lo cual se añaden gota a gota 10 g de N-[alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetil]-benzamida en 20 ml de tetrahidrofurano. Después de completarse la adición, la mezcla es calentada a reflujo durante 3 horas y después es diluida con éter. La descomposición con 4 ml de agua, con 3 ml de hidróxido de sodio al 20% y después con 14 ml de agua está seguida por extracción con éter de la mezcla resultante y por eliminación del éter desde los extractos por evaporación. El producto residual es N-bencil-15 alfa, alfa-simetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)-fenetilamina.

Ejemplo 2.-

20 a) Una mezcla de 29,9 g de N-bencil -N alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, 1 g de 20% de paladio sobre carbón y 500 ml de metanol es hidrogenada a 3,5 kg/cm² de presión de hidrógeno hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador es eliminado y el filtrado es concentrado por 25 evaporación. El producto residual es recogido en éter. Los extractos en éter son concentrados por evaporación y destilados. La fracción que hierve a 122-123°C (a 12 mm de mercurio) constituye el producto deseado, dl-N alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta (para-fluoro) fenetilamina. 30 La sal correspondiente de acetato se obtiene disolviendo



la base libre en ácido acético acuoso en exceso, y concentrando la solución hasta sequedad bajo presión reducida.

b) El material de partida para a) puede ser preparado de la siguiente manera:

Una mezcla de 28,5 de N-bencil-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para fluoro)-fenetilamina (Ejemplo 1 b) y 10 ml de solución acuosa al 37% de formaldehído es tratada con 10 ml de ácido fórmico. Se desprende gas desde la mezcla de reacción y cuando éste cesa, la solución es calentada durante media hora hasta 95°C y después es diluida por adición de 25 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla es calentada a 95°C durante media hora adicional y después es concentrada y el residuo es disuelto en agua. La solución es tratada con solución al 20% de hidróxido de sodio, la solución neutralizada es extraída con éter y los extractos en éter son concentrados para proporcionar N-bencil-alfa, alfa, N-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina como producto residual.

Ejemplo 3.

a) Una mezcla de 30 g de N- [alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)fenetil] formamida, 250 ml de agua y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado es calentada bajo reflujo hasta que se obtiene una solución transparente (durante 3 a 5 horas). La solución enfriada es lavada con éter y es concentrada. El producto residual es clorhidrato de dl-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina; p. de f. 221-223°C después de recristalización a partir de isopropanol. Para obtener



el productocorrespondietne de base libre, la sal de clor-
hidrato es disuelta en agua y es neutralizada por trata-
miento con solución al 5% de hidróxido de sodio. La mez-
cla es extraída con éter, los extractos son sacados so-
bre sulfato de sodio anhidro y la base libre es aislada.
concentrando los extractos.

b) Los isómeros ópticos del producto de base li-
bre de a) se obtienen resolviendo la base libre racémi-
ca con un isómero ópticamente activo de ácido tartárico,
de la siguiente manera:

19,5 g de dl-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-
(para-fluoro)-fenetilamina son añadidos a una solución
de 15 g de ácido d-tartárico en agua caliente. La masa
sólida se forma es disuelta en metanol y la solución re-
sultante es tratada con carbón orgánico y es enfriada
para proporcionar un producto cristalino, d-tartrato de
l-alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) feneti-
lamina; p. de f. 200-201° C después de recristalización
a partir de isopropanol y etanol o a partir de agua; rota-
ción óptica: $[\alpha]_D^{25} = + 4,85^\circ$; C = 1% en metanol. 2 del
producto de sal de ^Dtartrato son disueltos en agua y la
solución es tratada con exceso de solución al 5% de hidró-
xido de sodio. La mezcla resultante es extraída con éter
y los extractos en éter son secados sobre sulfato de sodio
anhidro son filtrados, y el filtrado es concentrado. El
producto residual es l-alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-
(para-fluoro) fenetilamina.

Por el mismo procedimiento, pero reemplazando
el ácido d-tartárico por la misma cantidad de l-tartári-
co, el producto obtenido es l-tartrato de d-alfa,alfa



5 dimetil-beta-etil-beta (para-fluoro)fenetilamina; p. de f. 203-204°C / $d_{25}^4 = 6,02$. $G = 1\%$ en metanol. El producto de sal de tartrato es disuelto en agua caliente y es tratado con solución al 5 % de hidróxido de sodio. La mezcla neutralizada resultante es extraída con éter, los extractos en éter son secados sobre sulfato de sodio anhidro y los extractos secados son filtrados y concentrados. El producto residual es d-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)fenetilamina.

10 c) El material de partida de formamida para a) puede ser preparado de la siguiente manera:

15 Una solución de 248 g de 1-étel-1-(para-fluorofenil)-2-metil-propan-1-ol (Ejemplo 1 b) en 170 ml de ácido acético glacial, mantenida a 10°C es tratada con 74 g de cianuro de sodio. La mezcla resultante es agitada al mismo tiempo que se añaden gota a gota 510 ml de una mezcla 1:2 de ácido acético y ácido sulfúrico, efectuándose la adición al mismo tiempo que se mantiene una temperatura por debajo de 15°C. La mezcla de reacción es dejada reposar durante la noche con agitación y después es vertida sobre 3 litros de agua helada y la mezcla es extraída con éter. Los extractos son lavados dos veces con solución diluída de hidróxido de sodio, después con agua y finalmente son secados sobre carbonato de potasio anhidro. Después los extractos son filtrados y el éter es eliminado, y el residuo es tratado con isooctano. La mezcla resultante es filtrada y el filtrado es destilado. El producto N- [alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetil]-formamida, se obtiene en forma de la fracción que 20 25 30 hierve a 132-135°C (a 0,3 mm de mercurio).



Ejempló 4. Una mezcla de 18 g de N- [alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)-fenetil] formamida 15 g de hidróxido de potasio y 160 ml de dietilenglicol es calentada durante la noche a la temperatura de reflujo .La mezcla de reacción es enfriada, es diluída con 480 ml de agua, y es extraída con 3 volúmenes de éter. Los extractos son secados sobre carbonato de potasio anhidro, son filtrados, y el filtrado es concentrado y destilado. El producto, dl- [alfa, alfa-dimetil-beta-etil(para-fluoro) fenetilamina], se obtiene en forma de la fracción que hierve a 108-110°C (a 10 mm de mercurio). La correspondiente sal de clorhidrato se obtiene tratando una solución del producto de base libre en isooctano que contiene una pequeña cantidad de éter, con cloruro de hidrógeno anhidro. El producto de sal de clorhidrato que se separa es recogido y recristalizado a partir de isopropanol e isooctano; p. de f. 221-222°C.

Ejemplo 5.

a) Una mezcla de 37 g de 2,2-dimetil-3-etil-3-(para-fluorofenil)-aziridina, 2 g de paladio sobre carbón orgánico, 300 ml de ácido acético glacial y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, es hidrogenada a 40°C y a 3,5 kg/cm², de presión de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción es filtrada y el filtrado es concentrado hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. El producto deseado, sal de ácido sulfúrico de dl- alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, se obtiene recogiendo el producto cristalino, que se separa al reposar; p. de f. 178-179°C.

b) El material de partida de aziridina para a) puede obtenerse de la siguiente manera:



4 J

Una mezcla de 110,5 g de para-fluoroisobutirofenona [Ejemplo 1 b] 100 ml de 1,1-dimetilhidrazina y 0,5 de ácido para-toluenosulfónico es calentada a reflujo durante 3 días, es enfriada y es diluída con éter. La

5 mezcla en éter es lavada tres veces con agua, es secada sobre carbonato de potasio anhidro, es filtrada y el filtrado es concentrado. Se obtiene dimetil-hidrazona de para-fluoroisobutirofenona en forma de la fracción que destila a 109-113°C (a 15 mm de mercurio). Una solución de

10 116 g del producto de dimetilhidrazona en 50 ml de acetoniitrilo es tratada lentamente a la temperatura ambiente con 85 g de yoduro de metilo. La mezcla es dejada reposar durante la noche, y el producto deseado, yoduro de para-fluoroisobutirofenona-trimetilhidrazonio, es recogido por

15 filtración; p. de f. 105-115°C. Una solución de isopropósito de sodio [formada por adición de 7,2 g de sodio a 500 ml de isopropanol] es añadida a 0-15°C a una suspensión de 121 g de yoduro de para-fluoroisobutirofenona-trimetilhidrazonio en 500 ml de isopropanol. La mezcla

20 resultante es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente; el isopropanol es eliminado por evaporación y después la mezcla es diluída con 500 ml de agua. La mezcla acuosa resultante es extraída con éter y los extractos en

25 éter son lavados con tres porciones de 200 ml de agua y son secados sobre sulfato de magnesio anhidro. Los extractos son filtrados acto seguido y el filtrado es concentrado por eliminación de éter. El producto, 2,2-dimetil-3-(para-fluorofenil) azirina, se obtiene en forma de la fracción que hierve a 88°C. (a 13 mm de mercurio).

30 Una solución recientemente preparada de bromuro de etil



magnesio [preparada a partir de 54,5 g de bromuro de etilo y 12,2 g de virutas de magnesio] en 250 ml de éter es añadida cuidadosamente a una solución de 42,3 g de 2,2-dimetil-3-(para-fluorofenil) azirina en 350 ml de éter. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora, es tratada con 70 ml de solución concentrada de cloruro de amonio y la fase etérea es decantada, concentrada y destilada. Se obtiene 2,2-dimetil-3-(para-fluorofenil)-3-etilaziridina en forma de la fracción que hierve a 111-113°C (a 13 mm de mercurio).

Ejemplo 6.

a) Una solución de 196 g de dl-N- [alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)-fenetil] formamida en 500 ml de éter es añadida gota a gota con agitación a una suspensión de 76 g de hidruro de aluminio y litio en 2 litros de éter. Después de la adición, la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas y después la mezcla es descompuesta por adición de 80 ml de agua, 60 ml de solución al 20% de hidróxido de sodio y 280 ml de agua. La mezcla resultante es filtrada y la capa etérea del filtrado es recogida, concentrada y destilada. El producto, dl -N, alfa,alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, es recogido en forma de la fracción que hierve a 122-123°C (a 12 mm de mercurio).

b) Para obtener los correspondientes isómeros ópticos, el producto de base libre racémica de a) es resuelto utilizando ácido tartárico en calidad de agente de resolución, de la siguiente manera:

Una solución caliente de 15 g de ácido l-tartárico en 200 ml de isopropanol es tratada con 20,8 g del



5 producto de base libre racémica. La mezcla es enfriada y el líquido flotante resultante es eliminado por decantación y es desechado. El producto residual es disuelto de nuevo en isopropanol caliente y es dejado reposar durante la noche a 0-5°C. El alcohol flotante es decantado y el producto residual es cristalizado por trituración con isopropanol caliente. Una recristalización adicional a partir de isopropanol proporciona la sal l-tartrato de l-N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta (para-fluoro)-fenetilamina; p. de f. 155-167°C / d / D ²⁵ = -16,4°, C = 1% en metanol. La sal es disuelta en agua, es neutralizada con solución al 5% de hidróxido de sodio y es extraída con éter. Los extractos en éter son secados sobre carbonato de potasio anhidro, son filtrados y son tratados con cloruro de hidrógeno anhidro. El producto deseado que se separa, clorhidrato de l-N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina es recogido por filtración; p. de f. 207-211°C, / d / D ²⁵ = -5,4° C = 1% en metanol.

15 Una cuidadosa adición de la base libre racémica, 140 g de N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina a una solución caliente turbulenta de 100 g de ácido d-tartárico en 500 ml de isopropanol caliente produce una solución que es enfriada a 0-5° C durante 2 a 3 días. El producto que precipita, d-tartrato de d-N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, es recogido y recristalizado a partir de isopropanol; p. de f. 158-165° C, / d / D ²⁵ = + 16,4° , C. = 1% en metanol. Una solución acuosa de esta sal de tartrato es neutralizada con solución al 20% de hidróxido de sodio, y acto seguido es extraída con éter. Los extractos en

20

25

30



éter son secados sobre carbonato de potasio anhidro, son filtrados y son acidificados con cloruro de hidrógeno. El producto resultante que precipita, clorhidrato de d-N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)fenetilamina, es recogido y recristalizado a partir de isopropanol; p. de f. 212-213°C, $\lambda / \text{D}^{25} = + 7,0^{\circ}\text{C} = 1\frac{1}{2}$ en metanol.

Ejemplo 7.

a) Una mezcla de 10,36 g de N-metileno-alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)-fenetilamina, 50 ml de etanol y 2,5 g de borohidruro de sodio es dejada reposar durante 60 horas. Acto seguido, el alcohol es eliminado por evaporación y el residuo es descompuesto por adición de 10 ml de solución al 50% de hidróxido de sodio y de 20 ml de agua. La mezcla resultante es extraída con éter y los extractos son secados sobre carbonato de potasio anhidro. Los extractos secados son filtrados y el filtrado es tratado con cloruro de hidrógeno anhidro. El producto resultante, clorhidrato de dl-N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, es obtenido en forma cristalina después de agitar, p. de f. 162-164°C. La base libre correspondiente se obtiene tratando una solución acuosa de la sal de clorhidrato con álcali acuoso en exceso, extrayendo con éter, secando los extractos y recuperando la base libre en forma de un destilado fraccionado de los extractos; p. de f. eb. 122-123°C (a 12 mm de mercurio).

b) El material de partida para a) puede obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 9,75 g de dl-alfa, alfa-dimetil-



beta-etil-beta-(para-fluoro)-fenetilamina, 1,65 g de paraformaldehido y 200 ml de benceno es calentada bajo reflujo en un aparato de Dean-Starke hasta que se recoge la cantidad esperada de agua en el colector de Dean y Starke (aproximadamente 1 hora). La eliminación del disolvente desde la mezcla de reacción por concentración, produce el material de partida de N-metileno para a).

Ejemplo 8

a) Una suspensión de metoyoduro de 44,7 g de N-bencilideno-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, 140 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado es calentada a 95°C durante 1 hora. El sistema de dos fases resultante es lavado con éter. La fase acuosa es basificada y la mezcla resultante es extraída con éter. Los extractos orgánicos son secados sobre carbonato de potasio anhidro, son filtrados y el filtrado es concentrado y destilado. El producto deseado, dl-N,alfa,alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, es obtenido en forma de la fracción que hierve a 122-123°C (a 12 mm de mercurio). La correspondiente sal de mandelato es obtenida tratando una solución etérea de la base libre con una solución etérea de un equivalente de ácido mandélico. La sal de mandelato que se separa es recogida por filtración y es recristalizada a partir de isopropanol e iso octano.

b) El material de partida de bencilideno para a) puede prepararse de la siguiente manera:

Una mezcla de 30 g de dl-alfa,alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, 16 g de benzaldehido y 300 ml de benceno es calentada bajo reflujo en un aparato de Dean-Starke hasta que se recoge en el



colector la cantidad teórica de agua (aproximadamente
3 horas). El disolvente es eliminado desde la mezcla
de reacción para proporcionar, en calidad de producto
residual, dl-N-bencilideno-alfa, alfa-dimetil-beta-etil
5 -beta-(para-fluoro)fenetilamina. 42,5 g. del último
producto en una mezcla, con 71 g de yoduro de metilo
y 10 ml de acetonitrilo es calentada a reflujo durante
50 horas y la mezcla de reacción es concentrada hasta
la mitad de volumen y después es diluída con éter para
10 provocar la precipitación del producto deseado, metoyo-
duro de dl -N-bencilideno-alfa, alfa-dimetil-beta-etil-
beta-(para-fluoro)-fenetilamina, en forma de un material
floculento amarillo pesado. El producto precipitado es
aislado por decantación del disolvente y es purificado
15 lavando con éter. El producto resultante es suficiente-
mente puro para utilizarse como material de partida para
a).

Esta solicitud que corresponde a la presenta -
da en Estados Unidos de América el 26 de Mayo de 1967
20 nº 641.478 se acoge a los beneficios del artº 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

25

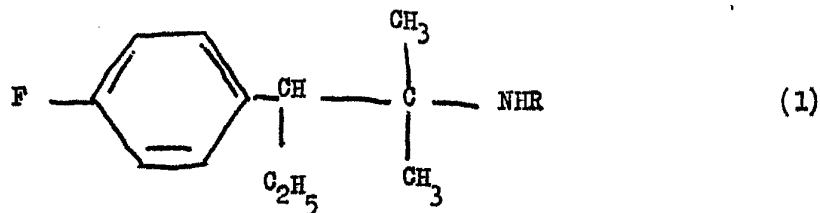
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de pa-
tente de invención en España por VEINTE años son los si-
guientes:

30



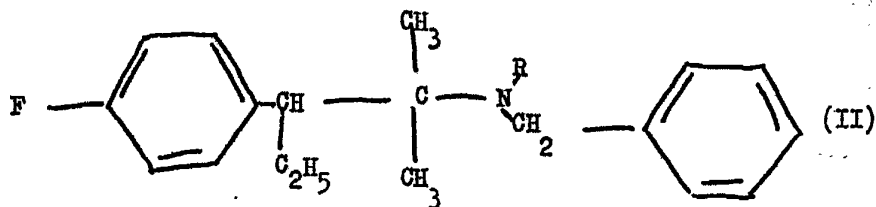
1.- Procedimiento para la producción de compuestos de fenetilamina, que tienen en la forma de base libre la fórmula:

5



que comprende reducir compuestos de bencilamina que tienen la fórmula

10



15

en la presencia de un catalizador utilizando hidrógeno gaseoso en un disolvente, y aislar el producto de reacción en forma de la base libre o de la sal por adición de ácido; en que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que se utiliza paladio como catalizador, y la reducción se lleva a cabo a temperaturas dentro del margen de 20 a 60°C y a presiones de hidrógeno dentro del margen de 1 a 10 atmósferas.

25

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que se utiliza níquel Raney como catalizador y la reducción se lleva a cabo a temperaturas dentro del margen de 135 a 200°C y a presiones de hidrógeno de 1 a 170 atmósferas.

30



4.- Procedimiento para la producción de compuestos de alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina que comprende hidrolizar N- [alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro)fenetil] - formamida en un disolvente en la presencia de un catalizador de hidrólisis, y aislar el producto de reacción en forma de la base libre o de la sal por adición de ácido.

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente es agua, el catalizador es un ácido mineral, y la hidrólisis se lleva a cabo a temperaturas dentro del margen de 75 a 125°C.

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en que el catalizador es un álcali fuerte y la hidrólisis se lleva a cabo a temperaturas superiores a 175°C.

7.- Procedimiento para la producción de compuestos de alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, que comprende reducir 2,2-dimetil-3-etil-3-(para-fluorofenil) aziridina en la presencia de un catalizador de metal noble utilizando hidrógeno gaseoso en un disolvente, y aislar el producto de reacción en forma de la base libre o de la sal de adición de ácido.

8.- Procedimiento para la producción de compuestos de N, alfa, alfa-trimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetilamina, que comprende reducir N- [alfa, alfa-dimetil-beta-etil-beta-(para-fluoro) fenetil] formamida en un disolvente inerte utilizando hidruro de aluminio y litio, o cloruro de aluminio e hidruro de aluminio y litio, y aislar el producto de reacción en forma de la base libre o de la sal por adición de ácido, seguido por des-

4 JU



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

4 JUN 1968

P. A:

Alberto de Eizabara
Por Foda.