

373301



SECCION TECNICA
D. INNOVACION I. P. C.
SUCURSAL

PATENTE DE INVENCIÓN

Le A 11 769-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA
D. INNOVACION I. P. C.
C 07 1261
K

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIFENILETILENDIAMINAS.

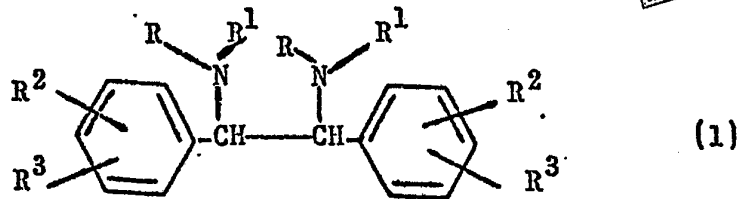
Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Ale-
mania.

La presente invención se refiere a ciertas nue-
vas difeniletilendiaminas, a un procedimiento para su pro-
ducción, y a su empleo.

La presente invención provee difeniletilendiami-
nas de la fórmula general

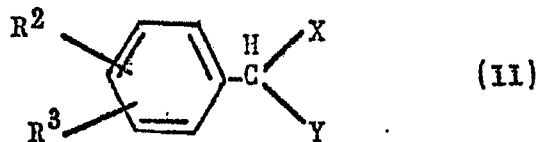
373301

- 2 -



5. en donde R es hidrógeno o un radical alquilo inferior, - R¹ es un radical alquilo, R² es halógeno, hidroxilo o un radical dialquilamino, alcoxi o alquilo inferior, y R³ es halógeno, un radical alcoxi o alquilo inferior o hidroxilo.

La presente invención también provee un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula (1) en donde se reduce un compuesto de la fórmula



10. en la cual X representa CN o un radical alcoxi inferior, y Y representa el radical



X y Y juntas representan el radical = N - R¹, en una mezcla solvente o solvente que opcionalmente contenga protones.

Cuando R², R³ y/o X son radicales alcoxi, pueden generalmente tener hasta 4, preferiblemente 1 o 2 átomos -



de carbono. Cuando R^2 y/o R^3 son halógeno, son fluor, - cloro, bromo o yodo. Cuando R , R^1 , R^2 y/o R^3 son radicales alquilo normalmente tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

5. Los compuestos de partida empleados para la manufactura de los nuevos compuestos son conocidos o son obtenibles de conformidad con procedimientos conocidos.

- Como compuestos de partida, pueden por ejemplo - mencionarse: alfa-3-cloro-4-metoxifenil-alfa-butilamino-acetonitrilo, alfa-6-cloro-3-metoxifenil-alfa-butilamino-acetonitrilo, alfa-5-cloro-2-metoxifenil-alfa-butilamino-acetonitrilo, alfa-(4-metoxifenil)-alfa-dietilamino-acetonitrilo, alfa-fenil-alfa-dietilamino-acetonitrilo, 3-cloro-4-metoxibencilidenbutilamina, 5-cloro-2-metoxibencilidenbutilamina, 6-cloro-3-metoxibencilidenbutilamina, 4-fluorobencilidenbutilamina, 3-clorobencilidenpropilamina, 2-bromobencilidenetilamina, 3-yodobencilidenmetilamina, - 2,4-diclorobencilidenisopropilamina, 2,6-diclorobencilidenbutilamina, 3,4-diclorobencilidenpropilamina, 2,3,6-triclorobencilidenetilamina, 4-bromo-3-yodobencilidenmetilamina, 3,5-dibromobencilidenbutilamina, 2,3,5-tribromobencilidenpropilamina, 3-cloro-4-bromobencilidenetilamina, 3-cloro-2-hidroxibencilidenmetilamina, 6-cloro-3-hidroxibencilidenbutilamina, 4,6-dicloro-3-metoxibencilidenbutilamina, 3-bromo-4-hidroxibencilidenbutilamina, 6-yodo-3-metilbencilidenpropilamina, 2,4-dimetilbencilidenetilamina, 3,5-dicloro-
10. /
- 15.
- 20.
- 25.

375301

- 4 -



2,4-dimetilbencilidenmetilamina, y 2,4-dimetoxibencilidenbutilamina.

- Los solventes orgánicos posibles, son preferiblemente donadores de protones tales como alcoholes con de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente etanol. Pueden también emplearse solventes orgánicos inertes tales como éter, dioxano, tetrahidrofurano, petróleos e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, pero en este caso, excepto por supuesto cuando se utiliza sodio como el agente reductor, puede agregarse un donador de protones tal como por ejemplo agua o alcoholes inferiores. La reducción es particularmente llevada a cabo en forma ventajosa, en un solvente orgánico predominantemente inerte, con el empleo conjunto de una cantidad menor del solvente donador de protones.
- 5.
- 10.

- La cantidad de solvente donador de protones debe ser por lo menos equivalente a la cantidad del compuesto de partida.
- 15.

- La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100°C. El agente reductor se utiliza en cantidades tales que está presente en por lo menos la cantidad estequiométricamente requerida. El agente reductor preferido es alminio activado por $HgCl_2$. Puede utilizarse aluminio comercial en cualquier forma, pero una forma apropiada es una hoja de un espesor de 0.1 mm. La cantidad de $HgCl_2$ requerida para la activación, se determina fácilmente. Apropia-
- 20.
- 25.

373301



mente, se utilizan de aproximadamente 5 a 15 g. de HgCl_2 para cada mol de carga. Incrementando la cantidad de HgCl_2 de 100 mg. a 2000 mg., con relación a 0.025 moles de base de Schiff, se conduce a un incremento en el rendimiento de difeniletildiamina de aproximadamente la tercera parte.

5. El agente reductor se emplea preferiblemente en un exceso del doble al triple con relación al compuesto de partida. Si el procedimiento se lleva a cabo en alcohol, se prefiere el etanol.

10. La cantidad de solvente utilizado es por supuesto tal que el compuesto de partida esté presente en solución. El solvente donador de protones se agrega al mismo tiempo en una cantidad tal a manera de ser por lo menos equivalente a la cantidad de compuesto de partida. El empleo

15. de un exceso de solvente donador de protones no es apropiado, y reduce el rendimiento de difeniletildiamina. Los mejores rendimientos de difeniletildiamina, se logran con pequeñas cantidades de solventes donadores de protones. De esta manera, por ejemplo, ha probado ser posible incrementar

20. el rendimiento de difeniletildiamina de 28% a 90% en el caso de una carga de 0.025 moles reduciendo la cantidad de etanol de 400 a 12.5 ml. Contra esto, la dilución con solventes exentos de protones, no tiene influencia significativa

25. en el rendimiento de la difeniletildiamina.

373301



5. Cuando se lleva a cabo el procedimiento empleando aluminio como el agente reductor, se prefiere la parte superior de la escala de temperatura, y en particular el procedimiento puede ser llevado a cabo a temperatura de reflujo. Incrementando la temperatura de 20° a 78°, el rendimiento de difeniletildiamina se eleva a aproximadamente el doble. A veces puede ser apropiado agregar aproximadamente de 5 a 10%, con relación al volumen total de una base orgánica terciaria (por ejemplo, trietilamina, piridina, o dimetilbencilamina) a fin de incrementar el rendimiento. El
10. rendimiento de difeniletildiamina se incrementa por lo tanto en aproximadamente el triple. Un incremento similar en el rendimiento se logra agregando ácidos de Lewis, tales como etilato de aluminio y cloruro de aluminio en cantidades equimolares con relación a las bases de Schiff.
- 15.

- En lugar de aluminio, puede también utilizarse magnesio como el agente reductor, en por lo menos la cantidad estequiométrica requerida, habiéndose activado el magnesio mediante la adición de halógeno (cloro, bromo o yodo) en la forma usual (un átomo - gramo de halógeno por átomo gramo de magnesio).
- 20.

- Por supuesto, pueden también utilizarse directamente mezclas de Mg y $MgBr_2$ o MgI_2 , o Be y $BeBr_2$ o BeI_2 en la forma anhidra. Cuando se utiliza berilio o magnesio activado, o mezclas de magnesio-sal de magnesio o de berilio-sal de
- 25.



.. 7 -
373301

berilio, se utilizan preferiblemente como medios de reacción, éteres, especialmente éteres de punto de ebullición superior o mezclas de benceno-éter. Cuando se sigue este procedimiento, el proceso se lleva a cabo ya sea a temperatura ambiente o a temperatura de reflujo, pero en ausencia de un solvente donador de protones o agua. Los éteres de punto de ebullición superior, contienen hasta 8 átomos de carbono.

Incluyen agentes de reducción posibles adicionales compuestos de Grignard (cloruros, bromuros o yoduros), de hidrocarburos alifáticos preferiblemente ramificados, los cuales se han activado mediante una adición de cloruro crómico, cloruro titanoso, o cloruro manganeso anhidro. Como compuestos de Grignard activados, se utilizan preferiblemente los cloruros, y en particular en por lo menos la cantidad estequiométrica, preferiblemente en una cantidad de 2-molar. Se prefiere como el activador el $MnCl_2$, empleándose aproximadamente 5% molar de activador, con relación al compuesto de partida.

Cuando se trabaja con compuestos de Grignard, el procedimiento preferiblemente se lleva a cabo en un éter - (opcionalmente también un éter de punto de ebullición superior), por ejemplo éter diisopropílico o éter dibutílico. La temperatura de reacción puede ser aproximadamente la temperatura ambiente o alternativamente la temperatura de reflujo.

373301

jo del éter en cuestión.

5. La reducción con compuestos de Grignard puede llevarse a cabo en ausencia de un solvente donador de protones. El empleo de bromuros y yoduros de los compuestos de Grignard en el procedimiento de la presente, produce la forma meso y la forma racémica en una relación de cantidad aproximadamente equimolar; a fin de incrementar la proporción de la forma racémica (a aproximadamente 8:1), ha probado ser ventajoso efectuar la reducción con los cloruros de los compuestos de Grignard.

10. La reducción puede por supuesto también efectuarse electrolíticamente, por lo cual el procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en un alcohol que es miscible con agua.

15. La cantidad de alcohol (preferiblemente etanol) se selecciona de manera que aún después de la adición de la cantidad requerida de solución acuosa, esté aún presente una solución homogénea, (preferiblemente una relación de 1:1). La base de Schiff está presente en una solución molar.

20. El mercurio, el plomo y el cobre, pueden servir como el material de cátodo, prefiriéndose sin embargo el mercurio, y el carbón o el platino pueden servir como el material de ánodo. El potencial de cátodo es -1.5 V. La reducción electrolítica se realiza en general a 25-30°C. (Li-

373301

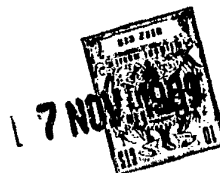


teratura: m J. Allen, J. Amer. Chem.Soc. 72, 114 (1950),
F.D. Popp y H. P. Schultz, Chem. Rev. 62, 19, 19 (1962)).

- Las difeniletildiaminas pueden además manu-
facturarse mediante reducción anódica de las bases de Schiff.
5. Se emplea magnesio como el material de electrodo y se utiliza piridina anhidra a la cual se agrega yoduro de sodio (concentración 0.5 molar,) como el solvente. La temperatura es de 40°, y el potencial del electrodo de 30 V. La -- concentración de la base de Schiff es 0.3 molar. (Literatura: M.D. Rausch, W.E. McEwen y J. Kleinberg, J. Amer.chem. Soc. 76, 3622 (1954)).
- 10.

- Además, el zinc y el sodio son también agentes - reductores posibles. La reacción con sodio por supuesto tiene lugar en solventes que liberan protones, preferiblemente en tolueno.
- 15.

- A fin de trabajar la mezcla de reacción, los sub- productos que pueden formarse posiblemente en pequeñas cantidades pueden eliminarse mediante destilación bajo presión reducida (vacío de bomba de aceite). El producto de reac-- ción puede opcionalmente separarse mediante métodos de destilación. En general ha probado ser apropiado emplear "pro- cedimientos de extracción mediante sacudimiento", modifica- dos para separar la mezcla de diastereómeros. La mezcla solvente preferida es aquí cloroformo/metanol y un ácido clor- hídrico acuoso 1 molar: la mezcla solvente se emplea prefe-
- 20.
- 25.



373301

blemente en una relación volumétrica de 40:12:28 partes en volumen.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

5.

Manufactura de rac- y meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina.

10.

Se disuelven 1.6 g. de cloruro mercurico en 200 ml. de etanol absoluto y se agregan a los mismos 16. 2 g. (0.6 átomos g) de hoja de aluminio. Después de calentar en un baño de agua hasta que se inicia el desprendimiento de hidrógeno, se agregan 45.0 g. (0.2 moles) de 3-cloro-4-metoxibencilidenbutilamina en 100 ml. de etanol. La reducción tiene lugar con desprendimiento de calor. Después de

15.

que se ha disuelto el metal, se agregan 260 ml. (2.6 moles) de ácido clorhídrico de una concentración de 37% en porciones, y la mezcla se evapora a sequedad en un baño de agua. El radical que se deja se mezcla con una cantidad tal de

20.

NaOH de una concentración de 30%, que el hidróxido de aluminio que inicialmente se precipita se redisuelve con la formación de aluminato y de manera que la mezcla reacciona notablemente alcalina. Los productos de reacción se separan mediante extracción sacudiendo con cloroformo, secando por medio de sulfato de sodio anhidro, y la mezcla de base

25.

373301



1969

- se convierte a los clorhidratos mediante la introducción de HCl gaseoso. Después de eliminar el solvente orgánico, el producto crudo cristalino de color café-verde se separa mediante un procedimiento de base de Craig de 25 etapas. Se utilizan 26 embudos de separación de 1 litro. -
5. (Para el método ver E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, (Métodos de Distribución en el Laboratorio), Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1955). Se utiliza como el sistema solvente, una mezcla de cloroformo (2000 ml),
10. metanol (200 ml.), agua (1774 ml.) y ácido clorhídrico de una concentración de 37% (26 ml.). La fase superior de este sistema muestra un valor de pH de 1. La relación de la fase superior a la fase inferior en la distribución es de 500:300 ml. y la temperatura es de 20°C.
15. La mezcla de reacción produce rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina a partir de "elementos" de 0 a 3 ("elemento" máximo 0) y meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di(3-cloro-4-metoxifenil)etilendiamina a partir de "elementos" 5-14 ("elemento" máximo 8), y también como subproducto, 3-cloro-4-metoxi-bencil-m-butilamina a partir de "elementos" 7-24 ("elemento" máximo 22).
20. Diclorhidrato de rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina
- Cristales incoloros, punto de fusión: 214-219°C. (etanol).
25. Rendimiento: 16.2 g. = 31% del teórico

373301



Análisis: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \times 2 HCl$ (526.4).

Calculado: C 45.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.66% H 6.78% N 5.30% Cl 26.85%.

Diclorhidrato de meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)etilendiamina

5.

Cristales incoloros de punto de fusión de 210-214°C. (etanol).

Rendimiento: 11.6 g. = 22.2% del teórico

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \times 2HCl$ (526.4).

10.

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.81% H 6.76% N 5.30% Cl 26.84%.

Clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencil-butilamina

Polvo blanco, de punto de fusión: 209°C. (dioxano).

Rendimiento: 10.6 g = 20% del teórico.

15.

Análisis: $C_{12}H_{18}ONCl \times HCl$ (264.2).

Calculado: C 54.56% H 7.25% N 5.30% Cl 26.84%

Encontrado: C 54.60% H 7.20% N 5.32% Cl 26.80%

EJEMPLO 2

20.

Manufactura de rac- y meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-3-metoxifenil)-etilendiamina

La manufactura se lleva a cabo análogamente al ejemplo 1 a partir de 6-cloro-3-metoxibencilidenbutilamina. La separación del producto crudo se lleva a cabo por medio de un procedimiento de base de Craig de 24 etapas en 25 em-

25.

373301



budos de separación, cada uno de un litro.

Sistema solvente: cloroformo/metanol/HCl-N (40:12:28 partes en volumen). Relación de fase superior a fase inferior:

5. 500:300 ml. Temperatura 20°C.

Fracción 1 ("elemento" 0- 3).

Diclorhidrato de rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-3-metoxifenil)etilendiamina.

Punto de fusión: 207-208°C. (etanol/éter).

10. Rendimiento: 11.0 g. = 20.9% del teórico.

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4).

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.68% H 6.54% N 5.40% Cl 26.69%

Fracción 2 ("elemento" 7 - 12).

15. Diclorhidrato de meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-3-metoxifenil)etilendiamina

Punto de fusión: 200-205°C. (etanol/éter)

Rendimiento: 9.0 g = 17.1% del teórico

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4)

20. Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.93% H 6.95% N 5.25% Cl 26.72%

Fracción 3 ("elemento" 16-22), como un subproducto, clorhidrato de N-butil-6-cloro-3-metoxi-bencilamina.



373301

17 NOV 1969

Manufactura de rac-y meso-N,N'-dibutil-alfa,alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)-etileno

5. La manufactura se lleva a cabo análogamente al ejemplo 1, a partir de 5-cloro-2-metoxibencilidenbutilamina. La separación del producto crudo se lleva a cabo mediante un procedimiento de base de Craig de 24 etapas, en 25 embudos de separación cada uno de 1 litro.

10. Sistema solvente: cloroformo/metanol/HCl 0.1 N (40:4:36 partes en volumen). Relación de fase superior a fase inferior:

500:300 ml. Temperatura: 20°C.

Fracción 1 ("elemento" 0-3).

Diclorhidrato de rac-N,N'-dibutil-alfa,alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)etilendiamina

15. Punto de fusión: 197 - 200°C. (etanol/éter).

Rendimiento: 14.0 g = 26.7% del teórico.

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4).

Calculado: C 54.76. H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.45% H 6.67% N 5.28% Cl 27.06%

20. Fracción 2 ("elemento" 7-14).

Diclorhidrato de meso-N,N'-dibutil-alfa,alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina

Punto de fusión: 206°C. (etanol/éter).

Rendimiento: 12.5 g. = 23.7% del teórico.

25.



- 15 -

373301

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4)

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.91% H 6.77% N 5.38% Cl 26.81%

fracción 3 ("elemento" 17 - 22), como un subproducto, clorhidrato de *N*-butil-5-cloro-2-metoxi-bencilamina.

5.

EJEMPLO 4

Separación de la rac-*N,N'*-dibutil-alfa,alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina obtenida de conformidad con el ejemplo 1 a partir de 3-cloro-4-metoxibencilidenbutilamina a los antípodas ópticos.

10.

A fin de resolver el racemato a los antípodas ópticos, se disuelven 18 g. de base en 300 ml. de etanol y se agregan a los mismos mientras se calientan, 75 ml. de solución de una concentración de 10% de ácido *O,O*-dibenzoil-*L*-tartárico. La sal precipitada se filtra y se recristaliza repetidamente en etanol, y el filtrado se procesa adicionalmente, según se indica a continuación.

15.

Punto de fusión: 140-145°C.

Rendimiento: 5.9 g.

20.

La base se libera de la sal sacudiendo con solución de álcali cáustico y se recupera en cloroformo. Después de secado con Na_2SO_4 y separación del cloroformo, puede aislarse la base.

Aceite viscoso amarillo claro, rotación óptica $[\alpha]_D^{20} =$

25.

50.06°.

373301



5. El filtrado de la primera precipitación se concentra, y el radical se extrae sacudiendo con cloroformo después de agregar solución de álcali cáustico. La base obtenida mediante evaporación se disuelve en 300 ml. de etanol, se mezcla con 75 ml. de solución etanólica de una concentración al 10% de ácido 0,0-dibenzoil-D-tartárico, y el precipitado se recristaliza repetidamente en etanol.

Punto de fusión: 135-138°C.

Rendimiento: 4.7 g.

10. La base puede aislarse según se indicó antes.

Aceite viscoso amarillo claro, rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = -27.23^\circ$.

EJEMPLO 5

15. Manufactura de rac- y meso-N,N'-dibutil-alfa,alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina mediante reacción de la base de Schiff con Mg/MgI_2

20. Se hacen reaccionar 2.4 g. (0.1 átomo gramo) de polvo de magnesio y 12.7 g. (0.1 átomo gramo) de yodo en 20 ml. de éter anhidro y 30 ml. de benceno anhidro. Esta mezcla se trata con 0.1 moles de 3-cloro-4-metoxibencilidibutilamina en 30 ml. de benceno anhidro y después se hace pasar brevemente nitrógeno a través de la misma, la mezcla se sacude hasta que el magnesio se ha disuelto. Después de hidrolizar la carga de reacción con agua, se disuelve el

25.

373301

7 NOV



5. hidróxido de magnesio que se ha separado por medio de 16 g. de ácido acético de una concentración de 30%, y se hace pasar HCl gaseoso a la fase orgánica secada con sulfato de sodio. El radical de evaporación se separa como en el ejemplo 1. Los rendimientos corresponden a aquellos anotados en el ejemplo 1.

10. A fin de manufacturar los compuestos libres de hidroxilo, el éter se descompone con ácido bromhídrico en la siguiente forma: se calientan 10 g. de clorhidrato (forma meso o forma racémica) durante 2 horas con 100 ml. de ácido bromhídrico de una concentración de 48% con enfriamiento de reflujo, en un baño de aceite a 140°C. A fin de separar el éter que no se ha desmetilado, la mezcla se disuelve en solución de hidróxido de sodio de una concentración tan baja como 15%, mientras se enfría según sea posible, se filtra y se acidifica gota a gota con ácido clorhídrico concentrado, mientras se enfría. Los clorhidratos escasamente solubles precipitan y se filtran y recrystalizan en metanol/éter después de secado.

20. Se obtienen las bases de fenol a partir de las soluciones acuosas de los clorhidratos en la forma usual, haciendo la solución alcalina con amoníaco.

373301
EJEMPLO 6



Manufactura de N,N,N',N'-tetraetil-alfa, alfa'-di-(4-metoxifenil)-etilendiamina.

5. Se funden 0.75 átomos gramo (17.2 g.) de sodio metálico, y se dispersan finamente en 250 ml. de tolueno hirviente anhidro en un matraz de tres cuellos, provisto con un vibro-mezclador, condensador de reflujo y embudo de goteo, sobre una placa de calentamiento. Se agregan lentamente gota a gota 0.75 moles de alfa-4-metoxifenil-alfa-dietilamino-
10. acetonitrilo disueltos en 250 ml. de tolueno caliente, al sodio finamente dividido, mientras se hace vibrar. Se produce inmediatamente un color de café obscuro a café rojizo, y el sodio se disuelve completamente en el transcurso de 1 a 2 horas. Al mismo tiempo, se incrementa notablemente la viscosidad de la solución, y por enfriamiento, la mezcla de reacción
15. asume una consistencia similar al gel. Después de 4 horas de vibración a 120°C., la solución coloreada de amarillo se enfría, se mezcla con 50 ml. de etanol, y se extrae dos veces con sacudimiento, con 500 ml. de agua. La solución de tolueno
20. no se seca con sulfato de sodio anhidro. Después de hacer pasar HCl gaseoso y evaporar el solvente, los clorhidratos de amina que permanecen se someten a un procedimiento de base de Craig de 20 etapas (para el método, ver E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium [Métodos de Distribución
25. en el Laboratorio] Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse



12
373301

1955) en 2l embudos de separación, cada uno de 1 litro. La relación de la fase superior a la fase inferior es de 400:400 ml., temperatura: 20°C., sistema solvente: cloroformo/metanol/HCl de una concentración de 2% (40:12:28 partes en volumen).

5.

Fracción 1 ("elemento" 0 - 7).

N,N,N',N'-tetraetil-alfa,alfa'-di-(4-metoxifenil)-etilen-
diamina.

Punto de ebullición: 180-186°C/0.3 mm. de Hg.

10.

Rendimiento: 75.3 g = 52% del teórico.

Análisis: $C_{24}H_{36}N_2O_2$ (384.5).

Calculado: C 75.00% H 9.37% N 7.30%

Encontrado: C 75.30% H 8.91% N 6.95%

EJEMPLO 7

15.

Manufactura de N,N,N',N'-tetraetil-alfa,alfa'-difeniletilen-
diamina

Se agregan 16.2 g. (0.6 átomo gramo) de hoja de aluminio, a una solución de 1.6 g. de $HgCl_2$ en 700 ml. de etanol de una concentración de 100%, calentado a 78°C. Des-

20.

pués de la iniciación del desprendimiento de hidrógeno, la cual al mismo tiempo se acompañó con una turbidez de la solución (separación de mercurio metálico), se agregó una solución de 0.2 moles de alfa-fenil-alfa-dietilaminoacetonitrilo en 100 ml. de etanol. La reducción que ocurre tiene lugar

25.

con desprendimiento intenso de calor, y debe controlarse

- 20 -
373301



- se mediante enfriamiento durante los primeros 20 minutos. Después de la solución completa del metal (después de aproximadamente 2 horas), se agregan 260 ml. de ácido clorhídrico concentrado (2.6 moles) a la jalea resultante en porciones mientras se remueve y la mezcla se evapora casi a sequedad en un baño de agua. El radical que permanece se mezcla con solución de hidróxido de sodio de una concentración de 30%, hasta que el hidróxido de aluminio que inicialmente se precipitó se disuelve nuevamente con la formación de aluminato, y la mezcla reacciona notablemente alcalina. La fase superior orgánica que se separa, se separa en un embudo de separación, la fase acuosa se extrae repetidamente mediante sacudimiento con un volumen igual de cloroformo, y las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se liberan de solvente en un baño de agua. El radical se somete finalmente a una destilación al vacío.

15.

N,N,N',N'-tetraetil-alfa,alfa'-difenil-etilendiamina

Punto de ebullición: 140°C/0.4 mm. de Hg.

Rendimiento: 23.5 g. = 58% del teórico.

20.

Clorhidrato: punto de fusión: 150-165°C. (dioxano)

Análisis: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2 \times 2\text{HCl}$ (397.4).

Calculado: C 66.50% H 8.56% N 7.05% Cl 17.80%

Encontrado: C 66.80% H 8.95% N 7.19% Cl 17.62%

25.

La reacción con éter butil(alfa-dietilamino-bencilico), conduce a resultados idénticos.

- 21 -
373301



EJEMPLO 8

Manufactura de rac- y meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-
(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina

5. La manufactura se lleva a cabo análogamente al ejemplo 7, a partir de 0.2 moles de alfa-3-cloro-4-metoxifenil-alfa-butylaminoacetnitrilo. El producto crudo se separa por medio de un procedimiento de base de Craig de 25 etapas. Se utilizaron 26 embudos de separación de un litro. (Para el método, ver E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, (Métodos de Distribución en el Laboratorio), Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1955).
10. Se emplea una mezcla de cloroformo (2000 ml), metanol (200 ml), agua (1774 ml) y ácido clorhídrico de una concentración de 37% (26 ml), como el sistema solvente. La
15. fase superior de este sistema, muestra un valor de pH de 1. La relación de fase superior a fase inferior durante la distribución, es de 500:300 ml, y la temperatura es de 20°C. La mezcla de reacción se separa en tres componentes: la rac-
20. N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina está presente en elementos de 0 a 3 (elemento máximo 0), la meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina en elementos 5 - 14 (elemento máximo 8), y el subproducto 3-cloro-4-metoxibencil-n-
25. butilamina, en elementos 17-24 (elemento máximo 22).
- Diclorhidrato de rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina

375301 7 NOV. 1969



Cristales incoloros, punto de fusión: 214-219°C (etanol).

Rendimiento: 15.0 g = 28.5% del teórico.

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \times 2HCl$ (526.4).

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

5. Encontrado: C 54.66% H 6.78% N 5.30% Cl 26.85%

Diclorhidrato de meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina

Cristales incoloros, punto de fusión: 210-214°C (etanol).

Rendimiento: 13.5 g = 25.8% del teórico.

10. Análisis: $C_{24}H_{34}O_2Cl_2N_2 \times 2HCl$ (526.4)

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.81% H 6.76% N 5.30% Cl 26.84%

EJEMPLO 9

15. Manufactura de rac- y meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-3-metoxifenil)-etilendiamina

La manufactura se llevó a cabo análogamente al ejemplo 7, a partir de 0.2 moles de alfa-6-cloro-3-metoxifenil-alfa-butilaminoacetonitrilo. La separación del producto crudo se lleva a cabo por medio de un procedimiento de base de Craig de 24 etapas, en 25 embudos de separación, cada uno de un litro.

20. Sistema solvente: cloroformo/metanol/HCl-N (40:12:28 partes en volumen). Relación de la fase superior a la fase inferior: 500 : 300 ml. Temperatura: 20°C

25. Fracción 1 ("elemento" 0-3).

373301



Diclorhidrato de rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-
3-metoxifenil)-etilendiamina

Punto de fusión: HCl 207-208°C (etanol/éter).

Rendimiento: 13.0 g = 24.7% del teórico.

5. Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4).

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.68% H 6.54% N 5.40% Cl 26.69%

Fracción 2 ("elemento" 7-12).

10. Diclorhidrato de meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-
3-metoxifenil)-etilendiamina

Punto de fusión: 200 - 205°C (etanol/éter).

Rendimiento: 11.7 g = 22.2% del teórico.

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4).

15. Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%.

Encontrado: C 54.93% H 6.95% N 5.25% Cl 26.72%.

EJEMPLO 10

Manufactura de rac- y meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(5-
cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina

20. La manufactura se lleva a cabo análogamente al ejemplo 7, a partir de 0.2 moles de alfa-5-cloro-2-metoxifenil-alfa-butilaminoacetónitrilo.

La separación del producto crudo se lleva a cabo por medio de un procedimiento de base de Craig de 24 etapas, en 24 embudos de separación, cada uno de un litro.

25.

- 24 373301



Sistema solvente: cloroformo/metanol/0.1 HCl N (40:4:36 partes en volumen). Relación de la fase superior a la fase inferior: 500:300 partes en volumen.

Temperatura 20°C.

5. Fracción 1 ("elemento" 0-3).

Diclorhidrato de rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina

Punto de fusión: 197-200°C. (etanol/éter).

Rendimiento: 16.3 g = 31.0% del teórico.

10. Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4).

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

Encontrado: C 54.45% H 6.67% N 5.28% Cl 27.06%

Fracción 2 ("elemento" 7-14).

Diclorhidrato de meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina

15.

Punto de fusión: 206°C. (etanol/éter).

Rendimiento: 14.0 g = 26.6% del teórico.

Análisis: $C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2 \times 2HCl$ (526.4).

Calculado: C 54.76% H 6.89% N 5.32% Cl 26.94%

20. Encontrado: C 54.91% H 6.77% N 5.38% Cl 26.81%

EJEMPLO 11

Manufactura de rac-y meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina mediante reacción con Mg/MgI₂

25.

Se hacen reaccionar 2.4 g. (0.1 átomos-gramo) de

373301



5. polvo de magnesio y 12.7 g (0.1 átomo-gramo) de yodo en 20 ml de éter anhidro y 30 ml de benceno anhidro. Esta mezcla se trata con 0.1 moles de alfa-3-cloro-4-metoxifenil-alfa-butilaminoacetnitrilo en 30 ml de benceno anhidro, y después se hace pasar brevemente en nitrógeno, la mezcla se sacude hasta que el magnesio se ha disuelto. Después de hidrólisis de la carga de reacción con agua helada, el hidróxido de magnesio precipitado se disuelve por medio de
10. 16 g de ácido acético de una concentración de 30% y se hace pasar HCl gaseoso a la fase orgánica secada con sulfato de sodio. El residuo de evaporación se separa como en el ejemplo 3. Los rendimientos que responden a aquellos anotados en el ejemplo 3.

15. Como compuestos adicinales obtenibles de conformidad con el procedimiento de la presente, pueden por ejemplo mencionarse: N,N,N',N'-tetraetil-alfa, alfa'-di-(4-metoxifenil)-etilendiamina, de punto de ebullición de 186°C/0.3 mm de Hg; N,N,N',N'-tetraetil-alfa, alfa'-difeniletildiamina, punto de ebullición: 140°C/0.4 mm de Hg;
20. rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina, punto de fusión: HCl 200°C; meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina, punto de fusión: HCl 206°C; rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-3-metoxifenil)-etilendiamina, punto de fusión: HCl 208°C;
25. meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-3-metoxifenil)-etilendiamina, punto de fusión: HCl 200-205°C;

373301

17 NOV. 1969



5. rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina, punto de fusión: HCl 219°C; meso-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina, punto de fusión: HCl 214°C; (+) N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(5-cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina, $[\alpha]_D^{20} = + 50^\circ$ y (-) N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di(5-cloro-2-metoxifenil)-etilendiamina, $[\alpha]_D^{20} = -27.2^\circ$.

10. La separación del racemato se lleva a cabo en la forma usual. En general, la solución alcohólica del racemato, por ejemplo el compuesto N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)-etilendiamina, se disuelve caliente en la forma de la base (1 mol con 2 moles de ácido dibenzoil-L (+) tartárico. Por enfriamiento, cristaliza la forma dextrógira (-ángulo de base de rotación + 50°) y se separa de la forma levógira (-30°). Los nuevos compuestos obtenibles de conformidad con el procedimiento anterior, son medicinas valiosas, especialmente sustancias inhibitorias en el combate de tumores.

15. Las nuevas difeniletildiaminas, por ejemplo -
20. muestran una acción citostática considerablemente mejor - en el caso del cáncer mamario inducido de ratas, que los compuestos conocidos de Archiv der Pharmazie 298, página 367 (1965). Los compuestos de conformidad con la invención representan así un enriquecimiento del tesoro médico.

25.

373301



Pueden especialmente emplearse contra los tumores mamarios malignos de seres humanos.

5. En general, ha probado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 50 mg. a aproximadamente 5000, preferiblemente de aproximadamente 200-2000 mg por kilogramo de peso del cuerpo por día a fin de lograr buenos resultados.

10. Sin embargo, puede a veces ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, dependiendo de la naturaleza del método de administración, de la reacción individual a la medicina, de la naturaleza de su formulación y del punto en el tiempo o intervalo en el cual tiene lugar la administración. Puede de esta manera en algunos casos ser suficiente operar con menos de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos, debe excederse el límite superior mencionado. En donde se aplican cantidades más grandes, puede ser aconsejable dividir éstas en varias administraciones individuales durante el curso del día.

15. Las sustancias quimioterapéuticas pueden emplearse ya sea como tales o en combinación con excipientes farmacéuticamente tolerados. Las formas posibles de administración en combinación con los diversos excipientes inertes, son tabletas, cápsulas, polvos, aspersiones, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos

20.

25.

373301

7 NOV



excipientes comprenden llenadores o diluyentes sólidos, un medio acuoso estéril, así como también varios solventes orgánicos no tóxicos y similares. Por supuesto, las tabletas u otras formas bajo consideración para administración oral, pueden proveerse con un aditivo edulcorante y materiales similares. En el caso anteriormente mencionado, el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente a una concentración de aproximadamente 0.5% a 90% en peso de la mezcla total, es decir en cantidades que sean suficientes para lograr la escala de dosis anteriormente mencionada.

En el caso de empleo oral, las tabletas pueden por supuesto, también contener aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con varios aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de papa y similares, y aglutinantes tales como pdivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden conjuntamente utilizarse para la elaboración de tabletas, lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, y talco.

En el caso de elixires o suspensiones acuosas propuestas para empleos orales, la sustancia activa puede utilizarse con varios agentes mejoradores del sabor, colorantes o emulsificantes y/o junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos similares de esta clase, o combinaciones.

En el caso de empleo parenteral, pueden emplearse

- 29 -
37330.1 NOV. 1954



soluciones de las sustancias activas en aceite de ajonjolí o aceite de cacahuete o en propilenglicol acuoso, o N,N-dimetilformamida, como lo pueden ser las soluciones acuosas - estériles en el caso de compuestos solubles en agua.

5. En todos los casos de probado experimental, se investigó la influencia de las sustancias en cánceres mamaríos genuinos grandes, rápidamente desarrollados inducidos mediante bencidina. Aquí, el tamaño del tumor sirvió como una medida para la efectividad de los compuestos. Este cáncer mamario de ratas, inducido mediante bencidina, muestra una conducta que corresponde grandemente a aquella del cáncer mamario humano. Su desarrollo puede influenciarse grandemente mediante los agentes citostáticos usuales.

10. Figura 1 - para propósitos de comparación: La curva de desarrollo característica de un cáncer mamario no tratado de ratas, inducido mediante bencidina.

15. Figura 2 - para propósitos de comparación: La meso-N,N'-dibutil-alfa,alfa'-di-(4-hidroxifenil)etilendiamina x 2 HCl (s.c.) conocida tiene una influencia insignificante en el desarrollo del cáncer mamario.

20. El efecto de los nuevos compuestos puede verse a partir de la siguiente figura:

25. Figura 3 - A una dosis elevada (s.c.) de meso-N,N'-dibutil-alfa,alfa'-di-(3-cloro-4-metoxifenil)etilendiamina - x 2 HCl, se detuvo el desarrollo del cáncer mamario de la ra-

- 30 -
3733017



ta, provocado por la bencidina. El tumor únicamente se desarrolla nuevamente algunos días después del término de la terapia. La terapia tiene poco efecto sobre el estado general de los animales a pesar de las dosis elevadas.

5. Figura 4: A una dosis elevada (s.c.) de rac-N,N'-dibutil-alfa, alfa'-di-(6-cloro-3-metoxifenil)-etilendiamina x 2 HCl, se inhibió notablemente el desarrollo del cáncer mamario inducido con bencidina, de la rata bajo terapia.

10. Los otros nuevos compuestos muestran también un efecto comparable.

La invención también provee una composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de los nuevos compuestos activos en mezcla con un portador o diluyente líquido o sólido.

15. La invención provee adicionalmente un medicamento en forma de unidad de dosis que comprende por lo menos uno de los nuevos compuestos activos, ya sea sólo o en mezcla con un portador o diluyente sólido o líquido. El medicamento puede incluir una envoltura protectora que contiene el compuesto activo y, si se usa, el diluyente o portador.
- 20.

La expresión "medicamento en forma de unidad de dosis" según se utiliza en la presente especificación, significa un medicamento según se definió antes en la forma de porciones discretas, conteniendo cada una, una dosis unitaria, o un múltiplo o submúltiplo de una dosis unitaria del compuesto

25.



- 31 -

7 NOV. 1968

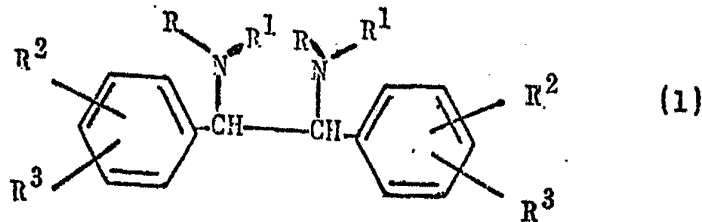
373301

- o compuestos activos. Dichas porciones pueden, por ejemplo, estar en forma coherente monolítica, tal como tabletas, supositorios, píldoras o grageas; en forma recubierta u oculta tal como polvos recubiertos, obleas, sachets, o cápsulas, en ampolletas, ya sea libres o como una solución estéril adecuada para inyección parenteral o en cualquier otra forma conocida en el arte.
- 5.

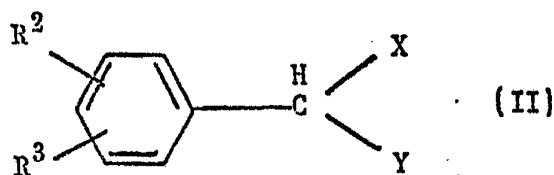
N O T A

- Describe suficientemente la naturaleza del
10. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de
15. Patente presentada en Alemania con el número y fecha siguiente: P 18 07 449. 2 de 7 de noviembre de 1.968, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicite una
20. Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIFENILETILENDIAMINAS; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la obtención de difeniletilendiaminas, de fórmula general:

373301



5. en la que R es hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene hasta 4 átomos de carbono, R¹ es un radical alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono, R² es fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo o alquilo, alcoxi o disulfuremino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo o alcoxi, y R³ es fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo o alquilo o alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



10. en la que X represente CN o un radical alcoxi inferior y Y represente el radical $\overset{R}{\underset{|}{N}} - R^1$, o X y Y juntas representen el radical = N - R¹, se reduce en una mezcla solvente o solvente que opcionalmente contenga protones.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,



caracterizado porque el solvente es un solvente orgánico donador de protones.

5. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la mezcla solvente comprende un solvente orgánico inerte, en mezcla con una cantidad menor de un solvente donador de protones, por lo menos equivalente a la cantidad del compuesto de la fórmula (II), pero no en exceso substancial.

10. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 100°C.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción se efectúa por medio de aluminio activado con H_2Cl_2 .

15. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción se efectúa por medio de magnesio activado por halógeno.

20. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción se efectúa por medio de un exceso del doble o el triple de agentes reductores, con relación al compuesto de la fórmula (II).

25. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa por medio de un compuesto de Grignard, de un hidrocarburo alifático activado mediante cloruro cromoico (III), cloruro titanoso o cloruro manganeso anhidro.

373301

7 NOV. 1969



- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la reducción se efectúa en un éter a temperatura ambiente, o hasta la temperatura de reflujo del éter.
5. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa electrolíticamente.
- 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la reducción se efectúa en un alcohol miscible con agua a una temperatura de 25-30°C.
10. 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa mediante reducción enérgica o por medio de cinc o sodio.
- 13.- Procedimiento para la obtención de difeniletildiaminas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

Este Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 NOV. 1969

FARBENFABRIKEN BAYER
AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEDO Y CIA S.A.
c/ B. Firmados F. Hernández 4010

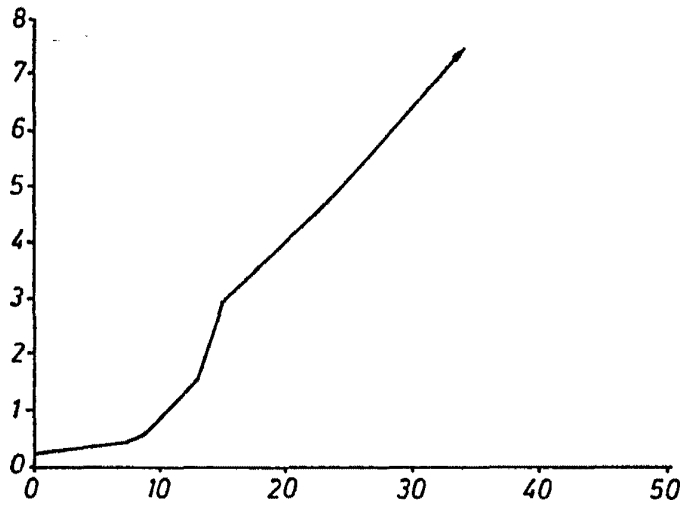


FIG.1

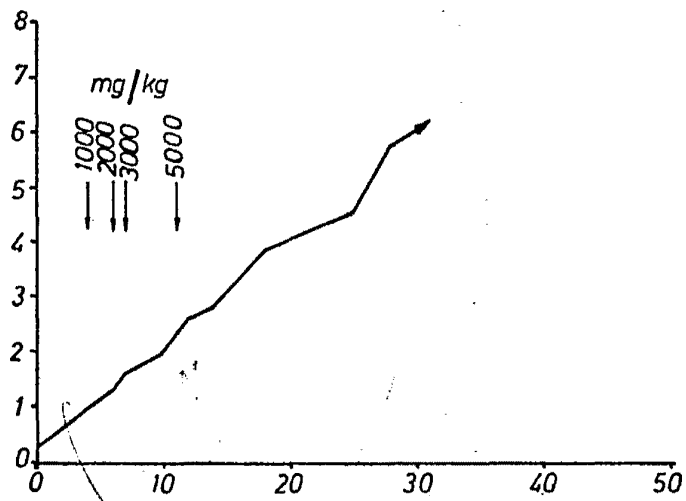


FIG.2

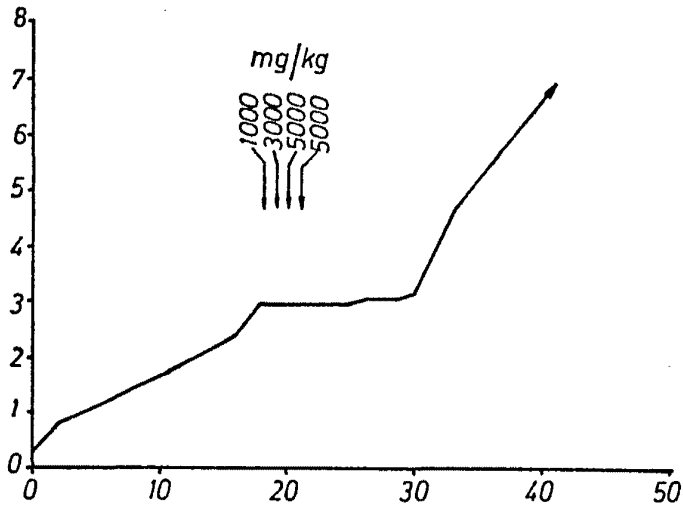


FIG.3

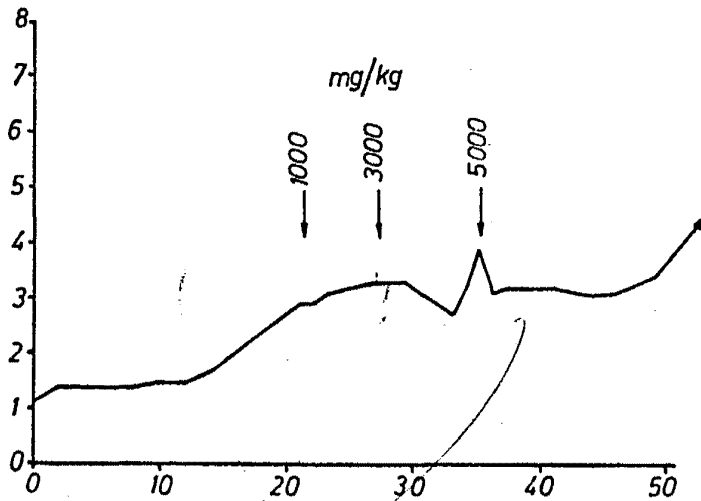


FIG.4