

402636

12 MAYO



P.- 50.305

Case 1/371

Verfah. b

Div. I

Memoria descriptiva

Int. Cl.²: C07c

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

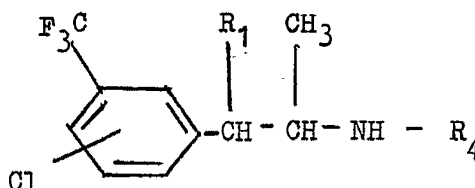
entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Ale-
mana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENILAMINOALCA
NOS" (Clase Internacional C07c)



Objeto del invento son nuevos compuestos
de la fórmula general I



I

10

en que Cl significa un átomo de cloro en posición 4 ó 6; R₁, significa hidrógeno o un grupo metilo; R₄ significa hidrógeno, un radical alcoholo inferior, un grupo bencilo o un grupo teofilín(7)-etilo, o uno de los radicales -C_nH_{2n}-R₅ (en que n = 1 ó 2, R₅ significa un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo aminocarbonilo o un grupo nitrilo), -C_mH_{2m}-R₆ o C_mH_{2m-1}(C₆H₅)-R₆ (en que m significa 2, 3 ó 4; R₆ significa halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo acilamino), C_nH_{2n}-CO-R (en que n significa 1 ó 2; R significa un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo), o -CO-R₇ (en que R₇ significa un grupo alcoxi inferior; alcoholitio inferior, o un grupo benciloxi, o un radical alcoholo que puede

15

20

25

402636

12



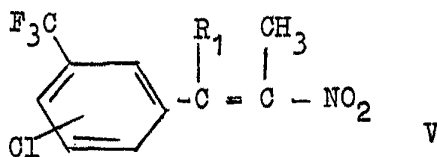
estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino), así como sus formas ópticamente activas y/o sales con anión ácido fisiológicamente compatible.

5

Para la preparación de los nuevos compuestos de acuerdo con el invento se ha acreditado especialmente el siguiente procedimiento:

Una nitroolefina de la fórmula general V

10



15

en que R_1 significa hidrógeno o un grupo metilo, es reducida con hidruros metálicos complejos, por ejemplo alanato de litio.

20

En las aminas primarias (fórmula I, $R_4 = H$) preparadas de auctero con el procedimiento anterior se pueden introducir en caso necesario los otros radicales indicados para R_4 , aparte de hidrógeno, por ejemplo por alcoholación o por acilación, de manera conocida. Además los radicales R_4 , si contienen grupos funcionales, pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos usuales.

25

26.4.72

402636



5 Los racematos eventualmente presentes pueden ser desdoblados de manera usual, en las formas ópticamente activas, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo. Las bases que se pueden preparar de acuerdo con el invento pueden ser transformadas en caso deseado en sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas. Acidos apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido ascórbico o también la 8-clorotecofilina.

10 Los compuestos de partida pueden ser preparados de acuerdo con los siguientes procedimientos de por sí conocidos, eventualmente de modo análogo.

15 Por condensación de un benzaldehído sustituido (X) o acetofenona con nitroetano se obtiene una nitroolefina de la fórmula V, a partir de la cual por reducción con hierro/ácido clorhídrico resulta una acetona de la fórmula II. Esta última puede ser transformada por reducción o por reacción de Grignard en un alcohol secundario o terciario (XI), y a partir del alcohol secundario se obtienen de manera conocida los compuestos de la fórmula VI.

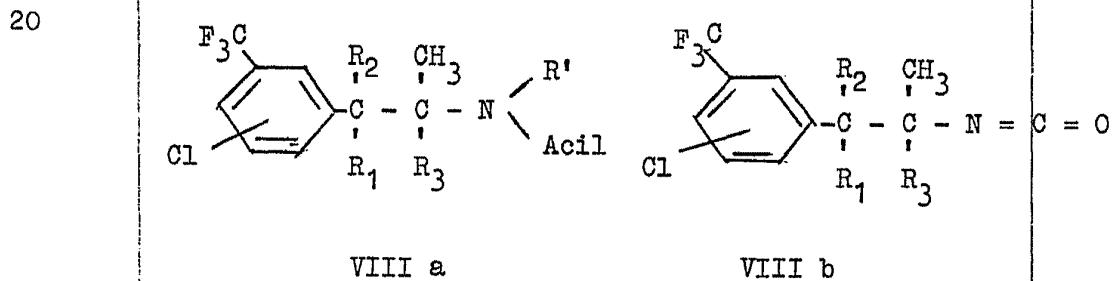
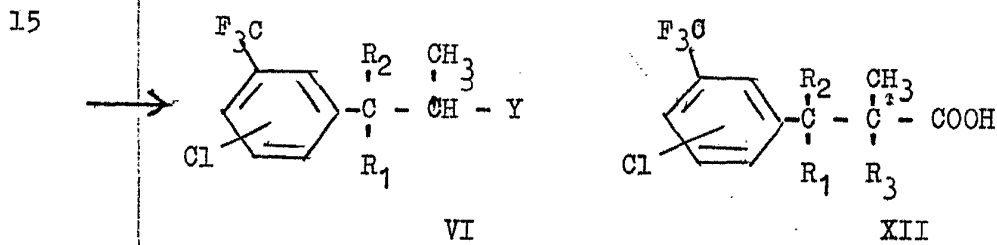
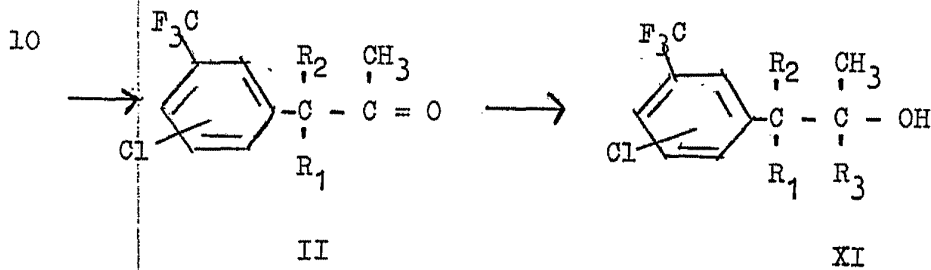
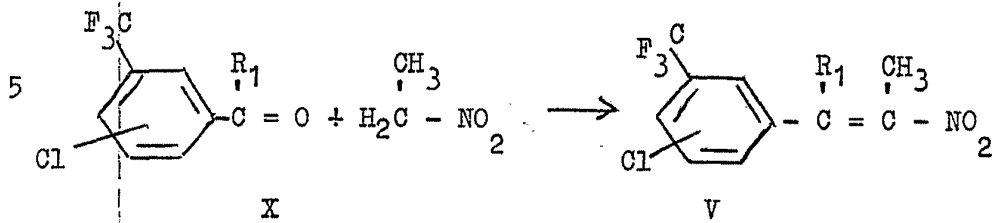
25 La sucesión de reacción aparece en el sí-

26.4.72

402630



guiente esquema de fórmulas



25

26.4.72

402636



5 A partir de las cetonas de la fórmula general II se obtienen, con aminas de la fórmula general VII, en presencia de ácido fórmico, formiatos o en caso deseado con las formamidas de las antedichas aminas en primer lugar los derivados formílicos (VIIIa, en que "acil" significa un grupo formilo y R₃ significa hidrógeno) de los compuestos de acuerdo con el invento, que pueden ser saponificados.

10 A partir de los alcoholes de la fórmula XI o de los correspondientes derivados alquénicos resultan, por reacción con nitrilos o cianuro de hidrógeno en ácido sulfúrico, derivados N-acílicos de la fórmula VIIIa, que también pueden ser transformados en las aminas de acuerdo con el invento.

15 Los ácidos carboxílicos (XII) se obtienen por ejemplo por reacción del cloruro de trifluorometil-cloro-bencilo con éster metilmalónico y subsiguiente descarboxilación parcial. Por reacciones de degradación de ácido carboxílico a partir de éstos, de manera conocida por ejemplo de acuerdo con Hoffmann
20 pasando por las amidas de ácido, de acuerdo con Curtius o Schmidt pasando por las azidas de ácido, o de acuerdo con Lossen pasando por los ácidos hidroxámicos, resultan ésteres de ácido isociánico de
25

26.4.72

402636



la fórmula VIII b, que la mayor parte de las veces son transformados a continuación bajo las condiciones de reacción, por hidrólisis, en las aminas primarias. Los ésteres de ácido isociánico (VIII b),
5 frecuentemente, no pueden ser aislados de ningún modo bajo las condiciones de reacción utilizadas.

Los compuestos de acuerdo con el invento son sustancias que actúan como agentes moderadores del apetito, que a diferencia de los agentes moderadores del apetito conocidos provocan sólo una excitación del sistema central extraordinariamente pequeña y tienen una toxicidad especialmente baja. Un efecto muy bueno lo muestran compuestos de la fórmula general I, en los cuales R_4 significa hidrógeno, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo alcoholo,
10 que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o un radical alcóxicarbonilo o aminocarbonilo - de acuerdo con la fórmula I. Tienen un efecto muy especialmente bueno los compuestos de acuerdo con el invento en los cuales R_4 significa hidrógeno, un grupo alcoholo con 1-2 átomos de carbono o un grupo beta-hidroxietilo y los radicales R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno. Estos últimos compuestos muestran la mejor actividad junto con excitación mínima del sistema central y con mínima toxicidad, cuando el átomo
15
20
25

402636

12



de cloro se encuentra en posición 4. Para la administración de los compuestos de acuerdo con el invento al hombre, la dosis individual asciende a 1 hasta 50 mg, preferiblemente a 2,5 hasta 10 mg.

5

Los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con el invento pueden entrar en utilización solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con el invento, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como laxantes. Formas de administración apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maiz o ácido alginico, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo).

10

15

20

25

Las tabletas pueden constar también de va-

402636

12 MAR 1972



rias capas.

Correspondientemente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados análogamente a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo, también el revestimiento de grageas puede constar de varias capas para lograr un efecto de liberación retardada, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares citadas arriba en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como para-

402636



hidroxibenzoatos.

5

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

10

Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilén glicol o derivados de éste.

Dichas formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas por ejemplo de la siguiente manera:

Tabletas:

15

Composición de una tableta:

20

Clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano	5,0 mg
Lactosa	262,0 mg
Polivinilpirrolidona	3,0 mg
Fécula de maiz	27,0 mg
Acido silícico coloidal	2,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Composición de una gragea:

25

Núcleo:

26.4.72

402636

12



	Sustancia activa de acuerdo con el	
	invento	10,0 mg
	Lactosa	257,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
5	Fécula de maiz	27,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg
	<u>Envolvente</u>	
10	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Goma arábica	4,0 mg
	Azúcar	<u>71,0 mg</u>
15		430,0 mg
	<u>Obleas o sellos</u>	
	Composición de una oblea:	
	Sustancia activa de acuerdo con la	
	fórmula I	2,5 mg
20	Lactosa (cristalina)	77,5 mg
	Talco	<u>20,0 mg</u>
		100,0 mg

25 Preparación: Las sustancias activas tamizadas a través de un tamíz con 0,75 mm de anchura de mallas son mezcladas intensamente con las sustan-

26.4.72

402636

12



cias auxiliares y son cargadas en obleas de tamaño apropiado. Carga de la cápsula: 100 mg.

5 Los siguientes ejemplos de procedimiento sirven para explicar el invento, pero sin limitar su extensión:

Ejemplo 1

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano.

10 A 16 g de alanato de litio en 400 ml de éter se añade gota a gota en 100 ml de éter, a 25°C, una solución de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-nitropropano, cuya preparación está descrita en el Ejemplo 1, y a continuación la mezcla es puesta en ebullición a reflujo durante 2 horas. Después de esto se vierte sobre agua helada, se seca la fase etérea, se concentra por evaporación y se destila fraccionadamente. A partir del 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano (p. de eb. 15:124°C) se prepara, en acetonitrilo con ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato, el cual, recristalizado en un poco de acetonitrilo, funde a 196-198°C.

15

20

1a: clorhidrato de 1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano; p. de f: 226-230°C.

Ejemplo 2

Ester etílico de ácido 4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metil-fenetil-carbámico.

25

402636

12



5 A una mezcla de 7 g del 1-(4-cloro-3-tri-
fluorometil-fenil)-2-aminopropano descrito en el
Ejemplo 4, 4 g de carbonato de sodio y 50 ml de
acetonitrilo se añaden gota a gota 3,3 g de éster
10 etílico de ácido clorofórmico y se calienta durante
15 minutos a 40°C. Luego se agita durante 12 horas,
se filtra con succión y se concentra por evapora-
ción. El aceite remanente es disuelto en éter, es
agitado a fondo con ácido clorhídrico diluido y la
15 fase etérea es concentrada por evaporación. Después
de destilación fraccionada se obtiene el éster etí-
lico de ácido 4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metil-
fenetilcarbámico (p. de f._{0,35}: 135-140°C), que
cristaliza en éter de petróleo (p. de f.: 56-58°C).

15 Análogamente al ejemplo 2 se prepara:

2a: Ester etílico de ácido N-(4-cloro-3-
trifluorometilfenil)-2-propil-7-tiolcarbámico; p.
de f. 67°C (base).

Ejemplo 3

20 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-7-(7-teofilinil)
-etilamido-7-propano.

25 Una mezcla de 15 g de 1-(4-cloro-3-trifluoro
metilfenil)-2-aminopropano y 7,6 g de 6-(2-cloroetil)
teofilina es calentada a 190°C. De este modo se esta-
blece una reacción exotérmica. Después, se agita a

402636

12



170°C durante 1 hora, se enfría, se agrega a esto acetato de etilo, se filtra con succión, y el filtrado es acidificado con ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-2-(7-teofilinil)-etilamino7-propano, que se separa por cristalización, tiene después de recristalización en metanol un punto de fusión de 244-248°C.

Ejemplo 4

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(acetoni-
lamino)-propano.

En la mezcla en ebullición de 6,45 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 50 ml de acetonitrilo y 2,93 g de carbonato de sodio se añaden gota a gota 2,53 ml de cloroacetona y se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora. Después de filtrar con succión y de concentrar por evaporación, el residuo es disuelto en acetato de etilo y, con ácido clorhídrico etéreo y éter, se precipita el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(acetoni-
lamino)-propano, el cual, recristalizado en isopropanol, funde a 191 - 194°C.

Ejemplo 5

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cianoetilami-
no)-propano).

402636

12



5 Una mezcla de 5 g de 1-(4-cloro-3-trifluoro
metilfenil)-2-aminopropano y 1,2 g de acrilonitrilo
es agitada durante 5 horas a 90°C, luego se separa
por destilación la amina que no ha reaccionado (p.
de eb.₁₅ = 124°C) y a partir del residuo disuelto en
acetato de etilo se precipita, con ácido clorhídrico
etéreo y éter, el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-tri-
fluorometilfenil)-2-(2-cianoetilamino)-propano, el
cual, recristalizado en un poco de agua, funde a 170-
10 173°C.

Ejemplo 6.

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-etilami-
no)-propano.

15 Una mezcla de 23,7 g de 1-(4-cloro-3-tri-
fluorometilfenil)-2-aminopropano, 3,6 g de óxido de
etileno, 120 ml de metanol en un recipiente a pre-
sión, Después de separar el disolvente por destila-
ción, el residuo es destilado fraccionadamente. El
1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-etilami-
20 no)-propano obtenido (p. de eb._{0,2} = 140-145°C) es
transformado, en acetato de etilo con ácido clorhí-
drico etéreo y éter, en el clorhidrato (p. de f.:
127-128°C).

Ejemplo 7

25 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(fenacilamino)-

12 MAY 1972

402636

propano.

Una mezcla de 23,8 g de 1-(4-cloro-3-tri-
 fluorometilfenil)-2-aminopropano, 9,3 g de alfa-bro-
 moacetofenona y 100 ml de acetonitrilo es agitada y
 5 concentrada por evaporación durante 30 minutos. Des-
 pués de añadir éter se filtra con succión y se con-
 centra el filtrado por evaporación. A partir del re-
 siduo disuelto en acetonitrilo se precipita con áci-
 do clorhídrico etéreo el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-
 10 trifluorometilfenil)-2-(fenacilamino)-propano, que
 después de recristalización en metanol/agua funde a
 210-213°C.

Los compuestos 7a - h pueden ser prepara-
 dos análogamente a los ejemplos 3 a 7.

15 Ejemplo 7a

Por agitación durante 5 horas de una mez-
 cla de orto-clorobenzotrifluoruro, ácido sulfúrico
 concentrado y diclorodimetiléter, simétrico a 55°C,
 se obtiene el cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-
 20 bencilo (p. de eb. ₁₅: 100-103°C), a partir del cual
 con urotropina en cloroformo y subsiguiente trata-
 miento con ácido clorhídrico resulta el 4-cloro-3-
 trifluorometilbenzaldehido (p. de eb. ₁₅: 100°C). Por
 condensación con nitroestano en presencia de benzoato
 de piperidina en tolueno se obtiene el 1-(4-cloro-3-

25
26.4.72

402636

12



trifluorometilfenil)-2-nitropropano (p. de eb._{0,15}: 120-130°C), que es transformado con hierro y ácido clorhídrico en la 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona (p. de eb.₁₅: 135-138°C).

5 10 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona y 2,6 g de etanolamina son hidrogenados en 100 ml de metanol en presencia de 1 g de PtO₂ a 60°C y 5 atmósferas. Después de esto, la mezcla de reacción es liberada del catalizador y del disolvente, se agrega amoníaco diluido, se extrae con éter, se concentra por evaporación y se destila fraccionalmente. El 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propano (p. de eb._{0,2}: 140-145°C) es transformado, en acetato de etilo con ácido clorhídrico etéreo y éter, en el clorhidrato (p. de f.: 118-120°C).

Ejemplo 7b

Ester etílico de N-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metil-fenetil)-glicina.

20 Una mezcla de 10 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona, 6,35 g de clorhidrato de éster etílico de glicina, 2,45 g de metilato de sodio y 100 ml de metanol es hidrogenada en presencia de 1 g de PtO₂ a 60°C y 5 atmósferas. Después de filtrar con succión el catalizador y de separar por destilación el metanol se añade solución de car-

26.4.72

402636

12 MAY



bonato de potasio, se extrae con éter, se concentra por evaporación y se destila fraccionadamente. El éster etílico de N-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metilfenil)-glicina, que hierve a 0,25 torr a 130°C, es transformado con ácido clorhídrico etéreo en el clorhidrato (p. de f.: 165-167°C)

7c: clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxiopropilamino)-propano (Sm 421), p. de f.: 141-143°C.

Ejemplo 7d:

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-bencilaminopropano.

La 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona descrita en el Ejemplo 1 es reducida con boranato de sodio para formar el correspondiente 2-propanol (p. de eb.₁₂: 134°C), y se transforma con cloruro de ácido metansulfónico en el metánsulfonato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanol (p. de f.: 70°C). 15 g de este compuesto, 5,5 g de bencilamina y 7 g de K₂CO₃ son puestos en ebullición a reflujo durante 8 horas en 50 ml de xileno, a continuación el precipitado es filtrado con succión y el xileno es separado por destilación. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se deja separar por cristalización el metánsulfonato de 1-(4-cloro-3-trifluoro

402636

12 M



metilfenil)-bencilaminopropano (p. de f.: 158-162°C).

Análogamente, se preparan:

Compuesto	Sal con	Punto de fusión:
5 7e: 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-etilaminopropano	HCl	199-200°C
7f: N-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metilfenetil)-glicina	HCl	208-210°C (con descomposición)

Ejemplo 7g:

1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metilaminopropano.

10 g de 1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona, que es preparada de manera correspondiente a como la 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona indicada en el Ejemplo 1, 8,5 g de metilformamida y 2 ml de ácido fórmico son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas, luego se añaden de nuevo 2 ml de ácido fórmico y se calienta durante 3 horas más. Entonces se vierte sobre hielo, se extrae con éter y se concentra por evaporación. El residuo consiste en el N-formil-1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metilaminopropano bruto. Para la hidrólisis se pone en ebullición a reflujo durante 7 horas en 100 ml de ácido clorhídrico al 20%, luego



se concentra por evaporación, se disuelve en agua, se extrae con éter, se alcaliniza la fase acuosa con lejía de sosa, y se extrae con éter. Después de concentrar por evaporación el éter, se disuelve en acetonitrilo y se precipita con ácido clorhídrico etéreo y con éter el clorhidrato de 1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metilaminopropano, que después de recristalización en acetonitrilo funde a 146-148°C.

De manera análoga, se preparan:

Compuesto	Sal con	Punto de fusión en °C.
7h: 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metilaminopropano	HCl	195-198

Ejemplo 8

2-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metilefenetilamino) acetonitrilo.

A 13,7 g de una solución acuosa al 38% de hidrógenosulfito de sodio se añaden 5 g de solución al 30% de formalina y se agita posteriormente durante 10 minutos. Después de esto se añaden gota a gota 12 g del 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-aminopropano descrito en el Ejemplo 4, subiendo la temperatura a 60°C. Después de añadir gota a gota una solución de 3,75 g de cianuro de potasio en 7,5 ml de agua se agita posteriormente durante 1 hora, luego se añade agua y se extrae con éter. La fa-

26.4.72

402636

12 MAY 1972



se etérea es secada y concentrada por evaporación, y el aceite remanente es destilado fraccionadamente. El 2-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metil-fenetilamino)-acetonitrilo que pasa por destilación a 0,02 Torr a 130-150°C es disuelto en un poco de acetato de etilo, es acidificado con ácido metansulfónico, y el metánsulfonato, que se separa por cristalización después de añadir éter, es recrystalizado en alcohol (p. de f.: 181°C, con descomposición).

Ejemplo 9

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-cloropropilamino)-propano.

3 g del clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxipropilamino)-propano, preparado análogamente al ejemplo 3, se ponen en ebullición a reflujo durante 30 minutos en 50 ml de acetonitrilo con 1 ml de cloruro de etionilo, la mezcla de reacción es concentrada por evaporación y el residuo es suspendido en éter. El clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-cloropropilamino)-propano cristalino es filtrado con succión y después de recrystalización en agua funde a 150-152°C.

9a: De manera correspondiente, a partir de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxietilamino)-propano se obtiene con cloruro de tionilo el

402636

12 MAY 1972



clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroetilamino)-propano, que funde a 154-156°C.

Ejemplo 10

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroacetilaminopropano).

5

Se hace reaccionar una mezcla de 62,8 g (0,2 moles) de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano y 10,2 ml de cloruro de 2-cloroacetilo en 250 ml de acetonitrilo durante una hora a la temperatura ambiente. A continuación se separa por filtración la sal precipitada, se concentra el filtrado y se precipita el compuesto del título con éter de petróleo. P. de f. 59-63°C (base)

10

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-bencil-aminoacetilamino)-propano.

15

12,6 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroacetilamino)-propano, que había sido preparado por reacción de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano con cloruro de cloroacetilo en acetonitrilo a la temperatura ambiente, son puestos en ebullición a reflujo en 100 ml de acetonitrilo con 9,4 g de bencilamina durante 2 horas y, después de eliminar el clorhidrato de bencilamina y el disolvente en acetato de etilo es lavado con agua y se precipita con ácido clorhídrico etéreo. el clorhidrato de

20

25

26.4.72

402636

12



1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-bencilamino-acetilamino)-propano, que después de recristalización en agua funde a 161-164°C.

Ejemplo 11

5 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-amino-acetilamino)-propano.

Por reacción de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroacetilamino)-propano en dimetilformamida con ftalimida potásica a 100°C, se obtiene

10 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-ftalimido-acetilamino)-propano. 16 g de este compuesto son calentados a reflujo durante 1 hora en 250 ml de etanol con 3,8 g de hidrato de hidrazina, luego se acidifica con ácido acético glacial, se enfría, se filtra con succión y se concentra por evaporación. El

15 residuo es disuelto en agua, es filtrado con succión sobre carbón activo, es alcalinizado con amoníaco, es extraído con acetato de etilo, es lavado con agua, es secado y es concentrado por evaporación.

20 El residuo es disuelto en acetonitrilo y es acidificado con ácido metansulfónico. Se separa por cristalización el metánsulfonato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-amino-acetilamino)-propano. Este, después de recristalización en alcohol, funde a 193-

25 196°C.

26.4.72

402636

12



Ejemplo 12

5 La base preparada a partir de 7 g de clor-
hidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(fe-
nacilamino)-propano es reducida en 50 ml de etanol
con 0,7 g de borohidruro de sodio a la temperatura
ambiente, y después de eliminar el disolvente y de
descomponer el borohidruro de sodio en exceso en
éter, se mezcla con la cantidad calculada de ácido
clorhídrico etéreo. Se separa por cristalización el
10 clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-
(2-hidroxi-2-feniletilamino)-propano. Este, después
de recristalización en un poco de acetonitrilo, fun-
de a 165-167°C.

15 La presente solicitud que corresponde a
la presentada en República Federal Alemana, con fe-
cha 2 de Mayo de 1.970, bajo el Número P 20 21 620.0,
se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigen-
te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

26.4.72

402636

13 S



5

- REIVINDICACIONES -

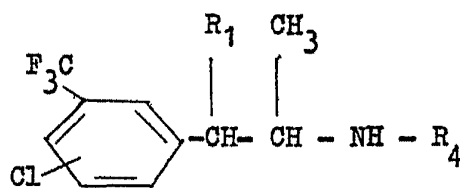
10

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de fenilaminoalcanos de la fórmula general I

20



mfe

25

en la que Cl significa un átomo de cloro en posición

10.9.74

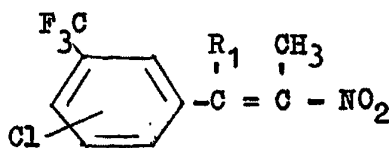
402636

13 SET.



4 o 6, R₁, significa hidrógeno o un grupo metilo,
 R₄ significa hidrógeno, un radical alcoholo infe-
 rior, un grupo bencilo o teofilín(7)-etilo, o uno
 de los radicales -C_nH_{2n}-R₅ (en que n significa 1 o
 5 2 y R₅ significa un grupo carboxilo, un grupo alco-
 xicarbonilo, un grupo aminocarbonilo o un grupo ni-
 trilo), C_mH_{2m}-R₆ o C_mH_{2m-1}(C₆H₅)-R₆ (en que m sig-
 nifica 2, 3 ó 4, y R₆ significa halógeno, un grupo
 hidroxilo, un grupo amino o un grupo acilamino),
 10 -C_nH_{2n}-CO-R (en que n significa 1 ó 2; R significa
 un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo) o
 -CO-R₇ (en que R₇ significa un grupo alcoxi inferior,
 alcoholito inferior o un grupo benciloxi o un radi-
 cal alcoholo, que puede estar sustituido por un áto-
 15 mo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino),
 así como sus formas ópticamente activas y/o sales con
 anión ácido fisiológicamente compatible, caracterizado
 porque se reduce una nitroolefina de la fórmula general
 V

20



V

402636



1974

5 en que R_1 significa hidrógeno o un grupo metilo,
con hidruros metálicos complejos, por ejemplo ala
nato de litio, y porque, en caso necesario, en las
aminas primarias obtenidas (fórmula I, $R_4 = H$) se
10 introducen, por alcoholación o por acilación, los
otros radicales arriba indicados para R_4 aparte de hi
drógeno, y/o se transforman uno en otro estos radi
cales R_4 , si contienen grupos funcionales; se desdo
blan los racematos eventualmente presentes en las
10 formas ópticamente activas, y/o se transforman las
bases preparadas de acuerdo con el invento en sales
por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

2º.- Procedimiento para la preparación de
fenilaminoalcanos.

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

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

Madrid,

P.A. 13 SET. 1974

Alberto de Elzaburu
For Bover

10.9.74
IAG