

402637

12



402637

P.- 50.306
Case 1/371
Verfah. c
Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:

C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

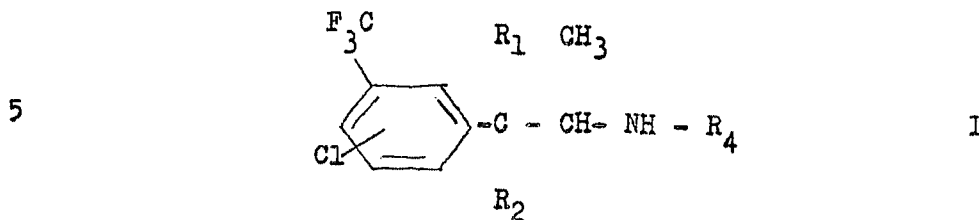
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENILAMINO-ALCANOS"

(Clase Internacional C07c)

402637



Objeto del invento son nuevos compuestos de la fórmula general I



en que Cl significa un átomo de cloro en posición 4 ó 6;
 R₁ y R₂ significan hidrógeno o un grupo metilo; R₄ signifi
 10 ca hidrógeno, un radical alcoholo inferior, un grupo benci
 lo 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 carboxi
 lo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo aminocarbonilo o un
 grupo nitrilo), -C_mH_{2m}-R₆ o C_mH_{2m-1}(C₆H₅)-R₆ (en que m
 15 significa 2, 3 ó 4; R₆ significa halógeno, un grupo hidro
 xilo, un grupo amino o un grupo acilamino), C_nH_{2n}-CO-R (en
 que n significa 1 ó 2; R significa un grupo alcoholo infe
 rior o un grupo fenilo), o -CO-R₇ (en que R₇ significa un
 grupo alcoxi inferior, alcoholtio inferior, o un grupo ben
 20 ciloxi, o un radical alcoholo que puede 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.

25 Para la preparación de los nuevos compuestos de
 acuerdo con el invento se ha acreditado especialmente el

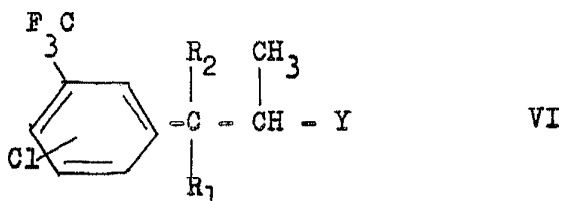
402637



siguiente procedimiento:

Un compuesto de la fórmula general VI

5



en que a R_1 y R_2 corresponden los significados arriba indi-
 cados, e Y significa el radical de un éster capaz de reac-
 cionar, por ejemplo un átomo de halógeno, un radical de
 10 ácido alcohilsulfónico o arilsulfónico, es hecho reaccio-
 nar de manera conocida con una amina de la fórmula general
 VII



en que R' significa hidrógeno, un grupo hidroxilo, un gru-
 15 po amino, un grupo alcoholo inferior, un grupo bencilo, un
 grupo teofilín (7)-etilo o uno de los radicales $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}_9$
 (en que n significa 1 ó 2 y R_9 significa un grupo carboxi-
 lo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo aminocarbonilo) y
 $\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{R}_{10}$ o $\text{C}_m\text{H}_{2m-1}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{R}_{10}$ (en que m significa 2, 3 ó
 20 4, y R_{10} significa un grupo hidroxilo, un grupo amino o un
 grupo acilamino) con excepción del de un grupo hidroxilo y
 del grupo amino.

En las aminas primarias (fórmula I, $\text{R}_4 = \text{H}$) pre-
 paradas de acuerdo con el procedimiento anterior se pueden
 25 introducir en caso necesario los otros radicales indicados



para R_4 aparte de hidrógeno, por ejemplo por alcoholilación 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.

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
10 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-cloroteofilina.

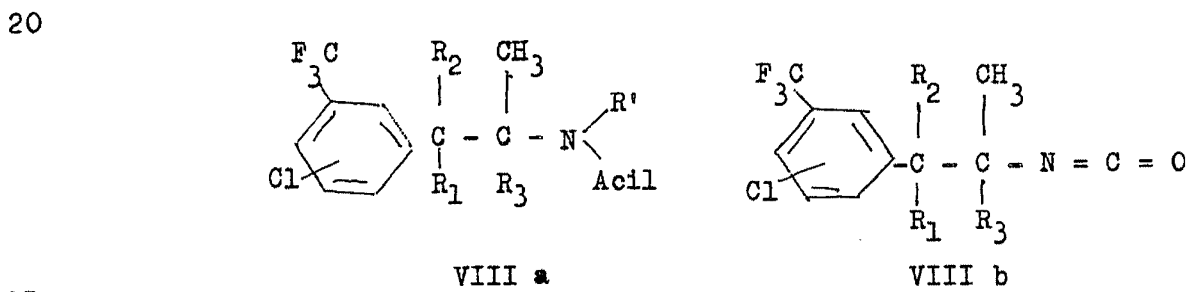
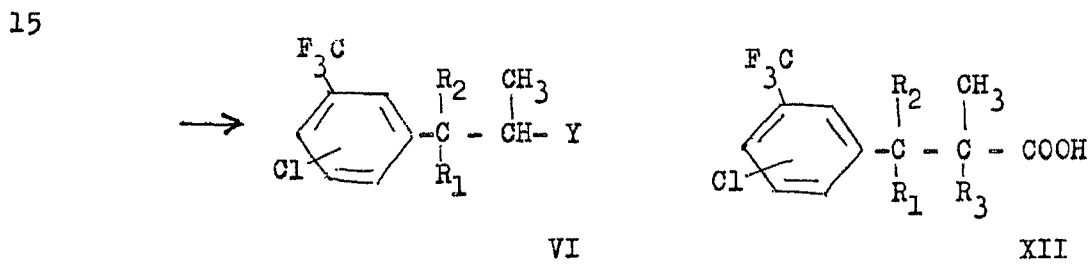
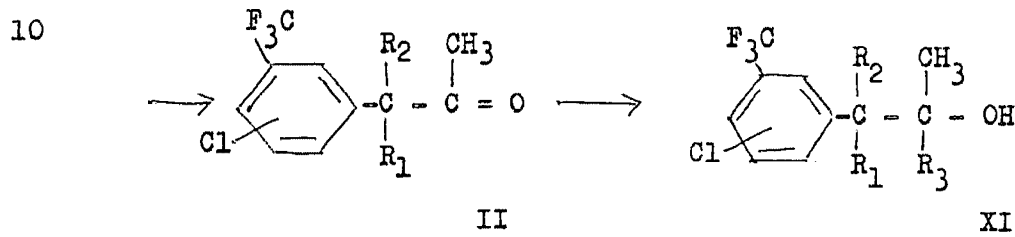
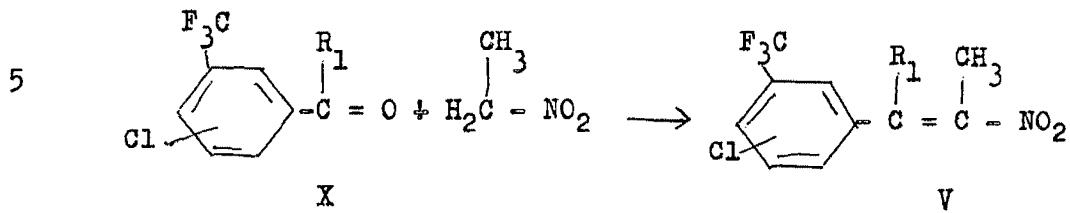
15 Los compuestos de partida pueden ser preparados de acuerdo con los siguientes procedimientos de por sí conocidos, eventualmente de modo análogo.

20 Por condensación de un benzaldehido 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 cetona 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 siguiente



esquema de fórmulas



25

402637



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
5 los derivados formílicos (VIIIa, en que "acil" significa un grupo formilo y R_3 significa hidrógeno) de los compuestos de acuerdo con el invento, que pueden ser saponificados.

A partir de los alcoholes de la fórmula XI o de
10 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-clorobencilo 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 pasando por las amidas de ácido,
20 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 la fórmula VIII b, que la mayor parte de las veces son
25 transformados a continuación bajo las condiciones de reac-

402637

12 MAYO



ción, por hidrólisis, en las aminas primarias. Los ésteres de ácido isociánico (VIII b), frecuentemente, no pueden ser aislados de ningún modo bajo las condiciones de reacción utilizadas.

5 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 especial

10 mente 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, que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o un radical alcóxicarbonilo o aminocarbonilo - de acuerdo con la fórmula I.

15 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

20 junto con excitación mínima del sistema central y con mínima toxicidad, cuando el átomo 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

25 10 mg.

402637

12



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.

5 Formas de administración apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletas 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 algínico, 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

Las tabletas pueden constar también de varias capas.

20

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

25

402637 12



de liberación retardada o para evitar incompatibilidades,
el nucleo puede consistir también en varias capas. De
igual modo, también el revestimiento de grageas puede cons-
tar de varias capas para lograr un efecto de liberación re-
5 tardada, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares ci-
tadas arriba en el caso de las tabletas.

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

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

Supositorios apropiados pueden ser preparados
por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello,
25 tales como grasas neutras o polietilénglicol o derivados

402637₁₂



de éste.

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

Tabletas:

5	Composición de una tableta:	
	Clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-amino-	
	propano	5,0 mg
	Lactosa	262,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
10	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:

Núcleo

15	Sustancia activa de acuerdo con el invento	10,0 mg
	Lactosa	257,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
	Fécula de maiz	27,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
20	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Envolvente

	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Goma arábica	4,0 mg
25	Azúcar	<u>71,0 mg</u>
		430,0 mg

402637



Obleas o sellos

Composición de una oblea:

Sustancia activa de acuerdo con la fórmula I	2,5 mg
Lactosa (cristalina)	77,5 mg
Talco	20,0 mg
	<u>100,0 mg</u>

5 Preparación: Las sustancias activas tamizadas a través de un tamíz con 0,75 mm de anchura de mallas son mezcladas intensamente con las sustancias auxiliares y son cargadas en obleas de tamaño apropiado. Carga de la cápsula: 100 mg.

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

Ejemplo 1:

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

15 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 metánsulfónico en el metánsulfonato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanol (p. de f.: 70°C). 15 g de este compuesto,

20 5,5 g de bencilamina y 7 g de K_2CO_3 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 acet

25 fonitrilo y se deja separar por cristalización el metánsulfonato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-bencilaminopro



pano (p. de f.: 158-162°C).

Análogamente, se preparan:

Compuesto:	Sal con P. de fusión	
5 1a) 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propano	HCl	118-120°C
1b) 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-etilaminopropano	HCl	199-200°C
1c) Ester etílico de N-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metilfenetil)-glicina	HCl	165-167°C
10 1d) N-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metil-fenetil)-glicina	HCl	208-210°C (con descompos.)

Ejemplo 1e:

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

A partir de la 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona descrita en el Ejemplo 1 se prepara, en piridina con hidroxilamina, la 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanon-oxima (p. de f.: 94-96°C). 7,5 g de este compuesto son hidrogenados bajo condiciones normales en 50 ml de metanol con níquel Raney en calidad de catalizador, son liberados del catalizador y del disolvente, y son destilados fraccionadamente. El 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-amino-propano (p. de eb.₁₅: 120-124°C) proporciona, en acetonitrilo con ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato (p. de f.: 196-198°C).

1f: Clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxi-propilamino)-propano (Sm 421), p. de f.:

402637



141-143°C.

Ejemplo 1g

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.

Compuesto	Sal con	P. de fusión
1h) 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metil-aminopropano	HCl	195-198°C

402637



11) 1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-amino-propano

HCl 226-230°C

Ejemplo 2:

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

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

Análogamente al ejemplo 2 se prepara:

20 2a) Ester etílico de ácido N-[(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propil]-tiolcarbamínico; p. de f.: 67°C (base)

Ejemplo 3:

2-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metil-fenetilamino)-acetonitrilo.

25 A 13,7 g de una solución acuosa al 38% de hidrógenosulfito de sodio se añaden 5 g de solución al 30% de

402637

12



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
5 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 fase etérea es secada y concentrada por evaporación, y el aceite remanente es destilado fraccionadamente. El 2-(4-cloro-3-tri-
10 fluorometil-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 metan-sulfónico, y el metánsulfonato, que se separa por cristali-
zación después de añadir éter, es recristalizado en alco-
15 hol (p. de f.: 181°C, con descomposición).

Ejemplo 4:

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

3 g del clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxi-
20 propilamino)-propano, preparado análogamente al ejemplo 3, se ponen en ebullición a reflujo durante 30 minutos en 50 ml de acetonitrilo con 1 ml de cloro de tionilo, la mezcla de reacción es concentrada por evaporación y el residuo es suspendido en éter. El clorhi-
25 drato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-cloropropil

402637



amino)-propano cristalino es filtrado con succión y después de recristalización en agua funde a 150-152°C.

5 4a: De manera correspondiente, a partir de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxietilamino)-propano se obtiene con cloruro de tionilo el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroetil-amino)-propano, que funde a 154-156°C.

Ejemplo 5:

10 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroacetil-amino)-propano).

15 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)

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-bencil-aminoacetil-amino)-propano

20 12,6 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroacetil-amino)-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
25 2 horas y, después de eliminar el clorhidrato de bencilami

402637



na y el disolvente en acetato de etilo es lavado con agua y se precipita con ácido clorhídrico etéreo el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-bencil-amino acetilamino)-propano, que después de recristalización en agua funde a 161-164°C.

Ejemplo 6:

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

Por reacción de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloro-acetilamino)-propano en dimetilformamida con ftalimida potásica a 100°C, se obtiene 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-ftalimidocetilamino)-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 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. El residuo es disuelto en acetonitrilo y es acidificado con ácido metan-sulfónico. 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 193-196°C.

402637



Ejemplo 7:

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-2-feniletil-amino)-propano.

5 La base preparada a partir de 7 g de clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(fenacilamino)-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 clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-2-feniletilamino)-propano. Este, después de recristalización en un poco de acetonitrilo, funde a 165-167°C.

10

Ejemplo 8:

15 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2- $\sqrt{2}$ -(7-teofilinil)-etilamino/-propano

Una mezcla de 15 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-amino-propano y 7,6 g de 6-(2-cloroetil)-teofilina es calentada a 190°C. De este modo se establece una reacción exotérmica. Después, se agita a 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- $\sqrt{2}$ -(7-teofilinil)-etilamino/-propano, que se separa por cristalización, tiene después de recristalización en metanol un punto de fusión de 244-248°C.

20

25

402637



Ejemplo 9:

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

5 En la mezcla en ebullición de 6,45 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 50 ml de acetoni-
trilo 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 concen-
trar por evaporación, el residuo es disuelto en acetato de
10 etilo y, con ácido clorhídrico etéreo y éter, se precipita
el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(ace-
tonilamino)-propano, el cual, recristalizado en isopropa-
nol, funde a 191-194°C.

Ejemplo 10:

15 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cianoetilamino)-propano.

Una mezcla de 5 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometil-
fenil)-2-amino-propano 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 par-
20 tir del residuo disuelto en acetato de etilo se precipita,
con ácido clorhídrico etéreo y éter, el clorhidrato de 1-
(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cianoetilamino)-propa-
no, el cual, recristalizado en un poco de agua, funde a
170-173°C.

25 Ejemplo 11:

402637



1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propano.

Una mezcla de 23,7 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 3,6 g de óxido de etileno, 120 ml de metanol y 1,25 ml de agua es agitada a la temperatura ambiente durante 48 horas en un recipiente a presión. Después de separar el disolvente por destilación, el residuo es destilado fraccionadamente. El 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-propano obtenido (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.: 127-128°C).

Ejemplo 12:

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

Una mezcla de 23,8 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 9,3 g de alfa-bromoacetofenona y 100 ml de acetonitrilo es agitada y concentrada por evaporación durante 30 minutos. Después de añadir éter se filtra con succión y se concentra el filtrado por evaporación. A partir del residuo disuelto en acetonitrilo se precipita con ácido clorhídrico etéreo el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(fenacilamino)-propano, que después de recristalización en metanol/agua funde a 210-213°C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 2 de Mayo de

402637

13



1970, bajo el Nº P 20 21 620.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

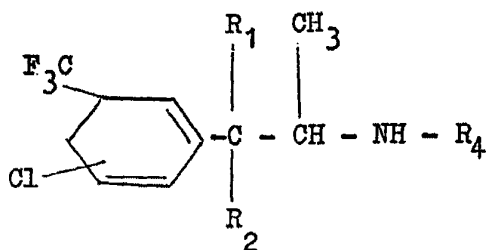
10

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



25

en la que Cl significa un átomo de cloro en posición 4 o 6, R₁ y R₂ significan hidrógeno o un grupo metilo, R₄ significa hidrógeno, un radical alcohilo inferior, un grupo bencilo o teofilín(7)-etilo, o uno de los radicales -C_nH_{2n}-R₅

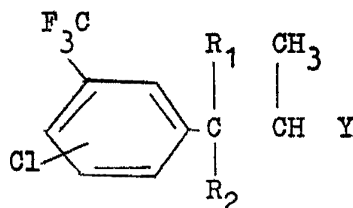
10.9.74

m/c



(en que n significa 1 o 2 y R_5 significa un grupo carboxi-
 lo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo aminocarbonilo o un
 grupo nitrilo), $C_mH_{2m}-R_6$ o $C_mH_{2m-1}(C_6H_5)-R_6$ (en que m sig-
 nifica 2, 3 ó 4, y R_6 significa halógeno, un grupo hidróxi-
 5 lo, un grupo amino o un grupo acilamino), $-C_nH_{2n}-CO-R$ (en
 que n significa 1 ó 2; R significa un grupo alcoholo infe-
 rior o un grupo fenilo) o $-CO-R_7$ (en que R_7 significa un
 grupo alcoxi inferior, alcoholito inferior o un grupo ben-
 ciloxi o un radical alcoholo, que puede estar sustituido
 10 por un átomo de halógeno, un grupo hidróxilo o un grupo
 amino), así como sus formas ópticamente activas y/o sales
 con anión ácido fisiológicamente compatible, caracterizado
 porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula gene-
 ral VI

15

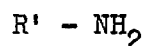


VI

20

en que a los radicales Cl, R_1 , R_2 corresponden los signifi-
 cados arriba indicados, e Y significa el radical de un és-
 ter capaz de reaccionar, por ejemplo un átomo de halógeno
 o un radical de ácido alcoholisulfónico o arilsulfónico,
 con una amina de la fórmula general VII

25



VII

10.9.74

402637

13 SET 1974



en que a R' corresponden los significados hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcohol inferior, un grupo bencilo, un grupo teofilín(7)-etilo o uno de los radicales $C_nH_{2n}-R_9$ (en que n significa 1 ó 2, R_9 significa un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo aminocarbonilo), y $-C_mH_{2m}-R_{10}$ o $C_mH_{2m-1}(C_6H_5)-R_{10}$ (en que m significa 2, 3 ó 4 y R_{10} significa un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo acilamino), con excepción del grupo hidroxilo y del grupo amino; y porque, en caso necesario, en las aminas primarias obtenidas (fórmula I, $R_4 = H$) se introducen, por alcoholación o por acilación, los otros radicales arriba indicados para R_4 aparte de hidrógeno, y/o se transforman uno en otro estos radicales R_4 , si contienen grupos funcionales, se desdoblan los racematos eventualmente presentes en las formas ópticamente activas, y/o se transforman las bases preparadas de acuerdo con el invento en sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

2ª.- Procedimiento para la preparación de fenilaminoalcanos.

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

10.9.74

mfe

402637



13 SET. 1974

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

Madrid,

13 SET. 1974

P.A.

Alberto de Ezcurra
P. A. *[Signature]*

[Handwritten initials]

10.9.74
IAG/