

402638



402638

P.- 50.307

Case 1/371
Verfah. d
Div. III

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl. ² : <u>CO7C//A61K</u>

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

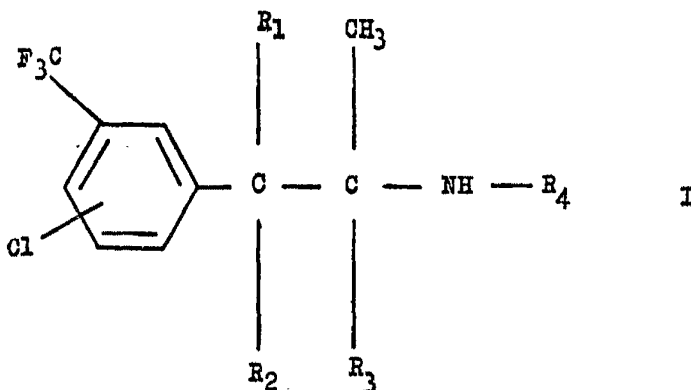
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENILAMINOALCANOS"

(Clase Internacional CO7c)

402638



Objeto del invento son nuevos compuestos de la fórmula general I



en que Cl significa un átomo de cloro en posición 4 ó 6; R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno o un grupo metilo; R_4 significa hidrógeno, un radical alcohilo inferior, un grupo bencilo o un grupo teofilina(7)-etilo, o uno de los radicales $-C_nH_{2n}-R_5$ (en que $n = 1$ ó 2 , R_5 significa un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, 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 significa 2, 3 ó 4; R_6 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 alcohilo inferior o un grupo fenilo), o $-CO-R_7$ (en que R_7 significa un grupo alcoxi inferior, alcoholitio inferior, o un grupo benciloxi, o un radical alcohilo que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo hidro

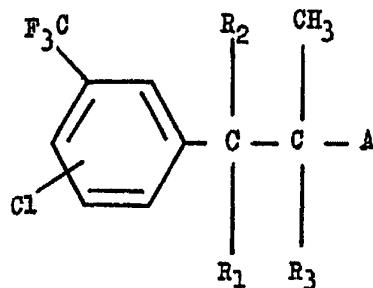
402638



xilo o un grupo amino), así como sus formas ópticamente activas y/o sales con unión ácido fisiológicamente compatible.

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

Un compuesto de la fórmula general VIII



VIII

10

en que a Cl, R₁, R₂ y R₃ corresponden los significados arriba indicados, y A significa el grupo ftalimido o succinimido, el radical de ácido isocianico o el grupo $\begin{array}{l} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Sch} \end{array}$ (en que a R'

15

corresponden los significados arriba indicados y Sch representa radicales fácilmente separables por hidrólisis y por hidrogenólisis), es transformado por hidrólisis o por hidrogenólisis en la amina de acuerdo con el invento. Radicales susceptibles de ser separados por hidrólisis pueden ser por ejemplo grupos acilo, especialmente el grupo formilo o acetilo. En calidad de radical fácilmente separable por hidrogenólisis se con

20

402638

12 MAR 1972



sidera por ejemplo el grupo bencilo.

En las aminas primarias (fórmula I, $R_4 = H$) preparadas de acuerdo con el procedimiento anterior se pueden introducir en caso necesario los otros radicales indicados para R_4 ,
5 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.

Los racematos eventualmente presentes pueden
10 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. Ácidos apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico,
15 ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido ascórbico o también la 8-cloroteofilina.

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

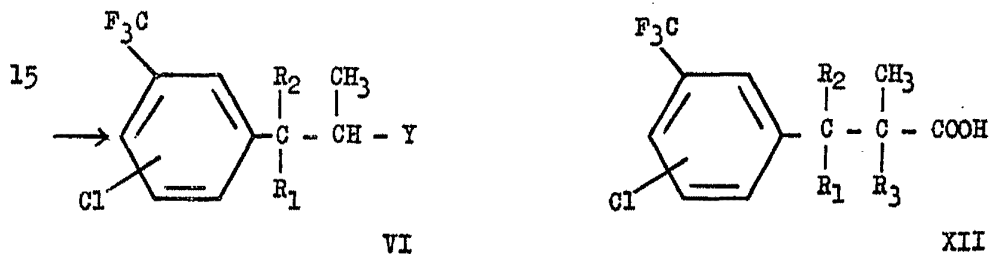
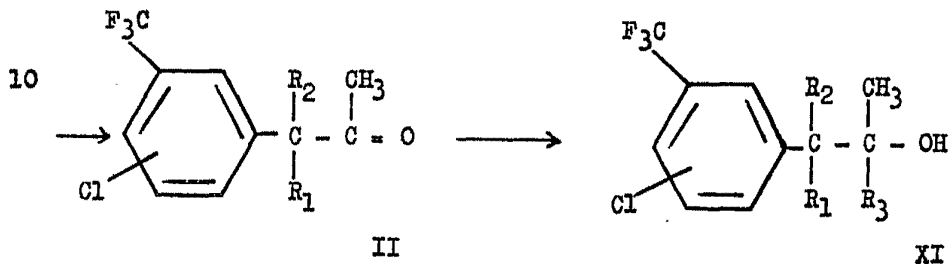
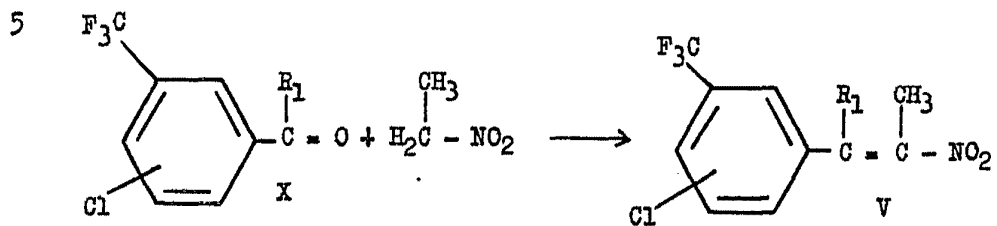
20 Por condensación de un benzaldehido sustituido (X) o acetofenona con nitroetano se obtiene una nitroolefina de la fórmula V, a partir de la cual por reducción con hierro/ácido clorhídrico resulta una cetona de la fórmula II. Esta última puede ser transformada por reducción o por reacción de Grignard
25 en un alcohol secundario o terciario (XI), y a partir del alcohol

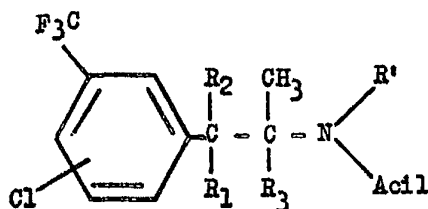
402638



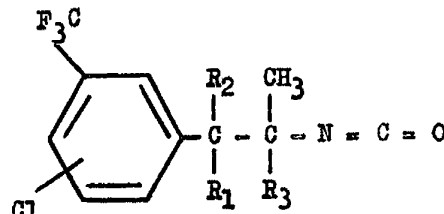
secundario se obtienen de manera conocida los compuestos de la fórmula VI.

La sucesión de reacción aparece en el siguiente esquema de fórmulas





VIII a



VIII b

5

10

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 de acuerdo con el procedimiento.

15

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 de acuerdo con el procedimiento en las aminas de acuerdo con el invento.

20

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,

402638



de manera conocida, por ejemplo de acuerdo con Hoffmann 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 isocianico de la fórmula VIII b, que la mayor parte de las veces son transformados a continuación bajo las condiciones de reacción, por hidrólisis de acuerdo con el procedimiento, en las aminas primarias. Los ésteres de ácido isocianico (VIII b), 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 alcoxicarbonilo o un grupo alcoholilo, que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o un radical alcoxicarbonilo 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 alcoholilo 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

402638



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 10 mg.

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 maíz 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).

Las tabletas pueden constar también de varias capas.

Correspondientemente, se pueden preparar

27.4.72
FC

402638

12 MAY 1972



grageas revistiendo núcleos preparados análogamente a las ta-
bletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos pa-
ra grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga,
talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de
5 liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el nú-
cleo 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, pudién-
dose utilizar las sustancias auxiliares citadas arriba en el
10 caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o com-
binaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pue-
den contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal
como sacarina, ciclámato, glicerina o azúcar, así como un agen-
15 te mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, ta-
les como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener ade-
más sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes,
tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes,
por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con
20 óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidro-
xibenzoatos.

Las cápsulas que contienen una o va-
rias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas
pueden ser preparadas por ejemplo mezclando las sustancias ac-
25 tivas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita,

402638

12 MAYO 1972



y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

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

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

Tabletas:

Composición de una tableta:

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

Composición de una gragea:

20	<u>Núcleo:</u>	
	Sustancia activa de acuerdo con el invento	10,0 mg
	Lactosa	257,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
	Fécula de maíz	27,0 mg
25	Acido silícico coloidal	2,0 mg

27.4.72
FC

- 10 -

402638



sirven para explicar el invento, pero sin limitar su extensión:

Ejemplo 1

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

- 10 g de 1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)-
- 5 2-propanona, que es preparada de manera correspondiente a como la 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona, 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
- 10 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,
- 15 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,
- 20 que después de recristalización en acetonitrilo funde a 146-148°C.

De manera análoga, se preparan:

27.4.72
FO

402638 12 MAY 1972



Compuesto	Sal con Punto de fusión en °C	
1a: 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)- 2-aminopropano	HCl	196-198
5 1b: 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)- 2-etilaminopropano	HCl	199-200
1c: 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)- 2-metilaminopropano	HCl	195-198
1d: 1-(6-cloro-3-trifluorometilfenil)- 2-aminopropano	HCl	226-230

10

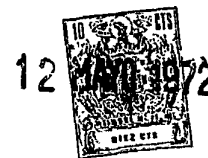
Ejemplo 1e

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

Por agitación durante 5 horas de una mezcla de orto-clorobenzotrifluoruro, ácido sulfúrico concentrado y diclorodimetiléter simétrico a 55°C, se obtiene el cloruro de 4-cloro-3-trifluorometilbencilo (p. de eb. ₁₅: 100-103°C), a partir del cual con urotropina en cloroformo y subsiguiente tratamiento con ácido clorhídrico resulta el 4-cloro-3-trifluorometilbenzaldehído (p. de eb. ₁₅: 100°C). Por condensación con nitroetano en presencia de benzoato de piperidina en tolueno se obtiene el 1-(4-cloro-3-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).

10 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona y 2,6 g de etanolamina son hidrogenados en 100

402638



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 fraccionadamente. 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 1f

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

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 carbonato de potasio, se extrae con éter, se concentra por evaporación y se destila fraccionadamente. El éster etílico de N-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metilfenetil)-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).

Ejemplo 1g

Clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxi-propilamino)-propano (Sm 421), p. de f.: 141-143°C.

402638



Ejemplo 1h

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

La 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propanona
es reducida con boranato de sodio para formar el correspon-
diente 2-propanol (p. de eb. 12: 134°C), y se transforma
con cloruro de ácido metanosulfónico 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 destila-
ción. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se deja separar
por cristalización el metánsulfonato de 1-(4-cloro-3-trifluoro
metilfenil)-bencilaminopropano (p. de f.: 158-162°C).

15 Compuesto: Sal con Punto de fusión:
1i N-(4-cloro-3-trifluorometil-
alfa-metilfenetil)-glicina HCl 208-210°C
(con descomposición)

Ejemplo 2

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

A partir de la 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-
2-propanona se prepara, con yoduro de metilmagnesio, el 1-(4-
cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metil-2-propanol (p. de eb. 15:
132°C). A una mezola enfriada de 5,6 g de cianuro de sodio en
11,2 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota por debajo



de 20°C una solución de 21,5 ml de ácido sulfúrico concentra-
do y 11,2 ml de ácido acético glacial. A esto se añaden gota
a gota 24 g del 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metil-2-
propanol y se agita posteriormente durante 1 hora a 70°C. Se
5 vierte luego sobre agua helada, se neutraliza con lejía de
sosa concentrada y se extrae con éter. Después de la concentra-
ción por eveporación, se destila fraccionadamente. 10 g de
la 4-cloro-3-trifluorometil-alfa, alfa-dimetilfenetilforma-
mida (p. de eb. 0,6: 160-164°C) se ponen en ebullición du-
10 rante 6 horas con 100 ml de ácido clorhídrico al 20%. Luego
se enfría y se filtra con succión el clorhidrato de 1-(4-
cloro-3-trifluorometilfenil)-2-amino-2-metil-propano, se
lava posteriormente con éter y se recristaliza en acetonitri-
lo (p. de f.: 226-228°C).

15 Análogamente, se sintetiza:

2a: Clorhidrato de 1-(4-cloro-3-tri-
fluorometilfenil)-2-amino-1,1,2-trimetilpropano; p. de f. 205°C
(con descomposición).

Ejemplo 3

20 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano

Por puesta en ebullición del cloruro de
4-cloro-3-trifluorometilbencilo, con etilato de sodio y éster
dietílico de ácido mono-metilmalónico en metanol absoluto, se
obtiene el éster dietílico de ácido 4-cloro-3-trifluorometil-
25 bencil-metilmalónico (p. de eb. 0,08 = 118-120°C), el cual es

402638



saponificado con hidróxido de potasio en metanol/agua (2:1) para formar ácido 4-cloro-3-trifluorometilbencilmetilmalónico. Por calentamiento a 250°C resulta el ácido 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-isobutírico, que es transformado con cloruro de tionilo en el cloruro de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-isobutirilo (p. de eb. 0,05 = 90-92°C).

A 48,5 g de cloruro de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-isobutirilo en 250 ml de dioxano se añaden gota a gota 35 ml de amoníaco concentrado bajo agitación, después de 10 minutos se vierte en agua helada y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. 16 g de la amida de ácido 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-isobutírico separado por cristalización (p. de f. 86-88°C) son añadidos a una mezcla de lejía de sosa diluida (14,5 g de sosa cáustica en 120 ml de agua) y 3,7 ml de bromo a 0°C, luego se agita durante 1½ horas a 20-25°C y durante 4½ horas a 60°C. Mediante extracción por agitación con éter y acidificación con ácido clorhídrico etéreo se obtiene el clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, que funde a 195-197°C.

20

Ejemplo 4

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

A una mezcla de 7 g del 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-aminopropano, 4 g de carbonato de sodio y 50 ml de acetonitrilo se añaden gota a gota 3,3 g de é-

27.4.72
FC.



ter 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 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-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).

10 Análogamente al ejemplo 4 se prepara:
4a: Ester etílico de ácido N-7(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-propil-7-tiocarbamídico; p. de f. 67°C (base).

Ejemplo 5

15 2-(4-cloro-3-trifluorometil-alfa-metil-fenetilamino)-acetoni-
trilo

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, 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 fase etérea es secada y concentrada por evaporación, y el
25 aceite remanente es destilado fraccionadamente. El 2-(4-cloro-

402638



3-trifluorometil-alfa-metil-fenotilamino)-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
5 cristalización después de añadir éter, es recristalizado
en alcohol (p. de f.: 181°C, con descomposición).

Ejemplo 6

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-cloropropilamino)-propa
no

10 3 g del clorhidrato de 1-(4-cloro-3-tri
fluorometilfenil)-2-(3-hidroxiopropilamino)-propano, se ponen
en ebullición a reflujo durante 30 minutos en 50 ml de acetonitri
15 con 1 ml de cloruro de tionilo, la mezcla de reacción
es concentrada por evaporación y el residuo es suspendido en
éter. El clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-
20 (3-cloropropilamino)-propano cristalino es filtrado con succión
y después de recristalización en agua funde a 150-152°C.

6a: De manera correspondiente, a partir
de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-etilamino)-
20 propano se obtiene con cloruro de tionilo el clorhidrato de
1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroetilamino)-propano,
que funde a 154-156°C.

Ejemplo 7

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroacetil)-aminopropa-

25 no.

402638

12 MAYO 1972



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
5 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-aminoacetilamino)-propano

10 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
15 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
20 zación en agua funde a 161-164°C.

Ejemplo 8

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

25 Per reacción de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-cloroacetilamino)-propano en dimetilformamida con ftalimida

402638

12



potásica a 100°C, se obtiene 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-
2-(2-ftalimidoacetilamino)-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
5 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 aceto-
10 nitrilo y es acidificado con ácido metansulfónico. Se separa
por cristalización el metánsulfonato de 1-(4-cloro-3-trifluoro-
metilfenil)-2-(2-amino-acetilamino)-propano. Este, después de
recristalización en alcohol, funde a 193-196°C.

Ejemplo 9

15 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxi-2-feniletilamino)-
propano

La base preparada a partir de 7 g de clorhi-
drato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(fenacilamino)-pro-
pano es reducida en 50 ml de etanol con 0,7 g de borohidru-
20 de sodio a la temperatura ambiente, y después de eliminar el
disolvente y de descomponer el borohidruo 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.
25 Este, después de recristalización en un poco de acetonitrilo, fun-

402638



de a 165-167°C.

Ejemplo 10

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(7-teofilinil)-etilamino 7-
propano

- 5 Una mezcla de 15 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano 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
- 10 es acidificado con ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(7-teofilinil)-etilamino 7-propano, que se prepara por cristalización, tiene después de recristalización en metanol un punto de fusión de 244-248°C.

Ejemplo 11

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

- En la mezcla en ebullición de 6,45 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-aminopropano, 50 ml de acetniltrilo 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
- 20 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-(acetnilamino)-propano, el cual, recristalizado en isopropanol, funde a 191-194°C.

402638

12



Ejemplo 12

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

Una mezcla de 5 g de 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-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-trifluorometilfenil)-2-(2-cianoetilamino)-propano, el cual, recristalizado en un poco de agua, funde a 170-173°C.

Ejemplo 13

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(2-hidroxietilamino)-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-hidroxietilamino)-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 14

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

12 MAYO 1972

402638



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-(fencilamino)-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 1.970, bajo el número P 20 21 620.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

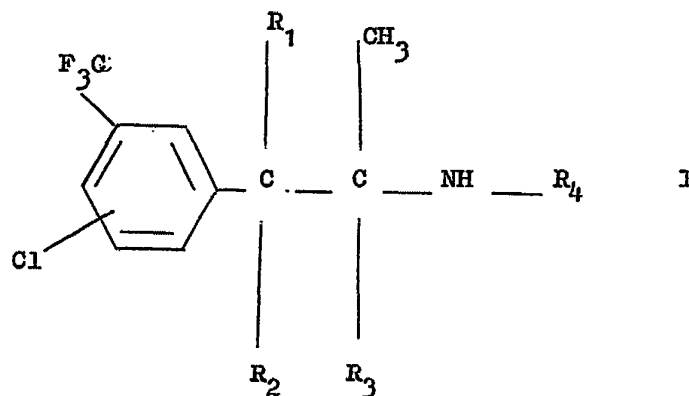
27.4.72
FC

402638

12 S



1.- Procedimiento para la preparación de fenil aminoalcanos de la fórmula general I



en la que Cl significa un átomo de cloro en posición 4 ó 6, R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno o un grupo metilo, R_4 significa hidrógeno, un radical alcoholo inferior, un grupo bencilo o teofilín(7)-etilo, o uno de los radicales $-C_nH_{2n}-R_5$ (en que n significa 1 ó 2 y R_5 significa un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo aminocarbonilo o un grupo nitrilo), $C_mH_{2m-1}(C_6H_5)-R_6$ (en que n significa 2, 3 ó 4, y R_6 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 $-CO-R_7$ (en que R_7 significa un grupo alcoxi inferior, alcoholito inferior o un grupo benciloxi 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

15

20

25

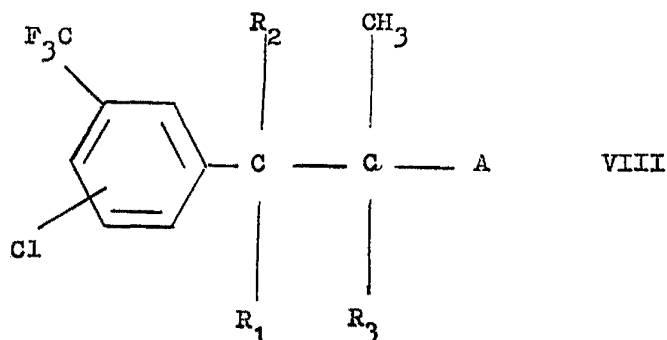
27.4.72

402638



sales con anión ácido fisiológicamente compatible, caracterizado porque se transforma por hidrólisis o hidrogenólisis en la correspondiente amina un compuesto de la fórmula general VIII

5



10

15

en que a Cl, R₁, R₂ y R₃ corresponden los significados arriba indicados y A significa el grupo ftalimido o succinimido, el radical de ácido isociánico o el grupo

- N $\begin{matrix} \diagup R' \\ \diagdown Sch \end{matrix}$ (en que a R' corresponden los significados arriba indicados y Sch representa radicales fácilmente separables por hidrólisis - tales como el grupo acilo, especialmente - o por hidrogenólisis, -tales como el grupo bencilo-); y porque, en caso necesario, en las aminas primarias obtenidas (fórmula I, R₄ = H) se introducen, por alcoholación o por acilación, los otros radicales arriba indicados para R₄ aparte de hidrógeno, y/o se transforman uno en otro estos radicales R₄, si contienen grupos funcionales; se desdoblán los racematos eventualmente presentes en las formas ópticamente activas, y/o se transforman

25

27.4.72

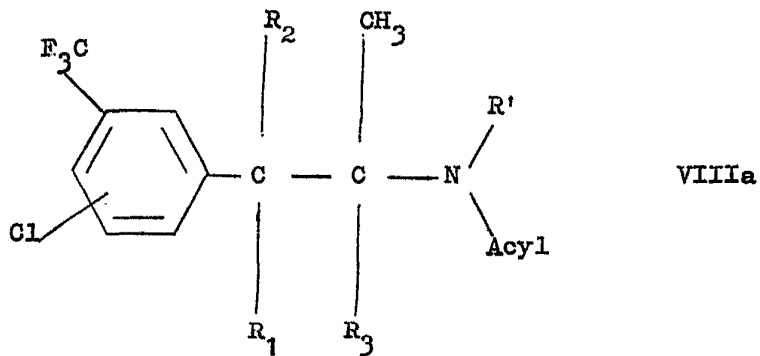


las bases preparadas de acuerdo con el invento en sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza un derivado acílico de un compuesto de la fórmula general VIIIa

5

10

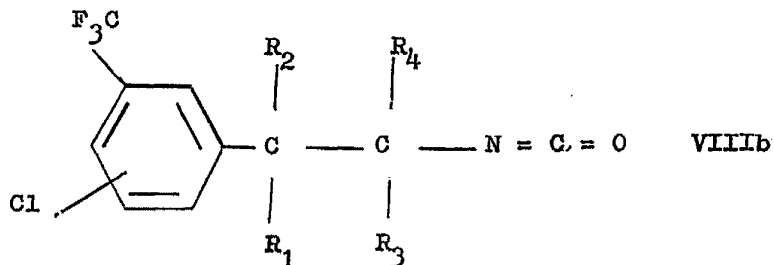


15

en que a Cl, R₁, R₂ y R₃ corresponden los significados arriba indicados y "acil" significa un grupo acilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza un éster de ácido isocianico de la fórmula general VIIIb

20



25

mCe

27.4.72

402638



en que a Cl, R₁, R₂ y R₃ corresponden los significados arriba indicados, bajo las condiciones de las reacciones de degradación de ácido carboxílico según Hoffmann, Curtius, Lossen o Schmidt.

5

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
FENILAMINOALCANOS.

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

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

10

Madrid,

12 SET. 1974

P.A.

15

Alberto de Echeburu
Por Poderes

20

me

25

27.4.72