

403434

2 JUN 1974



403434

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

DOCTOR ANDREU, S.A.

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en Barcelona, Rambla Cataluña, núm.
66, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERI-
VADOS DE DIFENILMETANO CON SUBSTITUYENTES
BASICOS"

=====

403434

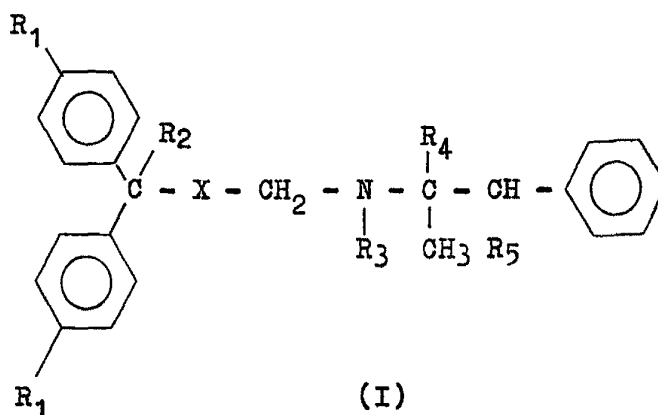


Int. Cl.: C07C 11A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme indica su enunciado, a un procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos. - - - -

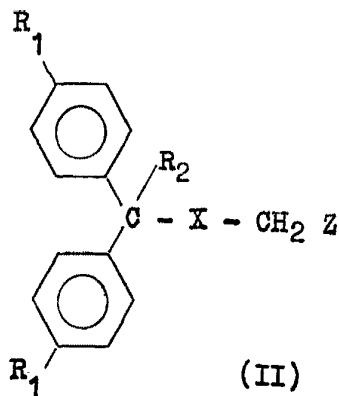
5. La invención tiene por objeto la consecución de un grupo de aminas como sustancias nuevas, que son potenciales vasodilatadores coronarios de fórmula estructural



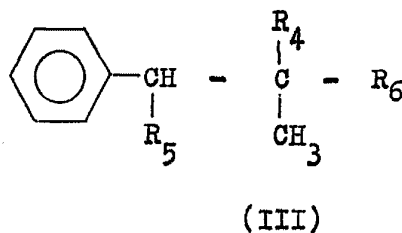
10. y sus correspondientes sales de adición, en las que R₁ puede ser un átomo de hidrógeno o de flúor, R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, R₃ un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₅ un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y X un grupo metileno u oximetileno con el átomo de oxígeno unido al carbono secundario, cuyas sustancias se obtienen por condensación entre compuestos de fórmula estructural

15.

403434



en la que Z = NH₂, Hal. (Hal.= F, Cl, Br, I); con compuestos de fórmula estructural



5. en los que R₄ = H, CH₃; R₆ = NH₂, NH OH₃; y R₄R₆ = O

La condensación se lleva a cabo en disolvente alcohólico de bajo peso molecular, a reflujo, empleando un captador del ácido halohídrico formado. - - - - -

10. Cuando las radicales R₄ y R₆ son oxígeno la condensación se realiza en disolventes del grupo que comprende el benceno, el tolueno y el xileno, por destilación del azeótropo formado. - - - - -

15. La imina obtenida se hidrogena, bien con hidrógeno y catalizadores metálicos, a temperaturas y presión moderadas en disolventes alcohólicos, o bien con hidruros metáli-

403434



cos, también en solución alcohólica. - - - - -

Las aminas de fórmula estructural (I), en la que $R_3 = -CH_3$, se obtienen por tratamiento de las aminas secundarias así obtenidas con formaldehído y reducción con un compuesto del grupo que comprende el ácido fórmico y los hidruros metálicos en medio etanólico o metanólico. - - - - -

Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas se describen seguidamente unos ejemplos de realización, los cuales, dado su carácter puramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo.-

EJEMPLO I

dl-eritro-1-fenil-1-hidroxi-1-N-2 (p,p'-difluorofenilmetoxi)-etilamino-7-propano (DAN-843 e).

Una mezcla de p,p'-difluorobenzidril-2-cloroetiléter (7'1 g), dl-eritro-1-fenil-2-amino-1-propanol (7'6 g) y carbonato sódico (4'0 g) en etanol absoluto (30 ml), se calienta a reflujo (48 h). Se evapora el etanol al vacío, y el producto resultante se vierte sobre agua y se extrae con éter etílico tres veces. La solución etérea se lava con agua repetidas veces, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío, resultando así un líquido incoloro que se disuelve en éter etílico (150 ml) y se añade solución etérea de ácido clorhídrico, cristalizando así un sólido blanco que

403434.2



se recristaliza en acetato de etilo rindiendo así el dl-eritro-1-fenil-1-hidroxi-2-N-2 (p,p'-difluorofenilmetoxi)-etilamino-7-propano (DAN-843 e) clorhidrato; p.f.: 175-176° (6-7 g). - - - -

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₆ClF₂NO₂; C: 66'4; H: 6'0; Cl: 8'2;

5.

F: 8'7; N: 3'2

Hallado

C: 66'4; H: 6'2; Cl: 8'2;

F: 8'6; N: 3'1

Espectro infrarrojo: V_{O-H}: 3330 cm⁻¹; V_{C-F}: 1220 cm⁻¹;

V_{C-O}: 1110 cm⁻¹.

10.

El rendimiento es del orden del 60%. - - - - -

Del mismo modo se obtienen el 1-fenil-2-N-2-(p,p'-difluorofenilmetoxi)-etilamino-7-propano (DAN-841) y 1-fenil-2-metil-2-N-2(di-p-fluorofenilmetoxi)-etilamino-7-propano (DAN-847).-

15.

EJEMPLO II

d,l-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilisopropilamino)-propano (DAN-801).

Una mezcla de 3,3-(di-p-fluorofenil)-1-bromopropano (6'2 g) (obtenido a partir, del ácido p,p'-difluorofenilpropiónico por reducción con hidruro de aluminio y litio y posterior bromación con tribromuro de fósforo), d,l-1-fenil-2-aminopropano (5'4 g) y carbonato sódico anhidro (4'0 g) en etanol absoluto (50 ml) se refluxa manteniendo fuerte agitación (48 h). Se evaporan al vacío las partes volátiles, y el líquido resultante se vierte sobre agua, se extrae con éter dos veces, y la fase etérea se lava

20.

25.

403434



con agua repetidas veces hasta neutralidad, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el éter al vacío, resultando así un líquido denso, que se disuelve en éter etílico absoluto (150 ml) y se añade (con agitación) solución etérea de ácido clorhídrico.

- 5. Se obtiene así un sólido blanco, que por recristalización en acetato de etilo, rinde el d,l-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilisopropilamino)-propano (clorhidrato) (DAN-801); p.f.: 191-193° (desc.) (5-6 g). - - - - -

10. Análisis: Calculado para $C_{24}H_{26}ClF_2N$; C: 71'7; H: 6'5; Cl: 8'8;
 F: 9'4; N: 3'5

Hallado C: 71'6; H: 6'8; Cl: 8'9;
 F: 9'3; N: 3'5

Espectro infrarrojo: V_{N-H} : 3420 cm^{-1} ; V_{C-F} : 1228 cm^{-1} .

- 15. El rendimiento es del orden del 70%. - - - - -

Por el mismo procedimiento se obtienen 1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilisopropilamino)-propano (DAN-802);
1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenil-β-hidroxiisopropilamino)-propano (DAN-803); 1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenil-β-hidroxiisopropilamino)-propano (DAN-804) y 1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenil,α-metil)-isopropilaminopropano (DAN-808). - - - - -

20.

EJEMPLO III

d,l-1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilisopropilamino)-propano (DAN-802).

- 25. Una mezcla de γ-hidroxi-β, β-(di-p-fluorofenil)-propila

403434-2 JUN. 1972



- mina (5'0 g), fenilacetona (3'0 g) y benceno anhidro (20 ml) se calienta a reflujo, al cabo de 20 min. se evaporan 10 ml de benceno a fin de eliminar el agua formada, y se continua el reflujo durante media hora más. Se deja enfriar, y se eliminan al vacío las partes volátiles, resultando una resina (base de Schiff) que se disuelve en metanol (13 ml), se añade agua (2 ml), y a continuación se añade hidruro de boro y sodio (0'670 g) en pequeñas porciones y enfriando exteriormente de modo que la temperatura no exceda de 50-60°. Una vez terminada la adición, se refluje la mezcla (1 h). Se deja enfriar y se eliminan al vacío las partes volátiles, resultando así una resina blanca que se extrae con éter etílico cuatro veces. La fase etérea resultante se lava con agua hasta neutralidad, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío. El producto obtenido, se recrystaliza en hexano, rindiendo así el dl,1-1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilisopropilamino)-propano (DAN-802); p.f.: 83-84° (4'5 g). -

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{25}F_2NO$; C: 75'6; H: 6'6; F: 10'0;
N: 3'7

20. Hallado C: 75'8; H: 6'9; F: 9'9;
N: 3'6

Espectro infrarrojo: ν_{O-H} : 3430 cm^{-1} ; ν_{N-H} : 3300 cm^{-1} ;
 ν_{C-F} : 1225 cm^{-1} .

El rendimiento es del orden del 60%. - - - - -

25. Por tratamiento de este producto con solución etérea de ácido clorhídrico se obtiene el DAN-802 en forma de clorhidrato; p.f.: 209-210° (desc.). - - - - -

Por el mismo procedimiento, se pueden sintetizar los si

403434

52



5. siguientes productos: 1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilisopropilamino)-propano (DAN-801); 1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilβ-hidroxisopropilamino)-propano (DAN-803) y 1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilβ-hidroxisopropilamino)-propano (DAN-804). - - - - -

EJEMPLO IV

d,1-1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(N-metilβ-fenilisopropilamino)-propano (DAN-809). - - - - -

10. Una mezcla de d,1-1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β-fenilisopropilamino)-propano (4'5 g), formaldehido (sol.35%) (3 ml) y ácido fórmico 100% (5'0 g) se calienta a 100° (3 h). Se observa al principio un abundante desprendimiento de anhídrido carbónico, que ya ha cesado a las 3 horas de reacción. Se trata el líquido resultante con un exceso de solución acuosa de carbonato sódico, y se extrae con éter etílico dos veces. La fase etérea se lava con agua hasta neutralidad, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío el disolvente, resultando así un líquido incoloro espeso que se disuelve en éter etílico anhidro (100 ml) y se trata con solución etérea de ácido clorhídrico.
15. Precipita así un sólido que se recristaliza en acetato de etilo, resultando así el d,1-1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(N-metilβ-fenilisopropilamino)-propano (clorhidrato) (DAN-809); p.f.: 201-202° (desc.) (4'5 g). - - - - -

25. Análisis: Calculado para C₂₅H₂₈ClF₂NO; C: 69'5; H: 6'5; Cl: 8'2; F: 8'8; N: 3'2
- Hallado C: 69'5; H: 6'8; Cl: 8'4; F: 8'5; N: 3'2



403434 JUN 1952

Espectro infrarrojo: ν_{O-H} : 3300 cm^{-1} ; ν_{C-F} : 1220 cm^{-1} .

El rendimiento, es del orden del 90%.

Por el mismo procedimiento, se obtienen los siguientes:

- 5. 1-hidroxi-1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β -fenil, β -hidroxi, N-metil)-isopropilaminopropano (DAN-800); 1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β -fenil, β -hidroxi-N, metil)-isopropilaminopropano (DAN-805); 1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(β -fenil, N-metil)-isopropilaminopropano (DAN-806) y 1,1-(di-p-fluorofenil)-3-(N-metil, β -fenil, α -metil)-isopropilaminopropano (DAN-807).

10. EJEMPLO V

dl-eritro-1-hidroxi-1-fenil-2- \overline{N} -metil, N-2-(di-p-fluorofenilmetoxi)-etilamino -propano (DAN-849 e).

- 15. Una mezcla de d,l-eritro-1-fenil-1-hidroxi-2- \overline{N} -2-(p,p'-difluorofenilmetoxi)-etilamino -propano (6'6 g), formaldehido (solución al 35%) (4 ml) y ácido fórmico 100 % (5 g) se calienta a 100° (3 h). Al principio de la reacción tiene lugar un notable desprendimiento de anhídrido carbónico. El líquido resultante, se deja enfriar y se trata con un exceso de solución acuosa de carbonato de sodio y se extrae con éter etílico dos veces. La solución
- 20. etérea se lava repetidas veces con agua, hasta neutralidad, se se ca con sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío el disolvente, resultando así, un líquido incoloro, que se disuelve en éter etílico absoluto (150 ml) y se añade solución etérea de ácido clorhídrico, precipitando así un sólido, que se recristaliza en
- 25. acetato de etilo-isopropanol (5:1), rindiendo así el d,l-eritro-

403434



- 2 JUN

-1-hidroxi-1-fenil-2- /N-metil, N-2-(di-p-fluorofenilmetoxi)-
-etilamino/ -propano (clorhidrato) (DAN-849 e); p.f.: 167-168'52
(desc.) (6'7 g). - - - - -

5. Análisis: Calculado para C₂₅H₂₈ClF₂NO₂; C: 67'0; H: 6'3; Cl: 7'9;
F: 8'5; N: 3'1
Hallado C: 67'2; H: 6'6; Cl: 7'8;
F: 8'2; N: 3'0

Espectro infrarrojo: V_{O-H}: 3200 cm⁻¹; V_{C-F}: 1219 cm⁻¹.

10. El rendimiento es del orden del 90%. - - - - -

Del mismo modo, se obtienen los siguientes productos:

15. 1-fenil-2-metil-2- /N-metil, N-(2-difenilmetoxi)etilamino/ -pro-
pano (DAN-836); 1-fenil-2-metil-2- /N-metil, N-(2-di-p-fluorofe-
nilmetoxi)-etilamino/ -propano (DAN-846) y 1-fenil-2- /N-metil,
N-(2-di-p-fluorofenilmetoxi)-etilamino/ -propano (DAN-848). - - -

EJEMPLO VI

d-treo-1-hidroxi-1-fenil-2- /N-metil, N-2-(di-p-fluorofenilmeto-
xi)-etilamino-propano (DAN-849 t). - - - - -

20. Una mezcla de p,p'-difluorobenzidril-2-cloroetiléter
(7'1 g), d-treo-1-fenil-2-(metilamino)-propanol (5'0 g), carbo-
nato sódico anhidro (3 g) y etanol absoluto (60 ml) se calienta
a reflujo manteniendo fuerte agitación (48 h). Se deja enfriar
y se evapora el etanol al vacío, la mezcla resultante se vierte
sobre agua y se extrae dos veces con éter etílico. La fase eté-
25. rea se lava con agua hasta neutralidad, se seca con sulfato só-

403434

2 JUN. 1974



5. dico anhidro y se evapora el éter al vacío. Resulta así un líquido incoloro que se disuelve en etanol absoluto (20 ml) y se trata la cantidad necesaria de solución etanólica concentrada de ácido oxálico. Por adición de éter etílico (300 ml) cristaliza un sólido, que se vuelve a disolver en etanol (40 ml) y se añade éter etílico (300 ml), cristalizando así el d-treo-1-hidroxi-1-fenil-2-N-metil, N-2-(di-p-fluorofenilmetoxi)-etilamino-propano (hemioxalato) (DAN-849.t); p.f.: 132-134° (desc.) (6'7 g).

10. Análisis: Calculado para $C_{27}H_{29}F_2NO_6$; C: 64'7; H: 5'8; F: 7'6; N: 2'8

Hallado C: 64'5; H: 5'9; F: 7'5; N: 2'9

Espectro infrarrojo: ν_{C-O} : 1720, 1605 cm^{-1} ; ν_{C-F} : 1220 cm^{-1} .

15. El rendimiento es del orden del 80%. - - - - -

Por el mismo procedimiento se obtienen los siguientes compuestos: 1-fenil-2-metil-2-N-metil, N-2-(di-p-fluorofenilmetoxi)-etilamino -propano (DAN-846) y 1-fenil-2-N-metil, N-2-(di-p-fluorofenilmetoxi)-etilamino -propano (DAN-848). - - - - -

20. EJEMPLO VII

1-fenil-2-metil-N-(2-difenilmetoxi)-etilamino-propano (DAN-837).

25. Una mezcla de benzidril-2-cloroetiléter (18'5 g) (preparado según Org. Synth., 33, 11-12 (1953)), 1-fenil-2-metil-2-aminopropano (22'3 g) y carbonato sódico anhidro (4 g) en etanol absoluto (120 ml) se refluje (48 h). Se deja enfriar y se evaporan al vacío las partes volátiles. La mezcla resultante, se vier

403434₂



te sobre agua y ésta, se extrae dos veces con éter etílico. La fase etérea resultante se lava con agua hasta neutralidad, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío. Resulta así un líquido incoloro, que se disuelve en éter etílico anhidro y

5. se añade (con agitación) solución etérea de ácido clorhídrico hasta notable acidez. Precipita así un sólido que por recristalización en acetato de etilo rinde el 1-fenil-2-metil-N-(2-difenilmetoxi)-etilamino -propano (clorhidrato) (DAN-837); p.f.: 148-150° (10-12 g). - - - - -

10. Análisis: Calculado para C₂₅H₃₀ClNO; C: 75'8; H: 7'6; Cl: 8'9; N: 3'5
Hallado C: 75'5; H: 7'8; Cl: 8'8; N: 3'7

Espectro infrarrojo: V_{C-O}: 1090 cm⁻¹; V_{N-H}: 3400 cm⁻¹.

15. El rendimiento es del orden del 60%. - - - - -

Del mismo modo se obtiene el 1-fenil-2-metil-2-N-metil, N-2-(difenil-metoxietilamino) -propano (DAN-836). - - - - -

Descritas suficientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrá introducir
20. cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifiquen las características que se resumen y concretan en las siguientes: - - - - -

N O T A

25. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

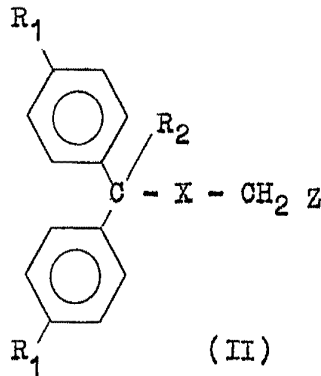
403434

52 JUN 1952

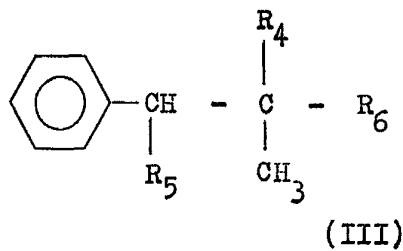


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos, caracterizado porque por condensación de compuestos de fórmula estructural



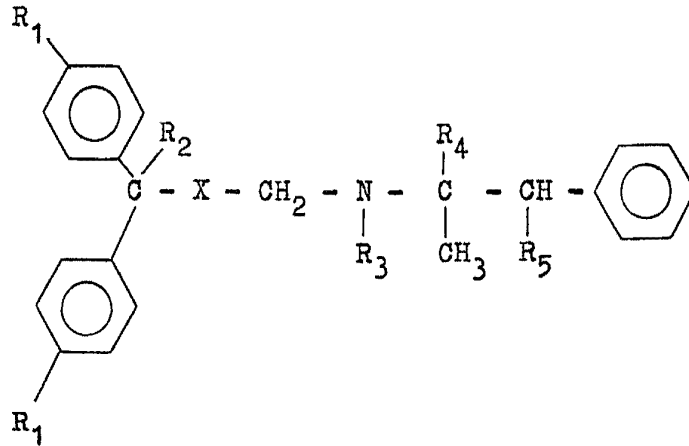
5. en los que R_1 es un átomo de hidrógeno o de flúor, R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, X es un grupo metileno u oximetileno con el átomo de oxígeno unido al carbono secundario y Z es $-NH_2$ ó Hal., siendo Hal. = Cl, Br, F, I, con compuestos de fórmula estructural



10. en los que R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y R_6 es un radical $-NH_2$ ó $-NHCH_3$ hasta obtener una amina de fórmula estructural



403434 - 2 JUN. 1927



(I)

en la que los radicales R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y X tienen el mismo significado que se ha expuesto. - - - - -

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos, según la anterior reivindicación, caracterizado porque los radicales R₄ y R₆ son sustituidos por un átomo de oxígeno. - - - - -

5.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se lleva a cabo en un disolvente del grupo que comprende el etanol, el metanol y cualquier alcohol de bajo peso molecular, a reflujo.

10.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos, según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque en la condensación se emplea un agente captador del ácido halohídrico formado. - - -

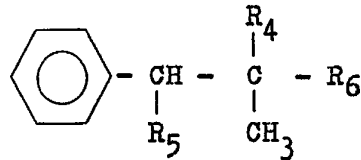
15.

5.- Procedimiento para la obtención de derivados

403434



de difenilmetano con substituyentes básicos, según la reivindicación anterior, caracterizado porque como agente captador se utiliza un exceso del compuesto de fórmula estructural



(III)

5. 6.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con substituyentes básicos, según la reivindicación 4, caracterizado porque como agente captador se utiliza un carbonato o hidróxido alcalino anhidro. - - - - -

10. 7.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con substituyentes básicos, según la reivindicación 2, caracterizado porque cuando los radicales R₄ y R₆ se substituyen por un átomo de oxígeno, la condensación se realiza en disolventes tales como benceno, tolueno y xileno, por destilación del azeótropo formado. - - - - -

15. 8.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con substituyentes básicos, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la imina obtenida por la condensación es sometida a una operación de hidrogenación. - - - - -

20. 9.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con substituyentes básicos, según la reivindicación anterior, caracterizado porque la hidrogenación de la

a

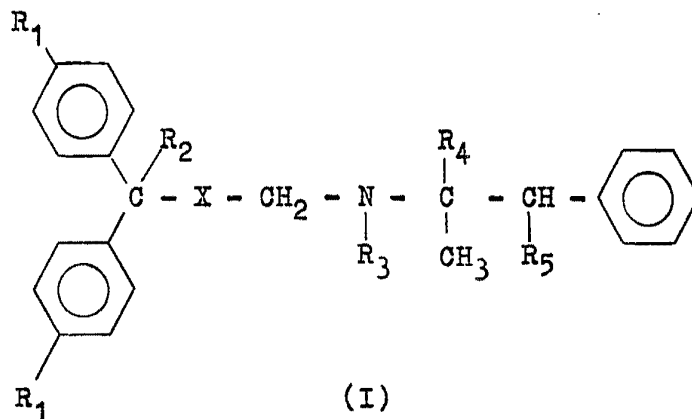
403434-2



imina se lleva a cabo mediante hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos a temperatura y presión moderadas en medio alcohólico. - - - - -

5. 10.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos, según la reivindicación 8, caracterizado porque la hidrogenación de la imina se lleva a cabo mediante hidruros metálicos en medio alcohólico. - - - - -

10. 11.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las aminas secundarias obtenidas se transforman en aminas de fórmula estructural (I) $R_3 = CH_3$



15. por tratamiento con formaldehído y reducción con ácido fórmico. - - - - -

N

12.- Procedimiento para la obtención de derivados de difenilmetano con sustituyentes básicos, según la anterior reivindicación, caracterizado porque el tratamiento se

403434-2



lleva a cabo con hidruros metálicos en medio alcohólico, pre-
ferentemente etanólico o metanólico. - - - - -

13.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DE DIFENILMETANO CON SUBSTITUYENTES BASICOS". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de diecisiete hojas, foliadas y
mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, - 2 JUN 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

12,

mts.