



415405

PATENTE DE INVENCION

Ref: 9254/40.

F. E. 7-6-75

Int. Cl.: C07C, D//AGIK

Memoria Descriptiva

sobre:

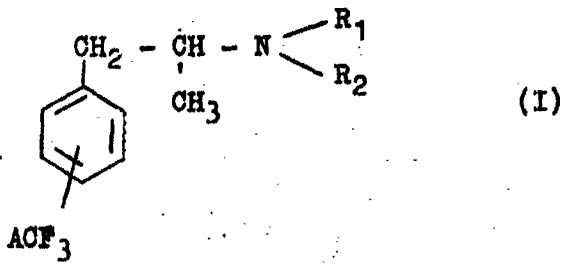
Procedimiento para la preparación de derivados de la feniletilamina.

=====

Solicitante: SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1, avenue de Villars, PARIS, Francia.

=====

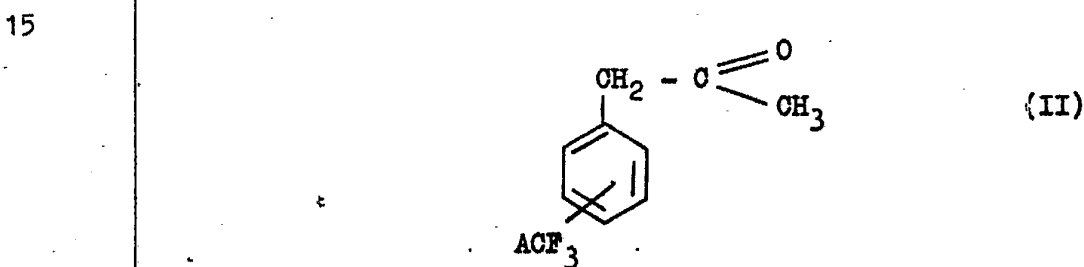
La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la feniletilamina, de fórmula general (I)





5 en la que:  $R_1$  y  $R_2$  son idénticas o diferentes y representan o bien un átomo de hidrógeno, o bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o  $R_1$  y  $R_2$  y el átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un radical de heterociclo que contiene eventualmente uno o varios otros heteroátomos, por ejemplo los radicales piperidino, morfolino, tiomorfolino, etc., y A representa o bien un átomo de azufre o bien un átomo de oxígeno, bajo la forma de racematos o de isómeros ópticos, así como de las sales de adición que forman los compuestos (I) con todo ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptable.

10 Según la invención se preparan las aminas de fórmula general (I) de la manera siguiente: se condensa una fenil-1 propanona-2 de fórmula general (II)



20 en la que A tiene el mismo significado que en la fórmula general (I), con una amina de fórmula general (III)



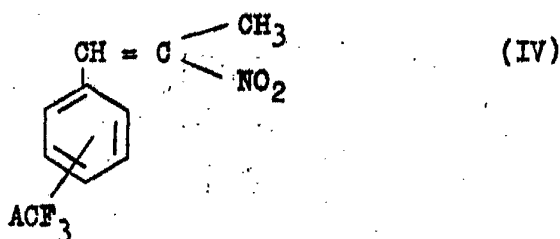
en la que  $R_1$  y  $R_2$  representan los mismos radicales que en la fórmula (I).

30 Se opera esta condensación en presencia de ácido fórmico, empleando un gran exceso de la amina (III) calentando a una temperatura elevada, preferentemente entre 160 y



170°C, y manteniendo esta temperatura durante 10 a 20 horas, preferentemente 14 horas. Se aísla la amina (I), ya sea en forma de una base o bien en forma de una sal, preferentemente un clorhidrato.

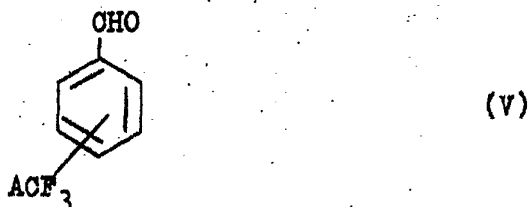
5 La preparación de las fenil-1 propanonas-2 de fórmula (II) se efectúa por reducción de un fenil-1 nitro-2 propeno de fórmula general (IV).



15 en la que A tiene el mismo significado que en la fórmula general (I), por ejemplo por medio de una mezcla de hierro y de ácido clorhídrico, en presencia de cloruro férrico. Se opera esta reducción preferentemente a 90°C, calentando algunas horas a esta temperatura. Se aísla el fenil-1 nitro-2 propeno-1 (IV) por arrastre al vapor después de la alcalinización del medio reaccional.

20

La preparación de los fenil-1 nitro-2 propenos de fórmula (IV) consiste en condensar un benzaldehído de fórmula general (V)



30 en la que A tiene el mismo significado que en la fórmula general (I), con nitroetano en presencia de una cantidad catalí



tica de una amina alifática, por ejemplo la n-butilamina.

Se efectúa esta reacción calentando la mezcla a la temperatura del reflujo del nitroetano y decantando el agua a medida de su formación.

5 EJEMPLO 1 (Trifluorometiltio-3'-fenil)-1 etilamino-2 propano

En un matraz de 50 ml con dos tubuladuras provisto de un refrigerante por aire y de una ampolla de bromo, se introducen 1,85 g (40 mmol) de ácido fórmico. Se enfría por un baño de hielo y se añade, gota a gota, 2 ml de etilamina. Se  
10 deja la mezcla reaccional volver a la temperatura ambiente y se añaden 2,85 g (10 mmol) de (trifluorometiltio-3' fenil)-1 propanona-2. Se calienta el contenido del matraz durante 14 horas a 160-170°C, se añaden 2 ml de ácido clorhídrico concen-  
15 trado y 2 ml de agua y se calienta 3 horas a la temperatura del reflujo. Se añaden de nuevo 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se lleva de nuevo la mezcla a la temperatura del reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar, se añade agua, se extrae una vez por medio de 50 ml de éter, se alcaliniza la capa acuosa por lejía de sosa, se extrae tres veces suce-  
20 sivamente con 50 ml de éter, se lava varias veces con agua los extractos eterados reunidos, se les seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el éter del filtrado al baño ma-  
25 ría bajo vacío. Se disuelven los 1,4 g de residuo aceitoso en éter anhidro y se añade éter clorhídrico hasta el final de la precipitación.

El clorhidrato de (trifluorometiltio-3' fenil)-1 etilamino-2 propano, recristalizado en el acetato de etilo, se presenta en forma de un compuesto cristalizado blanco, so-  
luble en agua. Punto de fusión = 130°C. Rendimiento = 30 %.  
30 Análisis: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NS (299,8)

415405

- 5 -



Calc. % :	C 48,07	H 5,71	N 4,67	Cl 11,83
Tr. % :	48,19	5,67	4,66	11,97
	48,15	5,62	—	11,87

EJEMPLO 2 (Trifluorometiltio-3' fenil)-1 propanona-2.

5 En un matraz con tres tubuladuras de 250 ml equipado de un agitador mecánico, de un refrigerante y de una ampolla de bromo, se introducen 13,2 g (50 mmol) de (trifluorometiltio-3' fenil)-1 nitro-2 propeno, 19,6 g (0,35 at/g) de hierro en polvo y 0,25 g de cloruro férrico y se calienta esta mezcla en baño de aceite a 80 - 90°C. Por la ampolla de bromo, se añade gota a gota agitando, en 7 horas, 13,5 ml de ácido clorhídrico concentrado manteniendo la temperatura a 90°C. Se deja enfriar, se alcaliniza la masa reaccional por lejía de sosa y se arrastra la cetona al vapor. Se extrae el destilado dos veces sucesivamente por 100 ml de éter, se reúnen los dos extractos eterados, se los seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente del filtrado al baño maría bajo vacío. Se rectifica el residuo.

10 Se recogen así 7,1 g (rendimiento = 60,5 %) de (trifluorometiltio-3' fenil)-1 propanona-2, en forma de un aceite incoloro que pasa a 138-146°/25-30 mm.  $n_D^{23} = 1,489$ .

15 Análisis:  $C_{10}H_9F_3OS$  (234)

Calc. % : C 51,28 H 3,88

Tr. % : 50,99 3,90

51,29 3,66

20 EJEMPLO 3 (Trifluorometiltio-3' fenil)-1 nitro-2 propano-1.

25 En un matraz de 250 ml. equipado de una columna de Dean et Stark coronada de un refrigerante, se introducen 33,3 g ( mmol) de trifluorometiltio-3 benzaldehído, 43,3 ml de nitroetano y 2 ml de n-butilamina. Se calienta esta mezcla durante 4 horas a la temperatura de reflujo y se rectifica.

30



415405



- 7 -

el residuo. Se recogen así 33,3 g (rendimiento = 67 %) de trifluorometiltio-3 benzaldehído en forma de un aceite que pasa a 108 - 111°C/ 30 - 38 mm.

Análisis:  $C_8H_5F_3OS$  (206)

5

Calc. % : C 46,60    H 2,45

Tr. % :    46,54        2,41

          46,35        2,46

El estudio farmacológico de los clorhidratos de los compuestos (I) ha mostrado que están dotados de propiedades anorexígenas potentes.

10

Sin embargo, contrariamente a la mayor parte de los derivados anfetamínicos, están desprovistos:

1) de actividad estimulante central, en especial a la altura del cortex;

15

2) de efectos cardiovasculares tales como taquicardia y aumento de la presión arterial.

Estas propiedades contienen a los compuestos (I) y a sus sales un gran interés terapéutico, en especial para el tratamiento de diversas formas de obesidad.

20

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, bajo el número 72 19515, de 31 de mayo de 1972, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que

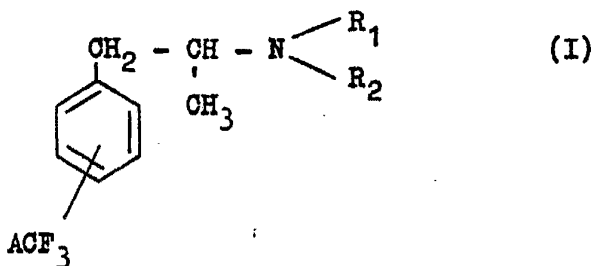
25

30



se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA FENILETILAMINA; caracterizándose por lo siguiente:

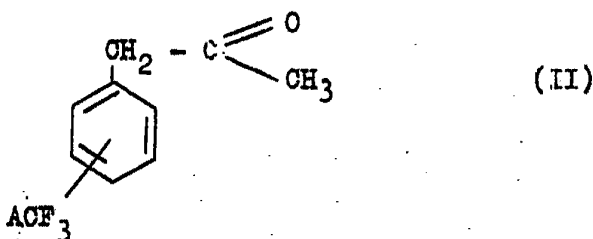
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la feniletilamina, de fórmula general (I)



15

20

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son idénticos o diferentes y representan o bien un átomo de hidrógeno o bien un resto alquilo de cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o  $R_1$  y  $R_2$  y el átomo de nitrógeno pueden formar en conjunto un radical heterociclo que contiene eventualmente uno o varios otros heteroátomos, A representa o bien un átomo de azufre o bien un átomo de oxígeno, bajo la forma de racematos o de isómeros ópticos, así como de las sales de adición, que forman los compuestos (I), con todo ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque se condensa una fenil-1 propanona-2 de fórmula general (II)



30

en la que A tiene el mismo significado que en la fórmula general (I), con una amina de fórmula general (III),

*MM*

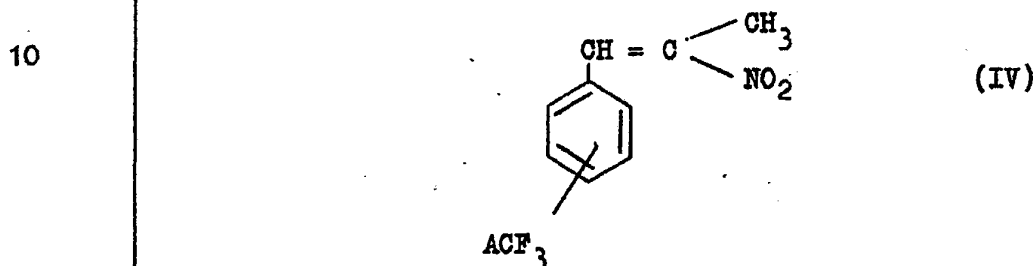




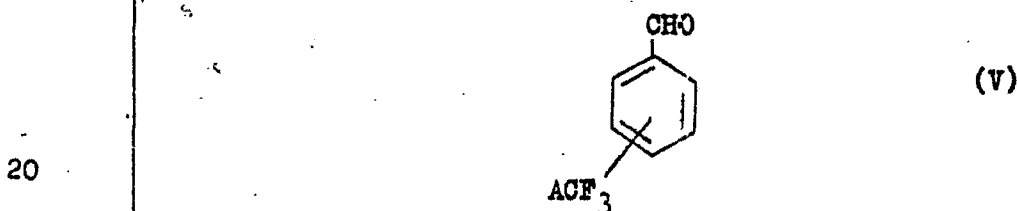
en la que A representa un átomo de oxígeno o de azufre por ejemplo por medio de una mezcla de hierro y de ácido clorhídrico, en presencia de cloruro férrico.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se efectúa la reducción preferentemente a 90 °C, calentando algunas horas a esta temperatura.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de un fenil-1 nitro-2 propeno, de fórmula (IV),



15 caracterizado porque se condensa un benzaldehído de fórmula general (V),



en la que A representa un átomo de oxígeno o de azufre, con nitroetano en presencia de una cantidad catalítica de una amina alifática, por ejemplo la n-butilamina.

25 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se efectúa la reacción calentando la mezcla a la temperatura del reflujo del nitroetano y decantando el agua a medida de su formación.

30 7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de derivados de la feniletilamina, tal y como queda sustancialmente

*M*

415405

- 11 -

28



descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 28 MAYO 1975

SYNTHELABO.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
p. p. Firmado: L. Garcia Fernández

5