

Int. Cl.: C07D

987
CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION
Ref: 9254/40/I. 22 OCT. 1976
39

Memoria Descriptiva

sobre:

~~437857~~

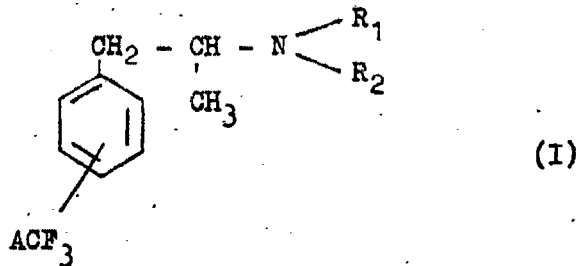
Procedimiento para la preparación de aldehidos.

=====

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

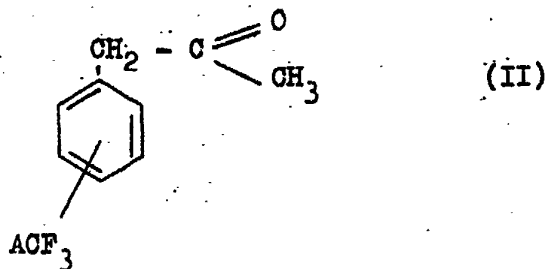
=====

La presente invención tiene por objeto
un procedimiento de preparación de aldehidos uti-
lizados en la preparación de derivados de la fenil
etilamina, de fórmula general (I),



10 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.

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



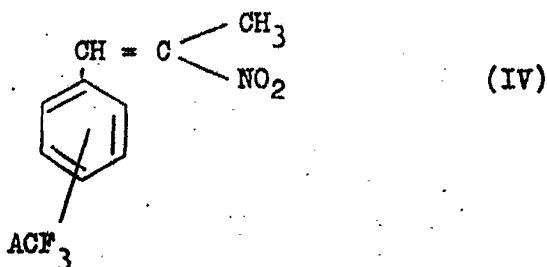
25 en la que A tiene el mismo significado que en la fórmula general (I), con una amina de fórmula general (III)



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

Se opera esta condensación en presencia de ácido fórmico, empleando un gran exceso de la amina (III) calentándose 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.

Las fenil-1 propanonas-2 de fórmula (II) se preparan por reducción de un fenil-1 nitro-2 propeno de fórmula general (IV)



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.

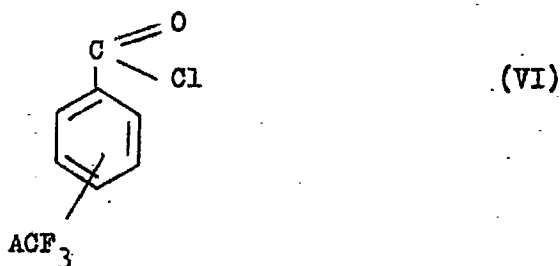
La preparación de los fenil-1 nitro-2 propenos de fórmula (IV) consiste en condensar un benzaldehído de fórmula general (V)



en la que A tiene el mismo significado que en la fórmula general (I), con nitroetano en presencia de una cantidad catalítica de una amina alifática, por ejemplo de la n-butilamina.

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

La preparación del aldehído (V) forma el objeto de la invención, y consiste en reducir un cloruro de ácido benzóico de fórmula general (VI)



20 en la que A tiene el mismo significado que en la fórmula general (I), por una corriente de hidrógeno en el seno de tolueno, en presencia de una cantidad catalítica de paladio al 5 % sobre sulfato de bario. La temperatura de la reacción es la del reflujo del disolvente empleado y su duración es de 10 a 15 horas, preferentemente 12 horas.

25 Se aísla el aldehído (V) combinándole con bisulfito de sodio y después descomponiendo la combinación obtenida por calentamiento en agua en presencia de carbonato de potasio y arrastre del aldehído (V) al vapor.

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

30 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

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 concentrado 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 sucesivamente 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 maría 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, soluble en agua. Punto de fusión = 130°C, Rendimiento = 30 %.

Análisis: $C_{12}H_{17}ClF_3NS$ (299,8)

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.

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 les seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente del filtrado al baño maría bajo vacío. Se rectifica el residuo.

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. $n_D^{23} = 1,489$.

Análisis: $C_{10}H_9F_3OS$ (234)

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

Tr. % : 50,99 3,90

51,29 3,66

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

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. Después de haber eliminado el nitroetano, se recogen 26,8 g (rendimiento = 64 %) de (trifluorometiltio-3' fenil)-1 nitro-2 propano-1 que pasa a 130 - 138°C / 8 - 9 mm, que se disuelve en el éter de petróleo 35 - 70°C y que se hiela una noche. El compuesto se presenta finamente bajo la forma de un sólido cristalizado. Punto de fusión = 48°C.

Análisis: $C_{10}H_8F_3NO_2S$ (263)

Calc. %: C 45,63 H 3,06

Tr. % : C 45,35 H 3,13
 45,50 2,85

EJEMPLO 4 (Trifluorometiltio-3 benzaldehido.

5 En un matraz de un litro con tres tubuladuras pro-
visto de un refrigerante, de un agitador mecánico, y de un
tubo de barboteo de gas, se introduce una solución de 56,9 g
(237 mmol) de cloruro del ácido trifluorometiltio-3 benzóico
en 285 ml de tolueno anhidro y 5,7 g de paladio al 5 % sobre
sulfato de bario. Se calienta esta mezcla, agitándola, du-
10 rante 12 horas a la temperatura del reflujo haciendo barbo-
tear allí una ligera corriente de hidrógeno. Se filtra el
catalizador, que se lava al éter y se añade al filtrado 125
ml de una solución de bisulfito de sodio ($d = 1,33$). Se aban-
dona esta mezcla bajo fuerte agitación durante 24 horas, se
15 escurre la combinación bisulfítica, se la lava al éter, se
la introduce en un matraz con tres tubuladuras y se añade una
solución de 80 g de carbonato de potasio en 500 ml de agua,
que se calienta a ebullición arrastrando el aldehido al va-
por a medida de su formación. Se extrae el destilado dos o
20 tres veces sucesivamente al éter, se secan las fases eteradas
reunidas sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora el di-
solvente al baño maría bajo vacío y se rectifica el residuo.
Se recogen así 33,3 g (rendimiento = 67 %) de trifluorometil-
tio-3 benzaldehido en forma de un aceite que pasa a 108 -
25 111°C / 30 - 38 mm.

Análisis: $C_8H_5F_3OS$ (206)

Calc. % : C 46,60 H 2,45

Tr. % : 46,54 2,41

 46,35 2,46

30 El estudio farmacológico de los clorhidratos de

los compuestos (I) ha mostrado que están dotados de propiedades anorexígenas potentes.

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

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

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

10 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.

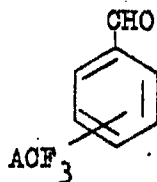
- N O T A -

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

20

25

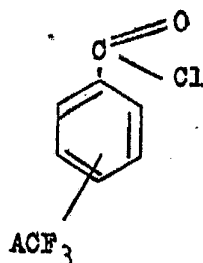
1ª.- Procedimiento para la preparación de aldehidos de fórmula:



(V)

en la que A representa un átomo de oxígeno o de azufre, caracterizado porque se reduce un cloruro de ácido benzóico, de fórmula general (VI),

5



(VI)

10

en la que A representa un átomo de oxígeno o de azufre, por una corriente de hidrógeno en el seno de tolueno, en presencia de una cantidad catalítica de paladio al 5 % sobre sulfato de bario.

15

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción a la temperatura de reflujo del disolvente empleado, durante 10 a 15 horas, preferentemente 12 horas.

20

3^a.- Procedimiento para la preparación de aldehidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 29 JUL. 1975

SYNTHELABO.

J. GONZALEZ ACEBO Y MODET
B. B. Firmados J. Suarez Diaz