



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	448.594	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	4-6-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
583.819	4-6-75	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DIARILHIDROXIBUTILAMINA.

71 SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

BRYAN BARNET MOLLOY, de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para preparar nuevas 4,4-diaril-2-hidroxi**butilami**
nas. Los nuevos compuestos existen en la forma de base li-
bre como las sales de adición de ácido y las sales de amo-
5 nio cuaternario y exhiben actividad antiarrítmica cuando
se administran por las vías oral o parenteral.

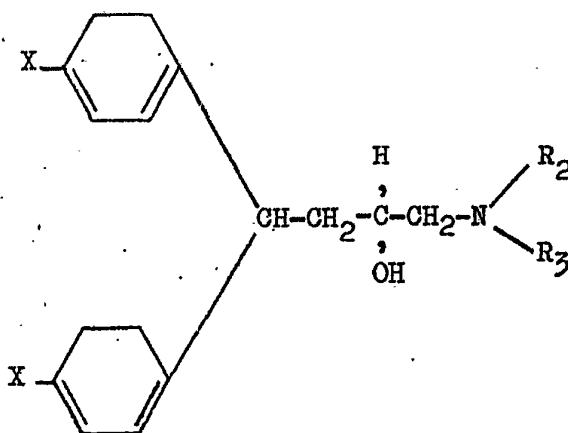
 Existe ordinariamente un número de medicamen-
tos que son útiles en el tratamiento de la arritmia cardí-
ca. No se ha encontrado todavía un medicamento, sin embar-
go que sea totalmente efectivo en el tratamiento de todos
10 los tipos de arritmia. Aunque los medicamentos tales como
la quinidina, la procainamida, la lidocaína y el digital,
han encontrado un éxito amplio como agentes antiarrítmicos,
debe ejercerse gran cuidado en su empleo debido a los efec-
15 tos laterales indeseados a veces provocados por su empleo
continuado. Adicionalmente, los sujetos que sufren de arrit-
mia a veces se hacen refractarios a estos tratamientos co-
nocidos. Consecuentemente, son necesarios agentes antia-
rrítmicos adicionales.

20 Se ha generado recientemente un interés ex-
tenso en la preparación de nuevos agentes antiarrítmicos
como sustitutos sintéticos mejorados para los medicamentos
enumerados con anterioridad. Son de particular importancia
entre los nuevos agentes antiarrítmicos las alquilendiami-
25 nas descritas en la Patente Canadiense Nº 910.907.

 Esta invención proporciona diarilbutanolami-
nas que son especialmente útiles como agentes antiarrítmi-
cos. Es conocido un número limitado de diarilalcanolaminas
en la técnica anterior. Por ejemplo, Blank y otros, J. Med.
30 Chem. 271-276 (1969), describieron una variedad de difenil-

1 alquilaminas, así como también un grupo de 3,3-difenil-3-
hidroxipropilaminas, todas las cuales son útiles como inhi-
bidores adrenocorticales. Similarmente, Moffett, en la Pa-
tente de los Estados Unidos Nº 3.412.091, describe un gru-
5 po de 1,1-difenil-2-metil-3-(3,5-dimetilmorfolino)propano-
les útiles como anticonvulsivos. El propanolol, el 1-(iso-
propilamino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol, se ha utilizado
extensamente en el tratamiento de la arritmia cardíaca. Re-
cientemente se han preparado 4,4-difenil-2hidroxi-2-metil-
10 butilamina y se han valorado como agentes antidepresivos
y espasmolíticos. Descripción Alemana 2.328.758. Las 4,4-
difenil-2hidroxibutilaminas que tienen actividad antiarrit-
mica no se habían descrito previamente.

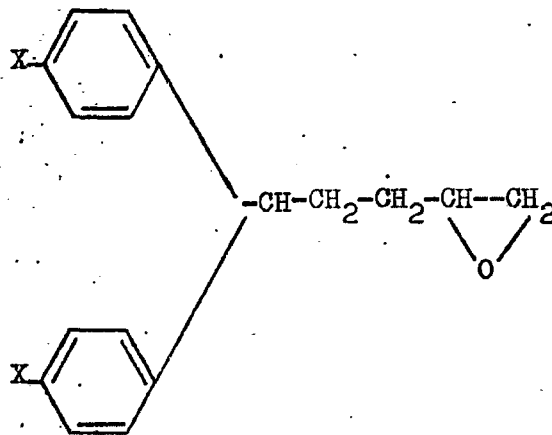
15 La presente invención proporciona un procedi-
miento para preparar nuevas diarilhidroxibutilaminas que
tienen la fórmula I



30 en la cual X es hidrógeno o flúor; R₂ y R₃ independien-
tamente son hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ o -CH₂R₄, en donde
R₄ es alqueno de C₂-C₅, o R₂ y R₃ tomados junto con el

1 átomo de nitrógeno adyacente al cual se unen completan un
anillo heterocíclico, seleccionado de pirrolidina, piperi-
dina, morfolina o pirrolidin piperidina y morfolina metilo
5 y dimetilo-sustituídas; y sus sales farmacéuticamente acep-
tables no tóxicas; caracterizado por hacer reaccionar un
compuesto de 1,2-epoxi-4,4-diarilbutano de la fórmula II

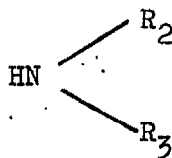
10



15

en donde X es como se definió antes, con por lo menos un
equivalente de una amina de la fórmula

20



25

en donde R_2 y R_3 son como se definió anteriormente, a una
temperatura entre 50° y 180°C.

30

Incluyen ejemplos de R_2 y R_3 cuando represen-
tan un grupo alquilo de C_1-C_6 , metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, iso-
pentilo, 2-metil-butilo, n-hexilo, isohexilo y 2,3-dimetil

1 butilo. Incluyen ejemplos típicos de grupos alqueno re-
presentados por R_2 o R_3 , alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-
pentenilo, 4-pentenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 2-metil-
2-hexenilo.

5 Los sistemas de anillo heterocíclico repre-
sentados por R_2 y R_3 cuando se toman junto con el átomo de
nitrógeno adyacente al cual se unen, incluyen 2-metilpirro-
lidina, 2,5-dimetil-pirrolidina, 2-metilpiperidina, 2,6-di-
metilpiperidina, 2-metilmorfolina y 2,6-dimetilmorfolina,
10 así como también los anillos heterocíclicos no alquilados.

Según se puntualizó en la presente con ante-
rioridad los compuestos de la fórmula I pueden existir como
bases de amina libre o alternativamente como sales farma-
céticamente aceptables no tóxicas. Entre dichas sales se
15 encuentran la sal de adición de ácido formada mediante reac-
ción de la base de amina libre con un ácido orgánico o inor-
gánico, así como también la sal de amonio cuaternaria. In-
cluyen ejemplos de sales de adición de ácidos de las bases
de amina libre preparadas a partir de ácidos inorgánicos,
20 aquellas preparadas con ácidos tales como ácidos clorhídri-
co, bromhídrico, sulfúrico, nitroso, fosfórico, nítrico y
ácidos relacionados.

Incluyen ejemplos de ácidos orgánicos común-
mente utilizados en la preparación de sales farmacéutica-
mente aceptables, no tóxicas, ácidos fórmico, ácido acéti-
co, ácido oxálico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido
tartárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico,
ácido succínico, ácido benzoico, ácido p-toluensulfónico,
ácido metanosulfónico, ácido adípico y ácido relacionados.

30 Cuando R_2 y R_3 de la fórmula anterior son am

1 bos diferentes a hidrógeno, la diarilbutanolamina es una
amina terciaria y puede existir, además de en la sal de ad
ción de ácido como sal de amonio cuaternario. Las sales de
5 amonio cuaternario se preparan haciendo reaccionar una ami
na terciaria de la fórmula anterior con un agente de alqui
lación tal como yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro
de n-butilo, yoduro de isopropilo, bromuro de alilo o sul
fato de dimetilo. Un grupo de sales farmacéuticamente acep
tables, no tóxicas, especialmente preferido, incluye los
10 cloruros, bromuros, oxalatos y succinatos de diarilbutanola
monio, así como también los bromuros, cloruros y metansul
fatos de diarilbutanolamonio.

15 Las diarilbutanolaminas que tienen la fórmu
la anterior, se preparan mediante reacción de 1,2-epoxi
4,4-diarilbutano con una amina. Incluyen ejemplos de epoxi
diarilbutanos ordinariamente utilizados en la reacción 1,2-
epoxi-4,4-difenilbutano y 1,2-epoxi-4,4-bis-(4-fluorofenil)-
butano.

20 Incluyen ejemplos de aminas útiles para la
preparación de bases libres de la fórmula anterior, amonia
co, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina,
n-butilamina, 2-butenilamina, isobutilamina, n-pentilami
na, 3-hexenilamina, isohexilamina, dimetilamina, dietilami
na, diisopropilamina, di-n-butilamina, N-metiletilamina,
25 N-metil-2-butenilamina, N-etilisopentilamina, N-isobutil
n-butilamina, piperidina, 2-metilpiperidina, 2,6-dimetilpi
peridina, morfolina, pirrolidina, 2,6-dimetilmorfolina, y
aminas relacionadas.

30 Las diaributanolaminas de la fórmula I, típi
camente se preparan condensando un 1,2-epoxi-4,4-difenilbu

1 tano y una amina a una temperatura elevada de aproximadamen
te 50 a 180°C. En términos generales, el epóxido y la amina
se hacen reaccionar en ausencia de un disolvente de reac-
ción agregado y, si se desea, la amina puede utilizarse en
5 cantidades en exceso, suficientes para servir como disolven
tes, así como también como reactivo. Sin embargo, se pre-
fiere que el epóxido y la amina puedan utilizarse en canti-
dades aproximadamente equimolares y pueda utilizarse un di-
solvente de reacción adicionado tal como dioxano, metanol,
10 xileno o tolueno. La reacción normalmente se termina en el
transcurso de aproximadamente 1 a 18 horas, cuando se lleva
a cabo a una temperatura de aproximadamente 100°C. El pro-
ducto de la reacción puede aislarse como la base de amina
libre, evaporando simplemente cualesquiera de los disolven-
15 tes o reactivos en exceso. La diarilbutanolamina así forma-
da, generalmente no requiere de una purificación extensa;
sin embargo, la purificación simple puede lograrse fácilmen
te mediante métodos tales como destilación, cromatografía o
cristalización. Un método especialmente conveniente para pu-
20 rificar la diarilbutanolamina comprende disolver la amina
libre en un disolvente orgánico adecuado tal como éter die-
tílico o acetato de etilo, y convertir la amina libre a una
sal de adición de ácido soluble en agua, extrayendo la ami-
na libre del disolvente orgánico en un ácido acuoso tal co-
25 mo, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico, acuoso. Una
vez que la sal de adición de aminoácido se disuelve en la
solución acuosa de ácido, ésta se convierte nuevamente a la
amina libre haciendo alcalina la solución acuosa ácida, por
ejemplo agregando hidróxido de potasio o hidróxido de so-
30 dio, acuoso. La amina libre es insoluble en la solución

1 acuosa alcalina y se extrae fácilmente de la misma en un di-
solvente orgánico inmiscible con el agua, adecuado, tal co-
mo éter dietílico, acetato de etilo o diclorometano. La eva-
poración del disolvente orgánico del extracto proporciona
5 entonces la diarilbutanolamina correspondiente, que existe
típicamente como un aceite o un sólido de bajo punto de fu-
sión.

La diarilbutanolamina también puede aislarse
y purificarse como una sal. Incluyen sales preferidas, las
10 sales de adición de ácido que se preparan fácilmente median-
te reacción de la diarilbutanolamina con un ácido. Por ejem-
plo, la amina libre puede disolverse en un disolvente ade-
cuado tal como éter dietílico, acetona o acetato de etilo,
y se agrega un ácido adecuado, preferiblemente un ácido an-
hidro tal como gas de ácido bromhídrico, ácido oxálico, o
15 ácido benzoico, ya sea en una cantidad equimolar o en exce-
so. La sal de adición de ácido así formado precipita normal-
mente de la solución y puede recuperarse mediante filtra-
ción. La sal sólida se purifica adicionalmente en forma fá-
cil, si se desea, mediante recristalización en disolventes
20 tales como acetato de etilo, etanol, metanol o disolventes
relacionados.

Adicionalmente, son sales valiosas de las ami-
nas libres las sales de amonio cuaternario, las cuales sa-
25 les pueden prepararse cuando ambos de R_2 y R_3 de la fórmula
anterior son diferentes de hidrógeno. Dichas sales de amo-
nio cuaternario se preparan haciendo reaccionar una amina
terciaria tal como por ejemplo N,N-dietil-4,4-difenil-2-hi-
droxibutilamina, con un agente de acilación tal como yoduro
30 de metilo, bromuro de alilo, cloruro de n-butilo, yoduro de

1 etilo, sulfato de dimetilo o bromuro de 2-pentenilo. La
reacción de cuaternización típicamente se logra mezclando
cantidades aproximadamente equimolares de la amina terciaria
5 y el agente de alquilación en un disolvente no reactivo
tal como acetona, metiletilcetona, o benceno. Como las sa-
les de adición de ácido de diarilbutanolamina descritos con
anterioridad, las sales de amonio cuaternario son caracte-
rísticamente sólidos altamente cristalinos y se aislan fá-
cilmente mediante filtración.

10 La totalidad de las aminas requeridas para el
procedimiento de preparar las diarilhidroxibutilaminas son
bien conocidos y generalmente son fácilmente disponibles de
fuentes comerciales. Los 1,2-epoxi-4,4-diarilbutanos que se
requieren para el procedimiento se preparan convenientemen-
15 te mediante procedimientos rutinarios empezando a partir de
productos químicos fácilmente disponibles. Los epóxidos tí-
picamente se preparan mediante epoxidación de un diarilbu-
teno. Dicha epoxidación se logra usualmente tratando un 4,4-
diaril-1-buteno con un agente de oxidación que generalmente
20 es un agente de oxidación de perácido orgánico. Incluyen
ejemplos de perácidos ordinariamente utilizados, el ácido
perbenzoico, el ácido m-cloroperbenzoico, el ácido peracéti-
co, el ácido peroxitrifluoracético, el ácido perfórmico, o
el ácido monoperftálico. En términos generales, el diaril-
25 buteno y el perácido se utilizan en cantidades aproxima-
damente equimolares, y la reacción típicamente se lleva a ca-
bo en un disolvente tal como cloroformo, diclorometano o
benceno.

30 Los diarilbutenos requeridos como materiales
de partida en la preparación de los epóxidos de diarilbuti-

1 lo correspondientes, se preparan fácilmente mediante proce
dimientos rutinarios. Por ejemplo, un diarilmetano puede
convertirse a la sal de diarilmetilo correspondiente median
te reacción con una base fuerte tal como hidruro de sodio,
5 amida de sodio o terbutóxido de potasio. La sal así formada
se hace reaccionar después con un agente de alquilación de
propenilo adecuada, tal como por ejemplo cloruro de 2-pro-
penilo. La reacción se lleva a cabo mejor en un disolvente
adecuado, tal como un alcohol, amoníaco líquido o benceno.
10 El diarilbuteno así formado se aísla convenientemente, se-
parando simplemente el disolvente de reacción y es suficien-
te una purificación normal tal como mediante destilación.

Los materiales de partida de 1,2-epoxi-4,4-
diarilbutano, pueden prepararse alternativamente mediante
15 reacción de metiluro de dimetilsulfonio o metiluro de dime-
til-oxosulfonio con un diarilalquilaldehído apropiado.

Por ejemplo, la reacción de un aldehído tal
como 3,3-difenilpropanol con cualquiera de metiluro de di-
metilsulfonio o metiluro de dimetil-oxo-sulfonio en cantida
20 des aproximadamente equimolares, proporciona el 1,2-epoxi-
4,4-difenilbutano. Dichas reacciones típicamente se llevan
a cabo en un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo o te-
trahidrofurano, y normalmente a una temperatura reducida de
aproximadamente 0°C. El metiluro de dimetilsulfonio se pre-
25 para mediante reacción de yoduro de trimetilsulfonio con me-
tilsulfonilcarbanion, mientras que el metiluro de dimetil-
oxo-sulfonio se prepara mediante reacción de yoduro de tri-
metil-oxo-sulfonio con hidruro de sodio. Dichas reacciones
se discuten más completamente por Corey y otros, J. Am.
30 Chem. Soc, 84, 867 (1962) y J. Am. Chem. Soc, 84 3782 (1962).

1 Los nuevos compuestos proporcionados por esta
invención son las 4,4-difenil-2,2-dihidroxi-butilaminas. In-
cluyen ejemplos ilustrativos de tales compuestos, los si-
guientes:

- 5 N-isopropil-4,4-difenil-2-hidroxi**butilamina**
N-isopropil-N-metil-4,4-difenil-2-hidroxi**bu-**
tilamina
N-etil-N-metil-4,4-difenil-2-hidroxi**butilami**
na
10 N-n-hexil-4,4-difenil-2-hidroxi**butilamina**
N-(3-metil**pentil**)-4,4-difenil-2-hidroxi-**bu**
tilamina
N,N-diisopentil-4,4-bis-(4-fluorofenil)-2-**hi**
droxi**butilamina**
15 N-ter-butil-4,4-bis-(4-fluorofenil)-2-hidroxi**i**
butilamina
N-alil-N-metil-4,4-difenil-2-hidroxi**butilami**
na
20 Cloruro de N-isopropil-4,4-difenil-2-**hidroxi**
butilaminio
Nitrate de N,N-di**etil**-4,4-difenil-2-hidroxi**i**
butilaminio
Tetrafluoroborato de N-ter-butil-4,4-difenil-
2-hidroxi**butilaminio**
25 Cloruro de N-etil-N-metil-N-propil-4,4-dife
nil-2-hidroxi**butilamonio**
Hidróxido de N-(3-butenil)-N,N-dimetil-4,4-
bis-(4-fluorofenil)-2-hidroxi**butilamonio**
Metansulfato de N,N-dimetil-N-isopropil-4,4-
30 difenil-2-hidroxi**butilamonio**

1

1-(4,4-difenil-2-hidroxiutil)pirrolidina

1-[4,4-bis-(4-fluorofenil)-2-hidroxiutil]piperidina

5

Cloruro de 1-(4,4-difenil-2-hidroxiutil)-2,6-dimetil-piperidinio

Metansulfato de 1-(4,4-difenil-2-hidroxiutil)morfolina

Bromuro de 1-(4,4-difenil-2-hidroxiutil)-1-alilmorfolinio y

10

formiato de 1-(4,4-difenil-2-hidroxiutil)-2,5-dimetil-pirrolidinio.

15

Según se puntualizó en la presente con anterioridad las nuevas diarilbutanolaminas de la fórmula I son especialmente útiles en el tratamiento de la arritmia. Se ha valorado un número de los compuestos descritos aquí, como agentes antiarrítmicos en perros. En un experimento típico para determinar la actividad antiarrítmica atribuible al compuesto de la fórmula I, se anestesiaron perros de raza indefinida de cualquier sexo con pentobarbital. A los perros se les administró después una dosis de ^ocuabaína, efectiva para inducir una arritmia experimental. Se revisó cada perro mediante electrocardiograma. Se administró mediante infusión intravenosa, una dosis de la diarilbutanolamina suficiente para convertir la arritmia experimental a un ritmo de seno normal. El grado de actividad antiarrítmica poseído por la diarilbutanolamina fue indicado por la cantidad de compuesto requerido para convertir la arritmia experimental a un ritmo de seno normal y por la duración de la conversión.

20

25

30

Los agentes antiarrítmicos de diarilbutanola-

1 mina de la fórmula I pueden administrarse a un sujeto que
sufre de una arritmia y que necesita tratamiento o a un su-
jeto que se sospecha que desarrolla un arritmia y necesita
de un tratamiento profiláctico. La administración a un suje-
5 to puede lograrse ya sea por la ruta oral o la parenteral.
La diarilbutanolamina puede formularse adecuadamente con
cualquiera de un número de diluyentes, portadores o exci-
pientes farmacéuticos comunes. La formulación generalmente
toma una forma que es adecuada para la administración conve-
niente por la ruta de selección. Por ejemplo, para adminis-
10 tración oral, el compuesto se formula típicamente con porta-
dores tales como lactosa, dextrosa, manitol, propilengli-
col, silicato de calcio o almidón de patata. Dichas formu-
laciones típicamente se moldean en tabletas o se encapsulan
15 en cápsulas de gelatina vacías o alternativamente se disuel-
ven en soluciones, elixires o jarabes. Las sales farmacéuti-
camente aceptables, no tóxicas de los compuestos de la fór-
mula I, son particularmente adecuadas para la formulación
para administración oral en una forma sólida tal como una
20 tableta o cápsula.

La diarilbutanolamina de la fórmula I, puede
adicionalmente formularse para administración parenteral
la cual es a veces preferida para sujetos que sufren de una
arritmia que amenaza la vida. La administración parenteral
25 puede lograrse por ejemplo, mediante administración intrave-
nosa o administración intramuscular. Típicamente, el ingre-
diente activo se mezclará con un diluyente adecuado tal co-
mo manitol, sorbitol, dextrosa o solución salina. La compo-
sición farmacéutica puede alojarse en una ampolleta lista
30 para administración o, alternativamente, la composición pue

1 de diluirse justamente antes de empleo mediante la adición
de un diluyente adecuado tal como agua estéril, a los ingre-
dientes de la ampolleta.

5 Una composición farmacéutica típica para admi-
nistración intravenosa, incluirá una diarilbutanolamina de
la fórmula I, tal como la N-isopropil-4,4-difenil-2-hidro-
xi-butilamina. El medicamento estará en la cantidad de 50 a
2000 mg., mezclado con un portador adecuado tal como dextro-
sa o glucosa acuosa al 5%, o solución salina al 1%, por ejem-
10 plo. La solución se elaborará en la cantidad de 50 a 100 ml.
de volumen. Dicha solución puede administrarse gota a gota
durante un período de 5 a 60 minutos, a un sujeto que sufre
de arritmia. La administración oral de un compuesto de la
fórmula I adecuadamente formulado para la misma, puede des-
pués iniciarse, como una terapia de mantenimiento.

15 La diarilbutanolamina de la fórmula I, gene-
ralmente se formula en una forma tal que la dosis efectiva
de ingrediente activo que se está administrando, generalmen-
te es una cantidad efectiva para el tratamiento de la arrit-
20 mia, dicha cantidad efectiva típicamente varía de 50 a 2000
mg. por día. Una dosis normal para administración oral por
ejemplo, contendrá de 100 a 300 mg. de una diarilbutanolami-
na tal como la N-isopropil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina,
preferiblemente como la sal de adición de ácido clorhídri-
25 co. Se reconocerá por supuesto, que la dosis precisa que se
está administrando a un sujeto, dependerá del estado parti-
cular del sujeto que se está tratando y de la ruta seleccio-
nada para la administración.

30 A fin de entender más completamente los aspec-
tos particulares de esta invención se presentan, la siguien

1 te preparación de intermediarios y ejemplos detallados de
la preparación de las diarilbutanolaminas específicas. Los
siguientes ejemplos están dirigidos a ser únicamente repre-
5 sentativos, y de ninguna manera deben considerarse como li-
mitando la presente invención en ningún aspecto particular
presentado a continuación en la presente.

Preparación 1

Preparación de 4,4-difenil-1-buteno.

10 Se agitó una solución de 1,5 litros de amoníaco líquido, que contiene 19,5 g. de amida de sodio, mien-
tras que se agregó gota a gota, durante aproximadamente 30
minutos, una solución de 84,1 g. de difenilmetano disueltos
en 200 ml. de éter dietílico. La mezcla de reacción se agi-
15 tó durante 45 minutos después de que la adición fue comple-
ta. Se agregó después a la mezcla de reacción, una solución
de 60,5 g. de 3-bromo-1-propeno en 50 ml. de éter dietílico,
posteriormente la mezcla se agitó durante 12 horas. Se agre-
gó después una solución acuosa saturada de cloruro de amonio,
20 a la mezcla de reacción, agregándose después 500 ml.
de agua. El producto se extrajo de la mezcla de reacción
acuosa en éter dietílico. Los extractos etéreos se combina-
ron, se lavaron y se secaron. La evaporación del disolvente
bajo presión reducida proporcionó 93,2 g. del producto como
un aceite. La destilación del aceite crudo produjo 4,4-dife-
25 nil-1-buteno, p.e. 95-98°C., 0,10 mm de Hg.

Análisis calculado para $C_{16}H_{16}$

Teórico: C, 92,26; H, 7,74

Encontrado: C, 92,41; H, 7,76

Preparaciones 2-3

30 Siguiendo el procedimiento establecido en la

1 preparación 1, se prepararon los siguientes diarilbutenos a partir del diarilmetano correspondiente y un halogencalqueno.

4,4-Difenil-2-metil-1-buteno

5 P.E. 91-94°C. 0,03 mm. de Hg.

4,4-Bis-(4-fluorofenil)-1-buteno

P.E. 94-100°C. 0,04 mm. de Hg.

Preparación 4

1,2-Epoxi-4,4-difenilbutano

10 Se agregó gota a gota durante 1 hora, una solución de 96,2 g. de 4,4-difenil-1-buteno disuelto en 400 ml. de cloroformo, a una suspensión fría (0°C) de 110,0 g. de ácido m-cloroperbenzoico en 700 ml. de cloroformo. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 25°C, y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó después con solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, con agua y se secó. La evaporación del disolvente bajo presión reducida proporcionó 158,3 g. de un aceite amarillo como el producto crudo. El aceite se destiló para producir

15 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano.

20 P.e. 124-126°C. a 0,3 mm. de Hg.

Preparaciones 5-6

Los siguientes epóxidos se prepararon similarmente a partir del diarilbuteno correspondiente.

25 1,2-Epoxi-2-metil-4,4-difenilbutano.

P.E. 124-128°C, a 0,05 mm. de Hg.

1,2-Epoxi-4,4-bis-(4-fluorofenil)butano

rmn (CDCl₃); delta 2,87 (1H, m, C₂-H)

Ejemplo 1

30 N,N-Di-n-propil-4,4-difenil-2-hidroxiutilamina

1 Se calentó a 100°C., con agitación, durante
12 horas, una mezcla de 6,73 g. de 1,2-epoxi-4,4-difenilbu-
tano y 30 ml. de di-n-propilamina. La mezcla de reacción se
5 enfrió a aproximadamente 30°C. y se concentró bajo presión
reducida para proporcionar 9,0 g. de un aceite, como el pro-
ducto crudo. El aceite se purificó disolviéndolo en 250 ml
de éter dietílico y extrayendo el producto en solución 2
normal de ácido clorhídrico. Los extractos acuosoácidos se
combinaron, se enfriaron y se hicieron alcalinos mediante
10 la adición de solución 5 normal de hidróxido de sodio. La
solución alcalina se extrajo varias veces con éter dietíli-
co nuevo. Los extractos étereos se combinaron, se lavaron
con agua y se secaron. La evaporación del disolvente bajo
presión reducida, proporcionó 5,7 g. de N,N-di-n-propil-
15 4,4-difenil-2-hidroxitilamina como un aceite.

Análisis calculado para $C_{22}H_{31}NO$ (325,496)

Teórico: C, 81,18; H, 9,60; N, 4,30

Encontrado: C, 81,31; H, 9,33; N, 4,59.

Ejemplo 2

20 Oxalato de N,N-di-n-propil-4,4-difenil-2-hidroxitilaminio

Se disolvió la N,N-di-n-propil-4,4-difenil-2-
hidroxibutilamina del ejemplo 1 anterior, en 50 ml. de ace-
tato de etilo, y se agregó ácido oxálico a la solución. El
producto precipitado se recogió mediante filtración y se re-
25 cristalizó en alcohol etílico. El oxalato de N,N-di-n-pro-
pil-4,4-difenil-2-hidroxitilaminio cristalino, incoloro,
se recogió mediante filtración y se secó. P.F. 121-122°C.

Análisis calculado para $C_{24}H_{33}NO_5$ (415,53)

Teórico: C, 69,37; H, 8,01; N, 3,37

30 Encontrado: C, 69,17; H, 7,91; N, 3,64.

Ejemplo 3

N,N-Diisopropil-4,4-difenil-2-hidroxiutilamina

Se agitó y se calentó a 170°C. durante 10 horas, una mezcla de 11,1 g. de 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano y 50 ml. de diisopropilamina. La mezcla de reacción se enfrió después y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 12,7 g. del producto como un aceite crudo. El aceite así obtenido se purificó adicionalmente mediante extracción de ácido y base como se describió en el ejemplo 1 anterior. La evaporación de todos los disolventes bajo presión reducida produjo 7,5 g. de N,N-diisopropil-4,4-difenil-2-hidroxiutilamina como un aceite el cual solidificó después por reposo. P.F. 55-59°C.

Análisis calculado para $C_{22}H_{31}NO$ (325.496)

Teórico: C, 81,18; H, 9,60; N, 4,30

Encontrado: C, 81,16; H, 9,42; N, 4,50.

Ejemplo 4

Cloruro de N-isopropil-4,4-difenil-2-hidroxiutilaminio

Se calentó a 100°C. y se agitó durante 12 horas, una mezcla de 10,5 g. de 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano y 50 ml. de isopropilamina. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 13,1 g. de un aceite que se solidificó. La N-isopropil-4,4-difenil-2-hidroxiutilamina así formada se disolvió en 500 ml. de éter dietílico al cual se agregó gas de ácido clorhídrico en exceso. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se recristalizó en acetato de etilo y metanol, produciendo 12,6 g. de cloruro de N-isopropil-4,4-difenil-2-hidroxiutilaminio. P.F. 187-189°C.

1 Análisis calculado para $C_{19}H_{26}ClNO$ (319.876)
 Teórico: C, 71,34; H, 8,19; N, 4,38; Cl, 11,08
 Encontrado: C, 71,63; H, 8,19; N, 4,47; Cl, 11,16.

Ejemplos 5-13.

5 Siguiendo los procedimientos establecidos en
 los ejemplos 1-4 anteriores, se prepararon los siguientes
 compuestos, a partir de 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano y el
 agente formador de sal y la amina respectivos,

10 Oxalato de N,N-diisopropil-4,4-difenil-2-hidroxitilaminio
 P.F. 140-142°C.

 Análisis calculado para $C_{24}H_{33}NO_5$ (415,53)
 Teórico: C, 69,37; H, 8,01; N, 3,37
 Encontrado: C, 69,53; H, 7,96; N, 3,49

15 Cloruro de N-n-propil-4,4-difenil-2-hidroxitilaminio.
 P.F. 135-137°C.

 Análisis calculado para $C_{19}H_{26}ClNO$ (319.876)
 Teórico: C, 71,34; H, 8,19; N, 4,38; Cl, 11,08
 Encontrado: C, 71,20; H, 7,99; N, 4,21; Cl, 10,98.

20 Oxalato de N,N-dietil-4,4-difenil-2-hidroxitilaminio
 P.F. 97-110°C.

 Análisis calculado para $C_{22}H_{29}NO_5$ (387.476)
 Teórico: C, 68,20; H, 7,54; N, 3,61
 Encontrado: C, 68,40; H, 7,25; N, 3,70

25 N,N-dietil-4,4-difenil-2-hidroxitilamina

 Análisis calculado para $C_{20}H_{27}NO$ (297.442)
 Teórico: C, 80,76; H, 9,15; N, 4,71
 Encontrado: C, 80,95; H, 9,18; N, 4,60.

 Cloruro de N,N-dimetil-4,4-difenil-2-hidroxitilaminio
 P.F. 227-230°C.

30 Análisis calculado para $C_{18}H_{24}ClNO$ (305.849)

1 Teórico: C, 70,69; H, 7,91; N, 4,58; Cl, 11,59
Encontrado: C, 70,62; H, 7,65; N, 4,66; Cl, 11,80.
Cloruro de N-etil-4,4-difenil-2-hidroxiutilaminio
P.F. 158-160°C.

5 Análisis calculado para $C_{18}H_{24}ClNO$ (305.849)
Teórico: C, 70,69; H, 7,91; N, 4,58; Cl, 11,59
Encontrado: C, 70,55; H, 7,66; N, 4,59; Cl, 11,84.
Cloruro de N-metil-4,4-difenil-2-hidroxiutilaminio
P.F. 181-183°C.

10 Teórico: C, 69,97; H, 7,60; N, 4,80; Cl, 12,15
Encontrado: C, 69,74; H, 7,39; N, 4,58; Cl, 12,05
Cloruro de 4,4-difenil-2-hidroxiutilaminio
P.F. 234-236°C.

15 Análisis calculado para $C_{16}H_{20}ClNO$ (277.795)
Teórico: C, 69,18; H, 7,26; N, 5,04; Cl, 12,76
Encontrado: C, 69,21; H, 7,02; N, 4,99; Cl, 12,73
Cloruro de N-ter-butil-4,4-difenil-2-hidroxiutilaminio
P.F. 187-190°C.

20 Análisis calculado para $C_{20}H_{28}ClNO$ (333.903)
Teórico: C, 71,94; H, 8,45; N, 4,19; Cl, 10,62
Encontrado: C, 71,74; H, 8,47; N, 4,37; Cl, 10,90.

Ejemplo 14

25 Cloruro de 1-(4,4-difenil-2-hidroxiutil)piperidinio
Se calentó a 100°C y se agitó durante 12 ho-
ras, una mezcla de 6,73 g. de 1,2-epoxi-4,4-difenil-butano
y 30 ml. de piperidina. La mezcla de reacción se enfrió a
temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida
para proporcionar 9,4 g. del producto deseado como un acei-
te crudo. El aceite se disolvió en 300 ml. de éter dietíli-
co al cual se agregó gas de ácido clorhídrico en exceso.
30

1 El precipitado que se formó, se recogió mediante filtración y se recristalizó en acetato de etilo y alcohol metílico, produciendo cloruro de 1-(4,4-difenil-2,2-hidroxi-butil)pi-peridinio, como cristales incoloros, P.F. 195-197°C.

3 Análisis calculado para $C_{21}H_{28}ClNO$ (345.914)
Teórico: C, 72,92; H, 8,16; N, 4,05; Cl, 10,25
Encontrado: C, 72,64; H, 8,05; N, 3,81; Cl, 10,40.

Ejemplos 15-16

10 Siguiendo el procedimiento establecido en el ejemplo 14, se prepararon los siguientes compuestos a partir de 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano y la amina cíclica respectiva. Cloruro de 1-(4,4-difenil-2-hidroxi-butil)-2-metil-piperidinio. P.F. 131-134°C.

13 Análisis calculado para $C_{22}H_{30}ClNO$ (359.941)
Teórico: C, 73,41; H, 8,40; N, 3,89; Cl, 9,85
Encontrado: C, 73,31; H, 8,28; N, 3,99; Cl, 10,02.

1-(4,4-difenil-2-hidroxi-butil)-2,6-dimetilpiperidina.
P.E. 75-195°C. 10,03 mm. de Hg.

20 Análisis calculado para $C_{23}H_{31}NO$ (337.507)
Teórico: C, 81,85; H, 9,26; N, 4,15;
Encontrado: C, 81,60; H, 8,99; N, 4,26

Ejemplo 17

Cloruro de N-isopropil-4,4-bis-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-butilaminio.

25 Se agitó durante 12 horas a 100°C. una mezcla de 27,9 g. de 1,2-epoxi-4,4-bis-(4-fluorofenil)butano y 100 ml. de isopropilamina. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la amina en exceso se separó mediante evaporación bajo presión reducida, dejando 32,1 g. de un
30 aceite, como el producto crudo. El aceite se purificó adi-

1 cionalmente mediante extracción con ácido y base, como se
describió en el ejemplo 1, y después de la separación de to
dos los disolventes bajo presión reducida, el producto oleo
so se disolvió en éter dietílico al cual se agregó gas de
5 ácido clorhídrico. El precipitado que se formó se recogió
mediante filtración y recristalizó en acetona y alcohol me
tílico, produciendo cloruro de N-isopropil-4,4-bis-(4-fluo
rofenil)-2-hidroxiutilamonio como agujas incoloras. P.F.
187-189°C.

10 Análisis calculado para $C_{19}H_{24}F_2ClNO$ (355.857)
Teórico: C, 64,13; H, 6,80; N, 3,94; F, 10,68
Encontrado: C, 64,12; H, 66,68; N, 3,89; F, 10,68

Ejemplo 18

15 Metansulfato de N,N,N-trimetil-4,4-difenil-2-hidroxiutila
monio.

Se agitó a temperatura ambiente, una solu
ción de 1,61 g. de N,N-dimetil-4,4-difenil-2-hidroxiutila
mina en 30 ml. de benceno, mientras se agregaban 0,57 ml.
de sulfato de dimetilo en una porción. La mezcla de reac
ción se agitó durante 12 horas, y el sólido precipitado, in
20 coloro, se recogió después mediante filtración y se secó,
proporcionando 2,2 g. de metansulfato de N,N,N-trimetil-
4,4-difenil-2-hidroxiutilamonio. P.F. 150-153°C.

25 Análisis calculado para $C_{20}H_{29}NO_5S$ (395.518)
Teórico: C, 60,74; H, 7,39; N, 3,54
Encontrado: C, 60,35; H, 7,26; N, 3,46

Ejemplo 19

30 Bromuro de N-alil-N,N-dimetil-4,4-difenil-2-hidroxiutila
monio

Se agitó y se calentó a reflujo durante 12 ho

1 ras, una solución de 1,61 g. de N,N-dimetil-4,4-difenil-2-
hidroxibutilamina y 0,52 ml. de bromuro de alilo en 30 ml.
de benceno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura
ambiente, y el producto cristalizó. El producto cristaliza
5 do se recogió mediante filtración y se secó para producir
2,3 g. de bromuro de N-alil-N,N-dimetil-4,4-difenil-2-hidro
xi-butilamonio. P.F. 113-116°C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{28}BrNO$ (390.365)

Teórico: C, 64,61; H, 7,23; N, 3,59; Br, 20,47

10

Encontrado: C, 64,64; H, 7,02; N, 3,58; Br, 20,33

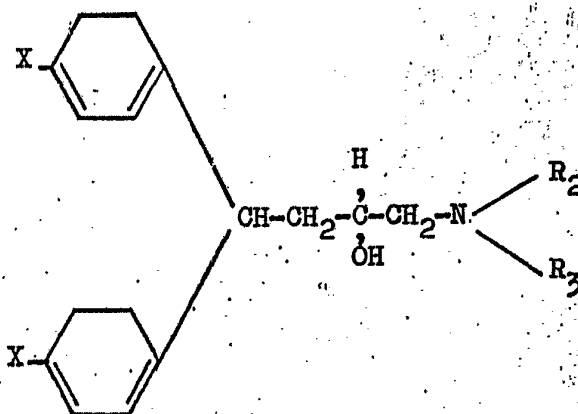
En resumen, la Patente de Invención que se
solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15

1. Un procedimiento para preparar compuestos
de diarilhidroxibutilamina de la fórmula I

20



25

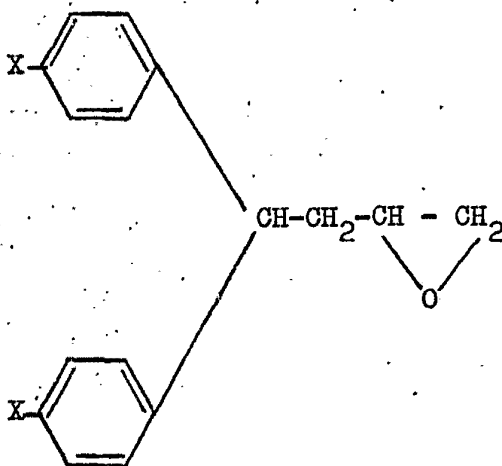
en donde:

X es hidrógeno o flúor;

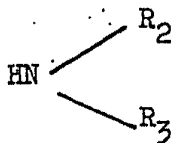
30

R_2 y R_3 independientemente son hidrógeno, al-
quilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $-\text{CH}_2\text{R}_4$, en donde R_4 es alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_5$

1 o R₂ y R₃ tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacen-
te al cual se unen, completan un anillo heterocíclico se-
leccionado de pirrolidina, piperidina, morfolina o pirroli-
dina metilo o dimetilo sustituido, piperidina y morfolina;
5 y sus sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, ca-
racterizado por hacer reaccionar un compuesto de 1,2-epoxi-
4,4-diarilbutano de la fórmula II



20 en donde X es como se definió antes, con por lo menos un
equivalente de una amina de la fórmula



en donde R₂ y R₃ son como se definió antes, a una tempera-
tura de entre 50° y 180°C.

2. El procedimiento de la reivindicación 1,
para preparar N,N-di-n-propil-4,4-difenil-2-hidroxitil-
mina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-dife

1 nilbutano con di-n-propilamina.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar N,N-diisopropil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con diisopropilamina.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N-isopropil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con isopropilamina.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N-n-propil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con n-propilamina.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N,N-dietil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con dietilamina.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N,N-dimetil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con dimetilamina.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N-etil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con etilamina.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N-metil-4,4-difenil-2-hidroxi-butilamina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con metilamina.

10. El procedimiento de la reivindicación 1,

1 para preparar 4,4-difenil-2-hidroxi-4,4-difenilbutano con amoníaco.

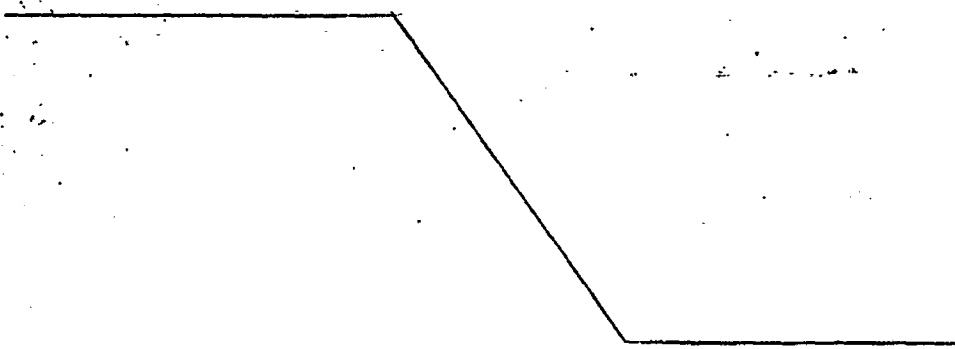
5 11. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N-ter-butil-4,4-difenil-2-hidroxi-4,4-difenilbutano con ter-butilamina.

10 12. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-(4,4-difenil-2-hidroxi-4,4-difenilbutano) piperidina caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con piperidina.

15 13. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-(4,4-difenil-2-hidroxi-4,4-difenilbutano)-2-metilpiperidina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con 2-metilpiperidina.

20 14. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar 1-(4,4-difenil-2-hidroxi-4,4-difenilbutano)-2,6-dimetilpiperidina, caracterizado por hacer reaccionar 1,2-epoxi-4,4-difenilbutano con 2,6-dimetilpiperidina.

25 30 15. El procedimiento de la reivindicación 1, para preparar N-isopropil-4,4-bis-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4,4-bis-(4-fluorofenil)-butano con isopropilamina.



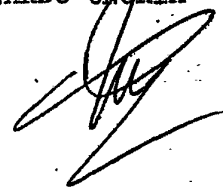
1

16. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DIARILHIDROXIBUTILAMINA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintisiete páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 de Junio de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30