

20 JUL. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Se inscribe en el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

19 ES

11

21

22

NUMERO

465.896

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

11-1-1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
1121/77 parcial	12-1-1977	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/1011D	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS DITIENILALCOHILAMINAS"

71 SOLICITANTE (S)
DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER (PAT/Dr.Stm-El 6210 PH - I)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), R.F.A.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Axel Kleemann, Ingomar Nubert, Dr. Fritz Stroman y Dr. Klaus Thiemer

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.772)

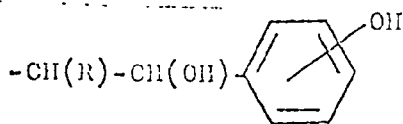
jga

BAD ORIGINAL

1 La invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos compuestos de la fórmula general I
según la reivindicación 1ª.

Preferentemente los dos radicales tienilo estén
enlazados en cada caso en igual posición con >A-B- (deri
5 vados bis-tienílicos-(3) o derivados bis-tienílicos-(2)).
Sin embargo es igualmente posible que >A-B- esté enla
zado al mismo tiempo con un radical tienilo-(2) y con un
radical tienilo-(3). El radical R en la parte estructu
ral

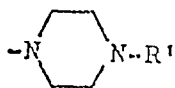
10



15 es preferentemente metilo o etilo. El grupo hidroxilo en el
anillo de fenilo puede estar en posición orto, para o meta.
Caso de que éste esté acilado, el ácido carboxílico $\text{C}_2\text{-C}_6$
alifático que constituye el fundamento puede ser lineal o
ramificado y puede constar especialmente de 2 a 4 átomos
20 de carbono. La cadena de alcoholeno Alk es preferentemen
te lineal y consta preferentemente de 1, 2 ó 3 átomos de
carbono.

Y significa preferentemente el radical

25



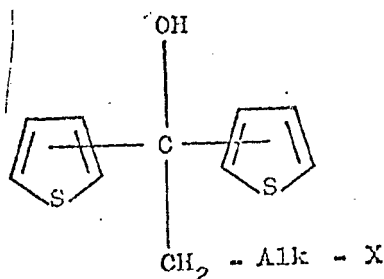
teniendo R' los significados indicados; preferentemente,
30 R' es un radical fenilo, o un radical fenilo que está sus-

1 tituído con un grupo alcoholo-C₁-C₂ (por ejemplo CH₃) o con
 un grupo alcoxi-C₁-C₂ (CCH₃) (preferentemente en posición
 orto). Si R' es un radical fenil-C₁-C₄-alcoholo, se tra-
 ta especialmente del radical bencilo o feniletilo (even-
 tualmente sustituído con 1 ó 2 grupos metoxi).

5 Los productos del procedimiento poseen valiosas
 propiedades tensioactivas y son emulgentes. Además, son
 adecuados como aditivos para materiales sintéticos con pro-
 piedades antiestéticas. Además de ello, constituyen pro-
 ductos intermedios para colorantes, especialmente para co-
 10 lorantes reactivos.

La preparación del compuesto de la fórmula gene-
 ral I se efectúa condensando un compuesto de la fórmula ge-
 neral

15



20

en la que Alk es un grupo alcoholeno-C₁-C₅ lineal o rami-
 ficado y X significa cloro, bromo o yodo, con una amina
 de la fórmula general

25



III

30

teniendo Y el significado ya indicado, y eventualmente
 compuestos de la fórmula general I, en la que >A-B- sig-
 nifica >C(OH)-CH₂-, se transforman según métodos conoci-
 dos con agentes separadores de agua en los correspondien-

1 -tes compuestos insaturados ($\text{>A-B-} = \text{>C=CH-}$) y o se aci-
lan por medio de un ácido carboxílico-C₂-C₆ alifático y se
preparan eventualmente las sales a partir de los compues-
tos básicos obtenidos.

5 Esta condensación se realiza por ejemplo con o sin
disolvente en un margen de temperaturas comprendido entre
0 y +150° C, preferentemente entre 20 y 100°C. Como di-
solventes o medios de suspensión inertes son adecuados,
por ejemplo, éteres saturados, tales como dialcoholéteres
10 alifáticos inferiores, alcoholéteres de cicloalcanoles y
cicloalcanoles sustituidos con radicales alcohol; hidro-
carburos líquidos saturados, hidrocarburos cicloalifáticos
saturados, que pueden estar sustituidos también con radi-
cales alcohol inferiores, éteres cíclicos, tales como te-
trahidrofurano y dioxano; benceno; alcoholbencenos, tales
15 como tolueno; cetonas saturadas alifáticas; alcoholes ali-
fáticos y cicloalifáticos. La concentración del compues-
to II en el disolvente o medio de suspensión está por ejem-
plo entre 10 y 50 %. La condensación se efectúa convenien-
temente con el compuesto III en presencia de una base o de
20 un aceptador de halogenuro de hidrógeno, tal como por ejem-
plo aminas terciarias (trietilamina), carbonatos de meta-
les alcalinos (carbonato de potasio), hidróxidos de meta-
les alcalinos. Como aceptador de halogenuro de hidrógeno
puede emplearse también el compuesto III propiamente di-
25 cho. La condensación se efectúa ventajosamente en propor-
ción estequiométrica, pero se puede utilizar también un
exceso de cualquier cuantía de compuesto III. La duración
de la reacción se ajusta a la temperatura de reacción. A
30 temperaturas de 100 a 120°C la reacción termina en 4 a 12

1 -horas.

La separación de agua a partir de compuestos de la fórmula general I, en los que >A-B- es $\text{>C(OH)-CH}_2\text{-}$, se realiza convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo en un margen de temperaturas de 20 a 150° C. Preferentemente se emplean disolventes, tales como por ejemplo dialcohiléteres, dioxano, ácido acético glacial, benceno, tolueno, etanol, isopropanol, etcétera.

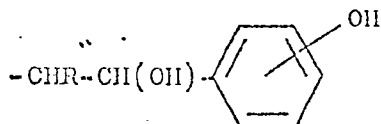
Para esta separación de agua no se requiere aislar primeramente el compuesto de la fórmula I, en la que >A-B- es el grupo $\text{>C(OH)-CH}_2\text{-}$, sino que se puede tratar por ejemplo directamente con el agente deshidratante la mezcla de reacción obtenida después de la reacción del compuesto II con el compuesto III, eventualmente después de eliminar el disolvente. Por ejemplo, se puede mezclar la mezcla de reacción directamente con ácido clorhídrico isopropanólico o etanólico y calentar a ebullición durante algunos minutos, efectuándose la deshidratación. El tratamiento puede efectuarse de manera usual.

Como agentes separadores de agua entran en consideración por ejemplo: ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico o hidrácidos halogenados; ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido fórmico; cloruro de tionilo; cloruro de aluminio; cloruro de zinc; cloruro de estaño; trifluoruro de boro; hidrogenosulfato de potasio; pentóxido de fósforo; cloruros de ácidos; yoduro de fósforo rojo en presencia de agua.

Si se obtienen compuestos con la parte estructural

30

1



5

puede acilarse posteriormente el grupo hidroxilo en el anillo de fenilo eventualmente por medio de un grupo alcoólico $\text{-C}_2\text{-C}_6$.

10

La acilación puede efectuarse en disolventes o en medios de suspensión inertes, tales como dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno, a temperaturas comprendidas entre 0 y 200° C. Como agentes de acilación entran en consideración: cetonas $\text{-C}_2\text{-C}_6$ alifáticas, así como halogenuros de ácidos, anhídridos de ácidos o ésteres de ácidos, de ácidos carboxílicos alifáticos con 2 a 6 átomos de carbono, eventualmente con adición de un agente fijador de ácidos, tales como carbonato de potasio o etilato de sodio o de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina.

15

20

En el caso de los ésteres se trata especialmente de los de alcoholes alifáticos inferiores. Durante la acilación se puede proceder también preparando primeramente un compuesto de metal alcalino a partir del compuesto I que se ha de hacer reaccionar con el grupo hidroxilo en el anillo de fenilo, haciéndolo reaccionar en un disolvente inerte, tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno con un metal alcalino, con hidruros o con amidas de metales alcalinos (especialmente sodio o compuestos de sodio) a temperaturas comprendidas entre 0 y 150° C y a continuación se añade el agente de acilación.

25

30

1 En lugar de los agentes de acilación citados pueden emplearse también otros agentes químicamente equivalentes, usuales en la química, (véase por ejemplo también: L.F. y Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1967, volumen 1º, páginas 5 1303-4, y volumen 2º, página 471). Evidentemente, grupos acilo, presentes en compuestos de la fórmula I, pueden separarse también nuevamente de manera conocida por ejemplo mediante hidrólisis en presencia de ácidos o de sustancias básicas a temperaturas comprendidas entre 20 y 150º C.

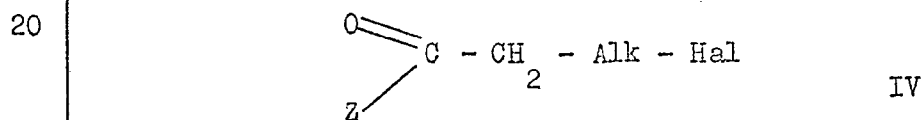
10 Los compuestos que contienen átomos de carbono asimétricos y resultan por lo general como racematos, pueden desdoblarse en los isómeros ópticamente activos de manera conocida en sí, por ejemplo por medio de un ácido ópticamente activo. Sin embargo, también es posible utilizar de 15 antemano sustancias de partida ópticamente activas o también diastereoisómeras de la fórmula general III, obteniéndose entonces como producto final una correspondiente forma pura, ópticamente activa, o configuración diastereoisómera.

20 Si se emplean aminas de la fórmula $H_2N-CH(R)-CH(OH)-C_6H_5$ (que pueden estar sustituidas también en el anillo de fenilo con hidroxilo o con alcaniloxi- $-C_2-C_6$) como sustancias de partida, éstas pueden presentarse en la configuración eritro o treo.

25 Según las condiciones de procedimiento y sustancias de partida se obtienen las sustancias finales de la fórmula I en forma libre o en forma de sus sales. Las sales de las sustancias finales pueden transformarse nuevamente 30 en las bases, de manera conocida en sí, por ejemplo

1 con un álcali o con intercambiadores de iones. A partir
 de las bases pueden obtenerse sales mediante reacción con
 ácidos orgánicos o inorgánicos. Como tales ácidos se men-
 5 cionarán por ejemplo: hidrácidos halogenados, ácido sulfú-
 rico, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico,
 ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos
 orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o
 heterocíclica, así como ácidos sulfónicos. Ejemplos de
 éstos son: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico,
 ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido má-
 10 lico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, áci-
 do hidroximaleico o ácido pirúvico; ácido fenilacético,
 ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfóni-
 co, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico;
 ácido halogenobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico,
 15 ácido naftalenosulfónico o ácido sulfanílico.

Los compuestos de partida de la fórmula II son
 igualmente nuevos y se obtienen mediante reacción de tie-
 nil-(3)-litio o de tienil-(2)-litio con un compuesto de
 la fórmula



25 en la que Alk representa un grupo alcohileno-C₁-C₅ lineal
 o ramificado preferentemente un grupo alcohileno-C₁-C₃ li-
 neal, Z significa un grupo alcoxi inferior, cloro, bromo,
 30 yodo o un radical tienilo, y Hal es cloro, bromo o yodo,

1 a temperaturas bajas, preferentemente por debajo de -50°C
en un medio inerte. En este caso resulta el compuesto de
la fórmula II con un rendimiento de por ejemplo 96% de la
teoría.

5 La reacción del compuesto de tienil-litio, especial-
mente del tienil-(3)-litio con el compuesto IV se efectúa
en una mezcla de disolventes líquidos inertes, que consta
preferentemente de un éter saturado y de un hidrocarburo
saturado y/o de un benceno mono-o di-sustituído con radi-
cales alcoholo- $\text{C}_1\text{-C}_3$. Como ésteres de ácidos halogeno-al-
10 can- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -carboxílicos entran en consideración por ejemplo:
ésteres de ácido β -halogeno-propiónico, ésteres de ácido
 β -halogenobutírico o ésteres de ácido β -halogeno-valé-
rico.

15 Si la mezcla de disolventes consta de un éter y un
hidrocarburo saturado, se presentan por ejemplo por una
parte en volumen de hidrocarburo de 0,3 a 3, preferente-
mente 0,8 a 3 partes en volumen de éter. Para una mezcla
de disolventes a base de éter y mono-o di-alcoholbenceno
valen por ejemplo por cada 1 parte en volumen de alcohol-
20 benceno 0,1 a 3, preferentemente 0,2 a 1 partes en volumen
de éter. Si la mezcla de disolventes consta de los tres
componentes: éter, hidrocarburo saturado y alcoholbenceno,
la proporción de mezcla de los tres componentes es por ejem-
plo: éter:hidrocarburo:benceno = 0,1 a 0,9 : 0,1 a 0,9 :
25 0,1 a 0,9. Como ésteres saturados entran en consideración
especialmente dialcoholéteres alifáticos simétricos o asi-
métricos, constando los grupos alcoholo preferentemente de
1 a 6 átomos de carbono, y son por ejemplo metilo, etilo,
30 isopropilo, propilo, isobutilo o butilo. Además entran en

1 - consideración como éteres, por ejemplo, también alcohol-
éteres C_1-C_6 de cicloalcanoles saturados y de cicloalcano
les sustituidos con radicales alcoholo, constando los ani
llos de cicloalcanol en cada caso de 3, 4, 5 ó 6 átomos
de carbono. Preferentemente los éteres son líquidos en
5 el margen comprendido entre -80 y $+20^{\circ}$ C.

Ejemplos de los disolventes que entran en conside
ración son:

dietiléter, diisopropiléter, metilciclopentiléter, hexano,
ciclohexano, tolueno, xileno, metilciclohexano, metilci-
10 clopentano, etilciclohexano, dimetilciclohexano.

En general se procede añadiendo dosificadamente
bromo-tiofeno o de yodo-tiofeno, como tal o en forma de
una solución en el éter o en el hidrocarburo alifático lí
quido o en el alcoholbenceno, al litioalcoholo o al litio
15 arilo, que está disuelto o suspendido (concentración del
compuesto de litio entre 5 y 30 por ciento en peso) en uno
de los éteres mencionados o en una mezcla de éter e hidro
carburo alifático (proporción 1 a 1,5 : 1) o de éter y
alcoholbenceno (proporción 0,2 a 0,5 : 1) y está enfriado
20 a temperaturas por debajo de -70° C de tal manera, que la
temperatura no suba por encima de -70° C. El componente
de reacción de la fórmula IV se añade igualmente a conti-
nuación, por ejemplo en forma de una solución al 10 hasta
100% (porcentajes en peso) en un dialcoholéter o alcohol-
25 benceno, como ya se ha indicado, de tal manera que la tem
peratura no suba por encima de -70° C.

En una forma de realización preferida del proce-
dimiento según la invención, la reacción se realiza en
30 una mezcla de disolventes a base de tolueno y diisopropil

1 éter, y después de hidrólisis de la mezcla de reacción, la
fase orgánica se somete a una destilación fraccionada en
vacío, retirándose por arriba las porciones de bajo punto
de ebullición de la mezcla, tales como por ejemplo diiso-
propiléter, tiofeno, bromuro de butilo etc., así como una
5 parte del tolueno utilizado y se obtiene como residuo de
colas una solución de 1,1-bis- $\left[\begin{array}{c} \text{tienil-(3)} \\ \text{---} \end{array} \right] - \omega$ -halógeno-
alcanol y/o 1,1-bis- $\left[\begin{array}{c} \text{tienil-(2)} \\ \text{---} \end{array} \right] - \omega$ -halógeno-alcanol en
tolueno, que se utiliza directamente en la siguiente etapa
del procedimiento.

10 La temperatura de reacción no debería exceder por
ejemplo de -50°C , es ventajosa la realización de la reac-
ción, por ejemplo, a temperaturas comprendidas entre -65 y
 -75°C . Preferentemente se mantiene una temperatura por de-
bajo de -70°C , por ejemplo entre -80 y 70°C .

15 El 1,1-bis- $\left[\begin{array}{c} \text{tienil-(3 y/ó 2)} \\ \text{---} \end{array} \right] - \omega$ -halogeno-alca-
nol obtenido, de la fórmula II, puede hacerse reaccionar
a continuación directamente y sin purificación adicional
con el compuesto III. Esta reacción puede efectuarse con
o sin disolvente o medio de suspensión. Como disolventes
20 o medios de suspensión inertes son adecuados por ejemplo
los mismos agentes o medios que entran en consideración
para la reacción del tienil-litio con el compuesto IV, por
ejemplo diisopropiléter, tolueno y similares. Además de
ello, pueden emplearse también por ejemplo otros alcohol-
25 bencenos y dialcoholbencenos, dialcoholéteres, cetonas ali-
fáticas y alcoholes alifáticos y cicloalifáticos. Es tam-
bién posible hacer reaccionar directamente la mezcla de
reacción, en la que resulta el compuesto de la fórmula II,
30 con el compuesto III. Dado que en tal mezcla de reacción

1 está presente todavía el halogenuro de alcoholo resultante durante la reacción, se requiere eventualmente emplear un exceso correspondiente de compuesto III.

Los productos consecutivos preparados empleando el compuesto intermedio II preparado según la invención están
5 prácticamente libres de isómeros y se obtienen en pureza satisfactoria después de una única recristalización.

Ejemplo 1

10 $\left[1,1\text{-ditienil-(3)-1-hidroxi-propil-(3)}\right]\text{-}\left[1\text{-hidroxi-1-(para-hidroxi-fenil) - propil - (2)}\right]\text{- amina}$

25 g (0,15 moles) de para-hidroxi-norefedrina, 22,5 ml de trietilamina y 45,5 g (0,15 moles) de 1,1-ditienil-(3)-3-
15 -bromo-propanol-(1) se calientan a 100°C durante 8 horas con agitación en 80 ml de dioxano. A continuación se concentra ampliamente la mezcla en el evaporador rotatorio, el residuo se mezcla con 150 ml de agua y se extrae por agitación, tres veces con 100 ml de dietiléter cada vez.
20 Los extractos etéreos reunidos se secan con sulfato de magnesio. Después de algunas horas a 0° C se separa por cristalización una sustancia débilmente coloreada, que se recristaliza en acetona: se obtienen 15 g de sustancia cristalina incolora. Punto de fusión: 174 a 175° C.

25

Hidrógeno-maleato

Para la preparación de esta sal se suspenden 5,0
30 g de la base en 30 ml de acetato de etilo. Después de

1 -adición de 1,5 g de ácido maleico resulta una solución trans-
parente, que se mezcla con dietiléter hasta el enturbiamien-
to justamente incipiente. Después de reposar durante doce
horas, se filtra con succión el cristalizado, se lava pos-
teriormente con acetato de etilo y se seca: 4,0 g de hidró-
5 geno-maleato. Punto de fusión: 108 a 109° C.

Preparación de la correspondiente sustancia de par-
tida 1,1-ditienil-(3)-3-bromo-propanol-(1):

En un matraz de cuatro bocas de 1,5 litros con em-
budo de goteo, tubo de desecación, agitador termómetro y
10 conducción de introducción de nitrógeno se enfrían con N₂
300 ml de diisopropiléter absoluto con un baño frigorífi-
co de metanol/hielo seco. Durante el enfriamiento se aña-
de una solución al 15 % de 335,2 ml de n-butil-litio en
hexano (0,55 moles) y se enfría a -75° C. Después de esto
15 se añade gota a gota en el espacio de 90 minutos una solu-
ción de 81,5 g de 3-bromo-tiofeno (0,5 moles) en 100 ml de
diisopropiléter absoluto, de tal manera que no se rebasa
la temperatura de -70° C. A continuación se hace reaccio-
nar posteriormente a -70° C hasta -75° C durante una hora.
20 Luego se añade gota a gota en el espacio de 90 minutos una
solución de 36,2 g de éster etílico de ácido β-bromopro-
piónico (0,2 moles) en 60 ml de diisopropiléter absoluto,
de tal manera que no se rebasa la temperatura de -70° C.
Se hace a continuación reaccionar posteriormente durante
25 otras 4 horas. El baño frigorífico se retira a continua-
ción y la mezcla de reacción se mezcla con 160 ml de H₂O.
La temperatura aumenta a -20° C. Se agita todavía durante
algún tiempo, hasta que la temperatura haya subido por en-
30 cima de 0° C, a continuación se separa la fase orgánica,

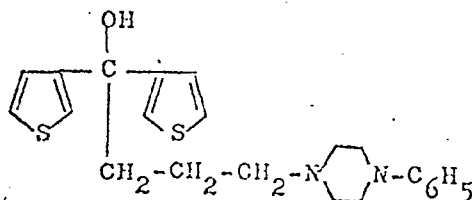
1 se seca con MgSO_4 , se filtra, y se separan por destilación
 en vacío todas las sustancias de bajo punto de ebullición
 en el evaporador rotatorio, Como residuo se obtiene un
 aceite claro. Rendimiento: 54 g (96 % de la teoría refe
 ridos al éster de ácido bromopropiónico).

5 De la misma manera se obtienen 1,1-ditienil-(3)-
 -4-bromo-butanol-(1) y 1,1-ditienil-(3)-5-bromo-pentanol-
 -(1) en forma de aceites claros.

Ejemplo 2

10

1,1-ditienil-(3)-1-hidroxi-4-(4-fenil-piperazino)-butano



15

La solución a base de 16,2 g (0,1 moles) de 4-fe
 nilpiperazina, 14 ml de trietilamina y 31,7 g (0,1 moles)
 de 1,1-ditienil-(3)-1-hidroxi-4-bromobutano en 80 ml de
 20 diisopropiléter se deja reposar durante 3 días a tempera
 tura ambiente. El producto cristalino se filtra con suc
 ción, se lava con éter, se seca, se suspende en agua, se
 filtra con succión, se lava con agua, y se seca. El ren
 dimiento bruto asciende a 24,4 g = 61,3 %.

25

8 g (0,02 moles) de la base bruta se disuelven en
 50 ml de acetona. Después de añadir una solución en aceto
 na, que contiene 2,32 g (0,02 moles) de ácido maleico, ca
 lentar y filtrar, se añade éter hasta el enturbiamiento
 30 incipiente. Después de breve tiempo cristaliza la sustan

1 -cia. Esta se filtra con succión, se lava con acetona/éter
1 : 1 y se seca.

Rendimiento 8,3 g (81 %), punto de fusión del maleato 110 - 111°.

5 Ejemplo 3

1,1-ditienil-(3)-1-hidroxi-4- \int 4-(3-metoxifenil)-piperazino \int -butano

10 Este compuesto se obtiene análogamente al ejemplo
2 empleando 0,1 moles de 4-(3-metoxi-fenil)-piperazina.

Punto de fusión del maleato 149 a 150° C (Rendimiento 94 %).

15 Ejemplo 4

1,1-ditienil-(3)-1-hidroxi-5-dimetilamino-pentano

20 La solución a base de 33 g (0,72 moles) de dimetil
amina en 100 ml de benceno y 33,1 g (0,1 moles) de 1,1-ditienil-(3)-1-hidroxi-5- bromo-pentano se deja reposar en
el reactor cerrado durante 10 días a temperatura ambiente.

Después de esto la papilla cristalina se filtra
con succión y se seca.

25 Después de concentrar la solución y añadir éter al
residuo, precipita producto cristalino. Este se filtra
con succión, se seca, se reúne con el producto obtenido
primeramente y a continuación se suspende en agua, se filtra
con succión, se lava con agua y se seca.

El rendimiento bruto asciende a 23,3 g (78 %). Punto de fusión 129-130°.

1 10 g de base (0,0338 moles) se suspenden en 30 ml de acetona. Después de añadir 4 g de ácido maleico resulta una solución transparente. Se añade éter hasta el enturbiamiento incipiente, después de lo cual cristaliza la sustancia después de 3 días.

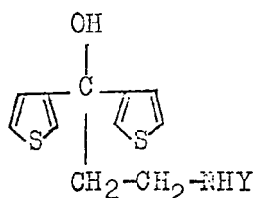
5 Después de filtrar con succión, lavar con acetona/éter 1 : 1 y secar se obtienen 11,5 g (82 % de sustancia) del maleato de punto de fusión 79 a 80°.

Ejemplo 5

10

Preparación de otras $\left[1,1\text{-(ditienil-(3))-1-hidroxi-propil-(3)}\right]$ -aminas de la fórmula

15

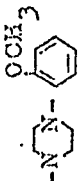
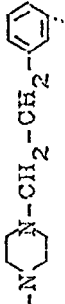
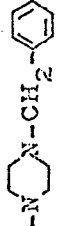
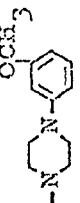

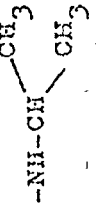
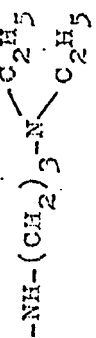


Significado de -RHY, véase columna 2 de tabla 1.

Los compuestos expuestos en la tabla 1 se preparan según el modo de trabajo siguiente:

20 0,1 moles de 1,1 ditienil-(3)-3-bromo-propanol-(1), 0,11 moles de trietilemina y 0,1 moles de amina primaria o secundaria (véase columna 2 de tabla 1) se calientan en 60 ml de diisopropiléter durante aproximadamente 12 a 15 horas con agitación y a reflujo. Después de enfriar, el
 25 cristalizado se filtra con succión, se lava con diisopropiléter y se seca. Después de esto se suspende en agua, se filtra con succión, se lava con agua, se seca, se re-
 30 cristaliza y se prepara eventualmente la sal de ácido maleico análogamente al ejemplo 1.

Tabla 1

Compues- to Clase	Componente de amina -NH ₂	Sal	Disolvente en el que se recrista- lizó la sal	Punto de fu- sión de la sal o de la base	Rendi- miento en %
13564		Maleato	etanol/éter	140-141°	51
13633		Bis-hidrógeno- maleato	etanol/éter	180-181°	42
13632		bis-hidróge- nomaleato	etanol/éter	186-187°	45
13637		bis-hidróge- nomaleato	metanol/éter	130-131°	39,9
13774		bis-hidróge- nomaleato	metanol	179-180°	38,6
13834		maleato	acetona	154-155°	23
13864		bis-hidróge- nomaleato	acetona/éter	140°	35

1
5
10
15
20
25
30

Tabla 1 (continuación)

Compuesto Clase	Componente de amina -NH ₂	Sal	Disolvente en el que se recrista- lizó la sal	Punto de fu- sión de la sal o de la base	Rendi- miento en %
13895	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	bis-hidróge- nomaleato	metanol	154-155°	27
13941	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	maleato	metanol	204-206°	31,5
14020	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (-)\text{-NH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-	metanol	165-166° (base)	42
14055	$\text{-NH}-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$	bis-hidróge- nomaleato	isopropanol	144-150°	25
14068	$\text{-NH} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{H}$	maleato	acetona	147-150°	47

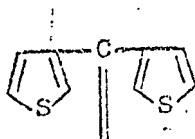
1 Ejemplo 6

$\left[1,1\text{-ditiénil-(3)-1-propenil-(3)}\right]-\left[1\text{-hidroxi-1-(para-hidroxifenil)-propil-(2)}\right]\text{-amina}$

25 g (0,15 moles) de para-hidroxi-norefedrina,
 5 22,5 ml de trietilamina y 45,5 g (0,15 moles) de 1,1-ditiénil-(3)-3-bromo-propanol-(1) se calientan a 100° C en 80 ml de dioxano con agitación durante 8 horas. A continuación se concentra ampliamente la mezcla en el evaporador rotatorio y el residuo siruposo se digiere dos veces
 10 cada vez con 250 ml de dietiléter. Las soluciones etéreas reunidas se acidifican con HCl isopropanólico, tras lo cual se precipita un producto altamente viscoso. Después de decantar el disolvente, se absorbe el residuo en 100 ml de etanol, se calienta durante 10 minutos a reflujo a
 15 ebullición y se concentra la solución en el evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en 100 ml de acetona tibia, a partir de la que se separa la sustancia lentamente por cristalización después enfriarse. Después de recrystalizar en isopropanol se obtiene el compuesto como clorhidrato en forma de cristales incoloros. Punto de
 20 fusión del clorhidrato: 138 a 140° C. Rendimiento: 10,2 g.

Ejemplo 7.

25 Preparación de 1,1-ditiénil-(3)-alquen=(1)il-aminas de la fórmula

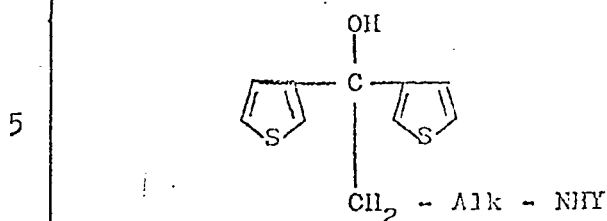


Significado de -NH₂
 y Alk, véase tabla 2.

C - Alk - NH₂

1 Los compuestos expuestos en la tabla 2 se preparan según el modo de trabajo siguiente:

0,1 moles de la amina de la fórmula



Significado de -NH₂
y Alk, véase tabla 2.

10 se disuelven en 50 ml de metanol y se mezclan con un exceso de 10 % de la cantidad, necesaria para la formación de sal, de ácido clorhídrico isopropanólico, cuya concentración debería ascender a 5 hasta 7 moles/litro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 20 a 30 minutos. Después de enfriar, se separan por

15 cristalización de modo múltiple los compuestos. Si no fuera este el caso aisladamente, las soluciones se mezclan con tanto éter, hasta que resulta un enturbiamiento permanente; el producto de reacción se separa a continuación, la mayor parte de las veces en forma cristalina.

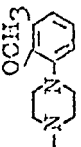
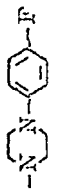
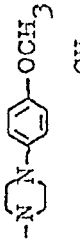
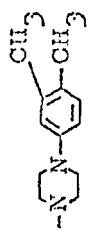
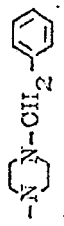
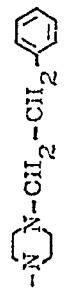
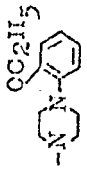
20 Los disolventes para la recrystalización son preferentemente metanol, etanol e isopropanol.

25

30

1
5
10
15
20
25
30

Tabla 2

Compuesto Clave	Componente de amina -NH ₂	Alk	Sal	Disolvente en el que se recristalizó la sal	Punto de fusión de la sal	Rendimiento en %
13 565		-CH ₂ -	2 HCl	metanol (éter)	215 - 217 ^o descomposición	78,8
13 631		-CH ₂ -	2 HCl	metanol	188 - 189 ^o descomposición	85,5
13 630		-CH ₂ -	2 HCl	isopropanol	218 - 219 ^o	71,9
13 629		-CH ₂ -	2 HCl	metanol	215 - 216 ^o	40 %
13 635		-CH ₂ -	2 HCl	metanol	244 - 245 ^o	90,4
13 634		-CH ₂ -	2 HCl	metanol	270 ^o descomposición	98
13 636		-CH ₂ -	2 HCl	metanol	228 - 229 ^o	33

1
5
10
15
20
25
30

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Clave	Componente de amina -NH ₂	Alk	Sal	Disolvente en el que se recristalizó la sal	Punto de fusión de la sal	Rendimiento en %
13 719		-CH ₂	2 HCl	metanol	194 - 195°	42 %
13 724		-CH ₂	2 HCl	metanol	220° descomposición	63
13 737		-CH ₂	2 HCl	metanol/éter	185 - 187° descomposición	54
13 833		-CH ₂	2 HCl	isopropanol/éter	160 - 161°	65
13 835		-CH ₂	HCl	isopropanol/éter	142 - 143	56
13 863		-CH ₂	HCl	isopropanol/éter	169 - 170°	90
13 866		-CH ₂	2 HCl	isopropanol/éter	145 - 146	78,5

Tabla 2 (continuación)

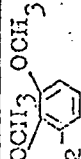
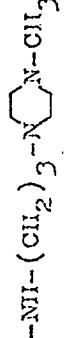

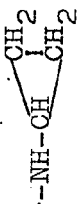


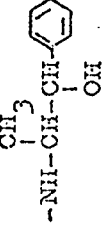
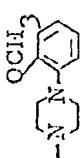
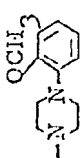
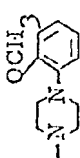
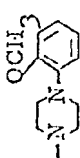
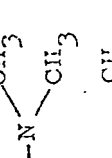
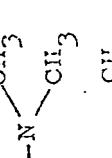
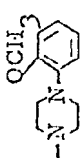
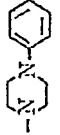
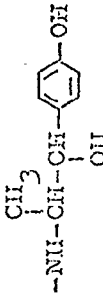
Compuesto Clave	Componente de amina -NH-	Alk	Sal	Disolvente en el que se recrista- lizó la sal	Punto de fusión de la sal	Rendimien- to en %
13 897		-CH ₂ -	HCl	metanol/éter	137 - 138	72
14 003		-CH ₂ -	HCl	metanol	250 - 252	56
14 057		-CH ₂ -	HCl	metanol	204 - 207 descompo- sición	48,5
14 094		-CH ₂ -	HCl	isopropanol/éter	188 - 191	67
13 661		-(CH ₂) ₂ -	HCl	etanol/éter	182 - 183	46,9
13 662		-(CH ₂) ₂ -	HCl	etanol/éter	175 - 176	38
13 678		-(CH ₂) ₂ -	HCl	metanol/éter	183 - 184	15

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Clave	Componente de amina -NHY	Alk	Sal	Disolvente en el que se recristalizó la sal	Punto de fusión de la sal	Rendimiento en %
13 685	-NH-CH ₃ 	-(CH ₂) ₂ -	HCl	acetona/éter	155 - 156	35
13 682	-N(CH ₃) ₂ - 	-(CH ₂) ₂ -	2 HCl	metanol/éter	212 - 213	30
13 686	-N(CH ₃) ₂ - 	-(CH ₂) ₂ -	2 HCl	metanol	216 - 217 Descomposición	49
13 705	-N(CH ₃) ₂ - 	-(CH ₂) ₂ -	HCl	metanol/éter	143 - 144	59
13 800	-NH-CH(CH ₃)-CH(OH)- 	-(CH ₂) ₂ -	HCl	metanol	210 - 211	68
13 775	-NH-CH(CH ₃)-CH(OH)- 	-(CH ₂) ₃ -	HCl	etanol	191 - 192 ^a	26
13 786	-N(CH ₃) ₂ - 	-(CH ₂) ₃ -	2 HCl	metanol/éter	203 - 204 Descomposición	28

1
5
10
15
20
25
30

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Clave	Componente de amina -RHY	Alk	Sal	Disolvente en el que se recristalizó la sal	Punto de fusión de la sal	Rendimiento en %
13 799		$-(\text{CH}_2)_3-$	2 HCl	metanol	225 - 226º descomposición	28
13 861		$-(\text{CH}_2)_3-$	HCl	metanol/éter	177 - 178º	15

1

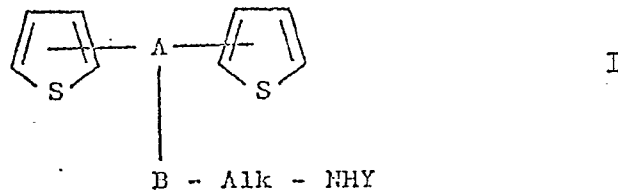
REIVINDICACIONES

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

5

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas ditienilalcoholaminas de la fórmula general

10

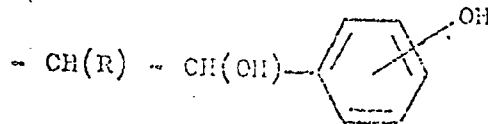


15

en la que >A-B- posee la estructura $\text{>C (OH) -CH}_2\text{-}$ o la estructura >C=CH- , Alk es un grupo alcoholeno- $\text{C}_1\text{-C}_5$ lineal o ramificado, e Y significa un radical cicloalcoholo- $\text{-C}_3\text{-C}_7$, un radical bencilo, un radical metilenoibencilo, un radical bencilo, sustituido una, dos o tres veces con grupos alcoholo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, o significa un radical alcoholo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, lineal o ramificado, que puede estar sustituido también con un grupo amino, con un grupo di-alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-amino}$, con un grupo mono-alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-amino}$, con un grupo morfolino, con un grupo piperazino o con un grupo 4-(alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-})$ -piperazino o significa el radical

20

25

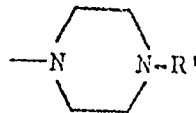


27018

30)

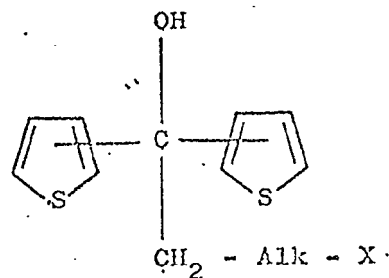
1 siendo R hidrógeno o un grupo alcoholo-C₁-C₄ y pudiendo estar acilado el grupo hidroxilo también por un grupo alcanóilo-C₂-C₆ o en el que el grupo -NHY representa el radical

5



y R' representa hidrógeno, un radical fenilo, un radical fenilo que está sustituido 1 a 2 veces con grupos alcoholo-C₁-C₄, con grupos alcoxi-C₁-C₄ o con átomos de halógeno, representa un radical alcoholo-C₁-C₆, un radical oxialcoholo-C₁-C₄ o un radical fenil-alcoholo C₁-C₄, que puede estar sustituido en el anillo fenilo también con 1 a 3 grupos alcoxi-C₁-C₄ o en el que el grupo -NHY puede ser un radical di-alcoholo C₁-C₄-amino o el radical-NH-CH(R)-CH(OH)-C₆H₅ (en el que R tiene el significado indicado arriba), si Alk se compone de 2 a 5 átomos de carbono y sus sales, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general

20



II

25

en la que Alk es un grupo alcoholeno-C₁-C₅, lineal o ramificado, y X significa cloro, bromo o yodo, se condensa con una amina de la fórmula general

30



III

1 -teniendo Y el significado anteriormente indicado, y even-
tualmente compuestos de la fórmula general I, en la que
2 >A-B significa >C(OH)-CH₂- se transforma según métodos
conocidos con agentes separadores de agua en los correspon-
dientes compuestos insaturados (>A-B- = >C=CH-) y/o se
5 acilan mediante un ácido carboxílico-C₂-C₆ alifático y se
preparan eventualmente las sales a partir de los compues-
tos básicos obtenidos.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
DITILENIDALCOHILAMINAS".

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 04.FEB.1978

P.A.

15 **Fernando de Elizaburu**
Por Poder.

20

25

30

GR. 27018