



9702
1961
273 042

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "METODO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS DE ACTIVIDAD TERAPEUTICA", a favor de la firma holandesa N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v.h. BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA, domiciliada en Stationsweg 33, Meppel (Holanda).

- / -

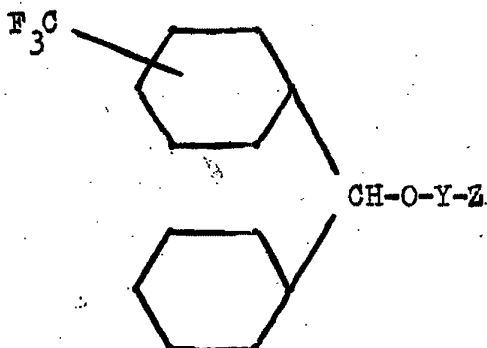
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevos compuestos de actividad terapéutica, así como métodos para prepararlos. Dichos nuevos compuestos son éteres de benzohidroles que están substituidos por un grupo trifluorometilo, representados por la fórmula general

5.



273642



5.

10. en que

Y representa una cadena de hidrocarburo recta o ramificada, provista de 6 átomos de carbono a lo sumo y que puede estar interrumpida por un átomo de oxígeno,

15.

Z representa un grupo dialkilamino en que uno de los grupos alkilo, o ambos, junto con el átomo de nitrógeno y, si se desea, con la cadena de hidrocarburo Y, puede formar uno o más anillos heterocíclicos que, además del átomo de nitrógeno, pueden contener otro heteroátomo,

20.

y sales y compuestos amónicos cuaternarios de dichos éteres.

La cadena de hidrocarburo Y puede ser un grupo etileno, propileno, isopropileno, butileno, pentileno, isopentileno o 3-oxapentileno.

25.

Grupos dialkilamino apropiados son, por ejemplo, el grupo dimetilamino, el dietilamino y el dicitclohexilamino.



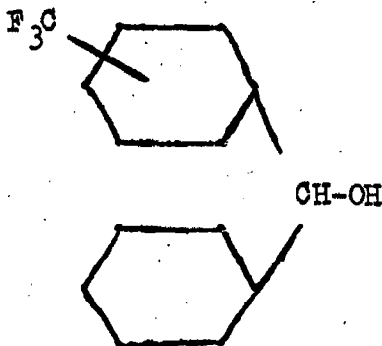
Z puede representar también un grupo piperidino, morfolino, piridino, pirrolidino o tiomorfolino.

5. Los grupos en que Y y Z, tomados juntos, forman un núcleo heterocíclico son, por ejemplo, el residuo 2- o 3-pirrolidil-metileno, el grupo 2-, 3- o 4-piperidilo y el grupo tropinilo.

10. Las sales pueden derivarse tanto de ácidos inorgánicos apropiados, tales como los ácidos halohídricos, como de ácidos orgánicos tales como el ácido oxálico, el ácido fumárico, el ácido cítrico y el ácido tartárico.

Según el invento, los nuevos compuestos mencionados pueden prepararse eterificando un trifluorometil-benzohidrol de la fórmula general

15.



20.

25. o un derivado funcional de éste, con un alcohol de la fórmula general



o un derivado funcional de éste en que Y y Z tienen el

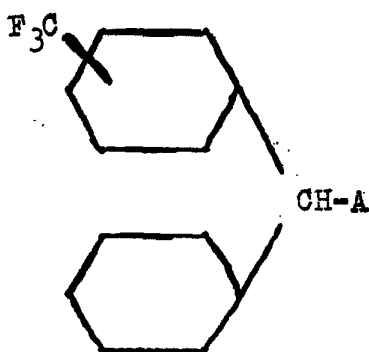
275642

18 DIC



significado expresado antes, por métodos ya de sí conocidos y, si se desea, convirtiendo el producto de reacción obtenido en la sal correspondiente o el compuesto amónico cuaternario correspondiente.

5. Según una modalidad de realización de este invento, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



15.

si se desea en presencia de un disolvente, con un compuesto de la fórmula general



25.

en que uno de los símbolos A o B es un átomo de halógeno y el otro O-metal, o bien el símbolo A es un átomo de halógeno y el símbolo B un grupo OH, o bien los símbolos A y B son ambos grupos OH e Y y Z tienen el significado expresado antes.

Un método muy conveniente para preparar los éteres consiste en hacer reaccionar ambos alcoholes en presencia de un agente deshidratante y, si se desea, de un disolvente. El agente deshidratante preferido es un ácido sulfónico orgá-



273042

nico, por ejemplo el ácido p-toluensulfónico; pero también pueden emplearse otros agentes deshidratantes, como el ácido sulfúrico.

5. También se obtienen resultados satisfactorios haciendo reaccionar un haluro de trifluorometil-benzohidrido con el alcohol amino libre. Este caso la reacción puede suscitarse empleando un exceso de alcohol amino o añadiendo otra substancia condensadora de ácido. Por ejemplo, se puede calentar el cloruro del benzohidrol substituido con un exceso del alcohol amino hasta temperatura de 140 a 160°C, con lo que se obtiene el compuesto deseado en forma de la base libre, junto con el clorhidrato del alcohol amino.

10. Los benzohidroles substituidos por un grupo trifluorometilo que se emplean como materiales de partida, son fáciles de obtener en cuanto atañe a los compuestos que tienen el grupo CF₃ en la posición 2 o 3.

15. La síntesis del 2-trifluorometil-benzohidrol está descrita en la solicitud de patente holandesa N^o 246 529.

20. El 3-trifluorometil-benzohidrol puede prepararse convirtiendo 3-trifluorometil-anilina, disponible en el comercio, en 3-trifluorometil-bromobenceno y haciendo reaccionar con benzaldehido el compuesto Grignard obtenido de dicha conversión.

25. El benzohidrol que tiene el grupo CF₃ en la posición para puede hacerse por reducción de la cetona correspondiente, cuya síntesis es conocida en la literatura de la especialidad. Según el método descrito por Thörner (Ann. 189, 83 - 1877 -), la 4-metilbenzofenona se convierte en 4-tricloro-metilbenzofenona, de la que se prepara 4-trifluoro-metilbenzofenona por el método descrito por Rooney y Bourns en "Canad. J. of Chem.", 33, 1633, 1955-, empleando

30. SbF₅ como agente fluorante.



273042

5. También pueden emplearse otros métodos, entre los que cabe mencionar los de Markarian, "J. Am. Chem. Soc." 74, 1858 -1952-, en que se emplea tribromuro 4-bromo-benzoico como material de partida, y de Jones y colaboradores, "J. Am. Chem. Soc." 74, 6119 -1952-, en que el material de partida es el tribromuro 4-nitrobenzoico.
10. Otro método todavía es la conversión del compuesto, asequible en el comercio, trifluoruro 4-amino-3-nitrobenzoico en 4-trifluorometil-benzohidrol a través de trifluoruro 4-bromobenzoico.
15. Los compuestos del tipo Ar_2CH-O -alkileno-N(alkilo)₂, en que uno de los grupos arilo contiene un sustituyente son ya conocidos por varias patentes, por ejemplo la patente holandesa N° 84 468. Estos compuestos conocidos son en la mayoría de los casos éteres de benzohidrido en que uno de los núcleos de fenilo, o ambos, pueden estar substituídos en varias posiciones. Sin embargo, en ninguno de estos casos se ha propuesto emplear como substituyente un grupo trifluorometilo.
20. Se ha descubierto que los compuestos de este invento poseen interesantes propiedades farmacológicas. Gran número de ellos presentan actividad antiacetilcolínica notablemente intensa, que en algunas ocasiones iguala casi a la de la atropina.
25. Los compuestos que tienen el substituyente en la posición para manifiestan acción estimulante, como se desprende de un aumento de la motilidad de los ratones.
30. Las mediciones de la motilidad se efectúan colocando grupos de ratones en cajas que contienen cada una un número suficiente de animales para asegurar conclusiones

273,42

780



- justificadas desde el punto de vista estadístico. Los ratones interceptan un rayo de luz dentro de estas cajas cuando corren de derecha a izquierda y viceversa, con lo que excitan un mecanismo contador. Midiendo los cómputos de un grupo separado de ratones que se emplea con fines de referencia, es posible determinar una acción estimulante o sedante para un compuesto dado que se administre a los ratones.
- 5.
- Se ha descubierto que los compuestos de este invento poseen también actividad psicotrópica, como se desprende de su influencia sobre el metabolismo de los tejidos del cerebro. La respiración del tejido disminuye, como se comprueba claramente por el descenso del consumo de oxígeno durante el metabolismo del tejido del cerebro de la rata en condiciones aerobias; sin embargo, se estimula el metabolismo del ácido gamma-amino-butírico y del ácido glutámico. Como estos dos aminoácidos desempeñan un papel muy importante en el sistema nervioso central, el aumento de su nivel en el tejido cerebral es de primerísima importancia.
- 10.
- 15.
- 20.
- Otras medicinas que han demostrado su eficacia terapéutica a base de su efecto psicotrópico, como la orfenadrina y la clorpromazina, ejercen también una influencia semejante sobre el metabolismo de los aminoácidos, como han demostrado Nauta y sus colaboradores (The Lancet 1958, 591-592).
- 25.
- 30.
- El método de investigación empleado para medir la influencia en el metabolismo del tejido cerebral de la rata y más específicamente en el nivel del ácido gamma-amino-butírico y del ácido glutámico por parte de los compuestos a que se refiere este invento, por lo general es el descrito

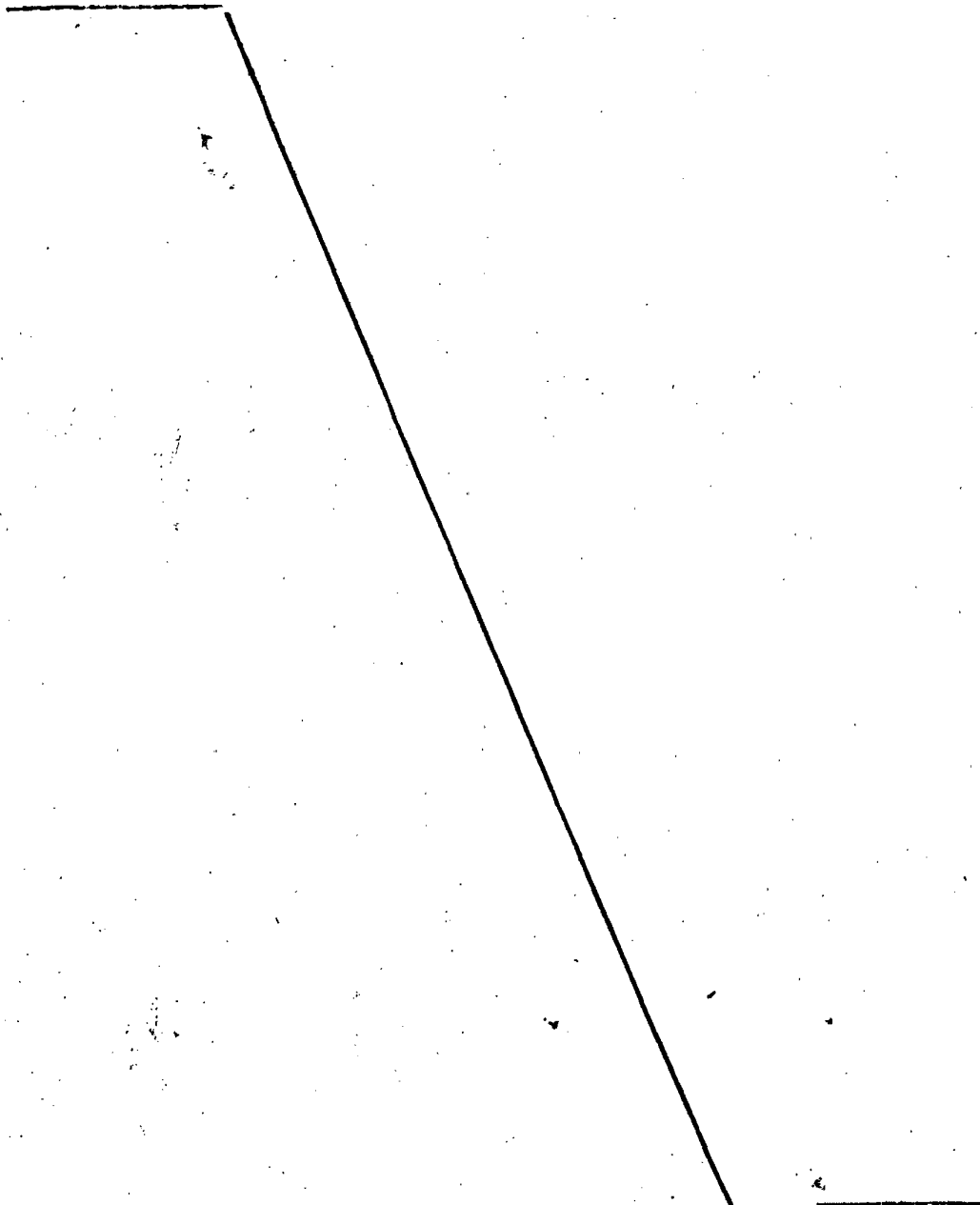
18 DIC



273-42

por Ernsting y colaboradores (J. of Neurochemistry 5, 121-127
-1960-).

- En la Tabla que sigue se dan algunos datos sobre el grado en que varios compuestos de este invento inhiben el consumo de oxígeno durante el metabolismo del tejido cerebral de la rata y el nivel (en microgramos por cc) del ácido glutamínico y del ácido gamma-amino-butírico en el fluido de incubación
- 5.





T A B L A I

Compuesto	ácido empleado para formar la sal	Inhibición del consumo de oxígeno %	Ácido glu-támico	GABA	
5.	éter benzohidrílico de beta-dimetilaminoetil-2-trifluorometilo	ácido fumárico	86	119 (10)	19 (3)
10.	éter benzohidrílico de beta-(N-pirrolidil)-etil-2-trifluorometilo	"	86	179 (16)	43 (5)
	éter benzohidrílico de tropinil-2-trifluorometilo	yoduro de metilo	81	213 (17)	36 (3)
15.	éter benzohidrílico de beta-(N-pirrolidil)-etil-3-trifluorometilo	ácido fumárico	94	184 (17)	46 (3)
	éter benzohidrílico de 5-dietilamino-2-pentil-3-trifluorometilo	ácido cítrico	91	214 (38)	47 (6)
20.	éter benzohidrílico de beta-dimetilaminoetil-3-trifluorometilo	yoduro de metilo	75	200 (16)	44 (3)
	éter benzohidrílico de beta-dimetilaminoetil-4-trifluorometilo	ácido fumárico	94	217 (13)	48 (3)
25.	éter benzohidrílico de beta-dimetilaminoetil-2-metilo (Orfenadrina)	ácido clorhídrico	60	115 (18)	14 (1)
30.	10-(3'-dimetilamino-propil)-3-clorofenotiazina (cloropromazina)	ácido clorhídrico	89	83	14



Los compuestos para el ensayo se emplearon en forma de soluciones, con concentraciones que no excedían de 0,002 moles. En las últimas dos columnas, las cifras entre paréntesis indican los valores hallados en los experimentos de control son soluciones que no contienen el compuesto activo indicado en la columna de la izquierda. La diferencia entre ambos valores es una medida de la actividad del compuesto en cuestión.

5.

En esta tabla se han empleado la orfenadrina (éter benzohidrílico de beta-dimetilaminoetil-2-metilo) y la cloropromazina con fines de referencia. Es evidente que los compuestos de este invento pueden compararse con los compuestos conocidos por su efecto psicotrópico, como la cloropromazina y la orfenadrina, en lo que atañe a su inhibición del consumo de oxígeno, mientras que son muy superiores a ellos en lo que atañe a su influencia sobre el metabolismo de los aminoácidos en los tejidos cerebrales de la rata.

10.

15.

Los ejemplos que siguen se dan como ilustración del invento.

20.

EJEMPLO 1.

- 20,2 g (0,08 moles) de 2-trifluorometilbenzohidrol
- 14,4 g (0,088 moles) de tropina, y
- 16,5 g (0,096 moles) de ácido para-toluen-sulfónico

25.

se calientan juntos durante 5 horas a presión reducida y a temperatura de 180-190°C. Después de enfriar, se vierte la mezcla reaccional sobre agua y se extrae con éter. Se alcaliniza la capa acuosa y se la trata con éter por dos veces; las soluciones etéreas combinadas se acaban de la manera ordinaria. Por destilación fraccionada bajo presión redu-



213.42

cida, se obtienen 20,0 gramos (66,5%) de éter benzohidrílico de tropinil-2-trifluorometilo. Punto de ebullición de la base libre: 185°/3 mm de Hg.

5. Pueden prepararse sales de la base libre añadiendo el ácido en solución etérea a la base que también esté disuelta en éter.

EJEMPLO 2.

10. 5 gramos (0,02 moles) de 4-trifluorometilbenzohidrol se disuelven en benceno y se hierven durante 1 hora con 10 cc de cloruro de tionilo. Se elimina por destilación el exceso de cloruro de tionilo y se recoge el residuo en éter de petróleo de punto de ebullición bajo (gama de ebullición de 28 a 40°C). Una pequeña cantidad de substancia queda sin disolver y es eliminada por filtración.

15. Se separa por destilación el éter de petróleo y se calienta el cloruro restante con 36 gramos de beta-dimetilaminoetanol (0,04 moles) durante una hora, a temperatura de 140 a 160°C. Después del enfriamiento, se añade agua y se extrae la mezcla con éter. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico y a continuación se evapora el éter. Por destilación del residuo, se obtiene la base libre, que puede ser convertida a fumarato (punto de fusión, 163,5 - 164,5°C) de la manera ordinaria.

20. EJEMPLO 3.

25. 10 gramos de 2-trifluorometilbenzohidrol se convierten en el compuesto sódico por medio de una suspensión de sodio en xileno. La sal clorhídrica del cloruro de beta-dimetilaminoetilo se convierte en la base libre, y ésta se añade a la solución del compuesto sódico. Después de hervir en reflujo durante 4 horas, se añade agua a la

30.

18 DIC.



mezcla reaccional una vez que ésta se ha enfriado.

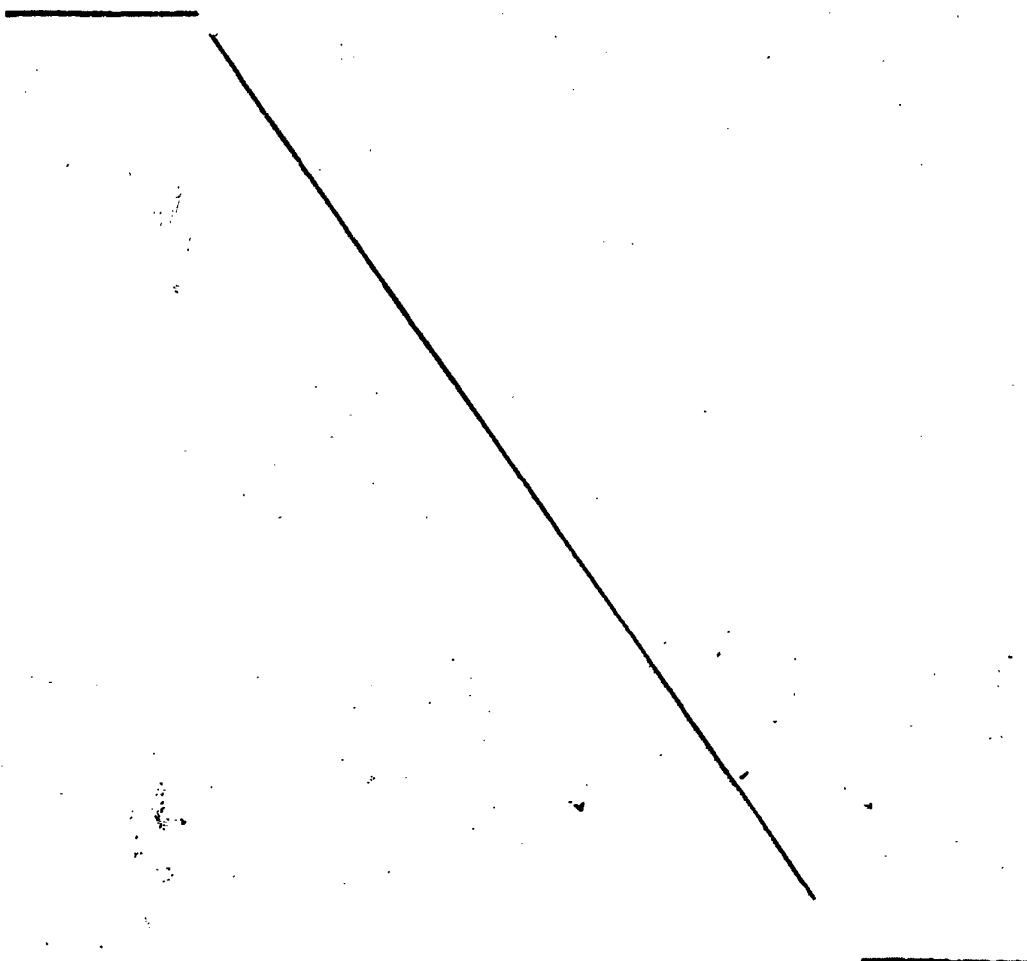
Se separa la capa acuosa y se seca la capa orgánica con sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla y se separa el disolvente por destilación. El residuo se somete a destilación fraccionada bajo presión reducida.

5.

De la base libre, de punto de ebullición 140-148°C/3 mm de Hg, puede prepararse el oxalato de manera convencional. Punto de fusión del oxalato, 87 - 89°C.

10.

En la tabla que sigue figuran algunos datos físicos de los compuestos del invento. Los compuestos están preparados según uno o más de los métodos que se han descrito precedentemente.





(primera parte)

	Compuesto	Convertido en	Punto de fusión en °C.
5.	éter benzohidráulico de beta-dimetilaminoetil-3-trifluorometilo	fumarato	119-121
	éter benzohidráulico de beta-dimetilaminoetil-3-trifluorometilo	yoduro de metilo	141,5-143,5
	éter benzohidráulico de 5-dietilamino-2-pentil-3-trifluorometilo	citrató ^x	88,5 - 90
10.	éter benzohidráulico de beta-(N-pirrolidil)-etil-3-trifluorometilo	fumarato	132,5-133,5
	éter benzohidráulico de tropinil-3-trifluorometilo	"	156-158
	éter benzohidráulico de beta-(N-morfolino)-etil-3-trifluorometilo	"	111-112
15.	éter benzohidráulico de beta-dimetilaminoetil-2-trifluorometilo	oxalato	88,5-90,5
	éter benzohidráulico de beta-dimetilaminoetil-2-trifluorometilo	fumarato	103-104
20.	éter benzohidráulico de beta-dimetilaminoetoxietil-2-trifluorometilo	oxalato	99-100,5
	éter benzohidráulico de 5-dietilamino-2-pentil-2-trifluorometilo	citrató	101,5-103,5
	éter benzohidráulico de beta-(N-pirrolidil)-etil-2-trifluorometilo	fumarato	138,5-139,5
25.	éter benzohidráulico de beta-(N-morfolinil)-etil-2-trifluorometilo	oxalato	138,5-140

273.42

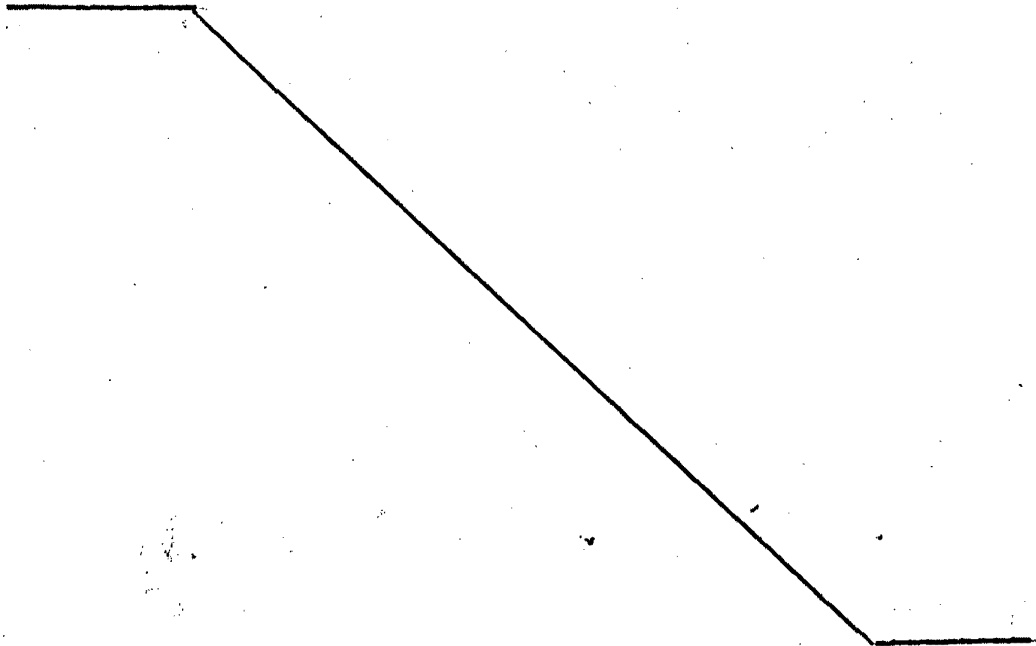
18 D



	éter benzohidrílico de tro- pinil-2-trifluorometilo	fumarato	181-183
	éter benzohidrílico de tro- pinil-2-trifluorometilo	yoduro de metilo	223-225
5.	éter benzohidrílico de beta- -dimetilaminoetil-4-trifluo- rometilo	fumarato	163-164
	éter benzohidrílico de beta- -dimetilaminoisopropil-4- -trifluorometilo	"	188-188,5
	éter benzohidrílico de beta- -(N-pirrolidino)-etil-4- -trifluorometilo	"	155,5-156,5
10.	éter benzohidrílico de tro- pinil-4-trifluorometilo	"	185-186
	éter benzohidrílico de beta- -(N-morfolino)-etil-4-tri- fluorometilo	"	148-149

15.

^xCristaliza con $\frac{1}{2}$ mol de H₂O



= 15 273-42



(segunda parte)

Rendi- miento %	Análisis						
	C calcul.	C hallad.	H calcul.	H hallad.	N calcul.	N hallad.	
5.	72	60,13	61,06	5,71	5,76	3,19	3,43
	80	49,04	48,79	4,99	4,95	3,01	2,70
	72	58,57	58,37	6,69	6,68	2,35	2,64
	41	61,92	61,94	5,63	5,63	3,01	3,14
	70	63,54	63,33	5,75	5,82	2,85	3,18
10.	66	59,87	60,26	5,45	5,46	2,91	2,84
	78	58,10	57,65	4,88	5,14	3,39	4,01
	65	60,13	59,79	5,51	5,34	3,19	3,74
	59	57,76	57,67	5,73	5,65	3,06	3,41
	40	59,48	58,93	6,54	6,68	2,39	2,47
15.	60	61,92	62,02	5,63	5,66	3,01	3,51
	57	58,01	57,41	5,32	5,37	3,08	3,68
	67	63,54	63,96	5,75	6,06	2,85	2,90
	87	53,39	53,01	5,26	5,15	2,71	2,56
	45	60,14	60,20	5,51	5,72	3,19	3,31
20.	38	60,90	61,11	5,78	6,13	3,09	3,04
	54	61,92	62,40	5,63	5,80	3,01	3,14
	15	63,54	63,54	5,74	5,98	2,85	2,88
	38	59,87	60,36	5,45	5,48	2,91	3,01
25.							

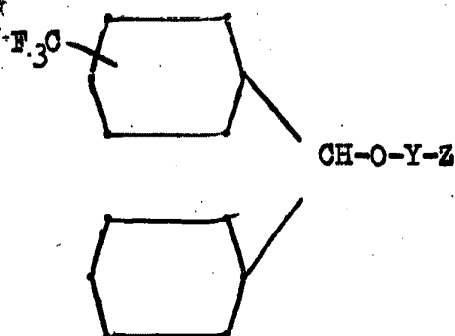


NOTA 273042

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad holandesa número 259 219 del 19 de Diciembre de 1960.

5. 1. Método para la fabricación de compuestos de actividad terapéutica de la fórmula general

10.



15.

en que

20.

Y representa un radical hidrocarburo con cadena recta o ramificada que tiene a lo sumo 6 átomos de carbono y que puede estar interrumpida por un átomo de oxígeno, y

25.

Z representa un grupo dialkilemino en que un grupo alquilo, o ambos, junto con el átomo de nitrógeno y, si se desea, con la cadena de hidrocarburo Y, pueden formar uno o más anillos heterocíclicos, que, a parte del átomo de nitrógeno, pueden contener otro heteroátomo,



273042

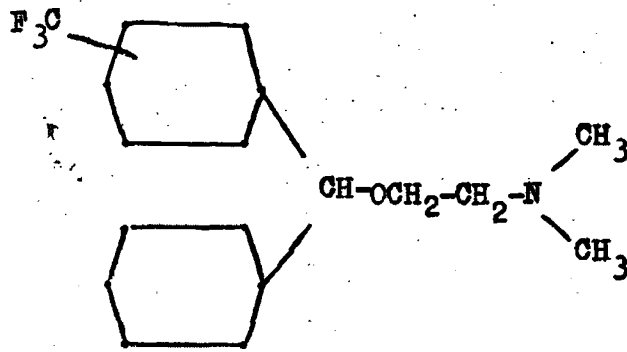
y sales y compuestos amónicos cuaternarios del mismo.

2. Método en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, en que el grupo trifluorometilo es un grupo 2-trifluorometilo.

5.

3. Método en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, de la fórmula general

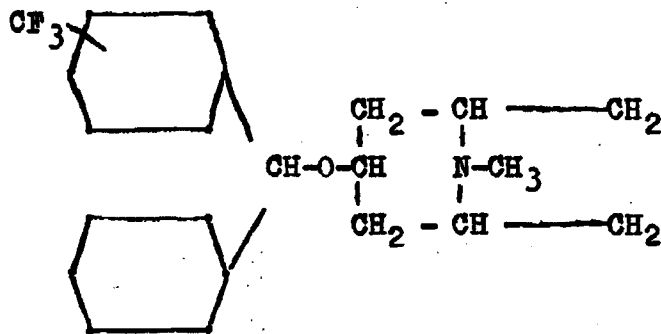
10.



15.

4. Método en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, de la fórmula general

20.



25.

o una sal o un compuesto amónico cuaternario del mismo.

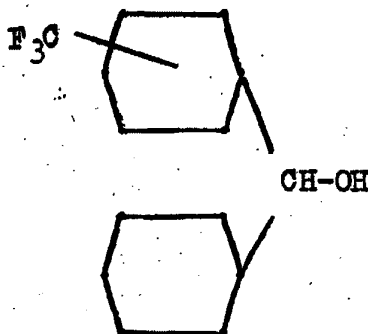


273042

18 DIC.

5. Método para preparar compuestos en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 1 a 4, que comprende esterificar un trifluometil-benzohidrol de la fórmula general

5.



10.

o un derivado funcional del mismo, con un alcáhol de la fórmula general

15.



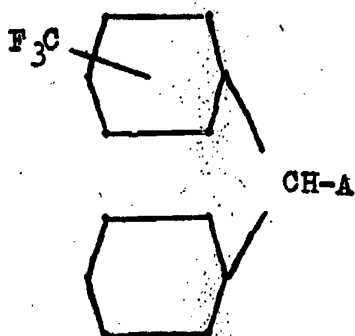
20.

o un derivado funcional del mismo en que Y y Z tienen el significado expresado antes, por método ya de sí conocidos, y, si se desea, convertir el producto de reacción obtenido en la sal correspondiente o el compuesto amónico cuaternario correspondiente.

25.

6. Método en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

273042



10. si se desea en presencia de un disolvente, con un compuesto de la fórmula general



15. en que uno de los símbolos A o B es un átomo de halógeno y el otro es O-metal, o bien el símbolo A es un átomo de halógeno y el símbolo B es un grupo OH, o bien los símbolos A y B son ambos grupos OH e Y y Z tienen el significado expresado antes.

20. 7. Método en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 5 y 6, caracterizado por el hecho de que los dos alcoholes se calientan en presencia de un agente deshidratante.

25. 8. Método en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado por el hecho de que el compuesto B-Y-Z es alcohol trípínico o un derivado funcional de éste.

180



273042

9. Método para la fabricación de compuestos de actividad terapéutica.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinte hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 18 de Diciembre de 1961

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN

v.h. BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA

p.a.

RECEIVED

tr:sb
mr.