

406849



RAN 4083/2

F.C. 13-5-75
Int. Cl. 2: C07C//A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO BENZOICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

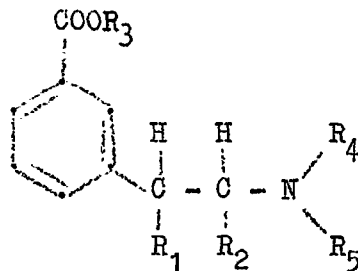
Inventor Nikolaus R. HANSL, químico, de nacionalidad estadounidense, residente 196 La Vereda Road, Santa Barbara, California (EE.UU.)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una serie de derivados de ácido benzoico, a saber, ésteres de ácido aminoetil-meta-benzoico sustituido y sus sales, que son útiles como espasmolíticos, agentes psicoterapéuticos y agentes para facilitar el aprendizaje. Los compuestos de este invento son

5. compuestos de la fórmula estructural general



10.

I

406849



en la que

- R_1 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior;
- R_2 es hidrógeno o alquilo inferior;
5. R_3 es alquilo inferior, aralquilo o alquilo inferior-arilo;
- R_4 tomado independientemente, es hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, alquilo inferior-arilo o alcoxilo inferior-alquilo;
10. R_5 tomado independientemente, es alquilo inferior, aralquilo, alquilo inferior-arilo o alcoxilo inferior-alquilo inferior;
- y
- R_4 y R_5 tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo heterocíclico saturado, pentagonal o hexagonal, que puede contener un heteroátomo adicional tomado del grupo constituido por oxígeno y $-NR_6$ (donde R_6 es hidrógeno o alquilo inferior),
- 15.
20. y sus sales de adición de ácido.

En la forma como aquí se usa, la expresión "inferior" incluye los grupos radicálicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo" pretende incluir los radicales hidrocarbúricos de cadena lineal y los de cadena ramificada, como metilo, etilo, n-propilo, butilo terciario, hexilo, heptilo, etc. La expresión "alcoxilo" pretende incluir un grupo radicálico en el que la porción alquílica está unida a un átomo de oxígeno por medio de un enlace etéreo y la valencia del radical se deriva de dicho

25.



406849

- átomo de oxígeno. Ejemplos apropiados de grupos alcoxi-
cos son, entre otros, metoxilo, etoxilo, butoxilo, etc. La
expresión "aralquilo" pretende incluir los grupos radica-
cos tales como fenil-alquilo inferior, especialmente los
5. grupos radicálicos tales como bencilo, feniletilo, etc.
"Alquilo inferior-arilo" pretende abarcar grupos tales co-
mo alquilo inferior-fenilo, en particular tolilo, xililo,
etc. La expresión "alcoxilo inferior-alquilo inferior" pre-
tende incluir los grupos radicálicos tales como metoxi-me-
10. tilo, metoxi-etilo, etoxi-metilo, etoxi-etilo, etc. Ejem-
plos de grupos radicálicos heterocíclicos apropiados que
se obtienen cuando R_4 y R_5 se toman junto con el átomo de
nitrógeno adyacente son, entre otros, morfolino, piperidi-
no, piperacino y N-alquilo inferior-piperacino.
15. Los compuestos de la fórmula I forman sales de
adición de ácido con una diversidad de ácidos inorgánicos
y orgánicos. Ácidos inorgánicos aptos para este fin son,
entre otros, los ácidos halohídricos (como el ácido clorhí-
drico y el bromhídrico), el ácido sulfúrico, el ácido fos-
20. fórico, el ácido sulfámico, etc. Ácidos orgánicos aptos
para este fin son, entre otros, el ácido tartárico, el áci-
do cítrico, el ácido maleico, el ácido hexónico, etc. Los
compuestos de la fórmula I en forma de sales de adición de
ácido con ácidos farmacéuticamente inaceptables pueden ser
25. convertidos en sales de adición de ácido con ácidos farma-
céuticamente aceptables mediante procedimiento de cambio
de iones conocidos en la práctica.

Los compuestos de la fórmula I de este invento
que se prefieren son aquellos en los que R_1 es hidrógeno o

406849



alcoxilo inferior (de preferencia, metoxilo), R_2 es hidrógeno, R_3 es alquilo inferior, R_4 es hidrógeno o alquilo inferior y R_5 es alquilo inferior, aralquilo (de preferencia, bencilo o para-clorobencilo) o alcoxilo inferior-alquilo inferior (de preferencia, metoxi-etilo).

5.

Otro grupo preferido de los compuestos de la fórmula I lo forman aquellos en los que R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, mientras que R_3 es alquilo inferior. Todavía otro grupo preferido es el que comprende los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es hidrógeno, mientras que R_2 y R_3 son alquilo inferior.

10.

Ejemplos de los compuestos de este invento son los siguientes :

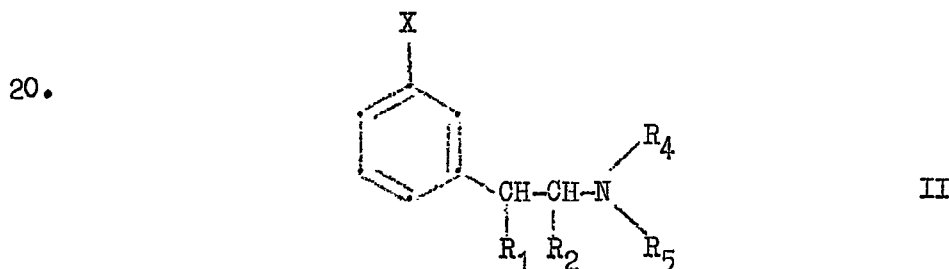
15. el éster metílico de ácido m- \int_2 -(bencilmetilamino)-
-etil \int_7 -benzoico
- el éster etílico de ácido m- \int_2 -(bencilmetilamino)-
-etil \int_7 -benzoico
- el éster metílico de ácido m-(2-mprfolino-etil)-
-benzoico
20. el éster metílico de ácido m- \int_2 -(N-metilpiperacino)-
-etil \int_7 -benzoico
- el éster metílico de ácido m-(2-piperidinoetil)-
-benzoico
- el éster metílico de ácido m- \int_2 -benciletilamino)-
-etil \int_7 -benzoico
25. el éster metílico de ácido m- \int_2 -(N-bencil-N-(2-
-metoxietil)-amino-etil \int_7 -benzoico
- el éster metílico de ácido m-(2-dietilaminoetil)-
-benzoico



406849

- el éster metílico de ácido m-[(2-metil)-(2-isopropilamino)-etil]-benzoico
- el éster metílico de ácido m-[(2-(metilisopropilamino)-etil]-benzoico
- 5. el éster n-propílico de ácido m-[(2-(bencilmetilamino)-etil]-benzoico
- el éster butílico terciario de ácido m-[(2-(bencilmetilamino)-etil]-benzoico
- 10. el éster metílico de ácido m-[(1-metoxi-2-(bencilmetilamino)-etil]-benzoico
- el éster metílico de ácido m-[(1-metoxi-2-(bencilamino-etil)-benzoico y
- el éster metílico de ácido m-[(2-metil)-(2-bencilmetilamino)-etil]-benzoico.

15. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden prepararse de acuerdo con este invento convirtiéndolo el grupo X, en un compuesto de la fórmula general



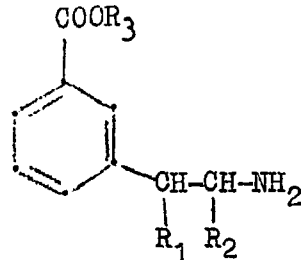
en la que

25. X es un grupo carboxílico o un derivado funcional suyo convertible en un grupo -COOR₃, o en una sal de adición de ácido de dicho compuesto, en el grupo -COOR₃; o bien substituyendo el grupo amínico de un compuesto de la fórmula

406849



5.



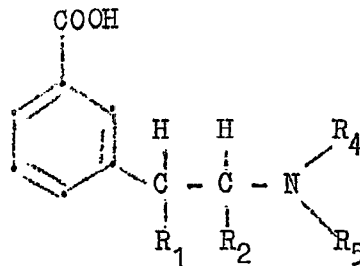
III

por R_4 y/o R_5 , y, si se desea, convirtiendo en una sal de adición de ácido una base resultante.

10.

Un método conveniente para preparar los compuestos de la fórmula I consiste en esterificar ácidos m-benzoicos, correspondientemente substituidos, de la fórmula

15.



IIa

en la que

20.

R_1, R_2, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que antes,

con alcoholes de la fórmula



en la que

25.

R_3 tiene el mismo significado que antes.

La esterificación se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte, de preferencia un ácido mineral, y lo más preferentemente ácido sulfúrico concentrado o un ácido orgánico como un ácido aril- o alquil-sulfónico (por ejemplo, ácido toluensulfónico metilsulfónico), a tempera-

406849



- tura en el intervalo de unos 40° C hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción. Pueden emplearse cantidades excedentes de alcohol para que sirvan de medio disolventes, si se desea. También es posible emplear reactivos de condensación en lugar de ácidos en la reacción de esterificación.
5. Reactivos de condensación apropiados son, entre otros, las carbodiimidias, lo más preferentemente las dicitlocarbodiimidias. Las condiciones para esta modalidad de reacción son ya conocidas en la práctica.
10. También se abarca en el ámbito de este invento el empleo de métodos alternativos para la preparación de los ésteres de la fórmula I a partir de los ácidos de la fórmula II. Por ejemplo, pueden emplearse en la reacción de esterificación con alcoholes de la fórmula III derivados funcionales (activados) de la porción molecular carboxílica, como un haluro de ácido (por ejemplo, el cloruro de ácido), anhídrido de ácido o imidazol de ácido. Estos derivados funcionales pueden prepararse a partir de los ácidos benzoicos de la fórmula II por métodos bien conocidos en la práctica.
15. Además, un derivado funcional del grupo carboxílico puede ser un propio grupo de éster de ácido carboxílico, el cual puede ser convertido en otro grupo de éster de ácido carboxílico por métodos tradicionales de transesterificación. Así, un grupo X de metoxicarbonilo en la fórmula II puede ser transesterificado con n-propanol para formar el respectivo éster n-propílico, o sea un compuesto de la fórmula I en el que R₃ es n-propilo.
20. Además, un derivado funcional del grupo carboxílico puede ser un propio grupo de éster de ácido carboxílico, el cual puede ser convertido en otro grupo de éster de ácido carboxílico por métodos tradicionales de transesterificación. Así, un grupo X de metoxicarbonilo en la fórmula II puede ser transesterificado con n-propanol para formar el respectivo éster n-propílico, o sea un compuesto de la fórmula I en el que R₃ es n-propilo.
25. Además, un derivado funcional del grupo carboxílico puede ser un propio grupo de éster de ácido carboxílico, el cual puede ser convertido en otro grupo de éster de ácido carboxílico por métodos tradicionales de transesterificación. Así, un grupo X de metoxicarbonilo en la fórmula II puede ser transesterificado con n-propanol para formar el respectivo éster n-propílico, o sea un compuesto de la fórmula I en el que R₃ es n-propilo.

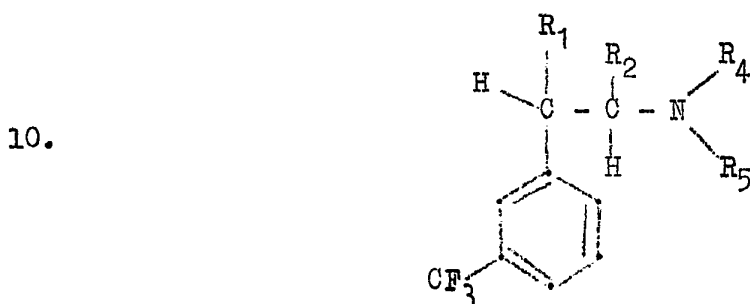
Complementariamente, los ésteres alquílicos inferiores (por ejemplo, metílicos) englobados en el ámbito de



406849

la fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar los ácidos benzoicos de la fórmula II con un diazo-alquilo inferior (por ejemplo, con diazometilo), en las condiciones tradicionales para este proceso.

5. Los compuestos de ácido benzoico de la fórmula II se derivan de compuestos trifluorometílicos, correspondientemente substituídos, de la fórmula



en la que

15. R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes, por hidrólisis en presencia de un ácido mineral fuerte, como ácido sulfúrico o ácido fluorhídrico, o una combinación de estos dos ácidos, o una combinación de uno o de ambos de los ácidos anteriores y otro ácido, como ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido alquilsulfónico (de preferencia, metilsulfónico) o ácido arilsulfónico (de preferencia, toluensulfónico). La reacción de hidrólisis puede
20. efectuarse a temperatura en el intervalo desde unos 20°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; lo más preferentemente, alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.
- 25.

Los compuestos de la fórmula IIa en los que R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno pueden obtenerse a partir de los

406849

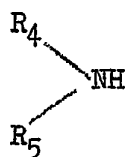


respectivos ácidos m-cianometil-benzoicos por reducción catalítica, utilizando hidrógeno y níquel de Raney de la manera descrita por Takagi y colaboradores, Chemical Abstracts 52, 6403 (g). Los productos de esta reducción pueden ser

- 5. convertidos en los compuestos respectivos de este invento por esterificación de la manera que se ha descrito antes y luego reacción del compuesto de éster amínico primario, en condiciones tradicionales, con el derivado de R₄ y/o R₅ apropiado, como, por ejemplo, el derivado de haluro, para alquilar la amina, Derivados de haluro apropiados para este fin son, entre otros, el cloruro de bencilo, el yoduro de metilo, etc. Alternativamente, la alquilación puede llevarse a cabo utilizando el aldehído deseado de un compuesto de R₄ y/o R₅, como formaldehído, benzaldehído, etc., seguido por
- 10. reducción de manera ya conocida.
- 15.

Los compuestos de la fórmula VI que no son ya asequibles en la práctica pueden obtenerse a partir de un reactivo de Grignard de m-trifluorometil-fenil-magnesio, por reacción con un óxido alquilénico o alquilénico substituído

- 20. (por ejemplo, óxido de etileno, óxido de propileno, etc.), seguida por halogenación del alcohol resultante y luego reacción del derivado de haluro con una amina de la fórmula



V

25.

en la que

R₄ y R₅ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

Ejemplos de aminas apropiadas incluídas en la es-

406849



- fera de la fórmula V y que por lo tanto hallan empleo en este invento son: la piperacina, la N-metil-piperacina, la pirrolidina, la 2-metilpirrolidina, la 3-metilpirrolidina, la piperidina, la 2-metil-piperidina, la 3-metilpiperidina,
5. la 4-metilpiperidina, la morfolina, las bencil-alquilo inferior-aminas (de preferencia, la bencil-metil-amina, la bencil-etil-amina y la bencil-propil-amina) y la dibencilamina, donde el grupo bencílico puede estar substituído, en cualquiera de los casos anteriores, por un grupo en posición 2,
10. 3, 4 ó alfa no interferente. Los grupos no interferentes apropiados incluyen alquilo inferior (de preferencia, metilo), alcoxilo inferior (de preferencia, metoxilo), halógeno (de preferencia, cloro), nitro, sulfatos, fenilo, etc.

- En una alternativa del método anterior, dicho
15. reactivo de Grignard puede hacerse reaccionar con etilenimina o un homólogo substituído y la amina primaria resultante puede alquilarse de la manera que se ha descrito antes, para producir compuestos deseados de la fórmula VI; o, si se desea, puede demorarse la alquilación hasta después de
20. la hidrólisis del grupo trifluorometílico y la esterificación.

- En otra variante, puede halogenarse m-trifluorometilacetofenona en el carbono adyacente al grupo ceto. La halocetona resultante puede hacerse reaccionar con una amina
25. de la fórmula V anterior y la aminocetona resultante reducirse con un agente reductor químico, como un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro sódico) o un hidruro complejo de metal (por ejemplo, hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico) para formar los compuestos deseados de la fórmula

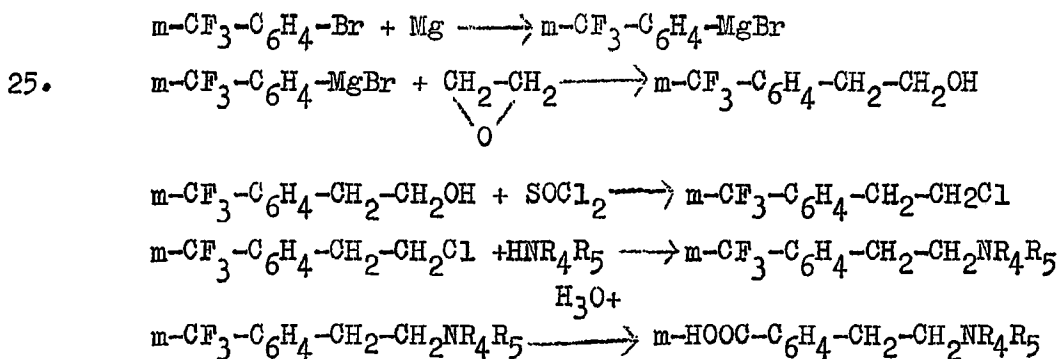
406849



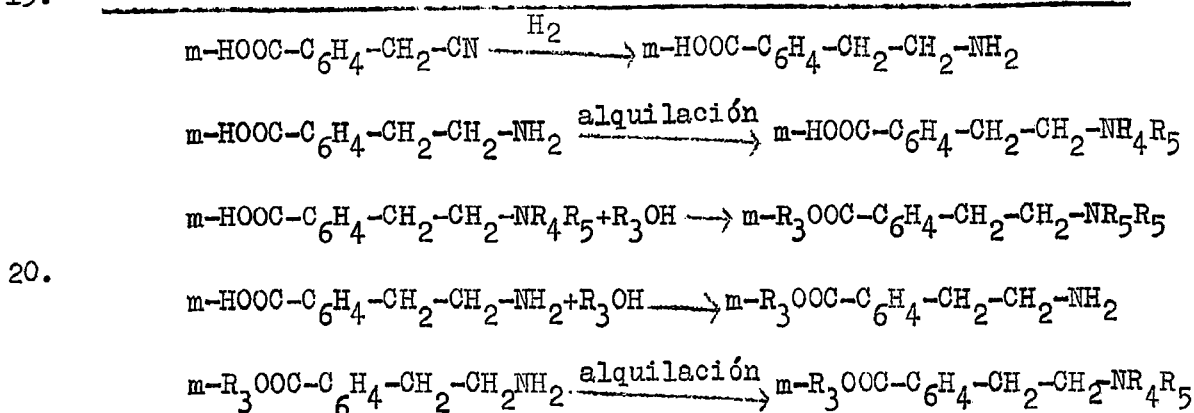
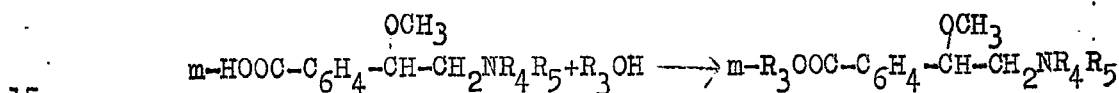
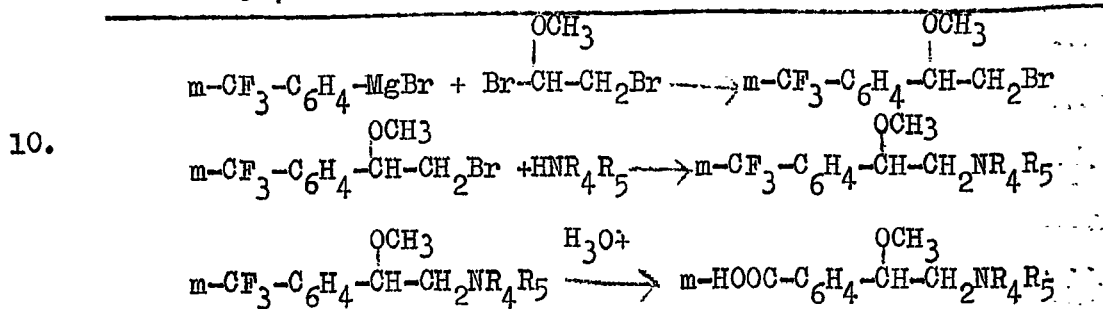
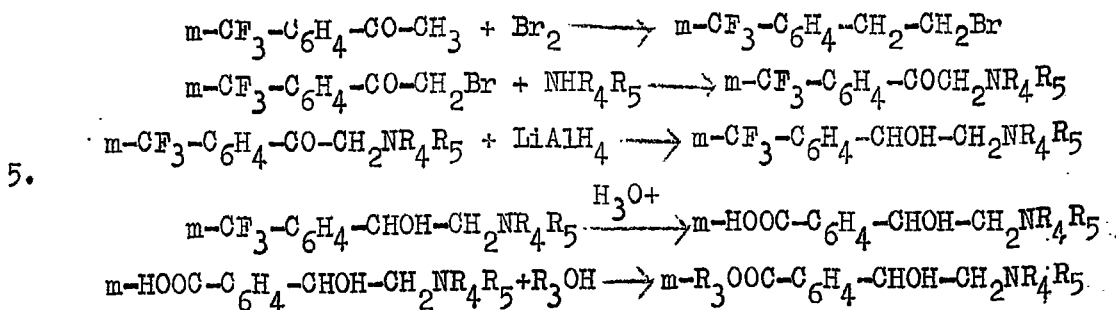
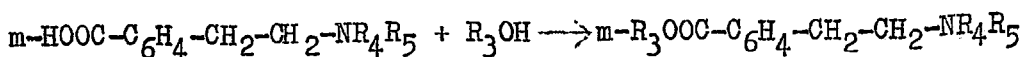
la VI en los que R₁ es hidroxilo.

- La reacción de sustitución referida antes, o sea la sustitución del grupo amínico de un compuesto de la fórmula III con R₄ y/o R₅, puede efectuarse por métodos tradicionales; por ejemplo, haciendo reaccionar la amina primaria de la fórmula III, en condiciones tradicionales, con el derivado de R₄ y/o R₅ apropiado (por ejemplo, el haluro), para introducir R₄ y/o R₅. Derivados de haluro apropiados son, por ejemplo, el cloruro de bencilo, el yoduro de metilo, etc. Alternativamente, la introducción de R₄ y/o R₅ puede realizarse haciendo reaccionar la amina primaria de la fórmula III con el aldehído correspondiente (por ejemplo, formaldehído, benzaldehído, etc.), seguido por reducción de manera ya conocida.
5. Los derivados de éster de ácido benzoico de este invento pueden prepararse convenientemente por una secuencia de reacciones como la que se ha reseñado antes. Estos compuestos son fácilmente asequibles por tales secuencias de reacción a causa de la relativa inercia del grupo trifluorometílico, que no estorba la preparación de los reactivos de Grignard.
10. 15. 20.

Las reacciones anteriores pueden ilustrarse por medio de los esquemas reaccionales siguientes :



406849



25. Los esquemas de reacción anteriores tienen finalidad ilustrativa; está dentro de la habilidad de la práctica utilizar diferentes secuencias de la reacción anterior o aplicarlas a compuestos afines.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener

406849



átomos de carbono asimétricos en la cadena lateral de etileno, dependiendo de substitución secundaria o centro asimétricos en otros lugares. Las mezclas racémicas, lo mismo que los enantiómeros ópticos, de tales compuestos deben considerarse dentro del ámbito de este invento. Los pares de racematos pueden ser resueltos por procedimientos de resolución tradicionales, como, por ejemplo, cristalización fraccionada de sales diastereoméricas formadas con un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico, ácido canfosulfónico, etc.). También se conocen en la práctica procedimientos cromatográficos para efectuar dicha resolución.

Los compuestos de la fórmula I de este invento y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles para facilitar ciertos parámetros de rendimiento intelectual en los animales de experimentación y en el hombre, como, por ejemplo, el refuerzo del aprendizaje y de la memoria. Complementariamente, los compuestos de la fórmula I son útiles como agentes colinérgicos y espasmolíticos. Estos compuestos pueden administrarse por períodos de tiempo prolongados sin que produzcan efectos secundarios indeseados, según determinan las evaluaciones farmacológicas normales.

La actividad espasmolítica de estos compuestos puede demostrarse por el efecto sobre el íleon aislado, estimulado por espasmógenos tales como la acetil-colina, el cloruro de bario y la histamina. Utilizando la papaverina como base de comparación, la tabla que sigue muestra la actividad comparable que se halla como resultado de esta prueba.

406849



Actividad espasmolítica en el fleon aislado
de conejo

	Papaverina	100 %
5.	Ester metílico de ácido m- $\overline{2}$ -(bencil-metilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico	300 %
	Ester etílico de ácido m- $\overline{2}$ -(bencil-metilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico	300 %
	Ester metílico de ácido m-(2-morfolino-etil)-benzoico	30 %
10.	Ester metílico de ácido m- $\overline{2}$ -(N-metil-piperacino)-etil $\overline{7}$ -benzoico	80 %
	Ester metílico de ácido m-(2-piperidino-etil)-benzoico	50 %
15.	Ester metílico de ácido m- $\overline{2}$ -(bencil-etilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico	300 %
	Ester metílico de ácido m- $\overline{2}$ -(N-bencil-N-(2-metoxietil)-amino-etil $\overline{7}$ -benzoico	100 %

Tanto la adquisición como la retención de la memoria aparecen mejoradas en el animal de experimentación después del tratamiento con los compuestos de este invento. Las pruebas típicas de evitación de la respuesta utilizando refuerzo negativo (electrochoque), lo mismo que las pruebas de laberinto utilizando refuerzo positivo (recompensa de agua) se efectuaron empleando ratas como animal de experimentación. Con el uso del éster metílico de ácido m- $\overline{2}$ -(bencilmetilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico como compuesto de ensayo, se halló que un compuesto de esta estructura facilita la adquisición de las ratas e incrementa la retención subsiguiente.

Los compuestos de este invento no sólo manifies-

406849



tan las diversas actividades que se han descrito antes, sino que además tienen escasa toxicidad y pocos efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, un compuesto preferido de este invento, el éster metílico de ácido m- α -(bencilmetilamino)-etil-benzoico, demostró tener una DL_{50} oral de unos 500 a 700 mg/kg en los ratones.

- 5.
- Se efectuaron estudios de reproducción a lo largo de dos generaciones, sin que se hallara ninguna evidencia de deformación después del tratamiento con los compuestos de este invento. Complementariamente, el examen patológico de los cerebros, los hígados y otros órganos de las ratas al final de los estudios de toxicidad crónica no reveló ningún signo de cambios patológicos debidos a la acción del fármaco. Se efectuaron estudios de tolerancia en el perro y en el mono, y los compuestos de la fórmula I demostraron ser bien tolerados en dosis tan altas como 50 mg/kg.
- 10.
- 15.

- Cuando se utilizan para reforzar el rendimiento mental en los mamíferos superiores, los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en dosis orales del orden de 0,01 mg/kg aproximadamente a 4 mg/kg aproximadamente, y de preferencia de 0,01 mg/kg aproximadamente a 2 mg/kg aproximadamente; lo más preferible es de 0,05 mg/kg aproximadamente a 1,2 mg/kg aproximadamente. Para los animales de laboratorio se prefieren dosis parenterales de unas 10 a 100 veces las cifras anteriores.
- 20.
- 25.

Los compuestos de este invento se emplean preferentemente, para los usos que se han descrito, en forma de sales atóxicas de adición de ácido y pueden administrarse a los mamíferos en forma de compuestos puros. No obstante, es

406849



aconsejable combinar primeramente uno o más de los nuevos compuestos con un vehículo farmacéutico apropiado, para lograr una relación más satisfactoria de tamaño a dosis.

- Pueden usarse vehículos farmacéuticos tanto líquidos como sólidos y el vehículo líquido preferido es el agua en una emulsión, suspensión o solución farmacéuticamente aceptable. En las soluciones pueden incluirse, si se desea, materiales aromatizantes.
- 5.

- Para formar polvos, pueden usarse vehículos farmacéuticos sólidos, como el almidón, el azúcar, el talco, el manitol, etc. Los polvos pueden administrarse directamente o incorporarse a preparaciones para pastillas, cápsulas o supositorios.
- 10.

Ejemplo 1

15. Se disuelve en 40 g de ácido sulfúrico concentrado un total de 20 g de clorhidrato de N-bencil-N-metil-3-trifluorometil-fenetilamina y la solución resultante se calienta en baño de María por tres horas, con lo cual el grupo trifluorometílico se hidroliza convirtiéndose en grupo
20. carboxílico. Luego se enfría la mezcla reaccional y se la combina con 50 cc de alcohol metílico. Se somete esta solución a reflujo por tres horas y después se elimina por destilación el exceso de alcohol metílico, se enfría la mezcla residual y se la vierte despacio en 200 cc de agua fría. La
25. solución ácido acuosa se alcaliniza cuidadosamente y se extrae con éter. Se seca el extracto etéreo y se le añade ácido clorhídrico anhidro/éter. La sal clorhidrato bruta se precipita y es recristalizada en mezclas de alcohol metílico/éter y luego alcohol isoamílico/éter. Se obtiene un to-

406849



tal de 11,2 g de material cristalino blanco, constituido por clorhidrato de éster metílico de ácido m-2-(bencilmetilamino)-etil7-benzoico, fundente a 150-151° C.

5. La sal clorhidrato se convierte en la base libre por adición del hidróxido alcalino a la solución acuosa de la sal. La base se extrae con éter y se excluye éste bajo presión reducida.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{21}NO_2$: equiv. neut., 283

Hallado: equiv. neut., 287

10. El compuesto trifluorometílico puede prepararse así :

15. A una solución en reflujo y vigorosamente agitada del reactivo de Grignard preparado a base de 100 g (0,444 moles) de m-trifluorometilbromobenceno y 12 g (0,5 moles) de magnesio en 400 cc de éter anhidro se añade una solución etérea de 40 g (0,89 moles) de óxido de etileno. El reflujo se mantiene por la reacción exotérmica y termina da la adición se continúa por cuatro horas más. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional, se la descompone por vertimiento en ácido clorhídrico diluido, helado. Se separa la fase etérea, se la lava brevemente, se la seca y se la destila. El residuo de 59 g (65 %) de alcohol 3-trifluorometil-fenetílico, de punto de ebullición 73-76° C / 0,4 mm.

20. A una mezcla en reflujo de 95 g (0,8 moles) de cloruro de tionilo en 300 cc de cloroformo y 0,5 g de piridina se añaden a gotas y con agitación vigorosa 135 g (0,71 moles) de alcohol 3-trifluorometil-fenetílico. Terminada la adición, se prosigue el reflujo por dos horas. Luego se

406849



eliminan bajo presión reducida el exceso de cloruro de tiornilo y el ácido clorhídrico y se lava la solución clorofórmica brevemente con agua, con solución de bicarbonato y otra vez con agua. Se seca la fase orgánica y se la destila. Rendimiento: 140 g (95 %) de cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo, hirviendo a 98-100° C / 25 mm.

Se calienta a 100° C por 12 horas una mezcla de 20 g (0,1 mol) de cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo y 25 g (0,2 moles) de bencilmetilamina. Después del enfriamiento, se acidifica la mezcla reaccional con ácido clorhídrico acuoso y se la extrae con éter. Se enfría la porción soluble en éter, se la alcaliniza con hidróxido alcalino y la base liberada se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se destila, lo que da N-bencil-N-metil-3-trifluorometil-fenetilamina, en forma de un líquido incoloro. El rendimiento es de 24 g; punto de ebullición: 109-110° C / 0,3 mm.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{18}F_3N$: equiv. neutro 293

Hallado: equiv. neutro 204

20.

Ejemplo 2

En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino)-etil-benzoico (obtenido por hidrólisis de N-bencil-N-metil-3-trifluorometil-fenetilamina con ácido sulfúrico) con alcohol etílico da éster etílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino)-etil-benzoico.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{23}NO_2$: equiv. neut., 297

Hallado: equiv. neut., 301

Ejemplo 3

406849



De manera análoga a la del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m- $\overline{2}$ -(dietilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico (obtenido por hidrólisis de N,N-dietil-3-trifluorometil-fenetilamina con ácido sulfúrico) con alcohol metílico da éster metílico

5. de ácido m- $\overline{2}$ -(dietilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico. La conversión en la sal clorhidrato de la manera anterior proporciona un producto fundente a 116° C.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{20}NO_2$: equiv. neut., 271

Hallado: equiv. neut., 270

10. El compuesto trifluorometílico puede prepararse así :

En una botella de presión se calienta a 110° C por 12 horas una mezcla de 15 g (0,0685 moles) de cloruro de 3-trifluorometil-fenilo y 12 g (0,167 moles) de dietilamina en alcohol isopropílico. La mezcla reaccional se elabora de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Después de destilar, se obtienen 7,5 g de N,N-dietil-3-trifluorometil-fenetilamina, hirviendo a 118-120° C / 25 mm.

15. Análisis: Calculado para $C_{13}H_{18}F_3N$: equiv. neut., 245

20. Hallado : equiv. neut., 242

Ejemplo 4

En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m- $\overline{2}$ -(4-clorobencil-metilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico (obtenido por hidrólisis de N-(p-clorobencil)-N-metil-3-trifluorometil-fenetilamina con ácido sulfúrico) con alcohol metílico da éster metílico de ácido

25. m- $\overline{2}$ -(4-clorobencilmetilamino)-etil $\overline{7}$ -benzoico.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{18}ClNO_2$: equiv. neut., 304

Hallado : equiv. neut., 307

406849



La conversión de la base libre en la sal clorhídrico de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 da un producto fundente a 228° C.

5. El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse así :

Se hacen reaccionar a 100° C por 14 horas 8 g (0,038 moles) de cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo y 6 g (0,038 moles) de N-(p-clorofenil)-N-metil-amina en 20 cc de alcohol isopropílico que contienen 6 g (0,043 moles) de carbonato potásico. La mezcla reaccional se elabora de manera análoga a la del Ejemplo 1. Después de destilación, se obtienen 4,7 g de N-(p-clorobencil)-N-metil-3-trifluorometil-fenetilamina, hirviendo a 132-134° C / 0,5 mm.

10. Análisis: Calculado para $C_{17}H_{17}ClF_3N$: equiv. neut., 328

15. Hallado : equiv. neut., 324

Ejemplo 5

En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m-[(2-metil)-(2-isopropilamino)-etil]-benzoico (obtenido por hidrólisis de N-isopropil-alfa-metil-3-trifluorometil-fenetilamina con ácido sulfúrico) con alcohol metílico da éster metílico de ácido m-[(2-metil)-(2-isopropilamino)-etil]-benzoico, cuya sal clorhidrato funde a 210° C.

20. Análisis: Calculado para $C_{14}H_{20}NO_2$: equiv. neut., 234

25. Hallado : equiv. neut., 236

El compuesto trifluorometílico puede prepararse así :

Se hacen reaccionar de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 bromuro de 3-trifluorometil-fenil-

406849



magnesio y óxido de propileno. El alcohol alfa-metil-3-trifluorometil-fenetílico líquido que se obtiene presenta un punto de ebullición de 80° C / 1 mm.

5. A una mezcla en reflujo de 77,3 g (0,65 moles) de cloruro de tionilo en 350 cc de cloroformo y 0,5 g de piridina se añaden a gotas y con agitación vigorosa 120,4 g (0,589 moles) de alcohol alfa-metil-3-trifluorometil-fenetílico. Terminada la adición, se prosigue el reflujo por dos horas y luego se eliminan bajo presión reducida el exceso de cloruro de tionilo y el ácido clorhídrico. Se lava la solución clorofórmica brevemente con agua, con solución de bicarbonato y otra vez con agua, se seca y se destila, lo que da 110 g de cloruro de alfa-metil-3-trifluorometil-fenetilo, hirviendo a 103-105° C / 25 mm, del que se obtiene N-isopropil-alfa-metil-3-trifluorometil-fenetilamina.
- 10.
- 15.

Ejemplo 6

- En analogía con los procedimientos del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m-[(2-metil)-(2-bencilmetilamino)-etil]-benzoico (obtenido por hidrólisis con ácido sulfúrico de N-bencil-N-metil-alfa-metil-3-trifluorometil-fenetilamina) con metanol da éster metílico de ácido m-[(2-metil)-(2-bencilmetilamino)-etil]-benzoico.
- 20.

El compuesto trifluorometílico puede prepararse así :

25. Por un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 se hace reaccionar cloruro de alfa-metil-3-trifluorometil-fenetilo con bencilmetilamina, lo que da N-bencil-N-metil-alfa-metil-3-trifluorometil-fenetilamina, hirviendo a 115° C / 0,5 mm.

406849



Análisis: Calculado para $C_{18}H_{20}F_3N$: equiv. neut., 307

Hallado : equiv. neut. 307

Ejemplo 7

5. En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m-(2-morfolino-etil)-benzoico (obtenido por hidrólisis con ácido sulfúrico de 3-trifluorometil-fenetil-morfolina) con alcohol metílico da éster metílico de ácido m-(2-morfolinoetil)-benzoico.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{19}NO_3$: equiv. neut., 249

10. Hallado : equiv. neut., 250

El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse haciendo reaccionar cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo con morfolina.

Ejemplo 8

15. En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m-(2-piperidinoetil)-benzoico (obtenido por hidrólisis con ácido sulfúrico de 3-trifluorometil-fenetilpiperidina) con alcohol metílico proporciona éster metílico de ácido m-(2-piperidinoetil)-benzoico.

20. Análisis: Calculado para $C_{15}H_{21}NO_2$: equiv. neut., 247

Hallado : equiv. neut., 251

El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse así :

25. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se hace reaccionar cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo con piperidina, lo que da 3-trifluorometil-fenetil-piperidina, hirviendo a $78^{\circ}C / 0,4 mm$.

Ejemplo 9

Se calienta a temperatura de reflujo una mezcla

406849



de 4 g de éster metílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -bencil-metilamino)-etil- $\sqrt{7}$ -benzoico, 10 g de n-propanol y 4 g de ácido sulfúrico concentrado. La elaboración final de la manera normal proporciona éster n-propílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino)-etil- $\sqrt{7}$ -benzoico, que una vez convertido en la sal clorhidrato tiene un punto de fusión de 108° C.

- 5.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{25}NO_2$: equiv. neut., 311

Hallado: equiv. neut., 312

Ejemplo 10

10. La reacción de 5 g (0,0163 moles) de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino)-etil- $\sqrt{7}$ -benzoico y 6 g de cloruro de tionilo da el respectivo cloruro de ácido bruto, que luego se hace reaccionar todavía, sin purificación, con 74 g (1 mol) de alcohol butílico terciario, en reflujo. Después de ex-

15. cluir el exceso de alcohol, se obtiene éster butílico terciario de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino)-etil- $\sqrt{7}$ -benzoico. La conversión en el clorhidrato de la manera que se ha descrito antes, seguida por recristalización de la sal clorhidrato en acetona/éter, da la sal clorhidrato pura, fundente a
20. 196° C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{30}NO_2$: equiv. neut., 304

Hallado: equiv. neut., 308

Ejemplo 11

25. En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m- $\sqrt{2}$ -(N-metilpiperacino)-etil- $\sqrt{7}$ -benzoico (obtenido por hidrólisis con ácido sulfúrico de 3-trifluorometil-fenetil-N-metil-piperacina) con alcohol metílico da éster metílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -(N-metilpiperacino)-etil- $\sqrt{7}$ -benzoico.

406849



Análisis: Calculado para $C_{15}H_{22}N_2O_2$: equiv. neutr., 262

Hallado : equiv. neutr., 264

El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse así :

5. Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, se hace reaccionar cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo con N-metilpiperacina, lo que da N-metil-N'-(3-trifluorometil)-fenetilpiperacina, hirviendo a 89-90° C / 0,3 mm.

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{19}F_3N_2$: equiv. neut., 272

10. Hallado : equiv. neut., 275

Ejemplo 12

- En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m- $\sqrt{2}$ -(benciletilamino)-etil-7-benzoico (obtenido por hidrólisis con ácido sulfúrico de N-bencil-N-etil-3-trifluorometil-fenetilamina) con alcohol metílico da éster metílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -(benciletilamino)-etil-7-benzoico.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{23}NO_2$: equiv. neutr., 297

Hallado : equiv. neutr., 299

20. El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse así :

Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se prepara N-bencil-N-etil-3-trifluorometil-fenetilamina mediante reacción entre cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo y benciletilamina.

25.

Ejemplo 13

En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m- $\sqrt{2}$ -(N-bencil-N-(2-metoxietil)-amino)-etil-7-benzoico (obtenido por hidrólisis con ácido

406849



sulfúrico de N-bencil-N-(2-metoxi-etil)-3-trifluorometil-fenetilamina) con alcohol metílico da éster metílico de ácido m-2-(N-bencil-N-(2-metoxietil)-amino)-etil-7-benzoico.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{25}NO_3$: equiv. neut., 327

5. Hallado : equiv. neut., 330

El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse así :

Se hace reaccionar un total de 10 g (0,05 mles) de cloruro de 3-trifluorometil-fenetilo con 16 g (0,1 mol) de 2-metoxietil-bencilamina, a 110° C y durante 12 horas. Elaborando la mezcla reaccional de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen, después de destilación 7,9 g N-bencil-N-(2-metoxietil)-3-trifluorometil-fenetilamina, hirviendo a 120° C / 0,3 mm.

15. Análisis: Calculado para $C_{19}H_{22}F_3NO$: equiv. neut., 337

Hallado : equiv. neut., 341

Ejemplo 14

De manera análoga a la del ejemplo 1, la esterificación de ácido m-1-metoxi-2-(bencilmetilamino)-etil-7-benzoico (obtenido por hidrólisis de N-bencil-N-metil-beta-metoxi-3-trifluorometil-fenetilamina) con alcohol metílico da el éster metílico respectivo. Se vierte la mezcla reaccional en exceso de agua helada y se alcaliniza la mezcla con hidróxido sódico.

25. Se extrae con éter la base libre, se seca el extracto sobre carbonato potásico y se destila. La destilación proporciona éster metílico de ácido m-1-metoxi-2-(bencilmetilamino)-etil-7-benzoico, hirviendo a 150° C / 0,3 mm.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{23}NO_3$: equiv. neut. 313

406849



Hallado: equiv. neut., 316

El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse así :

- En analogía con el procedimiento del Ejemplo 1,
5. se hace reaccionar a 100° C, durante tres horas, una mezcla de 14 g (0,05 moles) de bromuro de beta-metoxi-3-trifluorometil-fenetilo y 13 g (0,1 mol) de bencilmetilamina. La destilación da N-bencil-N-metil-beta-metoxi-3-trifluorometil-fenetilamina, hirviendo a 105° C / 0,2 mm.
10. Análisis: Calculado para $C_{18}H_{20}F_3NO$: equiv. neut., 323
Hallado : equiv. neut., 325

Ejemplo 15

- De manera análoga al procedimiento del Ejemplo 1, la esterificación de ácido m-I-metoxi-2-(bencilamino)-etil-benzoico (obtenido por hidrólisis con ácido sulfúrico de N-bencil-beta-metoxi-3-trifluorometil-fenetilamina) con alcohol metílico da éster metílico de ácido m-I-metoxi-2-(bencilamino)-etil-benzoico. La sal clorhidrato funde a 243° C.
- 15.
20. Análisis: Calculado para $C_{18}H_{21}NO_3$: equiv. neut., 299
Hallado : equiv. neut., 302

El compuesto trifluorometílico anterior puede prepararse así :

- De manera análoga al procedimiento del Ejemplo 1, se calienta a 100° C, por tres horas, una mezcla de 25 g (0,09 moles) de bromuro de beta-metoxi-3-trifluorometil-fenetilo con 19 g (0,18 moles) de bencilamina. La destilación da N-bencil-beta-metoxi-3-trifluorometil-fenetilamina, hirviendo a 137° C / 0,3 mm.
- 25.

406849



Análisis: Calculado para $C_{18}H_{19}F_3NO$: equiv. neut., 309
Hallado : equiv. neut., 311

Ejemplo 16

Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
5.	
Clorhidrato de éster metílico de ácido	
m- <u>2</u> -(bencilmetilamino)-etil <u>7</u> -benzoico	25,0 mg
Lactosa	98,0 mg
Almidón de maíz	61,0 mg
10.	
Almidón de maíz en forma de pasta al 10 %	5,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Almidón de maíz	<u>5,0 mg</u>
	Peso por pastilla 200,0 mg

15. Procedimiento :

1. Mézclase el clorhidrato de éster metílico de ácido m-2-(bencilmetilamino)-etil7-benzoico con la lactosa y el almidón de maíz en un recipiente mezclador apropiado y añádase despacio la pasta de almidón, hasta lograr una masa húmeda densa.
20. 2. Pásese la masa húmeda por un tamiz.
3. Depositense los gránulos húmedos en bandejas secadoras y séquense a 35° C.
4. Pásense los gránulos desecados por un tamiz, colóquense en un recipiente mezclador apropiado y añádanse el talco, el estearato de magnesio y la segunda porción de almidón de maíz.
25. 5. Mézclase bien y comprímase en pastillas en una máquina para formar pastillas simples o múltiples, hasta un pe-

406849



so individual de 200 mg por pastilla.

Ejemplo 17

Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
5. Clorhidrato de éster metílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino)-etil $\sqrt{7}$ -benzoico	100 mg
Lactosa	202 mg
Almidón de maíz	80 mg
Almidón de maíz prehidrolizado	20 mg
10. Estearato cálcico	<u>8 mg</u>
Peso total	410 mg

Procedimiento:

- 1.- Se combinan en una mezcladora apropiada el clox hidrato de éster metílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino) -etil $\sqrt{7}$ -benzoico, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz prehidrolizado.
- 2.- Se granula la mezcla con agua hasta formar una pasta densa y se pasa la masa húmeda por un tamiz. Luego se la seca durante la noche a 35°C.
20. 3.- Los gránulos desecados se pasan por un tamiz y se transfieren a una mezcladora apropiada. Se añade el estearato cálcico y se mezcla hasta uniformidad.
- 4.- Se comprime la mezcla en una pastilla de 410 mg de peso.

25.

Ejemplo 18

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
Clorhidrato de éster metílico de ácido m- $\sqrt{2}$ -(bencilmetilamino)-etil $\sqrt{7}$ -benzoico	5 mg

406849



Lactosa	178 mg
Almidón de maíz	37 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	225 mg

5. Procedimiento:

1.- Se mezcla el clorhidrato de éster metílico de ácido m-2-(bencilmetilamino)-etil7-benzoico con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada.

2.- Se combina todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.

3.- Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añade el talco y se combina a fondo. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura.

Ejemplo 19

15. Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
Clorhidrato de éster metílico de ácido	
m- <u>2</u> -(bencilmetilamino)-etil <u>7</u> -benzoico	50 mg
Lactosa	125 mg
20. Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

Procedimiento:

25. 1.- Se mezcla el clorhidrato de éster metílico de ácido m-2-(bencilmetilamino)-etil7-benzoico con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada.

2.- Se homogeneiza todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.

3.- Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneiza-



406849

do, se añade el talco y se homogeneiza a fondo.

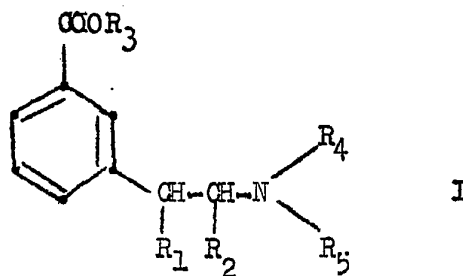
4.- Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura.

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido benzoico, de la fórmula general

10.



15. en la que

R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior;

20.

R₃ es alquilo inferior, aralquilo o alquilo inferior-arilo;

R₄ tomado independientemente, es hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, alquilo inferior-arilo o alcoxilo inferior-alquilo inferior;

25.

R₅ tomado independientemente, es alquilo inferior, aralquilo, alquilo inferior-arilo o

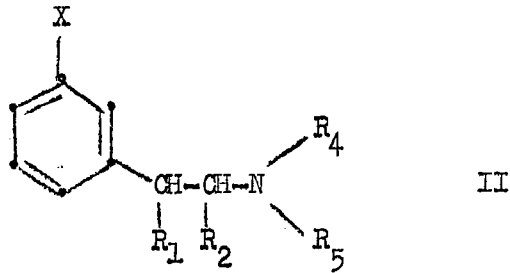




406849

5. alcóxilo inferior-alquilo inferior; y R_4 y R_5 , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo heterocíclico saturado, pentagonal o hexagonal, que puede contener un heteroátomo adicional tomado del grupo constituido por oxígeno y $-NR_6-$ (donde R_6 es hidrógeno o alquilo inferior), y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por convertirse, en un compuesto de la fórmula general

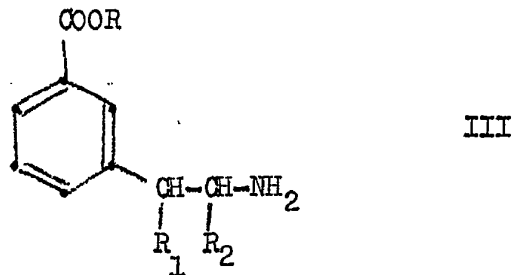
10.



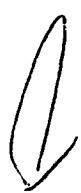
15. en la que

X es un grupo carboxílico o un derivado funcional de éste convertible en un grupo $-COOR_3$, o en una sal de adición de ácido respectiva, el grupo X en grupo $-COOR_3$, y opcionalmente substituirse el grupo amínico de un compuesto de la fórmula

20.



25.



por R_4 y/o R_5 , y, si se desea, convertirse en una sal

406849

406849



de adición de ácido una base resultante.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en su realización por esterificarse con un alcohol de la fórmula

5.



un compuesto de la fórmula II en el que X es el grupo carboxílico o una sal de adición de ácido respectiva.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en su realización por alquilarse el grupo amínico de un compuesto de la fórmula III.

10.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por usarse preferentemente materiales de partida en los que R₁ y R₂ son ambos hidrógeno y R₃ es alquilo inferior.

15.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por usarse también preferentemente materiales de partida en los que R₁ es hidrógeno, mientras que R₂ y R₃ son alquilo inferior.

20.

6. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido benzoico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 32 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 31 Marzo 1975
P.a.

Firmado por el inventor