

409041



PATENTE DE INTRODUCCION

Ref. 9340/2.

Int. Cl.²: C07C, D11A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE METIL-1-(M-TRIFLUORMETIL-
FENIL)-2 ETILAMIDAS DE ACIDOS P-ACILAMINO FENOXI ACETICO.

Solicitante: André BUZAS, de nacionalidad francesa, residente en
25 rue Léon Mignotte, Bièvres, Essonne, Francia, y
LES LABORATOIRES BRUNEAU & Cie., entidad francesa,
residente en 17 rue de Berri, Paris, Francia.-

La presente invención se refiere a nuevos deriva-
dos de metil-1 (m-trifluormetil fenil)-2 etilamina, a su
preparación y a su aplicación en terapéutica.

La invención tiene por objeto, entre otros, pro-
porcionar compuestos particularmente poco tóxicos, que dan

M-2
**POOR
QUALITY**

409041

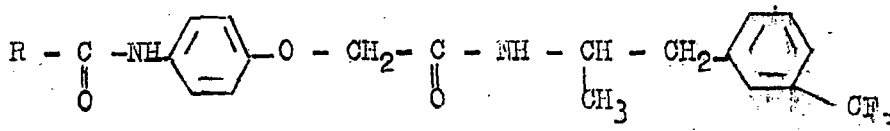
- 2 -



pruebas de actividad farmacológica, principalmente como eno-
xigenos, ansiolíticos y anti-inflamatorios.

Los nuevos derivados responden a la fórmula:

5.



10.

en la que R representa un agrupamiento alifático, arilalifáti-
co, ariloxi-alifático, carboxi-alifático o aromático lineal
o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o heterocíclico.

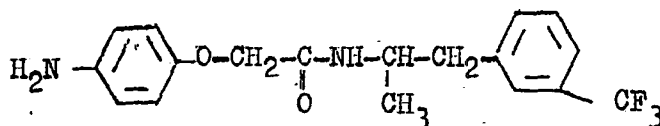
15.

Se trata más particularmente de los compuestos en
los que el grupo R-CO deriva del ácido acético, del ácido pu-
tírico normal, del ácido dipropil acético, del ácido ciná-
mico, del ácido p-cloro fenoxi acético, del ácido p-n-butoxi
fenoxi acético, del ácido benzoico, del ácido succínico, del
ácido hexahidrobencico y del ácido tiofeno carboxílico-2.

20.

Estos derivados presentan en la forma de productos
cristalizados, que son estables y solubles en los disolventes
orgánicos usuales.

25.



con un derivado funcional del ácido R-COOH, el símbolo R tie-
ne el significado anteriormente indicado.

30.

Se puede, en particular, utilizar el cloruro o el

409041

- 3 -



anhidrido del ácido; la reacción puede conducirse en un diluyente orgánico, en particular el benceno, el tolueno, el cloroformo o el dicloroetano. Se obtiene finalmente un producto cristalizado.

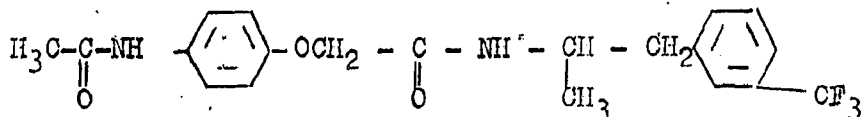
5. Para obtener la amina de partida, se puede, en un primer estadio, hacer reaccionar el cloruro del ácido para-nitro fenoxi acético con la metil-1 (m-trifluormetil fenil)-2 etilamina en el seno de un diluyente orgánico, en particular el benceno, el tolueno, el cloroformo y el dicloroetano.

10. En un segundo estadio, se reduce por hidrogenación catalítica el producto nitrado obtenido anteriormente, con el fin de obtener el derivado aminado correspondiente. Esta reducción puede efectuarse a la presión atmosférica y en un diluyente orgánico, en particular el alcohol etílico o el alcohol metílico.

15. Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran la invención.

EJEMPLO 1:

20. Metil-1-(m-trifluormetil-fenil)-2 etilamida del ácido p-acetilamino fenoxi acético.



25.

a) En un matraz de tres cuellos de 2 litros, coronado por un agitador mecánico y una ampolla de bromo y en el que está sumergido un termómetro se colocan, sucesivamente, 1 litro de cloroformo anhidro y destilado y 195 g (0,9 moles) de cloruro de ácido para-nitro fenoxi acético. Se refrigera

30.



5. el matraz en un baño de hielo y de sal y se añaden, poco a poco, 365,8 g (1,8 moles) de metil-1 (trifluormetil fenil)-2 etilamina agitando y manteniendo la temperatura en las proximidades de cero grados. Al final de la adición, se deja volver a la temperatura ambiente y se abandona una noche.

10. La solución clorofórmica se transfiera a una ampolla de decantación y se lava sucesivamente con dos veces 250 ml de ácido clorhídrico al 10 %, dos veces 250 ml de solución acuosa de carbonato sódico al 10 %, y finalmente, agua hasta neutralidad. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se filtran y el disolvente se elimina bajo vacío. El residuo se cristaliza en 500 ml aproximadamente de etanol. Se obtienen 278 g (80 %) de cristales blancos que funden a 116° (Kofler).

15. Las otras constantes físicas principales de la metil-1 (m-trifluormetil fenil)-2 etilamida del ácido p-nitro fenoxi metilo así obtenido son las siguientes:

Solubilidad	Cloroformo y etanol
Infra-rojo cm^{-1}	3280 - 3080 - 1660 - 1600
	1585 - 1550 - 1490 - 1445

20. b) En un frasco de hidrogenar de 1 litro, se introducen sucesivamente 38,25 g (0,1 mol) del compuesto obtenido según a y 500 ml de etanol así como 200 mg de óxido de platino. Se agita enérgicamente en presencia de hidrógeno a la presión atmosférica. Cuando la cantidad teórica de gas se ha absorbido, se obtiene una solución homogénea e incolora que se filtra para eliminar el platino, a continuación se elimina el disolvente bajo vacío. Se obtienen 35 g (rendimiento 98 %) de un aceite viscoso ligeramente coloreado. Cristalizado en isobutanol, la metil-1 (m-tri-

25.

30.

409041

- 5 -



fluormetil fenil)-2 etilamida del ácido p-amino-fenóxi acético así obtenido, se presenta en cristales blancos que funden a 190°. Las restantes constantes físicas son las siguientes:

5.	Solubilidad	CHCl ₃ - etanol
	Infra-rojo cm ⁻¹	3220 - 3080 - 2030 - 1660 1570 - 1510 - 1445

10. c) En un matraz de tres cuellos de 1 litro coronado por un agitador mecánico, una ampolla de bromo y en el que está sumergido un termómetro, se introducen sucesivamente 500 ml de cloroformo, 21,8 g de piridina y 105 g (0,275 moles) del compuesto aminado obtenido según p. Se refrigera el matraz en un baño de hielo y de sal y se añaden, poco a poco, 21,6 g (0,275 moles) de cloruro de acetilo agitando y manteniendo la temperatura en las proximidades de cero grados.
15. Cuando la adición se ha terminado, se deja volver a la temperatura ambiente y a continuación se calienta 3 horas a 50 grados. Tras refrigeración, se transfiere la mezcla reaccional en una ampolla de decantación y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 10 %, agua, una solución acuosa de carbonato sódico al 10 % y a continuación agua hasta neutralidad.
20. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico y a continuación se filtran. Se elimina el disolvente bajo vacío y se cristaliza el residuo en 400 ml de benceno, aproximadamente. Se obtienen 90 g (84 %) de cristales blancos que funden a 124°.
- 25.

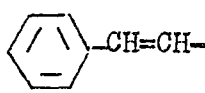
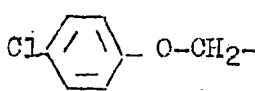
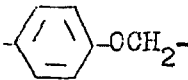
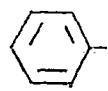


EJEMPLOS 2 a 9:

Operando como en el ejemplo 1, se obtienen los compuestos caracterizados en la tabla siguiente I, por el valor de R y por su punto de fusión.

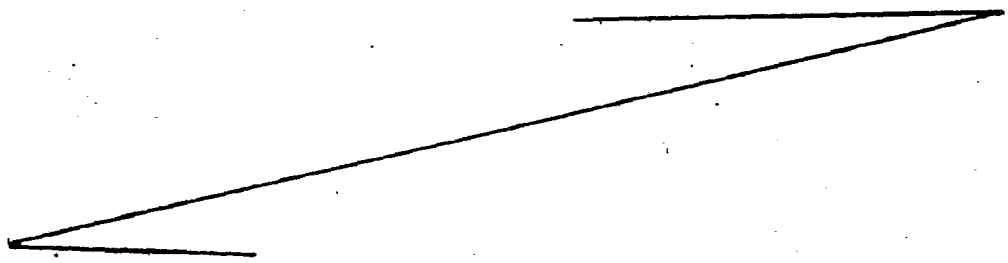
409041



T A B L A I

Ejemplo Nº	R	Rendimien- to (%)	Disolvente de cristu- lización	Punto de fusión (°C)	
5.	2	C_3H_7-	75	benceno	146
	3	$(C_3H_7)_2CH-$	71	"	146
	4		84	"	162
10.	5		78	metanol	126
	6	nC_4H_9O- 	75	benceno	126
15.	7		90	metanol	174
	8	$HO-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH_2-$	77	acetato de etilo	176
20.	9		70	etanol	174
	10		79	"	155

25. Otras propiedades físicas están dadas a continua-
ción en la tabla II.



409041

- 7 -



T A B L A II

Ejem- plo	Solubili- dad		IR (cm^{-1})	Micro análisis					
				C %		H %		N %	
	CHCl_3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$		calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
5.	+	+	3280, 1655 1550, 1505 1445 1410	60,90	60,94	5,36	5,34	7,10	7,04
10.	+	+	3280, 1650 1520, 1445 1410	62,54	62,50	5,96	5,96	6,63	6,64
	+	+	3270, 1650 1510, 1445 1410,	65,25	65,04	6,95	7,05	5,87	5,76
15.	+	+	3300 1655 1630 1600 1530 1510 4150 1410	67,25	67,27	5,22	5,36	5,81	5,73
	+	+	3290 1660 1600 1580 1540 1510 1470 1450 1440	59,96	59,78	4,64	4,61	5,37	5,34
20.	+	+	3360 3280 1660 1600 1545 1500 1475 1440 1410	64,45	64,50	5,95	5,94	5,02	4,92
	+	+	3300, 1650 1600, 1580 1530, 1440 1410	65,77	65,75	5,08	5,06	6,13	6,09
25.	+	+	3400 3350 1780 1680 1650 1600 1540 1510 1440 1410	58,18	58,01	5,12	5,09	6,19	6,10

409041



T A B L A II (continuación)

Ejem- plo	Solubili- dad		IR (cm ⁻¹)	Micro análisis					
	CHC ₃	C ₂ H ₅ OH		C %		H %		N %	
				Calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
5. 9	ligera- mente		3295 1650 1600 1510 1445 1430 1415	65,06	65,07	6,12	6,22	6,00	5,86
10. 10	ligera- mente		3260 3220 1670 1625 1560 1540 1510 1440 1420	59,80	59,49	4,57	4,58	6,00	6,09

15. Los compuestos de los ejemplos 1 a 10 se han sometido a una experimentación farmacológica orientada hacia la investigación de las actividades siguientes.

- ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA.-

20. (Edema de la planta de la patata la carragenina en el caso de la rata según WINNER, Proc. Expl. Biol, Med. 1962, 3 515).

25. El edema sub-plantario es provocado por inyección intradérmica de suspensión de carragenina (0,05 ml de solución al 0,2 %). La importancia del edema se mide con el ple-tiamómetro eléctrico 3 horas después de la inyección de carragenina. La actividad de los productos administrados por vía bucal 1 hora antes de la carragenina se calcula con relación a un lote testigo y se expresado en porcentaje con relación a la fenilbutazona. Todos los productos y la (enilbu-tazona se administran a la dosis de 60 mg/kg.

409041

- 9 -



- ACTIVIDAD SEDANTE.-

(potencialización de la narcosis en el caso del ratón).

5. Los productos se administran por vía oral 45 minutos antes de una dosis umbral de mebubarbital sódico. Se observa cada 5 minutos y durante 1 hora el número de animales dormidos (pérdida de reflejo de volverse). La actividad se aprecia por medio de una cotación arbitrario de 0 a +++.

- ACTIVIDAD ANOREXIGENA en el caso de la rata.

10. Ratas hembras de 6 meses (350 a 450 g) se obligan a absorber una cantidad constante de comida standard (granulados U.A.R.) en 6 h. diurnas. Los productos a ensayar se administran por vía oral 30 minutos antes de la presentación de la comida. Se mide el consumo de comida tras 7 horas y se calcula para cada lote el porcentaje de disminución de la toma de comida con relación al consumo medio del mismo lote en ausencia de tratamiento. Se calcula la dosis eficaz 50 % por medio de una escala de dosis.

15. - ACTIVIDAD ANSIOLITICA (prueba de cuatro placas en el caso del ratón según BOISSIER, Europe J. Pharmac. 1968, 4 145).

20. Ratones "comunes" se colocan en un recinto cuyo piso está constituido por cuatro placas metálicas conectadas a un estimulador (100 voltios 1/2 segundo). Se dá un choc cada vez que el animal atraviesa las placas. Se cuenta el número de chocs durante 1 minuto. Los productos se administran por vía oral 30 minutos antes del ensayo (todos los productos se han administrado a la dosis de 50 mg/kg). Se calcula el porcentaje de aumento - o de disminución - con relación a un lote testigo.

25. - TOXICIDAD en el caso del ratón tras administración oral

30.



409041

per os.

Cálculos según KARBBER y BEHRENS (Arch. Expl. Pathol. Pharmacol. 1931, 162, 48).

Los resultados están reunidos en la tabla siguiente:

5.

Ejemplo	DL 50 ratones mg/kg	FO Carragenina % de fenilbutazona	Pot. natco sis a 200 mg/kg FO	Actividad anorexigena de 50 mg/kg	Actividad ansiolítica.
1	3,750 g/kg	95	+++	35	+ 45 %
2	>4 g/kg	0	++	0	- 13 %
3	>4 g/kg	0	+++	0	- 24 %
4	>4 g/kg	30	++	0	- 13 %
5	>4 g/kg	30	+++	0	+ 10 %
6	>4 g/kg	0	0	0	- 13 %
7	>4 g/kg	40	++	0	- 7 %
8	>4 g/kg	30	+	0	+ 20 %
9	>4 g/kg	70	0	0	- 12 %
10	>4 g/kg	60	++	0	- 30 %

10.

15.

20.

Los compuestos de los ejemplos 1 a 5 y 7 a 10 son utilizables en medicina humana y en medicina veterinaria en consideración de las propiedades indicadas anteriormente. La presente invención comprende las composiciones farmacéuticas que los contienen.

25.

En particular, ventajas clínicas muy interesantes se han observado con el derivado N° I es decir la metil-(m-trifluorometil fenil)-2 etilamida del ácido p-acetilamino acético.

30.

Este compuesto tiene un efecto anorexígeno y sedante.



Es utilizable, en particular, en administración oral, más especialmente en forma de gelulas, preferentemente a razón de una a dos gélulas una hora antes de las comidas principales.

5. La fórmula siguiente ha dado buenos resultados clínicos. Está tomada como ejemplo:

- Metil-1 (m-trifluorometil fenil)-2 etilamida del ácido p-acetilamino fenoxi acético 0,03 g
- Excipiente: Talco, lactosa 0,07 g

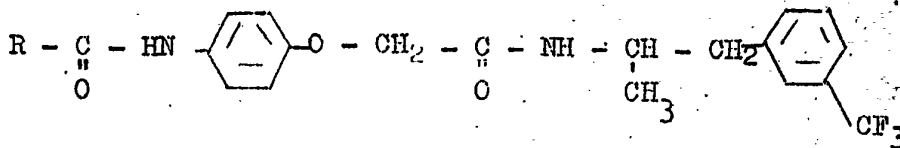
10. Para una gelula de 0,10 g.

NOTA

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE METIL-1-(M-TRIFLUORMETIL FENIL)-2 ETILAMIDAS DE ACIDOS P-ACILAMINO FENOXI ACETICO; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento para la obtención de metil-1 (m-trifluorometil fenil)-2 etilamidas del ácido p-acilamino fenoxi acético, de fórmula general:

25.



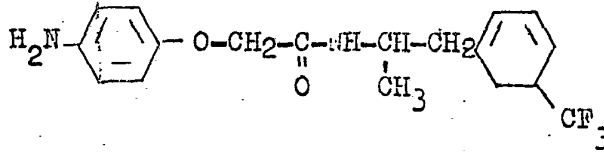
30. en la que R representa un agrupamiento alifático, arilalifá-

MCE



tico, ariloxi-alifático, carboxi-alifático o aromático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o heterocíclico, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto aminado de fórmula general:

5.



10.

con un derivado funcional del ácido R-COOH, donde el símbolo R tiene el significado anteriormente indicado.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo R-CO deriva del ácido acético, del ácido butírico normal, del ácido dipropil acético, del ácido cinámico, del ácido p-clorofenoxi-acético, del ácido p-n-butoxi-fenoxi-acético, del ácido benzoico, del ácido succínico, del ácido hexahidrobenczoico y del ácido tiofeno carboxílico-3.

20.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado funcional pertenece al grupo constituido por el cloruro y el anhídrido del ácido.

25.

4.- Procedimiento para la obtención de metil-1 (metrifluormetil fenil)-2 etilamidas de ácidos p-acilamino fenoxi acético, tal y como queda sustancialmente descrito en la Presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 DIC. 1974

André BUZAS, y

LES LABORATOIRES BRUNEAU & Cie.

A. GOMEZ ACEBO Y MODET

Firmador L. García Fernández

ACE