

Int. Cl.: C07D//A61K

20 JUN. 1976

38757

CONCEDIDA

19 NOV. 1976

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de Science Union et  
Cie., Société Française de Recherche Médicale, de nacionali-  
dad francesa, con domicilio en 14, Rue du Val d'Or, SURESNES  
(Francia), y que ha de recaer sobre "UN PROCEDIMIENTO DE OBTEN  
5 CION DE LAS META-TRIFLUORMETILBENCILAMINAS SUBSTITUIDAS AL NI  
TROGENO "

=====  
Memoria Descriptiva

La patente de invención que se solicita tiene por ob-  
jeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio  
nacional y sus posesiones de un procedimiento de obtención de  
10 las meta-trifluormetilbencilaminas substituidas al nitrógeno,  
conforme se describe a continuación.

18757

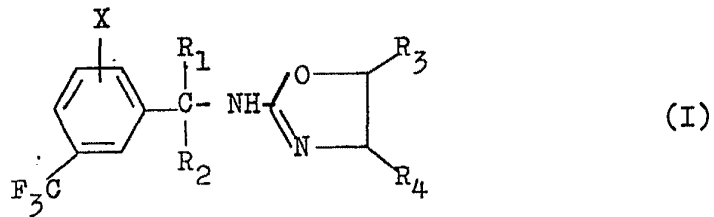
1

Esta invención se refiere a nuevas bencilaminas sustituidas al nitrógeno. La invención se refiere más particularmente a bencilaminas sustituidas al nitrógeno cuyo núcleo aromático lleva un sustituyente trifluorometilo en posición meta.

5

La invención comprende específicamente un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I

10



en donde X representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo,

15

R<sub>1</sub> representa un radical alcoilo inferior o un radical cicloalcoilo inferior,

R<sub>2</sub> representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

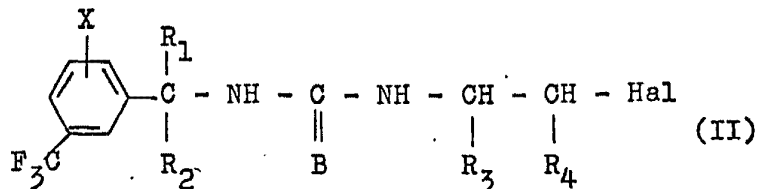
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, distinta o simultáneamente representan hidrógeno o un radical alcoilo inferior o forman juntos una cadena alcoholeno de 3 a 6 átomos de carbono,

20

así como de las sales de los compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico, preferentemente un ácido terapéuticamente compatible,

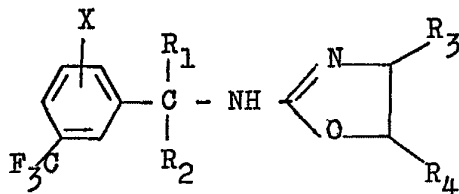
que consiste en ciclar por calentamiento un compuesto de fórmula general II

25



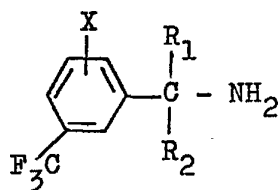
30

1 en donde la definición de los sustituyentes X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y  
R<sub>4</sub> permanece inalterada,  
B representa oxígeno, y  
Hal representa un átomo de halógeno,  
5 para obtener un compuesto de fórmula general I



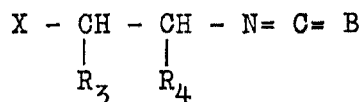
10 que se puede, si se desea, salificar por adición de un ácido  
mineral u orgánico o descomponerse en sus isómeros ópticos  
por combinación con un reactivo ópticamente activo.

La invención comprende también un procedimiento de  
obtención de los compuestos de fórmula general II que consis-  
15 te en condensar una meta-trifluormetilbencilamina de fórmula  
general III



(III)

20 en donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado dado anteriormente,  
con un isocianato de ω-halogenoalcoilo de fórmula general IV



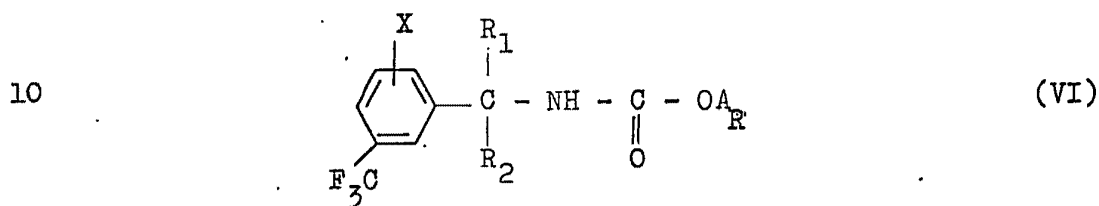
25 en donde X es un átomo de halógeno,  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado dado anteriormente, y  
B es un átomo de oxígeno,  
para producir una urea de fórmula general II.

30 Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse  
igualmente por un procedimiento que consiste en condensar una

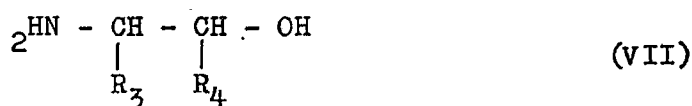
1 meta-trifluormetilbencilamina de fórmula general III con un  
haloformiato de arilo de fórmula general V



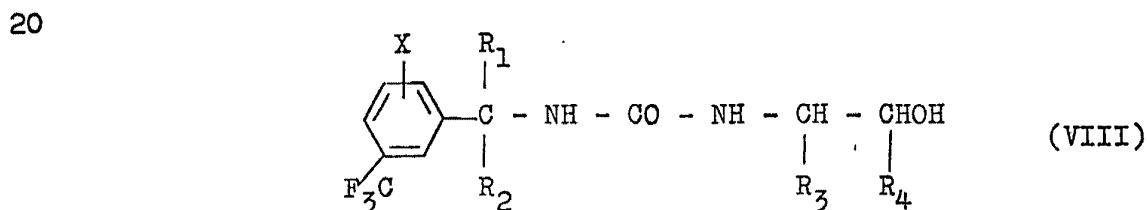
5 en donde Ar es un radical fenilo o un radical fenilo substi-  
tuido por uno o varios radicales de carácter electrofilo,  
para obtener un carbamato de fórmula general VI



15 en donde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Ar tienen el significado dado anterior-  
mente, que se condensa con un aminoalcohol de fórmula general  
VII



en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado dado anteriormente,  
para obtener una β-hidroxiálcoilurea de fórmula general VIII



25 y se somete ésta a la acción de un agente de halogenación  
para formar un compuesto de fórmula general II.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, ésta  
puede también definirse por los modos de realización siguientes:

30 - la ciclación del compuesto de fórmula general II  
se realiza por calentamiento preferentemente en medio acuoso,

1 en presencia o en ausencia de un agente básico capaz de fijar la molécula de hidrazida formada en la reacción de ciclación;

5 - el agente básico puede tratarse de un agente mineral, como por ejemplo un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, un bicarbonato alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un óxido de metal alcalino-térreo, de magnesio o aluminio, un carbonato o un fosfato de magnesio, una sal básica de aluminio;

10 - el agente básico puede tratarse de un agente orgánico, como por ejemplo una dialcoilamina, una trialcoilamina, la dimetilánilina, una base pirídica;

15 - la ciclación se realiza por calentamiento a una temperatura comprendida entre los 50 y 120°C, según la naturaleza del disolvente y según la naturaleza de la molécula que se trata de deshidrogenar (la ciclación se realiza preferentemente alrededor de los 100°C);

- el halogenoformiato de arilo de fórmula general V es preferentemente un cloruro o un bromuro;

20 - el radical arilo es preferentemente un radical fenilo, dinitrofenilo, nitrofenilo, o cloro nitrofenilo;

25 - la condensación del halogenoformiato de arilo con la meta-trifluormetilbencilamina de fórmula general III se realiza en presencia de un agente básico, como una trialcoilamina, una dialcoilánilina, la piridina, la colidina, la 4-dimetilaminopiridina o la dimetilformamida;

- el agente de halogenación es, por ejemplo, cloruro de tionilo, pentacloruro o pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, N-bromoacetamida;

30 - el desdoblamiento de los compuestos de fórmula general I se realiza preferentemente por salificación con un ácido óp-

1 ticamente activo como por ejemplo ácido d -tártrico, ácido  
N,N-dimetiltartrámico, ácido abiético, ácido d- o l-crisan-  
témico, ácido d-glucosa l-fosfórico, ácido l-metoxiacético  
o ácido d-dibenzoiltártrico.

5 La degradación puede realizarse igualmente sobre una  
materia prima, como por ejemplo una meta-trifluormetilbencil-  
amina de fórmula general III o una  $\beta$ -hidroxialcoilurea de  
fórmula general VIII.

10 La invención comprende igualmente la obtención de  
formas ópticamente activas de los compuestos de fórmula ge-  
neral I. El átomo de carbono bencilico se substituye por al  
menos tres radicales distintos <sup>es</sup> y/por esto asimétrico. Una  
molécula de éste tipo puede ~~des~~doblar en sus antípodas óp-  
ticas.

15 Además, cuando el ciclo oxazólico se substituye por  
una o varias cadenas carbonadas lineales o cíclicas, los  
nuevos centros de simetría pueden dar lugar a compuestos  
degradados. Los isómeros ópticos resultantes forman parte  
igualmente de la invención.

20 Los compuestos de fórmula general I y sus sales ma-  
nifiestan unas propiedades farmacológicas interesantes. En  
particular, presentan unas propiedades anti-hipertensoras  
muy acusadas. Por el contrario solo manifiestan propiedades  
neurodepresoras a dosis muy elevadas, bastante superiores a  
25 las utilizadas para el efecto anti-hipertensivo.

Los compuestos de fórmula general I, así como sus sales,  
encuentran un empleo en la terapéutica humana o animal, par-  
ticularmente como agente <sup>anti</sup>/hipertensivo.

30 Se diferencian de los compuestos de estructura similar  
a la de los descritos en la patente americana No. 3.626.067

1 por la reducción extrema de las propiedades neurodepresoras. El riesgo de aparición de fenómenos de somnolencia, de sedación o de relajamiento muscular se encuentra de este modo considerablemente reducido.

5 Con miras al uso terapéutico, los compuestos de fórmula general I se utilizan en forma de composiciones farmacéuticas, adaptadas para la administración por vía parenteral, bucal, perlingüal o rectal, en asociación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos farmacéuticos se presentan en forma de comprimidos revestidos o no, grageas, soluciones o suspensiones bebibles o inyectables, píldoras, supositorios, comprimidos sublingüales, geles, emulsiones, jarabes o gotas.

15 La posología útil varía según la edad del paciente, la gravedad de la indicación terapéutica y la vía de administración.

20 Esta, puede escalonarse entre 0,5 mg y 25 mg por toma y entre 0,5 mg y 80 mg por día. La posología preferida oscila entre 0,2 mg y 20 mg por toma, repetida de 1 a 4 veces por día en el hombre.

A título de compuestos que se prefieren en la actualidad, se pueden citar más particularmente:

- la dl 2-[3-trifluorometilfenil)α-ciclopropilmetil]-aminoxazolina.

25 - la d- 2-[3-trifluorometilfenil)α-ciclopropilmetil]-aminoxazolina.

- la dl 2-[3-trifluorometil-4-fluorfenil)α-ciclopropilmetil]-aminoxazolina.

30 - la dl 2-[3,5-ditrifluorometilfenil)α-ciclopropilmetil]-aminoxazolina.

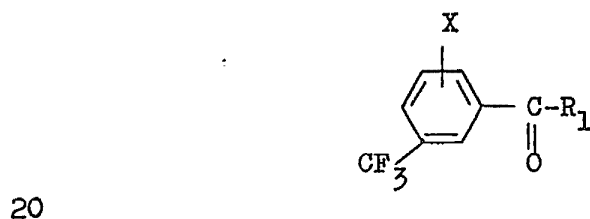
1 - el dl  $\gamma$ -2-(3-trifluorometilfenil)-2-(2'-oxazolinil) amino- $\gamma$ -etano.

- el dl 2-( $\alpha$ -ciclopropil)-2-(2'-oxazolinil)-amino-2-(3-trifluorometilfenil)-etano y sus isómeros ópticos.

5 Las bencilaminas de fórmula general III, utilizadas como materias primas, se obtienen de un modo general al comienzo de un 1-halogeno-3-trifluorometilbenceno de fórmula general:



que se hace reaccionar con un metal o un metaloide en presencia de cloruro de cadmio y a continuación con halogenuro de ácido de fórmula  $R_1$  COCl para formar una cetona de fórmula general:



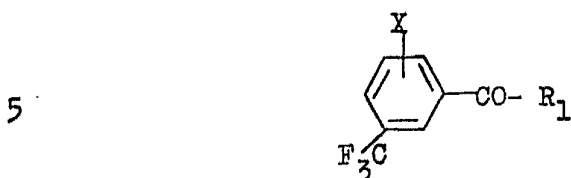
20 y después someter a ésta a una reducción, alcoolante o no, para formar el derivado hidroxilado de fórmula general:



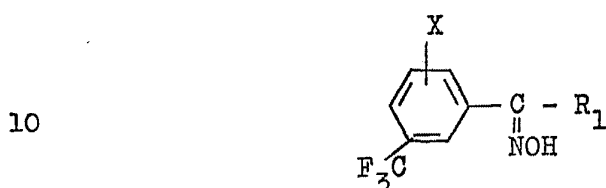
que se transforma en la amina correspondiente, según los métodos conocidos, por ejemplo por formación de un isocianato, transformación en carbamato y luego reducción.

30 Cuando  $R_2$  es hidrógeno los compuestos de fórmula gene-

1           ral III pueden obtenerse igualmente por formación de una  
oxima al comienzo de una cetona de fórmula general:



y a continuación reducción de la oxima de fórmula general:



por medio de un metal alcalino en un alcohol o un hidruro mixto de metal alcalino.

15           El metal o metaloide utilizado para la primera etapa de la preparación de la materia prima puede ser magnesio, cinc, cadmio, mercurio, cobre o estaño.

El sustituyente X puede encontrarse en cualquier posición del ciclo bencénico con la exclusión de las posiciones 1 y 3 con relación a la cadena bencílica.

20           En las definiciones proporcionadas anteriormente el término alcoilo inferior designa un radical hidrocarbonado de 1 a 6 átomos de carbono como un metilo, un etilo, un isopropilo o un n-hexilo.

25           El término cicloalcoilo inferior designa un radical cíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono eventualmente substituido por uno o varios alcoilos inferiores, como un 1,1-dimetilciclopropilo, un 3,3,5-trimetilciclohexano o un ciclopentilo.

30           Los ejemplos siguientes ilustran la invención, no limitándola en modo alguno.

1 EJEMPLO I

DL N  $\angle$ ( $\alpha$ -ciclopropil) (3-trifluormetilfenil)-metil  
2-amino oxazolina.

etapa a)

5  $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetilfenil)-cetona.

Se prepara el derivado de magnesio del 1(trifluorme-  
til)-3-bromobenceno en solución en éter a partir de 225g de  
1-(trifluormetil)-3-bromobenceno con el fin de realizar una  
concentración del orden de 3M. El derivado de magnesio se  
10 convierte en derivado de cadmio mediante adición de 0,53 mo-  
les de cloruro de cadmio a 0°C. La mezcla se lleva a conti-  
nuación a reflujo del disolvente durante 60 minutos.

El éter se destila y se substituye poco a poco por  
un volumen doble de benceno. Se añaden entonces 105 g de  
15 cloruro de ácido ciclopropano carboxílico, gota a gota, mante-  
niendo la temperatura del medio de reacción por debajo de  
30°C. Después de terminada la adición, se continúa la agita-  
ción durante una hora y luego se destruye el exceso de reac-  
tivo por adición moderada de ácido clorhídrico. Después de  
20 dilución con agua, se separa la fase bencénica que se lava  
con agua, se seca y destila a vacío. Se recogen por destila-  
ción fraccionada 90 g de  $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetilfenil)-  
cetona, o sea un rendimiento del 42%.

25 
$$Eb_{16} = 115 - 118^{\circ}$$

$$n_D^{25} = 1,4811$$

el espectro IR muestra una banda carbonilo.

etapa b)

30  $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetilfenil)-cetoxima

1 Se tratan 75,8 g de  $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetil-fenil)cetona con 78 g de clorhidrato de hidroxilamina en 280 ml de una mezcla de partes iguales de piridina y etanol, a reflujo durante 16 horas.

5 De este modo se obtienen 62 g de oxima en forma de una mezcla de isómeros sin y anti. El producto después de recristalización del pentano funde a 60-61°C.

El espectro infrarrojo muestra una banda hidroxilo de 3250  $\text{cm}^{-1}$  y la ausencia de banda carbonilo.

10 etapa c)

DL- $\alpha$ -ciclopropil-3-trifluormetilbencilamina.

Se disuelven 61 g de  $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetil-fenil)cetoxima en 450 ml de éter. Se añaden 20 g de hidruro de litio y aluminio y se lleva a reflujo durante 3 horas.

15 Después de la eliminación del exceso de reactivo y del disolvente, se obtienen 41,8 g de amina, o sea un rendimiento del 65%.

$$E_{b13} = 106 - 110^{\circ}$$

$$n_D^{23} = 1,4775$$

20

El producto se purifica por transformación en clorhidrato F superior a 260°C (sublimación).

etapa d)

1-( $\beta$ -cloroetil)-3-[ $\alpha$ -ciclopropil(3-trifluormetil-bencil)]-urea.

25

Se disuelven 4,3 g de  $\alpha$ -ciclopropil meta-trifluormetilbencilamina en 8 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 2,1 g de isocianato de  $\beta$ -cloroetilo disueltos en 4 ml de tetrahidrofurano a una temperatura que no pasa de 0°C. Se deja reposar durante 4 horas y luego se destila el disolvente al vacío. De

30

1 este modo se recogen 6,2 g de urea, o sea un rendimiento del 97%. Después de recristalización de una mezcla de ciclohexano y benceno se obtiene la 1-( $\beta$ -cloroetil)-3-[ $\alpha$ -ciclopropil](3-trifluormetilbencil)]-urea pura que funde a 91-95°C.

5 El espectro infrarrojo muestra una banda -NH- de 3300  $\text{cm}^{-1}$ .

etapa e)

DL N-[ $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetilfenil)-metil]-2-aminooxazolina.

10 Se ponen en suspensión en 60 ml de agua 14 g de 1-( $\beta$ -cloroetil)-3-[ $\alpha$ -ciclopropil](3-trifluormetilbencil)]-urea y se lleva a reflujo durante 30 minutos. El producto se disuelve progresivamente. Después de enfriamiento la solución clara se alcaliniza mediante adición progresiva de 4 ml de amoníaco. Se agota la fase acuosa por éter en tres tomas, se separan las soluciones etéreas que se secan y destilan a sequedad al vacío. El residuo seco se toma de nuevo mediante éter isopropílico. De este modo se obtienen 7 g de producto puro que funde a 84-86°C. (rendimiento 60%).

15 El espectro IR muestra un enlace C=N de 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

20 EJEMPLO II

dl-2-( $\alpha$ -ciclopropil)-2-(3'-trifluormetilfenil)-2-(oxazolinil-2'-amino)-etano.

etapa a)

25 metil- $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetilfenil)-carbinol

30 Se disuelven 107 g de  $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluormetilfenil)-cetona obtenida en la etapa a) del ejemplo I en 1000 ml de éter y se añade bajo atmósfera inerte 600 ml de una solución en éter de metil litio 1, 65 M a una temperatura inferior a -10°C. Después de la adición se deja que la mezcla

1 reaccional vuelva a la temperatura ambiente durante una noche.  
Después se vierte la mezcla en una mezcla de hielo y ácido  
clorhídrico N.

5 La fase acuosa se agota con éter. Las soluciones orgánicas se juntan y luego se lavan con una solución de cloruro sódico hasta que las aguas de lavado queden neutras. A continuación se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad.

10 De este modo se obtienen 106,5 g de metil- $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluorometilfenil)-carbinol o sea un rendimiento del 93%.

$$Eb = 123 - 125^{\circ}C.$$

$$n_D^{20} = 1,4765$$

15	<u>Análisis para</u>	$C_{12}H_{13}F_3O = 230, 22$
		C                      H    %
	Calculado	62,61                      5,70
	Encontrado	62,89                      5,74

etapa b)

20 2-(3'-trifluorometilfenil)-2-( $\alpha$ -ciclopropil)-etilamina

A una solución de 46 g de metil-( $\alpha$ -ciclopropil)(3-trifluorometilfenil)-carbinol en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden 8g de hidruro sódico y se lleva la mezcla a reflujo durante 10 horas. Se introduce entonces bajo agitación esta  
25 solución en una solución enfriada de 47 g de bromuro de cianógeno en 50 ml de tetrahidrofurano. Se mantiene bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, después se filtra el bromuro sódico formado y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo seco se toma de nuevo en 100 ml de metanol  
30 y se lleva a reflujo durante 12 horas. La solución de carba-

1 mato así obtenida se evapora a sequedad. El residuo se ad-  
ciona entonces con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado  
y se calienta a 60°C durante 8 horas. Después de haber alcali-  
5 nizado la mezcla mediante adición de potasa, se agota la  
solución acuosa con varias tomas de éter. Se juntan las fases  
etéreas que se lavan con agua, se secan, se filtran y evapo-  
ran a sequedad. Se vuelven a tomar mediante una solución sa-  
turada de gas clorhídrico en éter. Se precipita el clorhidra-  
to de 2-(3'-trifluormetilfenil)-2-(α-ciclopropil)-etilamina.  
10 Se separa por filtración y se seca. Después de recristaliza-  
ción del acetonitrilo funde a 180 - 185°C.

<u>Análisis para</u>	$C_{12}H_{14}F_3N$ , CLH = 266,70			
	C	H	N	Cl %
Calculado.	54,24	5,69	5,28	13,35
15 Encontrado	54,09	5,63	5,39	13,39

etapa c)

1-(β-cloroetil)-3-(α-ciclopropil)metil-(3'-tri-  
fluormetilfenil)-7-urea.

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejem-  
20 plo I etapa d) se obtiene urea con un rendimiento cuantitati-  
vo. El producto se utiliza tal cual, íntegramente, para la  
etapa siguiente.

etapa d)

dl 2-(α-ciclopropil)-2-(3'-trifluormetilfenil)-2-(oxa-  
zolinil-2'-amino)-etano.

25 Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo  
I etapa e) se obtiene el dl 2-(α-ciclopropil)-2-(3'-trifluor-  
metilfenil)-2-(oxazolinil-2'-amino)-etano, con un rendimiento  
del 75%. El producto puro funde a 112-119°C.

30

<u>Análisis para</u>	C <sub>15</sub>	H <sub>17</sub>	F <sub>3</sub>	N <sub>2</sub> O = 298,30
	C	H	N%	
Calculado	60,39	5,75	9,39	
Encontrado	60,27	6,05	9,35	

EJEMPLO III

N- [( $\alpha$ -ciclopropil)-(3'-trifluorometilfenil)-metil]-  
2-aminoxazolina levógira.

La síntesis se realiza a partir de la (3-trifluorometil)-  
 $\alpha$ -ciclopropilmetilamina dextrógira según el modo operatorio  
del ejemplo I.

La (3-trifluorometil)- $\alpha$ -ciclopropilmetilamina se escinde  
mediante el ácido d-tártrico, controlándose en cromatografía  
en fase de vapor la pureza del isómero óptico separado, por  
medio del reactivo de Mosher.

Se obtienen de este modo los isómeros siguientes:

- (3-trifluorometilfenil)- $\alpha$ -ciclopropilmetilamina dex-  
trógira.

$$\left[ \alpha \right]_{589}^{22} = + 35,6 \quad (c = 1\% \text{ etanol})$$

$$\left[ \alpha \right]_{365}^{22} = + 130,4^{\circ}$$

EJEMPLO IV

- N- [( $\alpha$ -ciclopropil)-(3-trifluorometilfenil)-metil]-  
2-aminoxazolina levógira.

$$F = 59 - 68^{\circ}C$$

$$\left[ \alpha \right]_{589}^{22} = -21^{\circ} \quad (c=1\% \text{ etanol})$$

$$\left[ \alpha \right]_{265}^{22} = -86,4^{\circ} \quad (c= 1\% \text{ etanol})$$

1 EJEMPLO IV

N-[ $\alpha$ -ciclopropil)-(3-trifluorometilfenil)-metil]-2-aminooxazolina dextrógira

5 según el mismo modo operatorio que en el ejemplo III se obtiene la

-  $\alpha$ -ciclopropil-(3-trifluorometilfenil)-metilamina levógira.

10 
$$\left[ \alpha \right]_{589}^{22} = - 35,8^{\circ} \quad (c= 1\% \text{ etanol})$$

$$\left[ \alpha \right]_{365}^{22} = - 129,5^{\circ} \quad (c= 1\% \text{ etanol})$$

15 - la ( $\alpha$ -ciclopropil)-(3-trifluorometilfenil)-metil-2-aminooxazolina dextrógira.

$$F = 59 - 65^{\circ}C.$$

$$\left[ \alpha \right]_{589}^{22} = + 21,5^{\circ} \quad (c= 1\% \text{ etanol})$$

20 
$$\left[ \alpha \right]_{365}^{22} = + 89^{\circ} \quad (c= 1\% \text{ etanol})$$

EJEMPLO V

dl-[2-(3'-trifluorometilfenil)-2-(2-oxazolinil)-amino]-etano.

25 Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo I, partiendo del 2-(3'-trifluorometilfenil)-2-aminoetano se obtiene el dl 2-(2'-trifluorometilfenil)-2-(2-oxazolinil)-aminoetano, que funde a 89-94° después de recristalización del éter isopropílico. El producto es soluble en ácido clorhídrico  
30 normal. Después de evaporación a sequedad del disolvente se

1 recoge el clorhidrato de dl  $\int$ 2-(3'-trifluormetilfenil)-2-(2-oxazolinil)-amino  $\int$ -etano.

Análisis de la base para:  $C_{12} H_{13} F_3 N_2 O_2 = 258,23$

	C	H	N%
5 Calculado	55,80	5,30	10,82
Encontrado	55,69	5,23	10,78

EJEMPLO VI

dl N- $\int$ ( $\alpha$ -ciclopropil)-(3'-trifluormetil-4'-fluorfenil)-metil  $\int$ -2-aminooxazolina.

10 Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo I partiendo del 1-yodo-3-trifluormetil-4-fluorbenzeno, obtenido a partir del o-clorotrifluormetilbenzeno, se obtienen sucesivamente:

15 - la (3-trifluormetil-4-fluorfenil)- $\alpha$ -ciclopropilcetona.

$$Eb_{0,6} = 104-107^{\circ} n_D^{25} = 1,4805$$

- la (3-trifluormetil-4-fluorfenil)- $\alpha$ -ciclopropilceto-  
toxima, que funde por debajo de  $50^{\circ}$  (rendimiento 91%).

20 - la dl (3-trifluormetil-4-fluorfenil)-( $\alpha$ -ciclopropil)-metilamina, aislada en forma de clorhidrato que funde por encima de  $250^{\circ}$  (descomp.).

- la dl 1- $\int$ (3'-trifluormetil-4'-fluorfenil)-( $\alpha$ -ciclopropil)-metil  $\int$ -3-( $\beta$ -cloroetil)-urea, que funde a  $108-111^{\circ}C$ .

25 - la dl N-( $\alpha$ -ciclopropil)-(3-trifluormetil-4-fluorfenil)-metil  $\int$ -2-aminooxazolina, que funde a  $81-87^{\circ}$  después de recristalización del pentano.

Análisis para:  $C_{14} H_{14} F_4 N_2 O = 302,27$

	C	H	N%
Calculado	55,63	4,67	9,27
30 Encontrado	55,83	4,77	9,32

1 El compuesto es soluble en ácido clorhídrico que da  
lugar al clorhidrato.

EJEMPLO VII

5 dl N-[ (3,5-di-trifluorometilfenil)-( $\alpha$ -ciclopropil)metil]-  
2-aminooxazolina.

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo  
I partiendo del 1-yodo-3,5-(ditrifluorometil)benceno,  
obtenido según el procedimiento descrito en el J. of Am. Chem.  
Soc. 75 (1953) 4967-4969,

10 se obtienen sucesivamente:

la (3,5-ditrifluorometil)- $\alpha$ -ciclopropilcetona,  $Eb_1 =$   
79-81°  $n_D^{22} = 1,444$

- la (3,5-ditrifluorometilfenil)- $\alpha$ -ciclopropilcetoxima  
 $Eb_{0,7} = 82-85^\circ C.$

15 - la dl (3,5-ditrifluorometilfenil)-( $\alpha$ -ciclopropil)-  
metilamina,  $Eb_{12} = 98 - 102^\circ$ ; su clorhidrato funde por encima  
de 250° C.

- la N-( $\beta$ -cloroetil)-N'-( $\alpha$ -ciclopropil) (3,5-ditri-  
fluorometilfenil)-metil]-urea, que funde a 128-132° C.

20 - la dl [ (3,5-ditrifluorometilfenil) ( $\alpha$ -ciclopropil)-  
metil]-2-aminooxazolina, que funde a 133-138° C después de  
recristalización del éter de petróleo.

Análisis para:  $C_{15} H_{14} F_6 N_2 O = 352, 27$

	C	H	N%
25 Calculado	51,14	4,01	7,95
Encontrado	51,54	4,3	7,95

El compuesto es soluble en ácido clorhídrico normal.

EJEMPLO VIII

30 Estudio farmacológico de los compuestos de fórmula  
general I:

1 - determinación de la toxicidad aguda

la dosis letal media se ha determinado en lotes de ratones Rockland con un peso de 20-22g por inyección intraperitoneal de dosis aumentadas de los productos que se tratan de probar. La dosis letal media se ha determinado gráficamente después de haber enumerado los muertos después de 8 días de observación.

Se han obtenido los resultados siguientes:

- 10 - compuesto del ejemplo I DL<sub>50</sub> alr. 100mg/Kg.  
- compuesto del ejemplo II DL<sub>50</sub> alr. 40mg/Kg.  
- compuesto del ejemplo III DL<sub>50</sub> >> 50mg/Kg.  
- Compuesto del ejemplo IV DL<sub>50</sub> > 50mg/Kg.  
- compuesto del ejemplo V DL<sub>50</sub> entre 50 y 100 mg/Kg  
- compuesto del ejemplo VI DL<sub>50</sub> entre 50 y 100 mg/Kg  
15 - compuesto del ejemplo VII DL<sub>50</sub> entre 100 y 200mg/Kg  
- investigación de una actividad neurodepresora:

En el ratón la primera dosis que presenta una acción sobre el sistema nervioso central es ya subtóxica y se situa alrededor de los 25 mg/kg por via intraperitoneal. Se observa una ligera baja de la motricidad y una pérdida del tono muscular. Una dosis de 50 mg/kg no agrava el cuadro de sedación.

Los productos de la invención se han comparado con un parecido estructural no trifluormetilado. Este tiene una DL<sub>50</sub> de 30 mg/kg. La primera dosis neurosedativa en el ratón es de 1 mg/kg por via intraperitoneal y de 500 µg/kg IP en la rata.

Por el contrario el compuesto del ejemplo II tiene por efecto tanto en el ratón como en la rata aumentar la motricidad, el tono muscular y la excitabilidad. Por consiguiente no parece que tenga a estas dosis efecto neurodepresor.

30 - determinación del efecto anti-hipertensivo:

La actividad anti-hipertensora se ha puesto en eviden-

cia por los compuestos de la invención en el perro vuelto hipertensivo por nefrosclerosis.

5 El producto inyectado por vía intravenosa en dosis comprendidas entre 0,05 y 0,5 mg/kg provoca una baja de la presión arterial superior a 10 mm Hg, de una duración superior a 1 hora. Además, se observa una disminución del ritmo cardiaco de 10 a 20% según las dosis inyectadas.

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser siempre tomados en sentido amplio, no limitativo.

10

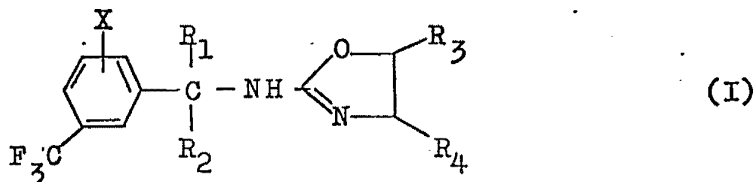
NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Science Union et Cie., Société Française de Recherche Médicale, con domicilio en 14, Rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

15

1.- Un procedimiento de obtención de las meta-trifluorometilbencilaminas substituidas al nitrógeno que responden a la fórmula general I

20



en donde X representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical trifluormetilo,

25

R<sub>1</sub> representa un radical alcoilo inferior o un radical cicloalcoilo inferior,

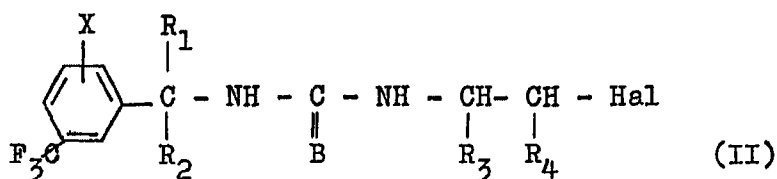
R<sub>2</sub> representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> distinta o simultáneamente, representan hidrógeno o un radical alcoilo inferior o forman juntos una cadena alcoileno de 3 a 6 átomos de carbono,

30

así como de las sales de los compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico, en forma racémica u ópticamente activa, caracterizado porque se cicla por calentamiento un compuesto de fórmula general II

1



5

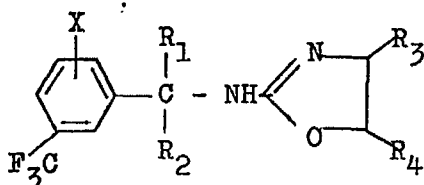
en donde la definición de los sustituyentes X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> permanece inalterada,

B representa oxígeno, y

Hal representa un átomo de halógeno

10

para obtener un compuesto de fórmula general I



15

que se puede, si se desea, salificar por adición de un ácido mineral u orgánico o desdoblarse en sus isómeros ópticos por combinación con un reactivo ópticamente activo.

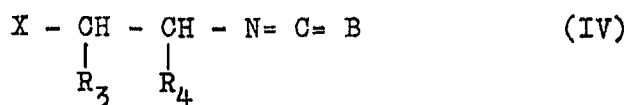
2.-Un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general II tal y como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa una meta-trifluormetilbencilamina de fórmula general III

20



25

en donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado dado anteriormente, con un isocianato de ω-halogenoalcoilo de fórmula general IV

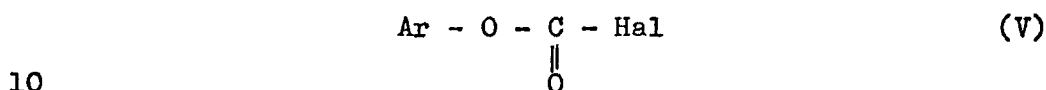


30

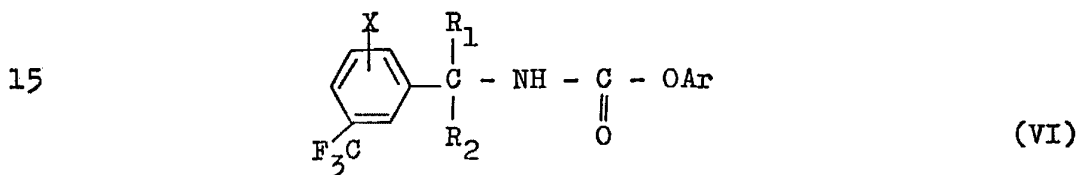
en donde X es un átomo de halógeno,

1  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado dado anteriormente, y  
 B es un átomo de oxígeno,  
 para producir una urea de fórmula general II

3.-Un procedimiento de obtención de los compuestos de  
 5 fórmula general II, como se encuentra definida en la reivin-  
 dicación 1, caracterizado porque se condensa una meta-trifluor-  
 metilbencilamina de fórmula general III con un haloformiato  
 de arilo de fórmula general V:



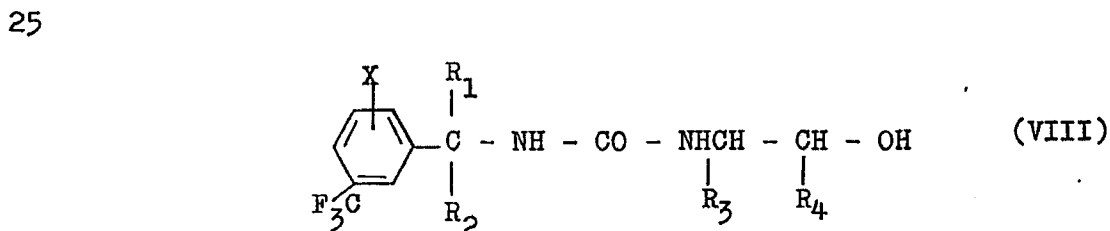
en donde Ar es un radical fenilo o un radical fenilo substitui-  
 do por uno o varios radicales de carácter electrofilo, para  
 obtener un carbamato de fórmula general VI



en donde X,  $R_1$ ,  $R_2$  y Ar tienen el significado dado anterior-  
 mente, que se condensa con un aminoalcohol de fórmula general  
 20 VII



en donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado dado anteriormente,  
 para obtener una  $\beta$ -hidroxialcoilurea de fórmula general VIII



30

y se somete ésta a la acción de un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula general I.

4.- UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LAS META-TRIFLUORME TILBENCILAMINAS SUBSTITUIDAS AL NITROGENO.

5

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de veintitrés hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 20 de Junio de 1.975

P.A. de Science Union et Cie.,  
Société Française de Recherche  
Medicale.

Victor Gil Vega.

