



(10) ES	(11) NUMERO	(10) A I
(21)	459086	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
76 15601	24 de Mayo de 1.976	FRANCIA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D AGAK	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS ARIL (TRIFLUORETIL) AMINAS"

(71) SOLICITANTE (S)
Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
14, rue du Val d'Or, 92150, SURESNES (Francia)

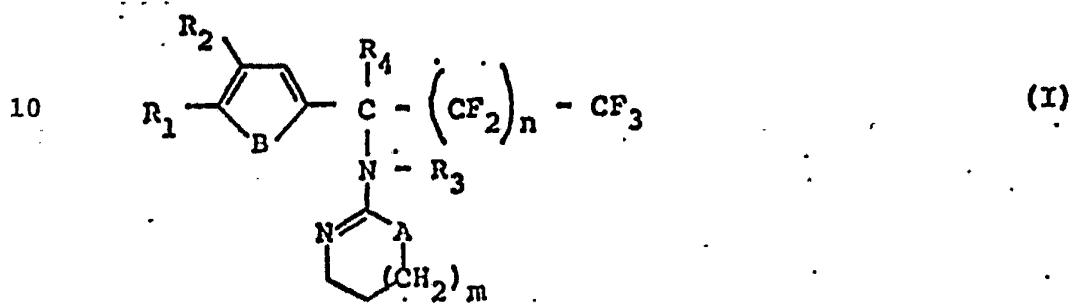
(72) INVENTOR (ES)
Charles MALEN; Pierre ROGER; y Michel LAUBIE.

(73) TITULAR (ES)
Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale

(74) REPRESENTANTE
VICTOR G.L. VEGA

1 El presente invento tiene por objeto nuevas arile
tilaminas substituidas. Tiene más particularmente por obje
to arilmetilaminas substituidas por uno o varios grupos po
lifuormetilados .

5 El presente invento tiene por objeto específicamen
te un procedimiento de obtención de los aril-(trifluoretil)
aminas de fórmula general I



15 en la cual:

R_1 representa hidrógeno, un radical alcoxi inferior
o un átomo de halógeno, o un radical alcoil inferior,

R_2 representa hidrógeno, un átomo de halógeno o un
radical trifluormetilo:, o un radical alcoilo inferior,

20 R_3 representa hidrógeno, un radical metilo o un ra
dical etilo,

R_4 representa hidrógeno, un radical metilo etilo
o ciclopropilo,

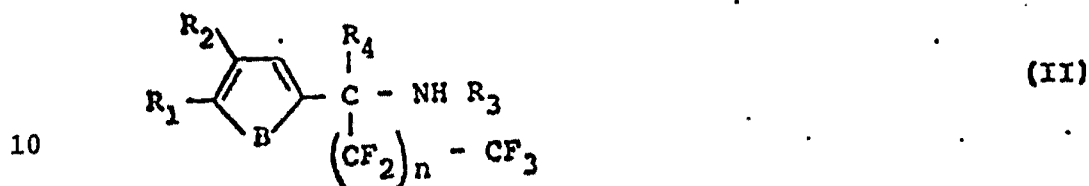
25 A representa oxígeno, azufre o un radical imino-
-NH-,

1 B representa -CH = CH -, oxígeno, azufre o el grupo
 po N - R₅, en el cual R₅ es hidrógeno o un radical alcoilo
 inferior,

n representa 0 ó 1,

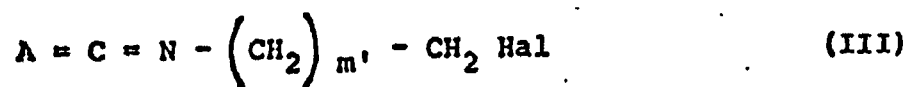
5 m representa 0, 1 ó 2,

caracterizado porque se condensa una α-aril (trifluoroetil)
 amina de fórmula general II



en la cual la definición de los sustituyentes B, R₁, R₂, R₃,
 R₄ y n permanece sin cambiar,

15 ya sea con un iso cianato o un iso tiocianato de ω-halogeno
 alcoilo de fórmula general III

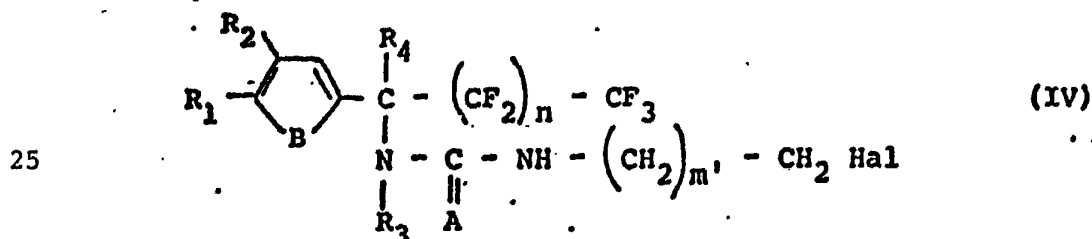


en la cual Hal, es un átomo de cloro, de bromo o de yodo,

A es oxígeno o azufre,

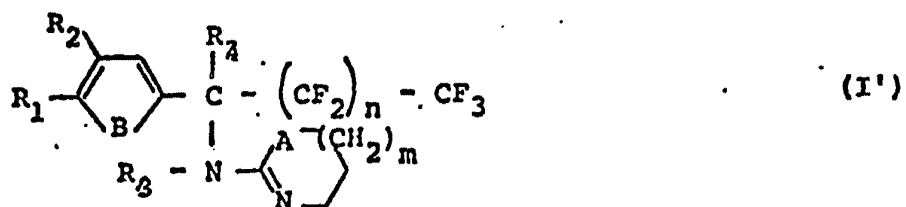
20 y m' es un número entero igual a 1, 2 ó 3

para formar una ω-halogenoalcoil urea o una tio urea de fórmula general IV



1 en la cual la definición de los sustituyentes A, B, R₁, R₂,
R₃, R₄, Hal, n y m' queda idéntica a la que se ha indicado
anteriormente,

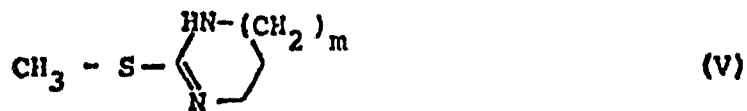
que se ciclizan mediante calentamiento en un compuesto de
5 fórmula general I'



10

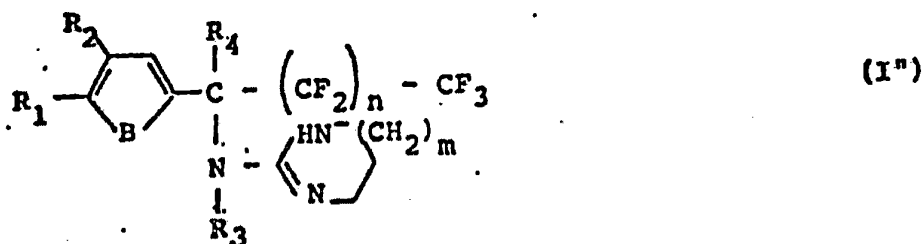
en la cual A es oxígeno o azufre,
y los sustituyentes B, R₁, R₂, R₃, R₄, n y m conservan los
significados anteriores, que pueden, en caso de necesitar,
salificarse mediante adición de un ácido mineral u orgánico
15 o que pueden desdoblarse en sus isómeros ópticos por salifi-
cación con la ayuda de un ácido ópticamente activo,
ya sea con una S-metil iso tio urea cíclica de fórmula gene-
ral V

20

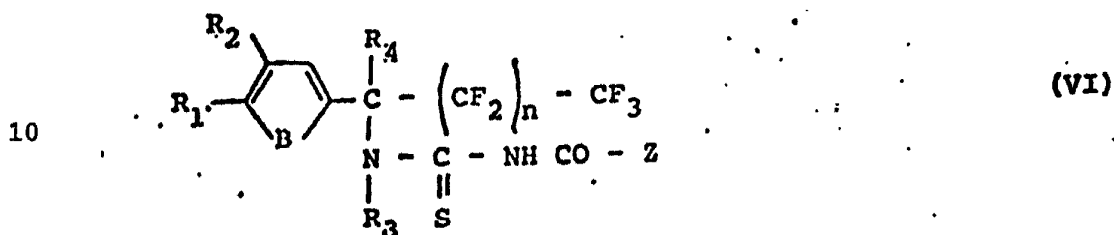


en la cual m conserva el significado anterior, para obtener
un compuesto de fórmula general I''

25

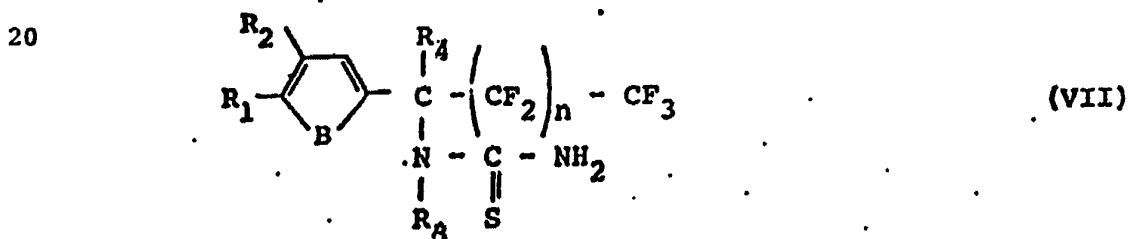


- 1 que puede, en caso de necesidad, salificarse mediante adición
de un ácido mineral u orgánico, o desdoblarse en sus isóme
ros ópticos mediante salificación con la ayuda de un ácido
ópticamente activo,
- 5 ya sea con un tio cianato de metal alcalino en presencia de
un agente de acilación para formar una acil tio-urea de fór
mula general VI



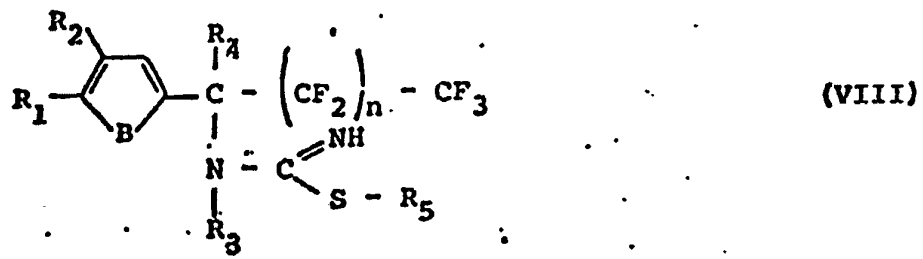
en la cual la definición de los sustituyentes B, R₁, R₂, R₃,
R₄ y n permanece sin cambiar,

- 15 y Z representa un radical alcoilo inferior o un ra
dical bencenico no sustituido o sustituido por un halógeno
o un alcoxi inferior, y a continuación se saponifica el radi
cal acilo en medio alcalino para obtener una tio urea de fór
mula general VII



- que se somete a la acción de un agente de alcoilación para
25 obtener un alcoil isotio-urea de fórmula general VIII

1



5

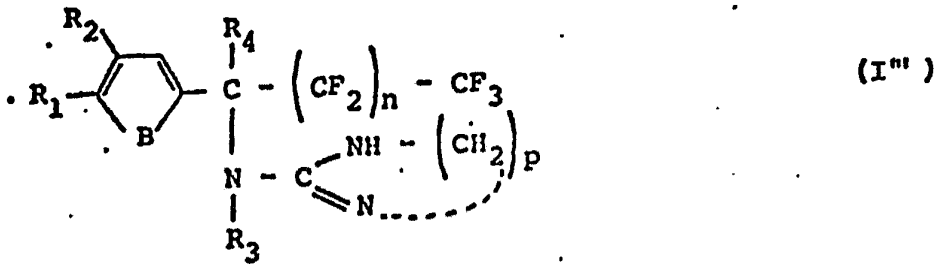
en la cual los substituyentes B, R₁, R₂, R₃, R₄ y n se defi-
nen como anteriormente,

y R₅ representa un radical alcoilo inferior; y a
10 continuación se condensa éste con una alcoileno diamina de
fórmula general IX



en la cual p es igual a 2, 3 ó 4 para obtener un compuesto
15 de fórmula general I'''

20



en la cual la definición de los substituyentes B, R₁, R₂, R₃,
R₄, n y p permanece sin cambiar,

que puede, en caso de necesidad, salificarse median-
25 te adición de un ácido mineral u orgánico o que puede desdo-
blarse en sus isómeros ópticos mediante salificación con un
ácido ópticamente activo.

1 El procedimiento según el invento puede también
definirse por los medios de ejecución siguientes, actualment
te preferidos:

5 a) la condensación de la amina de fórmula general
II con el iso cianato o el isotiocianato de fórmula general
III se efectúa a una temperatura del orden de 0 a 10°C en un
solvente inerte tal como un éter lineal o cíclico,

b) la ciclización de la ω -halogeno alcoíl urea o
de la tio-urea de fórmula general IV se obtiene mediante ca
10 lentamiento a una temperatura incluida entre 50 y 150°, pre
ferentemente en medio acuoso y en presencia o en ausencia
de un aceptor de hidrácido como por ejemplo un carbonato de
metal alcalino o una trialcoilamina.

c) la condensación de la amina de fórmula general
15 II con una S-metil iso tio-urea cíclica de fórmula general V
se efectúa en un solvente polar como la piridina, la dimetil
formamida, la dimetilacetamida, o la hexametilfosforotriamida
a una temperatura incluida entre 80° y 120°

d) preferentemente, la S-metil iso tio-urea se pre
20 senta bajo forma salificada y la condensación proporciona
una sal de compuesto con fórmula general I''.

e) el tiocianato de metal alcalino es preferente
mente tiocianato de amonio.

f) el agente de acilación es preferentemente un clo
25 ruro de ácido y más particularmente el cloruro de un ácido

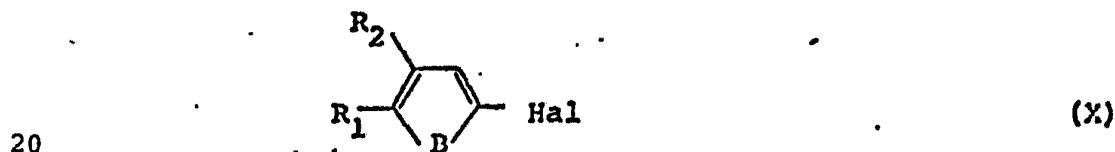
1 alifático inferior, el cloruro de benzoilo o el cloruro de
un ácido benzoico sustituido.

g) la saponificación de la acil tio-urea de fórmu
la general VI se efectúa con la ayuda de un hidróxido de me
5 tal alcalino, tal como por ejemplo sosa o potasa.

h) el agente de alcoilación es un halogenuro de al
coilo inferior, un sulfato de alcoilo inferior o un arilsul
fonato de alcoilo inferior y preferentemente el ioduro de me
tilo o el sulfato de etilo.

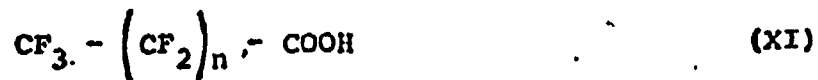
10 i) la condensación entre la alcoil iso tio-urea de
fórmula general VIII y la alcoileno diamina de fórmula gene
ral IX se efectúa mediante calentamiento en un solvente con
punto de ebullición elevado, tal como por ejemplo la piridi
na, el butanol o el isopropanol.

15 Las α -aril trifluoroetilaminas iniciales se prepa
ran partiendo de carburos aromáticos sustituidos por un ha
lógeno de fórmula general X



en la cual los substituyentes B, R₁ y R₂ se definen
como más arriba y Hal representa cloro o bromo según un pro
cedimiento que consiste en condensar el halógeno areno de
fórmula X con el magnesio o el cadmio para formar un deriva
25 do órgano-metálico correspondiente, y se hace reaccionar éste

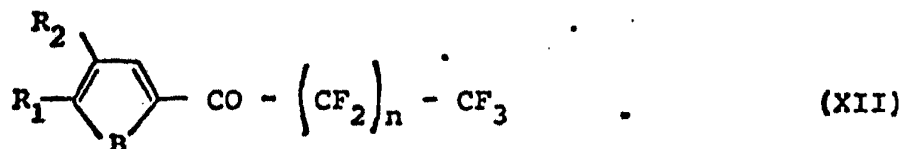
1 con un ácido trifluoro acético de fórmula general



en la cual n está definido como anteriormente,

5 para obtener una ariltrifluometilcetona de fórmula general

XII



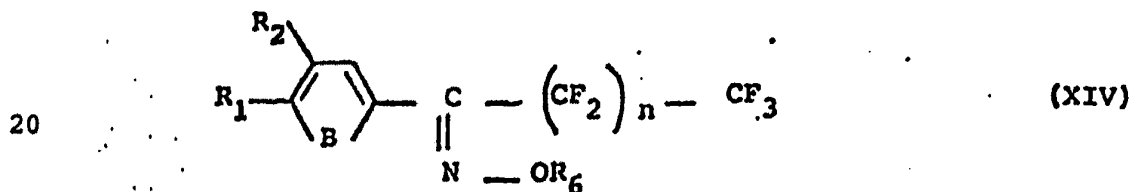
10 la cual puede:

ya sea ser condensada con una hidroxilamina O -
substituida o no, de fórmula general XIII



15 en la cual R₆ es hidrógeno o un radical alcoilo in
ferior,

para formar la oxima de fórmula general XIV

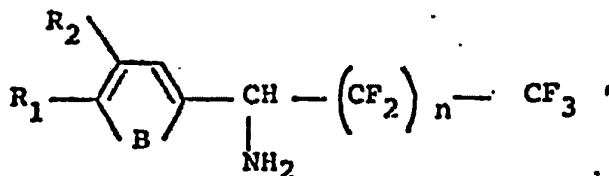


20 en la cual los substituyentes B, R₁, R₂, R₆ y n
conservan los significados indicados anteriormente,

que se reduce en α-aril (trifluorometil) amina de

25 fórmula general II, en la cual R₃ y R₄ son hidrógeno

1



5

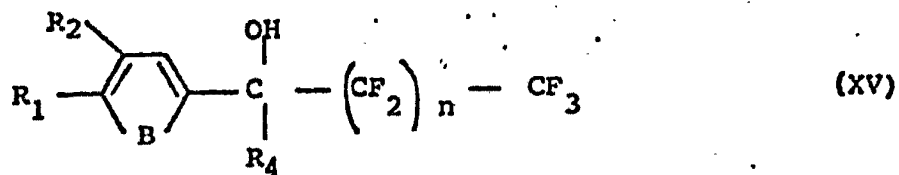
con la ayuda del sodio en un alcohol o con la ayuda de un hidruro mixto de metal alcalino o con la ayuda de diborano.

Para obtener una α -aril (trifluoroetil) amina de fórmula general II en la cual R_3 es un radical metilo o etilo, se condensa una α -aril (trifluoroetil) amina de fórmula general II en la cual R_3 es hidrógeno con el formol o el acetaldehído y a continuación se reduce por hidrogenación catalítica o por medio de un hidruro mixto de metal alcalino la base de Schiff formada, en derivado N-metilado o N-etilado deseado,

15

o bien condensar con un derivado alcoilo metálico para formar el carbinol ternario de fórmula general XV

20

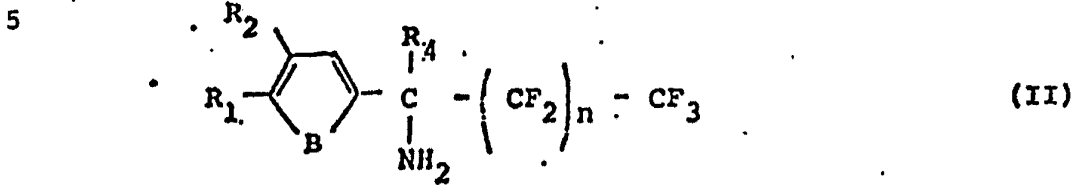


en la cual los sustituyentes R_1 , R_2 , B y n están definidos como anteriormente,

25

y R_4 es un radical metilo, etilo o ciclopropilo que se hace reaccionar con un halogenuro de cianó

1 geno para formar el isocianato correspondiente, el cual, por
hidrólisis en medio alcalino conduce al carbamato correspon
diente. Este último proporciona una α -aril (trifluoretil)
amina substituida de fórmula general II



10 en la cual R_3 es un radical metilo, etilo o ciclo
propilo y,

los substituyentes R_1 , R_2 , n y B están definidos
como anteriormente,

por hidrólisis ácida.

15 El derivado alcoilo metálico es en general un al
coilo lítico. Puede ser igualmente un halogenuro de alcoil
magnesio, de alcoilcadmio, de alcoilcinc, de alcoilmercurio
o de alcoilcobre.

. El halogenuro de cianógeno es preferentemente clo
ruo o bromuro de cianógeno.

20 La hidrólisis del isocianato en carbamato se efec
túa preferentemente por un ácido mineral como por ejemplo el
ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

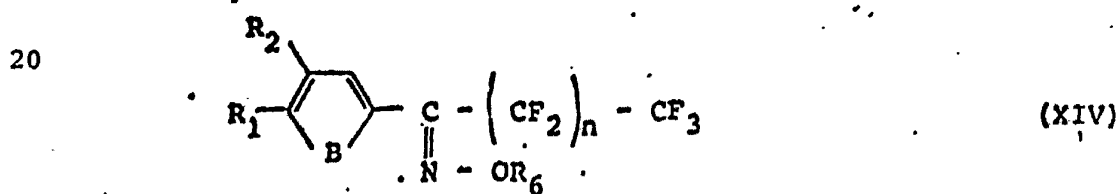
25 El desdoblamiento de los compuestos de fórmula ge
neral I puede efectuarse en la fase final mediante salifica
ción con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido car

1 boxílico, tal como el ácido d-tártrico, el ácido d-NN-dime
 tiltártrámico, el ácido canfórico, el ácido abiético, el
 ácido d-cetogulónico, el ácido ascórbico o el ácido l-mento
 5 xiacético; un ácido sulfónico como el ácido d-canfosulfónico
 o un ácido fosfórico como el ácido d-glucosa 1-fosfórico, el
 ácido d-glucosa 1,6-difosfórico o un ácido bis naftilfosfó
 rico ópticamente activo.

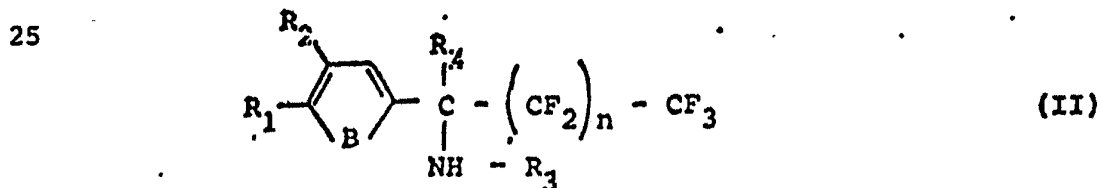
Igualmente es posible efectuar este desdoblamiento
 en una fase más temprana y en particular en la fase de los
 10 halógeno alcoil-ureas o tio-ureas de fórmula general IV o en
 la fase de los aril (trifluoretil) aminas de fórmula general
 II. El desdoblamiento se efectúa en estos compuestos interme
 dios por medio de las mismas reacciones que el desdoblamien
 to de los compuestos de fórmula general I.

15 El invento tiene también por objeto, a título de
 medios para obtener compuestos de fórmula general I, los com
 puestos intermedios siguientes:

1) las oximas de fórmula general XIV

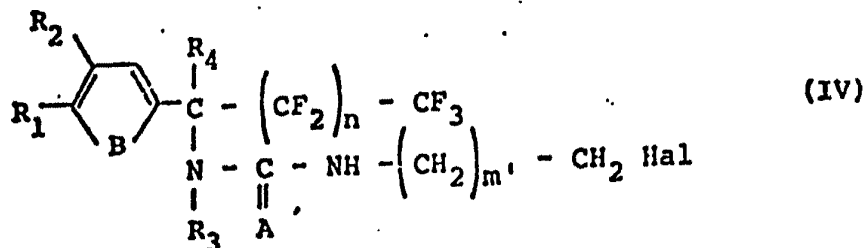


2) los aril (trifluoretil) aminas de fórmula gene
 ral II en forma racémica u ópticamente activa



1 en la cual la definición de los sustituyentes
 R₁, R₂, R₃, R₄, B y n sigue siendo la que se ha dado ante
 riormente.

5 3) los halógeno alcoil ureas y tio ureas de fórmula
 general IV



10

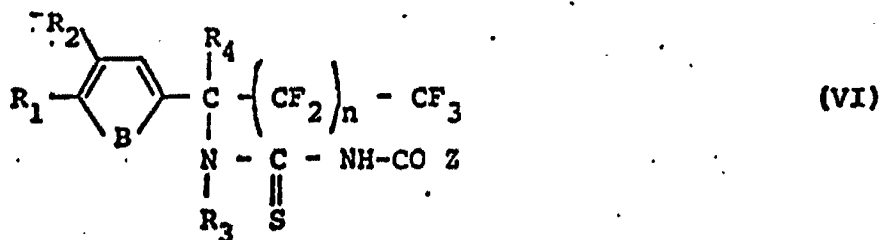
en la cual la definición de los sustituyentes R₁,
 R₂, R₃, R₄, B y n permanece sin cambiar,

A es oxígeno o azufre, y

m' es un número entero variable entre 1 y 3

15

4) las n-acil tio ureas de fórmula general VI

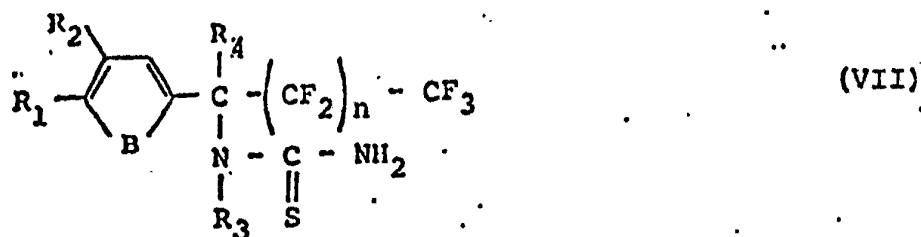


20

en la cual la definición de los sustituyentes R₁,
 R₂, R₃, R₄, B y n permanece sin cambiar, y

Z representa un radical alcoilo inferior, un radi
 cal bencénico o un radical bencénico sustituido por un ha
 25 lógeno o un alcoxi inferior,

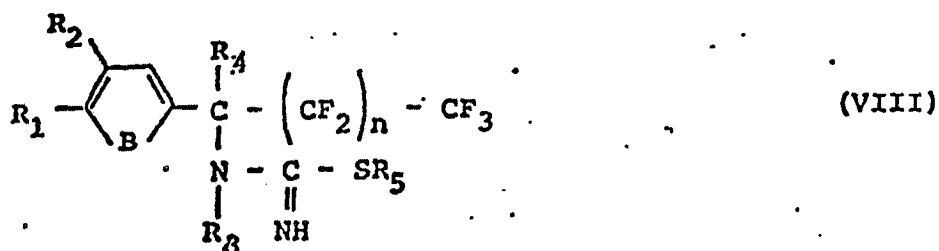
1 5) las tio ureas de fórmula general VII



5

en la cual el significado de los substituyentes si
 gue siendo el que se ha indicado anteriormente,

10 6) las alcoíl iso tio ureas de fórmula general VIII



15

en la cual los substituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , B y
 n conservan los significados anteriores, y

R_5 representa un radical alcoilo inferior.

20 Igualmente, puede indicarse que los compuestos ini
 ciales de fórmula general XII en la cual B representa un áto
 mo de oxígeno o un átomo de azufre pueden prepararse median
 te acilación directa del areno correspondiente por el anhí
 drido $[\text{CF}_3 (\text{CF}_2)_n \text{CO}]_2 \text{O}$, en solución en un solvente clorado
 tal como por ejemplo el dicloretoano o el tricloretoano.

25 Según el significado del substituyente B, el ciclo que lo con
 tiene podrá ser un ciclo bencénico, tiofénico, furánico o
 pirrólico.

1 Estos ciclos pueden substituirse por uno o dos
substituyentes tal como un metilo, un trifluormetilo, un me
toxi, y/o un cloro.

 Por lo que al invento se refiere, el término "al
5 coilo inferior" designa una cadena hidrocarbonada que tiene
de uno a seis átomos en cadena recta o ramificada, eventual
mente substituida por un hidróxi, un aciloxi, un alcoxi o un
dietilamino. Unos ejemplos de alcoxi inferior pueden ser un
metoxi, un etoxi, un isopropoxi, un sec butiloxi, un neo
10 pentiloxi, un terbutiloxi, un n-hexiloxi, un β -etoxi y un
 β -dietilaminoetoxi.

 El término "halógeno" designa preferentemente un
fluor o un cloro. Puede igualmente designar yodo o bromo.

 Los compuestos de fórmula general I pueden fácilmen
15 te salificarse por un ácido mineral u orgánico tal como por
ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, el ácido fosfóri
co, el ácido sulfúrico o el ácido nítrico; el ácido fórmico,
el ácido acético, el ácido di-n-propilacetico, el ácido tár
trico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido itacóni
20 co, el ácido benzoico, el ácido tiazol 5-carboxílico, el áci
do nipecótico, el ácido glucosa-1-fosfórico, el ácido meta
nosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido isetiónico o
el ácido bencenosulfónico.

 Los compuestos de fórmula general I y sus sales ma
25 nifiestan propiedades farmacológicas interesantes, en parti

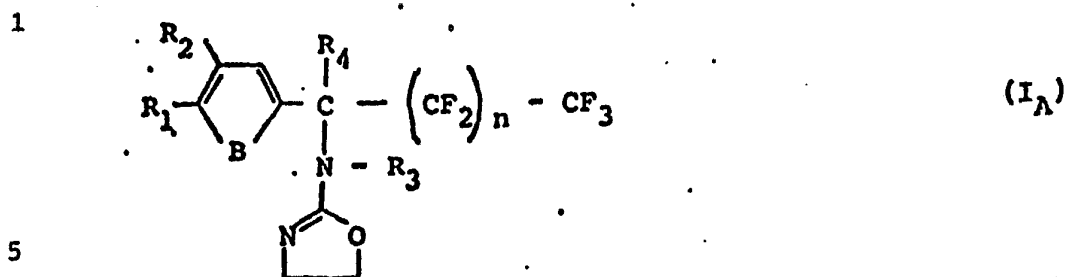
1 cular propiedades hipotensivas. Los compuestos según el in
vento producen solamente efectos neurológicos atenuados y
pueden, por consiguiente, ser utilizados para fines terapéuti
cos como medicamento contra la hipertensión sin efectos
5 secundarios molestos, tales como por ejemplo efectos de se
dación o de tendencia al sopor.

Los compuestos de fórmula general I se administran
en forma de composiciones farmacéuticas que incluyen como
principio activo por lo menos un compuesto de fórmula general
10 I o uno de sus sales con un ácido mineral u orgánico en aso
ciación con un excipiente inerte no tóxico, farmacéuticamente
aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administra
das por vía parenteral, bucal, sublingual, percutánea o
15 rectal en forma de comprimidos sin recubrir o recubiertos,
gelulos, cápsulas, grageas, emulsión o soluciones bebibles,
gotas de solutos o suspensiones inyectables, soluciones en
un solvente polar para uso percutáneo, comprimidos sublinguales
o supositorios.

20 Entre los compuestos de fórmula general I obtenido
dos de acuerdo con el procedimiento del invento, pueden mencion
arse más particularmente:

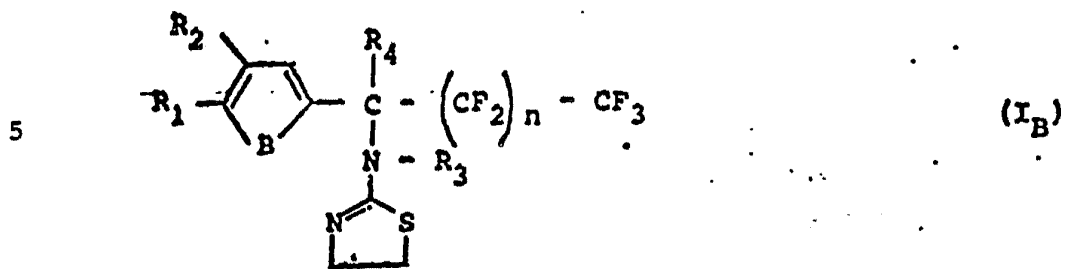
a) las oxazolinas de fórmula general I₁ bajo forma
racémica u ópticamente activa.



en la cual los substituyentes B, R₁, R₂, R₃, R₄ y n están de
finidos como anteriormente y en particular a

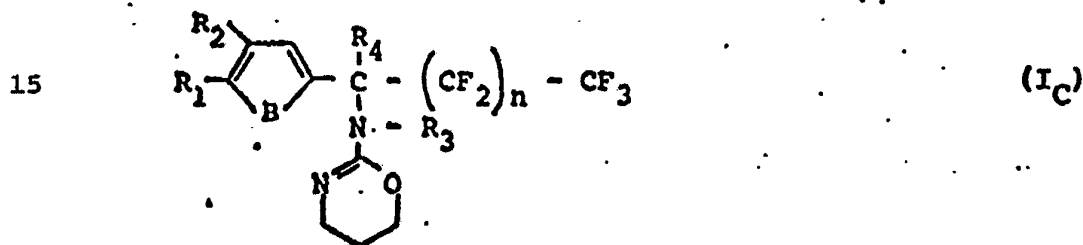
- 10 la dl α-trifluormetil 2- [(fural-2)metilamino] oxa
zolina,
- la dl α-trifluormetil 2-(4-clorobencilamino)oxazo
lina,
- la dl α-pentafluoretil 2-bencilamino oxazolina
 la α-trifluormetil 2-bencilamino oxazolina dextro
15 gira,
- la dl α-trifluormetil 2-(4-metoxibencilamino) oxa
zolina,
- la dl α-trifluormetil 2-bencilamino oxazolina,
 la dl α-trifluormetil 2-(3-trifluormetil bencila
20 mino) oxazolina,
- la α-trifluormetil 2-bencilamino oxazolina isomera
levogira,
- la dl α-trifluormetil 2- [(tienil-2) metilamino]
oxazolina,
- 25 la dl N-metil α-trifluormetil 2-bencilamino oxazolina

1 b) las tiazolinas de fórmula general I_B bajo forma
racémica u ópticamente activa.



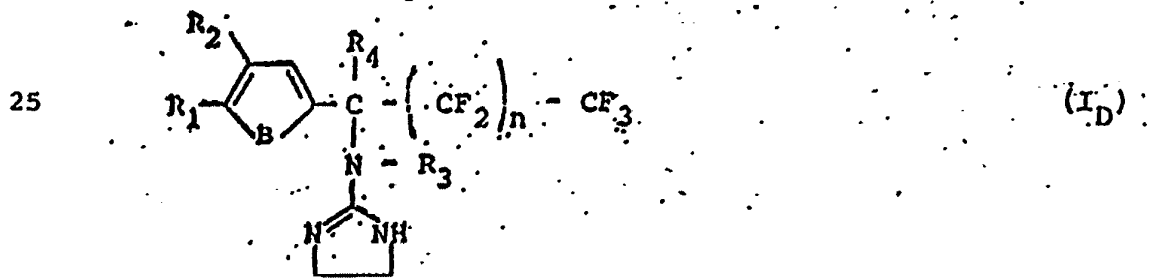
10 en la cual los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, B y n están de
finidos como anteriormente y en particular la di- α -trifluor
metil 2-bencilamino tiazolina

c) las tetrahidro m.oxazinas de fórmula general I_C
bajo forma racémica u ópticamente activa



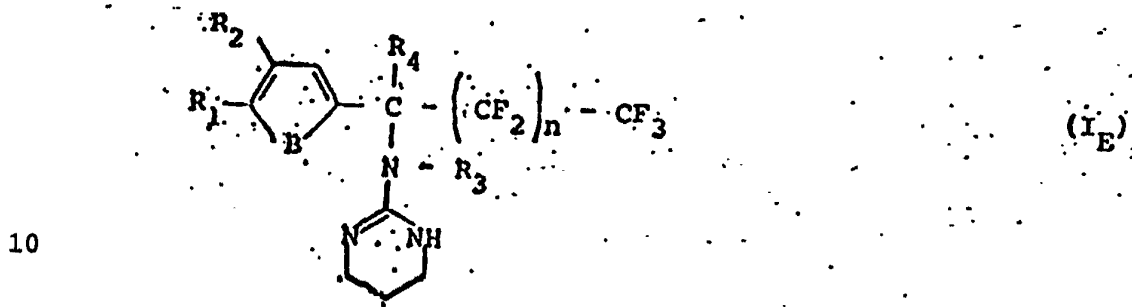
20 en la cual los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, B y n están
definidos como anteriormente y en particular la di- α -trifluor
metil 2-bencilamino 4, 5, 6-tetrahidro 1,3-oxazina.

d) las imidazolidinas de fórmula general I_D bajo
forma racémica u ópticamente activa



1 en la cual los substituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , B y n están
definidos como anteriormente y en particular la di α -tri
fluormetil 2-bencilamino imidazolina.

5 e) las tetrahidropirimidinas de fórmula general
(I_E) en forma racémica u ópticamente activa



15 en la cual los substituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , B y n están
definidos como anteriormente y en particular la di α -tri
fluormetil 2-bencilamino 4,5,6-tetrahidropirimidina y su
clorhidrato.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, no le
limitan en manera alguna.

EJEMPLO 1

α -fenil 2-(trifluoretilamino) imidazolina.

20 Fase A

N(α -fenil trifluoretil) N'-benzoil tio urea

25 Se disuelven 8,2 g de tiocianato de amonio en 54
ml de acetona y se enfría la solución formada en un baño de
agua fría. Se mantiene la temperatura por debajo de 20°C y
se añaden progresivamente 11,5 ml de cloruro de benzoilo di

1 suelto en 10,5 ml de acetona. A continuación se deja que la
temperatura suba hasta 30°C aproximadamente y se efectúa el
reflujo del solvente durante 10 minutos. A continuación se
vierte en una hora 17,5 g de α -fenil trifluoretilamina en so
5 lución en 110 ml de acetona manteniendo el reflujo del sol
vente.

Se sigue calentando durante 1 h 30 mn con reflujo
y se deja enfriar y a continuación se evapora la acetona. El
residuo seco se disuelve en 250 ml de agua. Se agota la solu
10 ción acuosa con tres veces 200 ml de éter. Las fases etera
das se juntan, se lavan con agua hasta conseguir la ausencia
de iones cloro en las aguas de lavado, se filtran y se secan
en sulfato de sodio. A continuación se evapora el solvente
bajo vacío y se recogen 34,1 g de producto bruto. Después de
15 recristalización del hexano se obtiene la N-(α -feniltrifluor
etil) N'-benzoil tio urea que funde a 55-60°C.

Fase B

N(α -feniltrifluoretil) tio urea

En un matraz se introducen sucesivamente 31 g de
20 N-(α -feniltrifluoretil) N'-benzoil tio urea, 175 ml de eta
nol y 27 ml de sosa N. Se somete a agitación a la temperatu
ra ambiente durante 36 h. A continuación se evapora el eta
nol bajo presión reducida y se obtiene así un residuo aceito
so amarillo que se extrae dos veces con 100 ml de éter. Las
25 fases eteradas se lavan con agua hasta neutralidad, se secan,

1 se filtran y se evaporan en seco.

Se recogen así 20,3 g de producto bruto cuya cris
talización se inicia mediante trituración en heptano.

La N-(α -feniltrifluoretil) tio urea funde entre
5 90 y 105°C y a continuación, después de una nueva cris
talización de una mezcla ciclo-hexano-benceno entre 115 y 125°C.
(Rendimiento 14,9 g ya sea 72% del valor teórico).

Fase C

N-(α -fenil trifluoretil) S-metil iso tio urea

10 Se disuelven 14,5 g de N-(α -fenil trifluoretil)
tio urea en 270 ml de acetona y se somete a reflujo. A conti
nuación se añade una solución de 17,6 g de yoduro de metilo
en 7,75 ml de acetona manteniendo el reflujo del solvente. Se
mantiene el reflujo durante 3 h. Se evapora el solvente bajo
15 vacío para obtener 25 g de un residuo aceitoso del cual se
inicia la cristalización mediante rascado en benceno. El pro
ducto así obtenido funde a 138-144°C. Una nueva cris
talización del benceno suministra 18,5 g (ya sea un rendimiento de
80%) de N-(α -fenil trifluoretil) S-metil iso tio urea bajo
20 la forma de yodhidrato que funde a 142-144°C.

El tratamiento de los licores-madres permite recu
perar una segunda cantidad de producto que pesa 3,8 g.

Fase D

2-(α -fenil trifluoretilamino) imidazolina

25 Se disuelve 0,88 g de etileno diamina en 1 ml de

1 etanol y se añade esta solución a una solución de 6,6 g de
yodhidrato de N-(α -fenil trifluoretil) S-metil iso tio urea
en una mezcla de alcohol etílico y de alcohol iso amílico.
Se calienta a reflujo hasta desaparición del precipitado e
5 interrupción del desprendimiento de amoníaco y de metil mer-
captan. Se deja así con reflujo durante 6 h y a continuación
se deja que la solución vuelva a la temperatura ambiente. Se
deja descansar una noche en nevera y se evapora el solvente.
Se inicia la cristalización por rascado. Se arrastran los
10 cristales con algunos ml de éter iso propílico y se obtienen
6,9 g de 2-(α -fenil trifluoretilamino) imidazolina bruta. Se
purifica el producto mediante disolución en 15 ml de acetato
de etilo, filtración del insoluble y a continuación evapora-
ción del filtrado. Después de separación del residuo y seca-
15 do a 50°C bajo vacío se obtienen 3,4 g de producto puro que
funde a 180-190°C. Una nueva cristalización del agua suminis-
tra después de congelación y secado 3,1 g de 2-(α -fenil tri-
fluoretilamino) imidazolina en forma de yodhidrato, ya sea
un rendimiento de 49%, que funde a 188-190°C.

20 El yodhidrato se transforma a continuación en base
mediante adición de una solución de sosa normal. Se obtienen
así 1,8 g de 2-(α -fenil trifluoretilamino) imidazolina con
temperatura de fusión $F = 178-182^\circ\text{C}$ después de recristaliza-
ción del acetonitrilo y congelación. El producto se sublima
25 mediante calentamiento prolongado.

1 El producto es soluble en la cantidad exactamente calculada de ácido clorhídrico N/10 dando lugar, mediante evaporación, a la formación de clorhidrato.

Análisis de la base $C_{11} H_{12} F_3 N_3 = 243,34$

5

	C	H	N%
Calculado	54,31	4,98	17,27
Encontrado	54,54	5,37	17,21

EJEMPLO 2

10 2-[α -trifluormetil bencilamino] tetrahidropirimidina y su clorhidrato.

Operando como en el Ejemplo 1 partiendo de 6,6 g de yodhidrato de N(α -fenil trifluoretil) S-metil iso tio urea en 70 ml de alcohol iso amílico y 1,3 g de diamino pro
15 pano en solución en 23 ml de alcohol iso amílico se obtienen 3,9 g (o sea 58% de la teoría) de yodhidrato de 2-[α -fenil (trifluoretilamino)] tetrahidropirimidina que funde después de cristalización del acetato de etilo y a continuación agua a 196-202°C.

20 El yodhidrato se transforma a continuación en base mediante adición de sosa normal. A continuación, la base es recogida con cloruro de metileno y se le añade una solución etanólica de ácido clorhídrico hasta pH2. Después de evapora
25 ción hasta sequedad, el residuo aceitoso se recoge con acetato de etilo en el cual cristaliza. Se purifica de nuevo el

1 clorhidrato mediante cristalización del isopropanol. El producto funde a 206-210°C.

Análisis C₁₂ H₁₄ F₃ N₃, ClH=293,725

5	C	H	N	Cl %
Calculado	49,07	5,16	14,29	12,07
Encontrado	48,89	5,24	14,20	12,03

EJEMPLO 3

dl 2 [α-(trifluormetil bencilamino)] oxazolina

10 Fase A

Se prepara una solución de 7,4 g de dl(α-fenil trifluoretil) amina en 40 ml de éter y se le añade enfriando entre 0 y -5°C una solución de 4,3 g de isocianato de β-cloretilo en 25 ml de éter en 30 mn. Se mantiene bajo agitación durante 24 h a la temperatura ambiente. A continuación se separa para el precipitado mediante filtración, se lava con éter y se seca. Se recogen así 7,9 g de N(α-fenil trifluoretil) N' β-cloretil urea, ya sea un rendimiento de 67%. El producto obtenido funde a 127-132°C.

20 Fase B

Se pone en suspensión en 60 ml de agua 7,6 g de N-(α-fenil trifluoretil) N'-(β-cloretil) urea obtenida en la fase A. Se añaden 4,3 ml de trietilamina y se lleva la mezcla a reflujo bajo agitación durante 90 mn. Se deja enfriar a la temperatura ambiente y a continuación se separa el preducto

1 cipitado que se escurre, se lava con agua hasta la neutrali-
dad de las aguas de lavado y a continuación se seca bajo va-
cío. Se obtienen 6,3 g de 2-[α -(trifluormetil bencilamino)
oxazolína, o sea un rendimiento del 95%. Para el análisis el
5 producto se recrystaliza a partir del isopropanol (rendimien-
to 73%). Una muestra analítica funde a 162-168°C (con subli-
mación).

Análisis $C_{11} H_{11} F_3 N_2 O = 244,22$

10	C	H	N%
Calculado	54,10	4,54	11,47
Encontrado	53,98	4,55	11,34

el producto inicial α -fenil 2,2,2-trifluoretilamina
se obtiene según el procedimiento descrito por R.A. Shepart
15 J. Org. Chem. 32 (1967) 3197.

EJEMPLO 4

[α (trifluormetil) (3-trifluormetil bencilamino)] oxazolína

Fase A

(3-trifluormetil fenil) trifluormetil cetoxima.

20 Se disuelven en 250 ml de una mezcla de pirídina y de etanol
7,8 g de clorhidrato de hidroxilamina y 7 g de (m.trifluor-
metil fenil) trifluormetil cetona. Se lleva a reflujo duran-
te 16 horas y se deja enfriar, y a continuación se diluye
con 100 ml de agua. La oxima que se precipita se filtra, se
25 escurre, se lava con agua varias veces y se seca bajo vacío.

1 El rendimiento es igual a 42% del valor teórico. La (3-tri
fluormetil fenil) trifluormetil cetoxima funde a 63-65°C.

El producto inicial la (m.trifluormetil fenil) tri
fluormetil cetona se obtiene según el procedimiento descrito
5 por R. Fuks y G.J. Pork J. Org. Chem. 22 993 (1957)

Fase B

di α (3-trifluormetil fenil) (trifluoretil) amina.

Se pone en suspensión 2,5 g de (3.trifluormetil
fenil) trifluormetil cetoxima obtenida en la fase A, en 40
10 ml de éter isopropílico. Se añaden 4 g de hidruro de litio
y de aluminio y a continuación se lleva la mezcla a reflujo
durante 3 h. Después de enfriamiento se descompone el exce
so de reactivo mediante adición progresiva de una solución
acuosa de ácido tártrico. A continuación se alcaliniza la
15 mezcla mediante adición de sosa y se separa la fase eterada
mediante decantación. La fase acuosa se agota de nuevo con
éter isopropílico. Se juntan las fases orgánicas, se lavan
con agua, se secan y a continuación se evapora hasta seque
dad el solvente bajo presión reducida.

20 El residuo aceitoso se purifica mediante destila
ción fraccionada. Se recoge así la di α -(3-trifluormetil fe
nil) (trifluoretil) amina con un rendimiento del 72%. El pro
ducto se destila a 82-83°bajo 15 mm de Hg; $n_D^{23} = 1,4250$

Fase C

25 N-[α -(3-trifluormetil fenil)trifluoretil] N'-(β -cloretil)urea.

1 Operando según el modo operativo de la fase A del
Ejemplo 3 se obtiene con un rendimiento cuantitativo la N-
[α -(3-trifluormetil fenil) trifluoretil N'-(β -cloretil)urea
que funde a 124-128°C.

5 Fase D

dl2[α (trifluormetil) 3-trifluormetil bencilamino] oxazolina.

Operando con el modo operativo de la fase B del
Ejemplo 3, partiendo de la dl N-[α -(3-trifluormetil fenil)
trifluoretil] N'-(β -cloretil) urea, se obtiene la dl 2-[α -
10 trifluormetil) 3-trifluormetil bencilamino] oxazolina que
funde a 129-132°C.

Análisis $C_{12} H_{10} F_6 N_a O = 312,22$

		C	H	N%
15	Calculado	46,16	3,23	8,96
	Encontrado	46,45	3,48	8,85

EJEMPLO 5

dl 2-(α -trifluormetil bencilamino) 4,5,6 tetrahidro 1,3-oxa
zina.

20 Fase A

dl N[α -fenil (trifluoretil)] N'(γ -cloropropil) urea.

Operando según el modo operativo de la fase A del Ejemplo 3
partiendo de la dl α -fenil (trifluoretil) amina y del isocia
nato de γ -cloropropilo, se obtiene con un rendimiento cuanti
25 tativo la dl N-[α -fenil (trifluoretil) N'-(α -cloropropil)]

1 urea que se utiliza sin otra purificación en la fase siguiente de la síntesis.

Fase B

di 2-[α -trifluorometil bencilamino] 4,5,6-tetrahidro 1,3-oxazina

5 Operando de acuerdo con el modo operativo de la fase B del Ejemplo 3, se obtiene con un rendimiento de 30% la di 2-[α -trifluorometil bencilamino] 4,5,6-tetrahidro 1,3-oxazina, que funde a 113-115°C después de recristalización del éter isopropílico.

10 Análisis $C_{12} H_{13} F_3 N_2 O = 258,24$

	C	H	N%
Calculado	55,81	5,01	10,85
Encontrado	55,32	5,29	10,65

15 EJEMPLO 6

di 2-[α -trifluorometil bencilamino] tiazolina

Se ponen en solución en 75 ml de dimetil formamida 7,1 g de di α -fenil (trifluoretil) amina y 26 g de yodhidrato de 2-metiltio tiazolina. Se lleva a reflujo durante 1 h y a 20 continuación se deja volver a la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reactiva con un volumen igual de éter isopropílico. Se inicia la cristalización del yodhidrato mediante rascado y se deja durante una noche en nevera.

Se recoge mediante filtración el yodhidrato de 2- 25 [α -fenil (trifluoretil)amino] tiazolina que se escurre, lava

1 con algunos ml de éter isopropílico y se seca bajo vacío.

El yodhidrato se pone a continuación en solución en agua y se transforma en base mediante adición de carbonato de sosa hasta obtener una alcalinidad neta. Se agota la solución acuosa tres veces con éter isopropílico, se juntan las soluciones eteradas, se lavan con agua, se secan, se filtran, y se evaporan a sequedad.

Se recogen así la di 2-[α -trifluormetil bencilamino] tiazolina, la cual, después de recristalización del acetónitrilo funde a 165-168°C.

Análisis $C_{11} H_{11} F_3 N_2 S = 260,28$

	C	H	N	S%
Calculado	50,75	4,26	10,77	12,32
15 Encontrado	50,60	4,37	10,83	12,75

EJEMPLO 7

di 2-[α trifluormetil (4-metoxi bencilamino)] oxazolina.

Operando según el modo operativo del Ejemplo 4 se obtienen partiendo de la (4-metoxifenil) trifluormetil cetona descrita por R. Fuchs (obras citadas) los compuestos siguientes:

a) (4-metoxifenil) trifluormetil cetoxima con temperatura de fusión $F = 99-105^{\circ}C$ (rendimiento = 75%).

b) α (4-metoxifenil) (trifluoretil) amina racémica (rendimiento = 60%).

1 Eb₁₈ = 122-124°C

n_D²⁵ = 1,4805

su clorhidrato funde a 208°C (sublimación)

5 c) N[α-(4-metoxifenil) trifluoretil] N'-(β-clor
etil) urea racémica (rendimiento cuantitativo)

F = 118-124°C

d) 2-[α-trifluormetil (4-metoxi bencilamino)] oxa
zolina racémica que funde a 149-155°C (isopropanol)

Análisis C₁₂ H₁₃ F₃ N₂ O₂ = 274,23

10

	C	H	N%
Calculado	52,56	4,79	10,21
Encontrado	52,54	4,98	10,06

EJEMPLO 8

15 d1 2-[α-pentafluoretil bencilamino] oxazolina

Operando de acuerdo con el modo operatorio del
Ejemplo 4, se obtiene partiendo de la pentafluorpropiofenona
descrita por K.T. Duhart J. de Am. Chem. Soc. 78 (1956) 2268,
los siguientes compuestos:

20 a) pentafluorpropiofenona oxima, F = 53°C y 70°C
(rendimiento 75%)

b) (α-fenil pentafluorpropil) amina racémica

Eb₁₈ = 82-90°C

rendimiento 70%

25 el clorhidrato de α-fenil (pentafluorpropil) amina funde a

1 178-186°C.

c) dl N-[α -fenil (pentafluorpropil)] N'-(β -cloretil) urea, F + 78-82°C (rendimiento 100%)

d) dl 2-[α -pentafluoretil bencilamino] oxazolina
5 que funde a 181-183° C (isopropanol)

Análisis C₁₂ H₁₁ F₅ N₂ O = 294,30

	C	H	N%
Calculado	48,99	3,77	9,52
10 Encontrado	49,09	4,01	9,49

EJEMPLO 9

dl 2-[α -trifluormetil. (4-clorobencil) amino] oxazolina

Operando según el modo operatorio del Ejemplo 4 se
obtiene, partiendo de la (4-clorofenil) trifluormetil cetona
15 descrita por R. Fuchs (obras citadas) los siguientes compues
tos:

a) (4-clorofenil) trifluormetil cetoxima.

F = 68-72° (rendimiento 85%)

b) dl α -[(4-clorofenil) trifluoretil] amina

20 Eb₁₉ = 104-107°

F = 29-34°

su clorhidrato funde a 182-189°

c) dl-N-[α -(4-clorofenil) trifluoretil] N'-(β -clor
etil) urea

25 F = 142-145° (rendimiento 75%)

d) dl 2-[α -trifluormetil (4-clorobencil) amino] oxa

1 zolina, F = 158-163°

Análisis $C_{11} H_{10} Cl F_3 N_2 O = 278,66$

	C	H	N	Cl%
5 Calculado	47,41	3,62	10,05	12,72
Encontrado	47,26	3,61	9,87	12,81

EJEMPLO 10

2-[α -trifluormetil (fúril-2) metilamino] oxazolína.

Operando según el modo operatorio del Ejemplo 4 se
10 obtiene partiendo de la (fúril-2) trifluormetil cetona descrita por S. Clementi Ric. Sci. 37 (1967) 418, los siguientes compuestos:

- a) la (fúril-2)trifluormetil cetoxima; F=103-106°
- b) la dl α (fúril-2) (trifluoretíl) amina, Eb₂₀ =
15 64-68°

$$n_D^{20} = 1,4175$$

su clorhidrato funde a 139-145°

- c) la dl N-[α -(fúril-2) trifluoretíl] N'-(β -clor₂ etíl) urea funde a 107-113° (rendimiento 80%)
- 20 d) la dl 2-[α -trifluormetil (fúril-2) metilamino] oxazolína funde a 112-119° (sublimación) después de recristalización del éter isopropílico.

Análisis $C_9 H_9 F_3 N_2 O_4 = 234,17$

25

1	C	H	N%
Calculado	46,15	3,87	11,96
Encontrado	46,10	3,94	11,81

la dl 2-[α -trifluormetil (fural-2) metilamino] oxazolina es soluble en la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico cuando lugar a la formación del clorhidrato.

EJEMPLO 11

dl 2[α -trifluormetil (tienil-2) metilamino] oxazolina

Fase A

10 α -(Tienil-2) trifluormetil O-metil cetoxima: operando como en la fase A del Ejemplo 4 partiendo de la tienil trifluormetil cetona y del clorhidrato de O-metilhidroxilamina, se obtiene la (Tienil-2) trifluormetil O-metil cetoxima

15 $Eb_{20} = 78-82^\circ$; $n_D^{24} = 1,492$

la α -tienil trifluormetil cetona se obtiene según el procedimiento descrito por S. Clementi Ric. Sci. 37 (1967) 418

Fase B

dl α -(Tienil-2) trifluoretilamina

20 La reducción por el diborano en solución en éter proporciona la dl α -(tienil-2) trifluoretilamina con un rendimiento de 85%; $Eb_{20} = 79 - 81^\circ$; $n_D^{20} = 1,6320$ su clorhidrato funde a $160-162^\circ$ (sublimación)

Fase C

25 dl N-[α -(tienil-2) trifluoretil] N'-(β -cloretil)urea

1 Se obtiene este compuesto partiendo de la α -(tienil-2) trifluoretil amina según el modo operatorio del Ejemplo 3, Fase A. El rendimiento es del 70%. El producto se utiliza tal cual para la fase siguiente de la síntesis.

5 Fase D

 dl 2-[α -trifluormetil (tienil-2) metil amino] oxazolina.

 Se obtiene este compuesto partiendo de la dl N-[α -(tienil-2) trifluoretil] N'-(β -cloretil) urea según el modo operatorio del Ejemplo 3, fase B.

 La dl 2-[α -trifluormetil(tienil-2) metilamino] oxazolina funde a 138-145° después de recristalización en éter.

 Análisis C₉ H₉ F₃ N₂ OS = 250,24

15	C	H	N	S%
Calculado	43,20	3,63	11,20	12,82
Encontrado	43,12	3,77	11,17	13,02

EJEMPLO 12

2-[α -trifluormetil bencilamino] oxazolina levogira

20 Fase A

α -fenil trifluoretilamina levogira

 Se disuelve en 185 ml de agua 45 g de ácido d-tátrico y se vierte progresivamente, en 6 h 52,5 g de dl α -fenil trifluoretilamina en esta solución bajo fuerte agitación. A continuación se deja descansar la mezcla durante una noche.

1 Se separa el precipitado de d-tartrato mediante filtración
y se seca después de escurrirlo a 50° bajo vacío. Se obtienen
así 51 g de d-tartrato que funde a 115 y a continuación a
132°. Dos recristalizaciones en el agua elevan el punto de
5 fusión a 118-134°.

La pureza óptica del d-tartrato determinada en crro
matografía en capas fina con la ayuda del reactivo de Mosher,
indica un grado de pureza del orden de 96,5%; el poder rota
torio del d-tartrato es:

10

$$[\alpha]_{578}^{24} = - 7^{\circ}1 \quad (c=5\% \text{ MeOH})$$

$$[\alpha]_{365}^{24} = - 41,5^{\circ} (c=5\% \text{ MeOH})$$

el d-tartrato se convierte en base mediante adición de so
15 sa y extracción con éter. Se obtiene después de la evapora
ción del solvente 10,7 g de α -fenil trifluoretilamina levogí
ra, $Eb_{14} = 72-74^{\circ}$ (el rendimiento es de 86%)

$$[\alpha]_{578}^{25} = - 22,1^{\circ} (c=1\% \text{ MeOH})$$

20

$$[\alpha]_{365}^{25} = - 65,5^{\circ} (c=1\% \text{ MeOH})$$

la α -fenil trifluoretilamina levogira cristaliza a una tempe
ratura inferior a 30°.

Fase B

25 N-[α -fenil (trifluoretil)] N'-(β -cloretil) urea le
vogira.

1 Operando según el modo operatorio del Ejemplo 3, Fase A, se obtiene con un rendimiento cuantitativo la N[α -fenil (trifluoretíl)] N'-(β cloretíl) urea levogira que funde a 149-151°; su poder rotatorio es :

5
$$[\alpha]_{589}^{23} = - 38^{\circ}1$$

$$[\alpha]_{365}^{23} = - 141^{\circ}$$

Fase C

10 Operando según el modo operatorio del Ejemplo 3, Fase B se obtiene la 2-[α -trifluormetil bencilamino] oxazolina que funde a 125-133° (sublimación) después de recristalización del isopropanol.

Su poder rotatorio es:

15
$$[\alpha]_{589}^{22} = - 87^{\circ}4 \quad (c=1\% \text{ etanol})$$

$$[\alpha]_{365}^{22} = - 335^{\circ} \quad (c=1\% \text{ etanol})$$

Análisis: $C_{11} H_{11} F_3 N_2 O = 244,22$

20

	C	H	N%
Calculado	54,10	4,54	11,47
Encontrado	54,36	4,87	11,39

25 La 2-[α -trifluormetil bencilamino] oxazolina levogira es soluble en el ácido clorhídrico normal. Mediante evaporación del solvente se obtiene el clorhidrato de 2[α -

1 trifluormetil bencilamino oxazolina levogira.

EJEMPLO 13

2 $[\alpha\text{-trifluormetil bencilamino}]$ oxazolina dextrogi
ra.

5 De las aguas madres del d-tartrato de α -fenil tri
fluoretilamina levogira se separa el d-tartrato del isómero
dextrogiro que se transforma en α -fenil trifluoretilamina
dextrogiro, $Eb_{15} = 74-75^\circ$

10
$$[\alpha]_{589}^{25} = + 23^\circ 5 \quad (c=1\% \text{ metanol})$$

$$[\alpha]_{365}^{23} = + 69^\circ 8 \quad (c=1\% \text{ metanol})$$

Esta suministra la N- $[\alpha\text{-fenil (trifluoretil)}]$ N'-(β -cloretil)
urea dextrogiro con un rendimiento de 83,5%; F = 148-151°.

15
$$[\alpha]_{589}^{23} = + 38^\circ 2$$

$$[\alpha]_{365}^{23} = +141^\circ 7$$

20 Esta última se cicliza en caliente en presencia de
trietilamina en 2- $[\alpha\text{-trifluormetil bencilamino}]$ oxazolina
dextrogiro que funde a 127-132° después de cristalización del
isopropanol.

$$[\alpha]_{589} = + 87^\circ 6 \quad (c=1\% \text{ etanol})$$

$$[\alpha]_{365} = +335^\circ 8 \quad (c=1\% \text{ etanol})$$

25 Análisis: $C_{11} H_{11} F_3 N_2 O = 244,22$

1		C	H	N%
	Calculado	54,10	4,54	11,47
	Encontrado	53,94	4,84	11,45

5 $[\alpha]_{589} = + 87^{\circ}6$ (c=1% etanol)
 $[\alpha]_{365} = + 335^{\circ}8$ (c=1% etanol)

Análisis $C_{11} H_{11} F_3 N_2 O = 244,22$

		C	H	N%
10	Calculado	54,10	4,54	11,47
	Encontrado	53,94	4,84	11,45

EJEMPLO 14

dl- α trifluormetil 2- [(N-metilpirrolil-2) metilamino]
oxazolina

15 Fase A

(N-metilpirrolil-2) trifluormetil cetona

20 Se introducen en un reactor bajo presión 81 g de N-metil-
pirrol, 241 g de anhídrido trifluoracético y 350 ml de diclo-
retano. Se mantiene la solución durante 12 h a una temperatu-
ra del orden de 100°.

25 Se deja enfriar y a continuación se evapora el sol-
vente bajo presión reducida. Se recoge el residuo muy colo-
reado por el éter, se filtra el insoluble y se evapora a se-
quedad el filtrado. El residuo aceitoso obtenido pesa 198 g.
Se purifica mediante destilación fraccionada bajo presión re

1 ducida. Se aislan 127 g de una fracción destilante a 69-71°
bajo 15 mm de Hg, ya sea un rendimiento de 72%.

La (N-metilpirrolil-2) trifluormetil cetona es un
líquido n_D²⁴ - 1,4572

5 Espectro IR : compatible con la estructura propues
ta

franja carbonilo a 1670 cm⁻¹

presencia de franjas atribuidas a CF₃

10 Espectro RMN: compatible con la estructura propues
ta

2 protones del ciclo a 7,3 ppm

1 protón del ciclo a 6,4 ppm

3 protones del metilo singulete a 4,0 ppm

El producto es homogéneo en CPV

15 Fase B

(N-metilpirrolil-2) trifluormetil cetoxima

Utilizando el modo operatorio del Ejemplo 4, Fase A, partien
do de la (N-metilpirrolil-2) trifluormetilcetona se obtiene
la oxima correspondiente con un rendimiento de 45%

20 F = 69-71° (sublimación)

Análisis C₇ H₇ F₃ N₂ O = 192,15

	C	H	N%
Calculado	43,76	3,76	14,58
25 Encontrado	43,72	3,76	14,36

1 Fase C

di [(N-metilpirrolil-2) metil] α -trifluormetil amina

Utilizando el modo operatorio del Ejemplo 4, Fase B, se obtienen partiendo de 11 g de oxima, 3 g de amina pura que destila a 84-90° bajo 18 mm de Hg. El producto se purifica mediante conversión en clorhidrato; F= 150 y a continuación 168° (decantación).

Análisis $ClH+C_7 H_9 N_2 F_3 = 214,65$

10	C	H	N	Cl%
Calculado	39,34	4,72	13,11	16,60
Encontrado	39,33	4,82	13,01	16,45

Fase D

di N-[2-(N-metilpirrolil-2) trifluoretil] N'- β cloretil urea

15 Utilizando el modo operatorio de la Fase A del Ejemplo 3 se obtiene partiendo de 3,45 g de clorhidrato de di [(N-metilpirrolil-2) metil] α -trifluormetilamina 1,7 g de β -clorètil urea en dos etapas, con punto de fusión de 131-136°.

20 Espectro IR: compatible con la estructura propuesta presencia de una función urea (franjas NH a 3300 y 3360 cm^{-1}); franjas carbonilo a 1640 cm^{-1} y 1570 cm^{-1} .

Fase E

25 di α -trifluormetil 2- [(N-metilpirrolil-2) metilamino] oxazolína.

1 Utilizando el modo operativo de la fase B del
Ejemplo 3, se obtiene la oxazolina pura con un rendimiento
del 37%. Funde a 156-167° con una tendencia a la sublimación.

5 Este compuesto es soluble en ácido clorhídrico de
cinormal.

Análisis $C_{10} H_{12} F_3 ON_3 = 244,01$

	C	H	N%
Calculado	48,58	4,89	16,99
10 Encontrado	48,51	4,94	16,78

Espectro IR: compatible para la estructura pro
puesta.

Franjas NH a 3300 y 2500 cm^{-1}

franja C=N a 1700 cm^{-1}

15 EJEMPLO 15

dl α -trifluormetil 2-(N-metil bencilamino) oxazolina

Fase A

dl N-metoxycarbonil α -trifluormetil bencilamina

20 En un matraz de tres tuberías se introducen sucesi
vamente 35 g de α -fenil trifluoretilamina, 20,2 g de trietil
amina, 200 ml de tetrahidrofuran y una solución de 19 g de
cloroformiato de metilo en 40 ml de tetrahidrofuran enfrian
do a 5-10°. Se mantiene en contacto a esta temperatura duran
te una hora y a continuación se deja volver a la temperatura
25 ambiente. Se filtra el precipitado que se ha formado y a con

1 tinuación se evapora a sequedad el filtrado. Se obtiene así
45,3 g de un residuo aceitoso que se recristaliza a partir
del isopropanol.

5 La N-metoxi carbonil α -trifluormetil bencilamina
funde a 90-94°

Espectro IR: compatible con la estructura propues
ta.

franja NH a 3300 cm^{-1}

franja carbonilo a 1680 cm^{-1}

10 Fase B

de N-metil α -trifluormetil bencilamina

En un matraz de tres tuberías se introducen en pri
mer lugar 9,5 g de aluminohidruro de litio en solución en
100 ml de tetrahidrofuran y a continuación lentamente, una
15 solución de 23,3 g del uretano obtenido en la fase A en 100
ml de tetrahidrofuran. Se lleva a reflujo del solvente y se
mantiene el calentamiento durante 6 horas.

Después de enfriamiento, se destruye el exceso de
reactivo mediante adición de una solución diluida de sosa, y
20 a continuación de agua. Se separa el precipitado por filtra
ción, se lava el filtro con algunos ml de tetrahidrofuran
que se une al filtrado. Se evapora el filtrado a sequedad y
se obtienen 14 g de producto bruto.

El producto bruto es recogido en 30 ml de cloruro
25 de metileno y la solución límpida es extraída varias veces

1 con ácido clorhídrico a 20%. Las soluciones ácidas se juntan y a continuación se alcalinizan mediante adición de sosa. Se separa un producto aceitoso que se extrae con éter. La fase eterada se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se
 5 evapora a sequedad. Se recogen así 8,4 g de N-metil α -trifluormetil bencilamina bajo la forma de un líquido que destila a 68-70° bajo 12 mm de Hg - $n_D^{22} = 1,4560$.

Análisis: $C_9 H_{10} NF_3 = 189,2$

10	C	H	N%
Calculado	57,13	5,33	7,40
Encontrado	57,02	5,37	7,02

Espectro IR: ausencia de franja carbonilo

Fase C

15 dl N-[N-metil (α -fenil trifluoretil)] N'-(β cloretil) urea

Utilizando el modo operatorio de la fase A del Ejemplo 4, se obtienen 9,2 g de la β -cloretil urea que funde a 70-80°.

Análisis: $C_{12} H_{14} N_2 Cl F_3 = 275,47$

20	C	H	N	Cl%
Calculado	48,90	4,79	9,51	12,04
Encontrado	48,36	4,92	9,65	11,98

Fase D

25 dl N-metil 2-(α -trifluormetil bencilamino) oxazolína.

- 1 Se ponen en suspensión 8,4 g de dl [N-metil(α -fe
nil trifluoretil)] N'- β -cloretil urea obtenida en la fase an
terior, en 77 ml de agua. Se añaden 7 ml de trietilamina y
a continuación se lleva la mezcla a reflujo durante 2,30 h.
- 5 Se deja enfriar en baño de hielo. Un producto aceitoso se
decanta y se extrae 4 veces con cloruro de metileno. Las fa
ses metilénicas se juntan y a continuación se agotan con áci
do clorhídrico normal. A continuación las soluciones acuosas
se alcalinizan mediante adición de amoníaco. Se deja la sus
10 suspensión formada durante una noche en el refrigerador. Se ago
ta el insoluble con cloruro de metileno, se separan las so
luciones metilénicas que se lavan con agua hasta desapari
ción del cloro y a continuación se secan en sulfato de sodio,
se filtran y se evaporan a sequedad bajo vacío.
- 15 Se recogen así 6,1 g de un producto aceitoso. El
producto se purifica recogéndolo en la cantidad mínima de
éter; se filtra el insoluble y a continuación se evapora a
sequedad el filtrado para obtener 4,7 g de un producto acei
toso soluble en la mayoría de los solventes orgánicos y en
20 una solución decinormal de ácido clorhídrico.

La dl N-metil 2(α -trifluormetil bencilamino) oxa
zolina es un líquido.

Espectro IR: compatible con la estructura
franja C=N a 1650 cm^{-1}

- 25 ausencia de franja carbonilo.

- 1 Espectro RMN : compatible con la estructura
- 5 protones aromáticos a 7,4 ppm
- 1 protón -CH- cuádruplete a 5,9 ppm
- 2 protones metileno CH₂-O- a 4,3 ppm
- 5 2 protones metileno CH₂-N= a 3,8 ppm
- 3 protones metilo CH₃-N singulete a 2,8 ppm

EJEMPLO 16

di α -trifluormetil 2-[(pirrolil-2) metilamino] oxazolina.

Utilizando el modo operatorio del Ejemplo XIV par
10 tiendo del pirrol se obtienen sucesivamente:

- la (pirrolil-2) trifluormetil cetona
- la O-metil (pirrolil-2) trifluormetil cetoxima
- la di α -trifluormetil (pirrolil-2) metilamina
- la di N-[α -trifluormetil (pirrolil-2) metil] N'-
15 (β -cloretil) urea
- la di α -trifluormetil 2- [(pirrolil-2) metilamino]
oxazolina.

F = 125-132° después de recristalización del éter.

El producto es soluble en ácido clorhídrico decinormal en
20 cantidad estequiométrica.

Análisis: C₉ H₁₀ F₃ N₃O = 233,19

	C	H	N%
Calculado	46,35	4,33	18,03
25 Encontrado	46,33	4,46	17,82

1 EJEMPLO 17

Comprimidos que contiene 1 mg de dl 2- [(α -trifluormetil ben
cilamino)] oxazolina.

dl 2- [(α -trifluormetil bencilamino)] oxazolina: 10 g

5	almidón de maíz:	250 g
	almidón de trigo:	50 g
	carbometil almidón:	20 g
	carbonato de calcio:	120 g
	fosfato tricálcico:	140 g
10	Etilcelulosa :	4 g
	Talco :	4 g
	Estearato de magnesio:	2 g

por cada diez mil comprimidos terminados a 60 mg aproximada
mente.

15 EJEMPLO 18

Estudio farmacológico de los compuestos según el
invento.

a) determinación de la toxicidad aguda

La toxicidad aguda ha sido determinada por vía intraperitonea
20 en lotes de 10 ratones de raza Swiss, pesando aproximadamente
20 g, y que reciben dosis crecientes del compuesto según el
invento, que se trata de comprobar.

Los animales se conservan en observación durante
8 días y los muertos, en caso de que se produzcan, se recuen
25 tan. La dosis letal media se determina gráficamente según el

1 método de Tainter y Miller.

Los compuestos según el invento han sido suminis
trados con dosis escalonadas de 20 a 200 mg/kg. La dosis le
tal media es en general del orden de 200 mg/kg. Con esta do
5 sis los animales manifiestan sedación y pilo-erección.

b) determinación de la actividad hipotensiva.

Los compuestos según el invento han sido suministrados por
vía intravenosa a lotes de perros anestesiados previamente
con Nembutal, con dosis escalonadas entre 0,02 mg/kg y 0,5
10 mg/kg.

Con las dosis más débiles la reducción de la pre
sión arterial es transitoria, pero sin embargo, el ritmo car
díaco reduce de manera significativa durante 30 mn.

Unas dosis más elevadas conducen a un ligero aumen
15 to de la presión y a continuación a una sensible reducción
de la presión arterial. La disminución del ritmo cardíaco
puede alcanzar el 50% del valor observado en los animales
testigo.

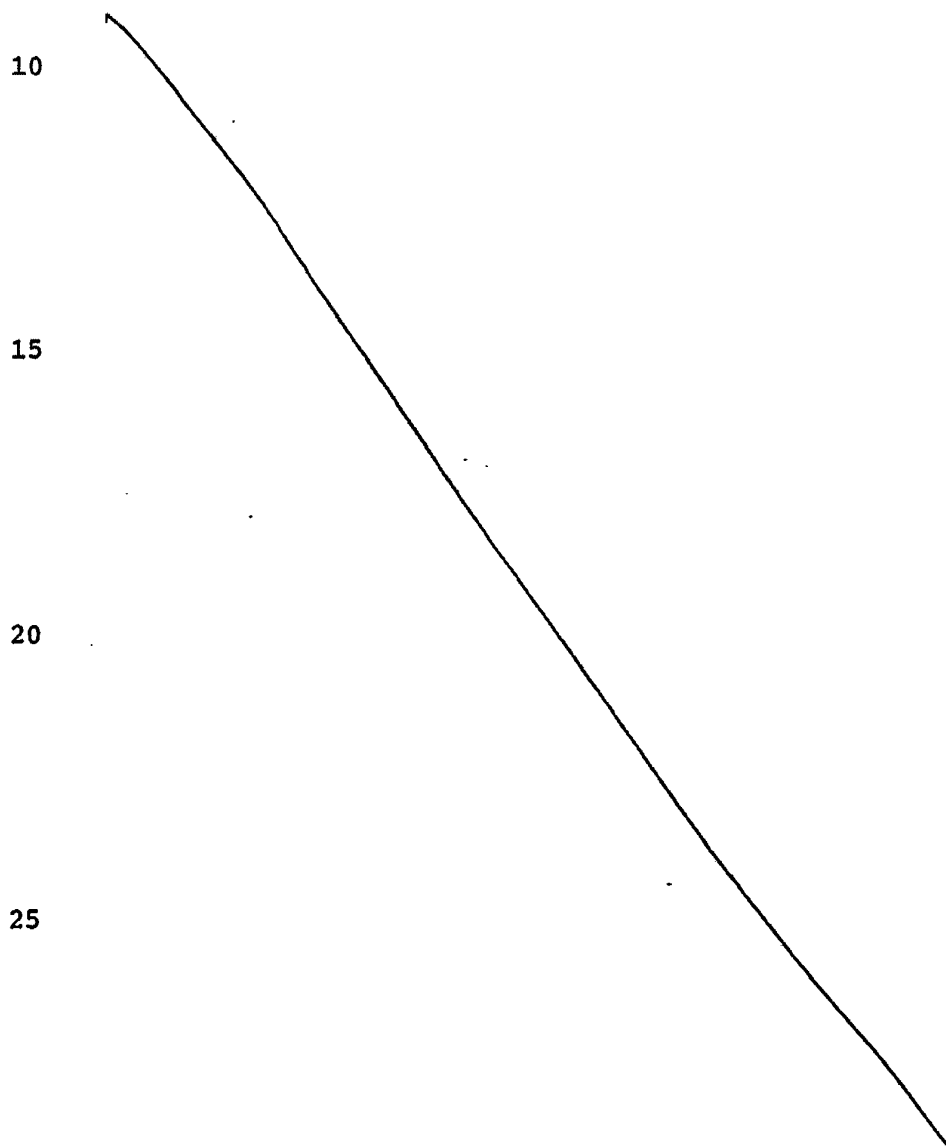
c) búsqueda de un efecto neurológico.

20 En el ratón CD unas dosis de 10 y 20 mg/kg por vía intraperi
tonea dan lugar a una reducción de la motricidad, de la tem
peratura corporal y de la ingestión de comida y bebida.

En la rata LE unas dosis débiles producen agita
ción y pilo-erección, unas dosis más elevadas producen una
25 reducción de la motricidad y de la fuerza muscular.

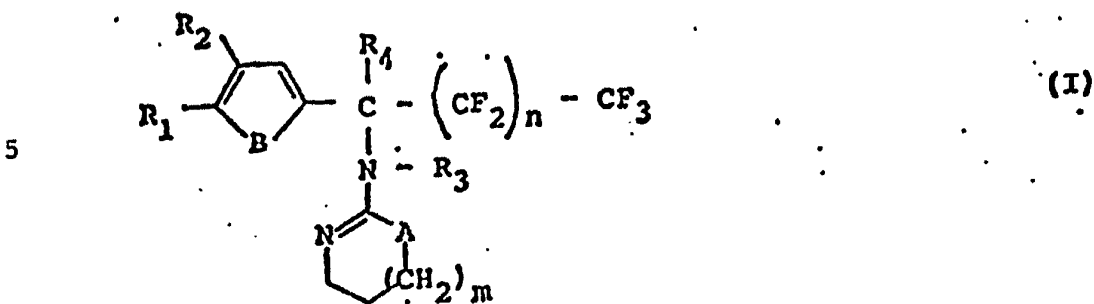
1 En el gato, los compuestos según el invento provoca
can inicialmente agitación y a continuación una ligera dere
presión.

5 Por consiguiente, parece que los compuestos según
el invento actúan como estimulantes de los receptores nor-
adrenérgicos centrales provocando una inhibición de la tonica
dad simpática, hipotensión y bradicardia. Son activos tanto
to por vía parenteral como por vía bucal.



REIVINDICACIONES

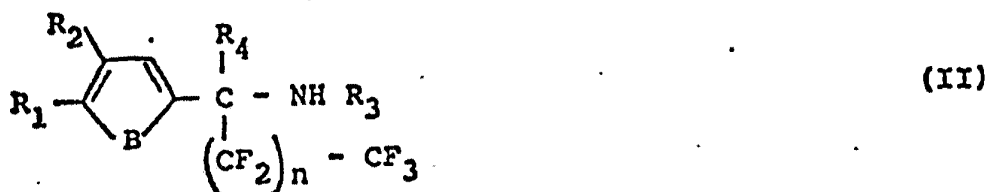
1) Procedimiento de obtención de las aril (trifluoretil) aminas de fórmula general I



en la cual

- 10 R_1 representa hidrógeno, un radical alcoxi inferior, un átomo de halógeno, o un radical alcoilo inferior,
- R_2 representa hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluormetilo, o un radical alcoilo inferior,
- 15 R_3 representa hidrógeno, un radical metilo o un radical etilo,
- R_4 representa hidrógeno, un radical metilo etilo o ciclopropilo,
- A representa oxígeno, azufre o un radical imino -NH-,
- 20 B representa -CH=CH-, oxígeno, azufre, o el grupo $>N-R_5$ en el cual R_5 representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,
- n representa 0 ó 1
- m representa 0, 1 ó 2
- 25 caracterizado porque se condensa una α -aril (trifluoretil)

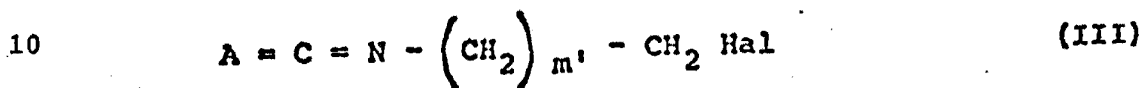
1 amina de fórmula general II



5

en la cual la definición de los sustituyentes B, R₁, R₂, R₃, R₄ y n permanece sin cambio,

ya sea con un iso cianato o un iso tiocianato de ω-halogeno alcoil de fórmula general III



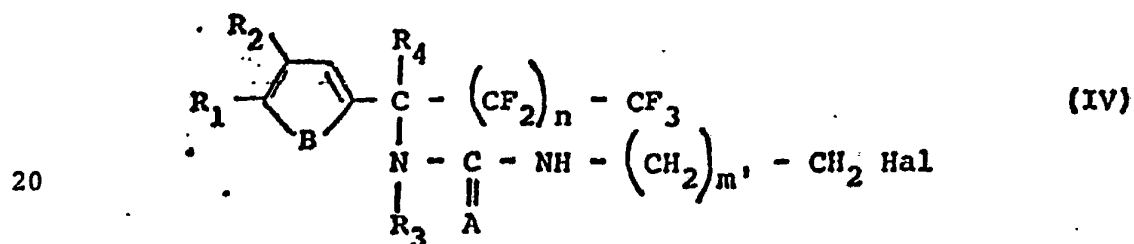
10

en la cual Hal, es un átomo de cloro, de bromo o de yodo,

A es oxígeno o azufre, y

m' es un número entero igual a 1, 2 ó 3,

15 para formar una ω-halogenoalcoil. urea o una tio urea de fórmula general IV

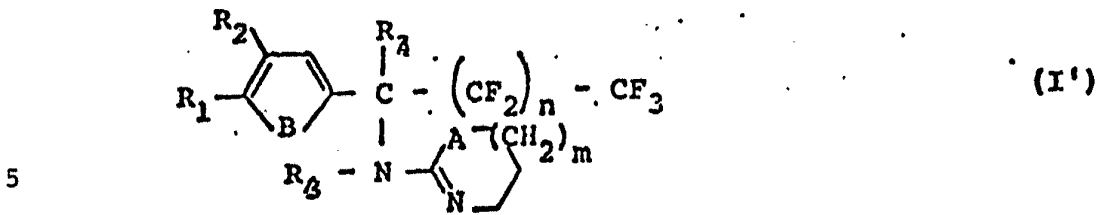


20

en la cual la definición de los sustituyentes A, B, R₁, R₂, R₃, R₄, Hal, n y m' permanece idéntica a la que se ha indicado anteriormente,

25 que se cicliza mediante calentamiento en un compuesto de fórmula

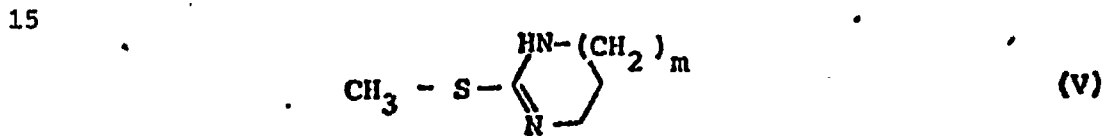
1 mula general I'



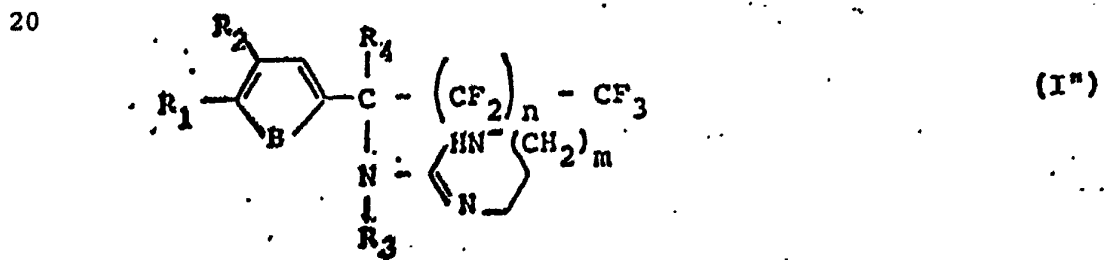
en la cual A es oxígeno o azufre

y los substituyentes B, R₁, R₂, R₃, R₄, n y m conservan los significados anteriores, que pueden, en caso de necesidad,

10 ser salificados mediante adición de un ácido mineral u orgánico o que pueden desdoblarse en sus isómeros ópticos mediante salificación con la ayuda de un ácido ópticamente activo, ya sea con una S-metil iso tio urea cíclica de fórmula general V

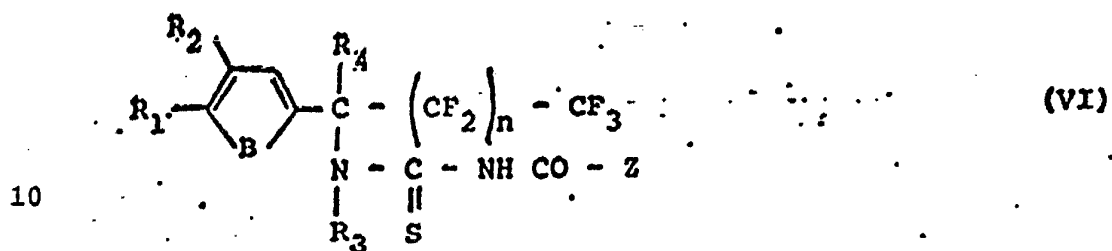


en la cual m conserva el significado anterior, para obtener un compuesto de fórmula general I''



25 que puede, en caso de necesidad, ser salificado mediante adi

1 ción de un ácido mineral u orgánico, o que puede ser desdo
 blado en sus isómeros ópticos mediante salificación con la
 ayuda de un ácido ópticamente activo
 ya sea con un tio cianato de metal alcalino en presencia de
 5 un agente de acilación para formar una acil tio-urea de fó
 mula general VI

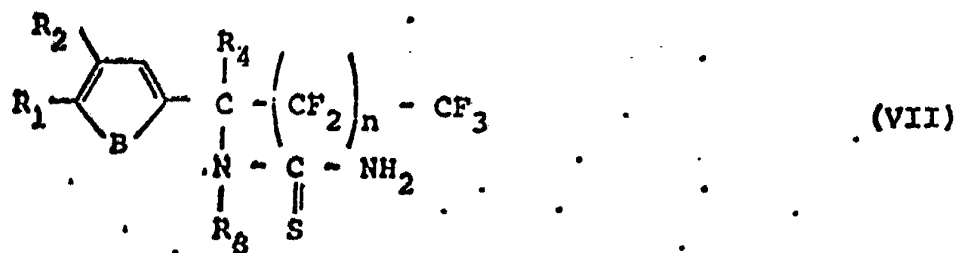


en la cual la definición de los substituyentes B, R₁, R₂,
 R₃, R₄ y n permanece sin cambiar,

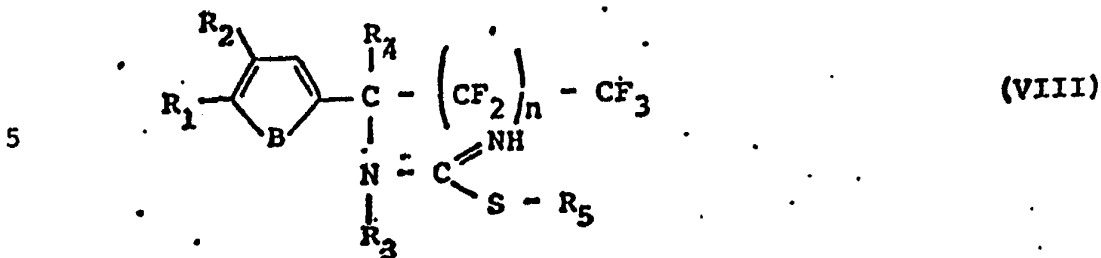
15 y Z representa un radical alcoilo inferior o un
 radical bencénico no substituido o substituido por un haló
 geno o un alcoxi inferior,

y a continuación se saponifica el radical acilo en
 medio alcalino para obtener una tio urea de fórmula general

20 VII

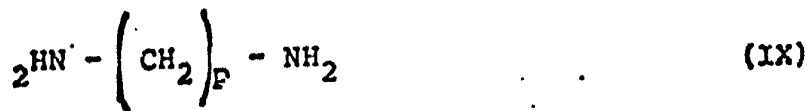


1 que se somete a la acción de un agente de alcoilación para
 obtener una alcoil isotio-urea de fórmula general VIII

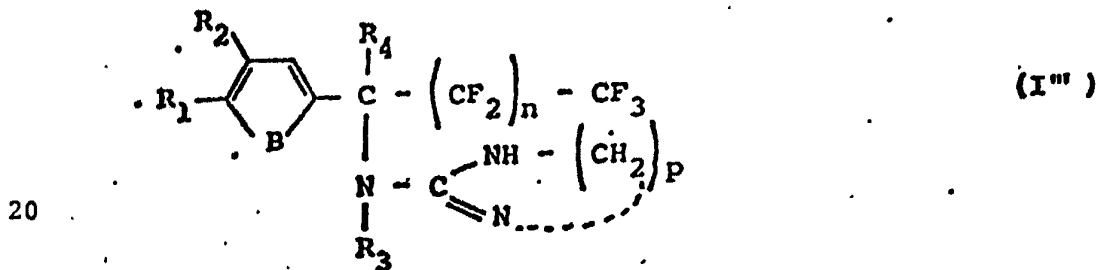


en la cual los sustituyentes B, R₁, R₂, R₃, R₄ y n están de
 finidos como anteriormente,

10 y R₅ representa un radical alcoilo inferior, y a
 continuación se condensa ésta con una alcoileno diamina de
 fórmula general IX



15 en la cual p es igual a 2, 3 ó 4 para obtener un compuesto
 de fórmula general I'''



en la cual la definición de los sustituyentes B, R₁, R₂, R₃,
 R₄, n y p permanece sin cambiar,

25 que puede, en caso de necesidad, ser salificado
 mediante adición de un ácido mineral u orgánico o que puede

1 ser desdoblado en sus isómeros ópticos mediante salificación
por medio de un ácido ópticamente activo.

2) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque la condensación de la amina de fórmula
5 general II con el isocianato o con el isotiocianato de fórm
mula general III se efectúa a una temperatura del orden de 0
a 10°C en un solvente inerte, tal como un éter lineal o cí
clico.

3) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
10 racterizado porque la ciclización de la ω -halógeno alcoil
urea o tio-urea de fórmula general IV se efectúa mediante
calentamiento a una temperatura incluida entre 50 y 150°C,
preferentemente en medio acuoso y en presencia o en ausencia
de un aceptor de hidrácido, tal como por ejemplo un carbona
15 to de metal alcalino o una trialcoilamina.

4) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque la condensación de la amina de fórmula
general II con una S-metil iso tio-urea cíclica de fórmula
general V se efectúa en un solvente polar como la piridina,
20 la dimetil formamida, la dimetilacetamida, o la hexametil
fósforotriamida a una temperatura incluida entre 80° y 120°.

5) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque la S-metil iso tio-urea se presenta bajo
forma salificada y la condensación proporciona una sal de
25 compuesto de fórmula general I^a.

1 6) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque el tiocianato de metal alcalino es prefe
rentemente tiocianato de amonio.

5 7) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque el agente de acilación es un cloruro de
ácido y más particularmente el cloruro de un ácido alifáti
co inferior, el cloruro de benzoilo o el cloruro de un áci
do benzoico substituido.

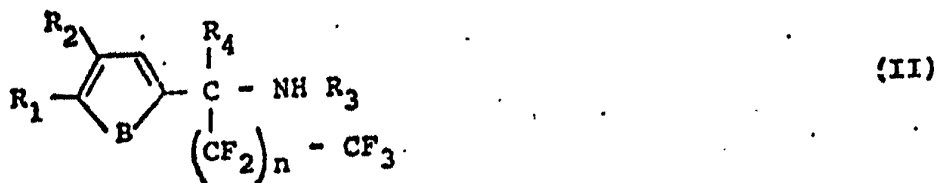
10 8) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque la saponificación de la acil tio-urea de
fórmula general VI se efectúa con la ayuda de un hidróxido
de metal alcalino, tal como por ejemplo sosa o potasa.

15 9) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque el agente de alcoilación es un halogenu
ro de alcoilo inferior, un sulfato de alcoilo inferior o un
arilsulfonato de alcoilo inferior.

20 10) Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque la condensación VIII y la alcoileno dia
mina de fórmula general IX se efectúa mediante calentamien
to en un solvente con punto de ebullición elevado, tal como
por ejemplo la piridina, el butanol o el isopropanol.

11) Procedimiento de obtención de las α -aril
trifluoretilaminas de fórmula general II

25



1 en la cual

R_1 representa hidrógeno, un radical alcoxi inferior un átomo de halógeno o un radical alcoilo inferior,

5 R_2 representa hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluormetilo o un radical alcoilo inferior,

R_3 representa hidrógeno, un radical metil o un radical etilo,

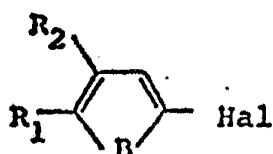
R_4 representa hidrógeno, un radical metilo etilo o ciclopropilo,

10 B representa $-CH=CH-$, oxígeno, azufre o el grupo $N-R_5$ en el cual R_5 es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

n representa 0 ó 1

m representa 0, 1 ó 2

15 caracterizado porque se condensa un carburo aromático sustituido por un halógeno de fórmula general X



(X)

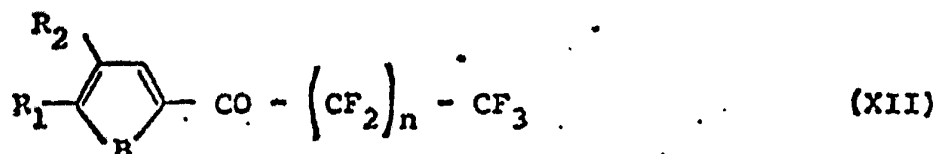
20

en la cual los sustituyentes B, R_1 y R_2 están definidos como anteriormente y Hal representa cloro o bromo con el magnesio o el cadmio para formar un derivado organometálico correspondiente, haciendo reaccionar éste con ácido trifluor acético de fórmula general

25



en la cual n se define como anteriormente,
 5 para obtener una aril trifluormetil cetona de fórmula gene
 ral XII



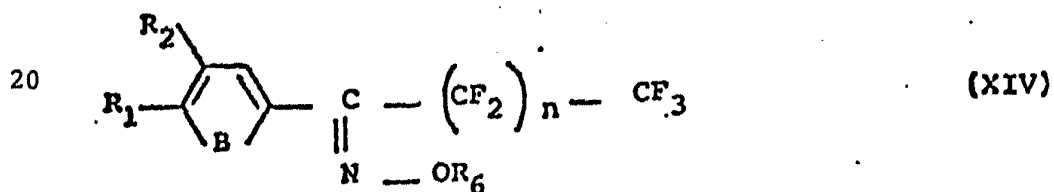
10 que es posible,

ya sea condensar con una hidroxilamina O - substi
 tuida o no, de fórmula general XIII



en la cual R₆ es hidrógeno o un radical alcoilo in
 ferior,

para formar la oxima de fórmula general XIV

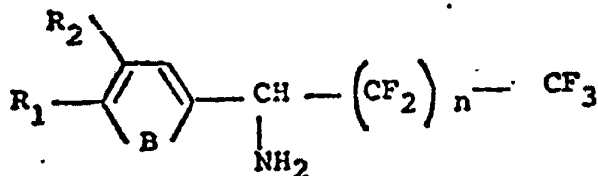


en la cual los substituyentes B, R₁, R₂, R₆ y n
 conservan los significados indicados anteriormente,

25 que se reduce en α-aril (trifluormetil) amina de

~~5~~

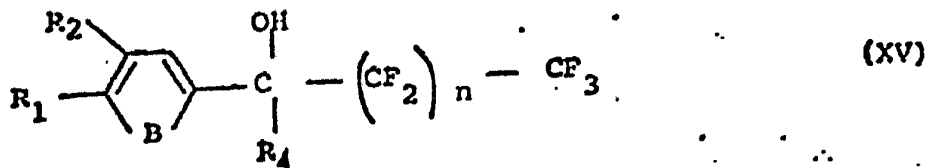
1 fórmula general II, en la cual R_3 y R_4 son hidrógeno



5

con la ayuda del sodio en un alcohol o con la ayuda de un hidruro mixto de metal alcalino o con la ayuda de diborano, ya sea condensar con un derivado alcoil metálico para formar el carbinol ternario de fórmula general XV

10

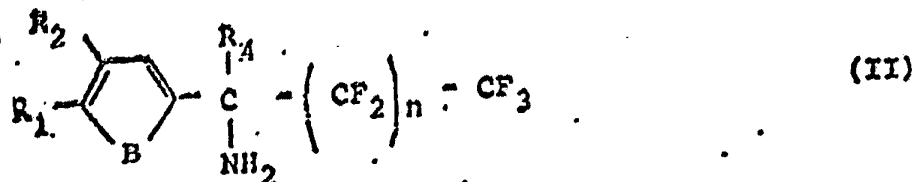


15

en la cual los substituyentes R_1 , R_2 , B y n están definidos como anteriormente,

y R_4 es un radical metilo, etilo o ciclopropilo, que se hace reaccionar con un halogenuro de cianógeno para formar el isocianato correspondiente el cual, mediante hidrólisis en medio alcalino conduce al carbamato correspondiente, y transforma este último en α -aril (trifluor etil) amina substituida de fórmula general II

20



25

1 en la cual R_4 es un radical metilo, etilo o ciclo
propilo,

 y los substituyentes R_1 , R_2 , n y B se definen como
anteriormente,

5 por hidrólisis ácida

 12) Procedimiento según la reivindicación 11, ca
racterizado porque para obtener una α -aril (trifluoretil)
amina de fórmula general II, en la cual R_3 es un radical me
tilo o etilo, se condensa una α -aril (trifluoretil) amina
10 de fórmula general II, en la cual R_3 es hidrógeno con el for
mol o el acetaldehido y a continuación se reduce por hidro
genación catalítica o por medio de un hidruro mixto de metal
alcalino la base de Schiff formada en derivado N-metilado o
N-etilado deseado.

15 13) PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS ARIL
(TRIFLUORETIL)AMINAS.

 Tal y como se deja descrito en la memoria prece-
dente, que consta de cincuenta y ocho hoja foliadas y meca-
nografiadas por una sola de sus caras.

20

Madrid, 24 de Mayo de 1.977

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

Victor Gil Vega:

25

