

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO	47 2645
FECHA DE PRESENTACION	17 AGO. 1978

AI

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
8307041 9177821	1-8-1977 22-6-1978	EE.UU. EE.UU.
Ambas prioridades corresponden a la reivindicación 1ª		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 1A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la obtención de alfa-halometil aminas.

71 SOLICITANTE (S)
PERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE, (sociedad francesa).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6700 STRASSBURG (FRANCIA) 15 rue d'Alsace.

72 INVENTOR (ES)
1) Philippe BEV; 2) Michel JUNG, (ambos de nacionalidad francesa).

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.

POOR QUALITY

1 El presente invento se refiere a nuevos derivados de alfa-halometil amina, farmacéuticamente útiles, que son inhibidores de decarboxilasa de amino-ácido aromático y monoamina oxidasa.

5 Los amino-ácidos, triptofano, 5-hidroxitriptofano, 3,4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA), tirosina y fenilalanina se convierten metabólicamente en triptamina, 5-hidroxitriptamina, 3,4-dihidroxi-fenetilamina ó dopamina, tiramina y fenetilamina, respectivamente, por una decarboxilasa de amino-ácido aromático. Se cree que la enzima de decarboxilasa de amino-ácido aromático es no específica, particularmente, en lo que concierne a la catálisis periférica. Existe, sin embargo, evidencia, que indica que en la enzimas de decarboxilación específicas del cerebro existe para cada uno de DOPA y 5-hidroxitriptofano.

15 Las aminas aromáticas arriba enumeradas son conocidas porque están comprendidas en varios procesos patofisiológicos. Por ejemplo, se ha encontrado, que triptamina, el producto de decarboxilación de triptofano se metila enzimáticamente en monometiltriptamina que, a su vez, se metila enzimáticamente en dimetiltriptamina (DOPA) en las células rojas de la sangre humana, en el plasma y en las plaquetas. La enzima metilante está presente en muchas especies de mamíferos y se ha demostrado que se produce en los tejidos del cerebro de varias especies incluyendo el hombre. DMT,

20  
25  
30

1 que tiene fuertes propiedades alucinogénicas o psicomimé-  
ticas puede representar un papel en la etiología de la es-  
quizofrenia y otros desórdenes psicóticos. Por lo tanto,  
cualquier agente, que pudiera bloquear la formación de  
5 DMT, puede ser útil como un agente anti-psicótico. Blo-  
queando la decarboxilación de triptofano da por resultado  
niveles disminuidos de triptamina, suprimiendo el substra-  
to para la formación de DMT. Por lo tanto, un inhibidor  
10 de decarboxilasa de amino-ácido aromático, que bloquee  
la conversión de triptofano en triptamina, puede ser útil  
como un agente antipsicótico.

Tanto la 5-hidroxitriptamina (5-HT), el producto de decar-  
15 boxilación de 5-hidroxitriptofano, como 3,4-dihidroxife-  
netilamina (dopamina), el producto de decarboxilación de  
DOPA, están comprendidos en procesos fisiológicos perifé-  
ricos y centrales, y agentes, que son eficaces en el con-  
20 trol de niveles de estas aminas, han resultado ser agentes  
farmacológicos útiles. Se ha demostrado que los niveles  
centrales o del cerebro de 5-HT y norepinefrina, que se  
forman metabólicamente por hidroxilación de dopamina, son  
25 más altos en pacientes con desórdenes maníacos que en in-  
dividuos sin tales desórdenes. También se ha demostrado  
que los agentes, que disminuyen los niveles ventrales  
de monoaminas, por ejemplo, 5-HT y particularmente nopi-  
30 nefrina, tienen propiedades antimaníacas, cuando se ad-

1 ministran a sujetos humanos, mientras que drogas, que in-  
crementan los niveles de monoamina podrían precipitar manía  
en individuos susceptibles. Por lo tanto, los agentes, que  
bloquean la formación de 5-HT y dopamina, tales como, por  
5 ejemplo, inhibiendo la enzima de descarboxilasa de amino  
ácido aromático, que convierte 5-hidroxitriptofano y DOPA  
en 5-HT y dopamina respectivamente, pueden ser útiles como  
agentes anti-psicóticos o tranquilizantes principales al  
10 tratar desórdenes maníacos.

También se ha demostrado que los agentes útiles para inhi-  
bir la descarboxilación de DOPA en dopamina, son útiles en  
el tratamiento de parkinsonismo cuando se administran con-  
15 currentemente con DOPA exógeno o L-DOPA. Se cree que el  
parkinsonismo se debe, por lo menos en parte, a niveles  
centrales disminuidos de dopamina, puesto que la adminis-  
tración exógena de DOPA o L-DOPA se conoce que es un medio  
20 eficaz para tratar el parkinsonismo. Sin embargo, puesto  
que la DOPA, administrada exógenamente, se convierte fá-  
cilmente de modo enzimático en dopamina, periféricamente,  
es necesario administrar grandes cantidades con el fin de  
25 tener centralmente absorción incrementada. DOPA penetra  
fácilmente en la barrera de sangre-cerebro, mientras que  
no lo hace la dopamina. La administración de DOPA o L-DOPA  
en conjunción con un inhibidor, periféricamente activo,  
de la enzima que convierte DOPA en dopamina, reduce la  
30

1 cantidad de L-DOPA que tiene que administrarse con el fin  
de tener niveles circulantes adecuados para absorción cen-  
tral. Otras ventajas también se realizan por administra-  
ción de un inhibidor de descarboxilasa de amino-ácido aro-  
mático junto con L-DOPA. Impidiendo la formación de dopa-  
mina periféricamente, pueden evitarse efectos secundarios  
5 atribuidos a dopamina, tales como arritmia cardiaca, ná-  
sea y vómitos.

10 Los estudios indican que los niveles de 5-hidroxitriptamina  
(5-HT) son más bajos en pacientes con síndromes depresivos  
que en individuos sin tales síndromes. También, la admi-  
nistración de L-5-hidroxitriptofano (L-5-HTP) exógeno es  
15 eficaz para tratar a ciertos pacientes deprimidos. Sin em-  
bargo, como con DOPA, puesto que L-DOPA se metaboliza fá-  
cilmente de modo periférico en 5-HT, es necesario adminis-  
trar grandes cantidades de L-5-HTP con el fin de conseguir  
niveles centrales incrementados del amino-ácido. Se ha de-  
20 mostrado que administrando un inhibidor de la enzima de  
descarboxilasa de amino-ácido aromático, que cataliza la  
formación de 5-HT desde 5-HTP periféricamente, la cantidad  
de 5-HTP exógeno, requerida para dar niveles centrales in-  
25 crementados, se reduce notablemente. En otras palabras, los  
inhibidores de descarboxilasa de amino-ácido aromático, quan-  
do se usan en conjunción con 5-HTP exógeno, han demostrado  
ser útiles para tratar la depresión.

30

1 Agentes, que bloquean la conversión periférica de 5-HTP en  
5-HT pueden ser útiles para tratar otras condiciones, que  
respondan a niveles centrales incrementados de 5-HTP como  
5 un resultado de administración exógena de 5-HTP. Se ha de-  
mostrado que L-5-HTP exógeno es útil para tratar la acción  
myoclonus. También, los estudios revelan que la adminis-  
tración de 5-HTP exógeno es útil para tratar insomnios. Por  
lo tanto, la administración concurrente de 5-HTP y un inhi-  
bidor de decarboxilasa de amino ácido aromático puede ser  
10 beneficiosa para tratar estas condiciones.

El bloquear la formación periférica de 5-hidroxitriptamina  
puede dar por resultado otros efectos beneficiosos, puesto  
que es conocido que 5-HT está comprendido, por ejemplo, en  
15 la etiología de artritis reumatoide y en el síndrome car-  
cinoide incrementado los niveles de colágeno. También se  
informa que 5-HT es el autocoide primario, responsable de  
reacciones anafilactoides en sujetos humanos así como en la  
20 broncoconstricción de sujetos humanos asmáticos, y agentes  
que antagonizan o inhiben la formación de 5-HT, son útiles  
para tratar estas condiciones. 5-HT es conocido, que causa  
la agregación de plaquetas y ha estado implicado como fac-  
25 tor causal en el síndrome de amortiguación en la post-gas-  
trectomía y dolor de cabeza de migrama. Metilsergturo, un  
antagonista de 5-hidroxitriptamina, ha demostrado ser efi-  
caz en el tratamiento del síndrome de vaciado de post-gas-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

trectomía.

Se ha sugerido que fenetilamina, el producto de decarboxilación de fenilalanina, como un compuesto endógeno, contribuye a los síntomas esquizofrénicos y dispara los dolores de cabeza de migraña. También se ha sugerido que la tiramina endógena, el producto de decarboxilación de tirosina, contribuye a los desórdenes de captura.

Por lo tanto, es fácilmente evidente, que los agentes que son útiles para regular los niveles de amino-ácidos y aminas aromáticas encuentran uso en muchas situaciones farmacológicas. Los compuestos obtenidos según el presente invento son inhibidores de la decarboxilasa de amino ácido aromático, que convierte triptofano, 5-hidroxitriptofano, 3,4-dihidroxi-fenilalanina, tirosina y fenilalanina en las respectivas aminas, por lo tanto, procuran agentes farmacológicos útiles.

Las monoaminas, adrenalina, noradrenalina, topamina y 5-hidroxitriptamina, están íntimamente comprendidas en la transmisión química de impulsos nerviosos, tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso de la periferia, así como subservientes misiones hormonales. Existe considerable evidencia de que las monoaminas, arriba mencionadas, están comprendidas en un gran número de procesos patofisiológicos. Por ejemplo, se ha demostrado que existe déficit en noradrenalina y/o 5-hidroxitriptamina

1 en los cerebros de pacientes, que sufren de estados depre-  
sivos. Se conoce que las concentraciones eficaces de estas  
monoaminas se controlan por su régimen de síntesis y por  
5 su régimen de degradación enzimática (oxidasa de monoamina  
(MAO) y por su readmisión en terminales de nervios- des-  
pués de liberación por impulsos nerviosos. Por lo tanto,  
cualquier agente, que inhibiese la degradación enzimática  
o los procesos de readmisión, incrementaría las concen-  
10 traciones eficaces de estas aminas y su lugar deseado de  
acción. Además, un agente que estimulase la liberación  
de estas monoaminas (efecto simpatomimético) también in-  
crementaría la concentración eficaz en su lugar de acción  
requerido. Por lo tanto, cualquier agente, que tuviera  
15 alguno o una combinación de estos efectos, demostraría ser  
útil como agente antidepresivo. Por ejemplo, pargilina (un  
inhibidor de oxidasa de monoaminas) e imipramina (un in-  
20 hibidor de readmisión de monoamina) han demostrado ser  
eficaces como agentes antidepresivos.

Se ha demostrado que el parkinsonismo está asociado con  
un déficit en el contenido de dopamina de los ganglios  
25 basales del cerebro. Por consiguiente, cualquier agente  
que incremente, bien sea directa o indirectamente la ac-  
tividad dopaminérgica de los ganglios basales puede espe-  
rarse que sea un agente útil para el tratamiento de par-  
30 kinsonismo. Por ejemplo, deprenilo inhibidor de oxidasa

1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

de monoamina) y benzotropina (un inhibidor de la readmisión de dopamina) han demostrado ser útiles para el tratamiento de parkinsonismo.

Aunque se desconoce la etiología de la obesidad, existe considerable evidencia para indicar que la 5-hidroxitriptamina representa un papel importante en el papel del apetito. En adición, los agentes que modifican las concentraciones de 5-hidroxitriptamina en el cerebro han demostrado ser anorexogénicos útiles.

Además, se ha sugerido que la dopamina es un factor importante para regular la conducta de alimentación y su manipulación ha conducido a agentes farmacéuticamente útiles. Por ejemplo, fenfluramina (que altera las concentraciones de 5-hidroxitriptamina en el cerebro) y anfetamina (que libera dopamina en el cerebro) han demostrado ser supresantes efectivos.

También se conoce que las alteraciones de la actividad del sistema dopaminérgico están asociadas con analgesia y los agentes, que incrementan la actividad de sistemas dopaminérgicos son, bien sea eficaces para el alivio del dolor, o potencian significativamente las propiedades supresoras de dolor de otros agentes. Por ejemplo, anfetamina se ha usado bien sea sola o en combinación con otras sustancias para el alivio del dolor.

El sistema nervioso periférico es muy importante para

1 regular la actividad del sistema cardiovascular y en particular los nervios, que utilizan noradrenalina, representan un papel fundamental en el control del tono vascular y del régimen del corazón. Así, los agentes, que incrementan la actividad de estos nervios por una acción simpatomimética incrementarían la presión de la sangre y el régimen del corazón. Tal acción sería beneficiosa en el tratamiento de crisis hipotensivas a continuación, por ejemplo, de seria pérdida de sangre. Tanto en la adrenalina como la noradrenalina mismas han demostrado ser útiles a este respecto.

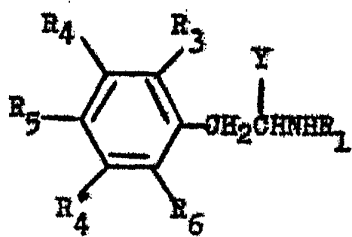
15 Conversamente es conocido que en la noradrenalina del cerebro hay una acción depresora sobre el sistema cardiovascular y, en particular, sobre la presión sanguínea. Por consiguiente, los agentes, que actúan principalmente en el cerebro para activar el sistema de noradrenalina serían útiles como agentes antihipertensivos.

20 Todas las monoaminas enumeradas arriba, primero tienen que liberarse desde lugares de almacenaje en los nervios (o en el tejido endocrino) y después tienen sus acciones terminales, bien sea siendo readmitidas en los nervios o degradándose enzimáticamente en metabolitos inactivos. Agentes que actúan sobre o uno o varios de estos sistemas, es decir, o bien liberan monoaminas desde los nervios, activan directamente los receptores de monoamina, bloquean la

25

30

1        reacción y/o inhiben la degradación enzimática de las  
           monoaminas o tienen más de una de estas acciones combi-  
           nadas, podrían dar por resultados agentes útiles para las  
           antes mencionadas utilidades MAO asociadas. Cualquier con-  
 5        dición patofisiológica, bien sea en el cerebro o en la pe-  
           riferia, asociada con un déficit de la función de monoa-  
           mina podría mejorarse por tratamiento con tales agentes.  
           Los compuestos obtenidos según el presente invento se re-  
 10       presentan por la siguiente fórmula general:



Fórmula I

En la arriba indicada fórmula general I, Y es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH-  
 ó F<sub>3</sub>C-; R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilarcarbonilo, en que la mitad  
 20       alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ra-  
           mificada, alcóxicarbonilo en que la mitad alcóxi tiene de  
           1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada o



en que R<sub>7</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o  
 30       ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidro-

1 xibencilo; cada uno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_4^*$  y  $R_6$  tiene el sig-  
 5 nificado definido en la siguiente Tabla I, en que  $R_3$  es  
 hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8  
 átomos de carbono, alquilcarbonilo en que la mitad alquilo  
 es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono,  
 benzilo o fenilalquilenocarbonilo, en que la mitad alqui-  
 leno es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de car-  
 bono y cada uno de  $Y_2$  e  $Y_3$  es hidrógeno o un grupo alquilo  
 10 inferior de 1 a 4 átomos de carbono; (sigue la Tabla I).

TABLA I

$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_4^*$	$R_6$
H	$-O-CH_2-O$		H	H
H	H	H	H	H
H	H	$OR_8$	H	H
H	$OR_8$	H	H	H
H	$OR_8$	$OR_8$	H	H
$OR_8$	H	Cl	H	H
H	$OR_8$	Cl	H	H
Cl	$OR_8$	H	H	H
Cl	$OR_8$	Cl	H	H
$Cl, F$	H	$OR_8$	H	H
Cl	H	H	H	$CH_3$
Cl	H	Cl	H	$CH_3$
H	H	$Cl, F$	H	$CH_3$
$OR_8$	H	$CH_3$	H	$CH_3$

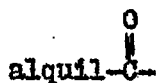
		<u>Continuación Tabla I</u>				
		$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_4'$	$R_6$
	1	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
		H	H	OR <sub>8</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	5	H	H	OR <sub>8</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
		OR <sub>8</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
		H	OR <sub>8</sub>	H	OR <sub>8</sub>	H
		H	OR <sub>8</sub>	OR <sub>8</sub>	OR <sub>8</sub>	H
	10	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
		H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H
		OR <sub>8</sub>	OR <sub>8</sub>	H	H	H
		OR <sub>8</sub>	H	H	H	H
	15	H	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
		H	H	Cl	H	<u>tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></u>
		H	H	OR <sub>8</sub>	H	<u>tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></u>
		H	H	Cl	H	H
	20	H	Cl	Cl	H	H
		H	Cl	H	H	H
		H	Cl	H	Cl	H
		Cl	H	H	H	Cl
	25	Cl	H	Cl	H	H
		H	H	Br	H	H
		H	H	F	H	H
		H	F	H	H	H
	30	F	H	H	H	H

		<u>Continuación Tabla I</u>				
		$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R'_4$	$R_6$
		H	Br	H	H	H
		CF <sub>3</sub>	H	H	H	H
5		H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
		H	F	CF <sub>3</sub>	H	H
		F	H	NO <sub>2</sub>	H	H
		Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	H
10		Br	H	NO <sub>2</sub>	H	H
		Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	Cl
		H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
		F	H	NY <sub>2</sub> Y <sub>3</sub>	H	H
15		Cl	H	NY <sub>2</sub> Y <sub>3</sub>	H	H
		Br	H	NY <sub>2</sub> Y <sub>3</sub>	H	H
		Cl	H	NY <sub>2</sub> Y <sub>3</sub>	H	Cl
20		Con la condición de que cuando cada uno de $R_3$ , $R_4$ , $R_5$ , $R'_4$				
		y $R_6$ es hidrógeno, Y es distinto a F <sub>3</sub> C-. Sales farmacéu-				
		ticamente aceptables e isómeros ópticos individuales de				
		los compuestos de la fórmula general I también se incluyen				
25		dentro del alcance de este invento.				
		Los compuestos de la fórmula general I son agentes farma-				
		cológicos útiles, porque dichos compuestos son inhibidores				
		de decarboxilasa de amino-ácido aromático y útiles como				
30		intermediarios en la preparación de agentes farmacológicos				

1  
  
  
  
5  
  
  
  
10  
  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
  
30

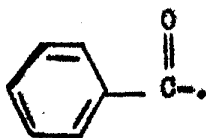
útiles.

En la arriba citada fórmula general I, el término alquil-carbonilo se adopta para que signifique el grupo

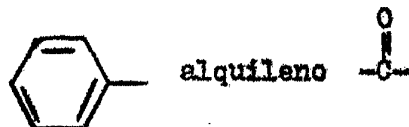


en que la mitad alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es una cadena recta o una cadena ramificada.

El término de benzilo según se usa en la fórmula general I significa el grupo



El término de fenilalquilenocarbonilo según se usa en la fórmula general I se adopta para significar el grupo



en que la mitad alquileno tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es una cadena recta o una cadena ramificada, ilustrativamente, metileno, etileno, isopropileno y butileno.

Ejemplos ilustrativos de grupos rectos o ramificados de alquilo teniendo de 1 a 8 átomos de carbono son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terciario-butilo, n-pentilo y n-octilo.

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo inferiores de 1 a 4 átomos de carbono para cada uno de Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo.

1 Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente acepta-  
bles de los compuestos obtenidos según este invento in-  
cluyen sales de adición de ácido no tóxicas, formadas con  
ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhi-  
5 drico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales  
como ácido metano-sulfónico, salicílico, maléico, malónico,  
tartárico, cítrico y ascórbico.

Las sales se preparan por medios convencionales.

10 Compuestos preferidos de este invento son aquellos de la  
fórmula general I, en que  $R_1$  es hidrógeno o alquilcarbo-  
nilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de  
carbono y es recta o ramificada, con compuestos en que  $R_1$   
15 es hidrógeno siendo los más preferidos. Otra ejecución  
preferida de este invento consiste en la obtención de com-  
puestos de la fórmula general I en que cualesquiera de  $R_3$ ,  
 $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_4$  ó  $R_6$  es hidrógeno o  $OH$  en que  $R_8$  es hidrógeno.  
20 Los compuestos, en que Y es  $FCH_2$ -o  $F_2CH$ -también son prefe-  
ridos.

Ejemplos ilustrativos de compuestos de la fórmula general  
I son los siguientes:

- 25 1-difluorometil-2-fenetilamina,  
1-difluorometil-2-(3-hidroxifenil)etilamina,  
1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina,  
1-difluorometil-2-(4-hidroxifenil)etilamina,  
30 1-fluorometil-2-(4-cloro-2-hidroxifenil)etilamina,

- 1 1-fluorometil-2-(4-cloro-3-metoxifenil)etilamina,  
 1-difluorometil-2-(2-cloro-3-benzoiloxifenil)etilamina,  
 1-fluorometil-2-(2,4-dicloro-3-hidroxifenil)etilamina,  
 1-fluorometil-2-(2-trifluorometilfenil)etilamina,  
 5 1-fluorometil-2-(2-cloro-4-dimetilaminofenil)etilamina,  
 1-difluorometil-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)etilamina,  
 1-difluorometil-2-(2-cloro-4-hidroxifenil)etilamina,  
 1-fluorometil-2-(2-cloro-6-metilfenil)etilamina,  
 10 1-fluorometil-2-(2,4-dicloro-6-metilfenil)etilamina,  
 1-difluorometil-2-(4-cloro-6-metilfenil)etilamina,  
 1-difluorometil-2-(2-hidroxi-4,6-dimetilfenil)etilamina,  
 1-fluorometil-2-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)etilamina,  
 15 1-fluorometil-2-(4-hidroxi-6-metilfenil)etilamina,  
 1-difluorometil-2-(5-etil-4-fenilpropioniloxifenil)-etila-  
 mina,  
 1-difluorometil-2-(4,6-dietil-2-hidroxifenil)etilamina,  
 20 1-fluorometil-2-(4-cloro-6-etilfenil)etilamina,  
 1-fluorometil-2-(4-cloro-6-tert-butilfenil)etilamina,  
 1-difluorometil-2-(6-tert-butil-4-hidroxifenil)etilamina,  
 etil N-(2-(4-n-butoxifenil)-1-diclorometiletil)-carbamato,  
 25 N-(1-fluorometil-2-(4-hidroxifenil)etil)-2-amino-acetami-  
 da.

Los compuestos de la fórmula general I, son inhibidores  
 irreversibles de la enzima que cataliza metabólicamente la  
 conversión de triptofano, 5-hidroxitriptofano, 3,4-dihidroxi-

1 fenilalanina, tirosina y fenilalanina en triptamina, 5-hi-  
droxitriptamina, 3,4-dihidroxifeniletilamina, tiramina y  
fenetilamina, respectivamente. Como se ha indicado más  
5 arriba los resultados de los estudios indican que la en-  
zima responsable de la conversión de los amino-ácidos enu-  
merados, en las respectivas aminas periféricamente, es una  
decarboxilasa de amino-ácido aromático no específica. Para  
10 la conversión central, los estudios indican que decarbo-  
xilisas específicas son responsables de la conversión de  
cada uno de 5-hidroxitriptofano y 3,4-dihidroxifenilala-  
nina, mientras que los restantes amino-ácidos arriba men-  
15 cionados se transforman enzimáticamente en las respecti-  
vas aminas por una decarboxilasa no específica de amino-  
ácido aromático. Los compuestos del presente invento son  
eficaces para inhibir irreversiblemente, tanto central,  
20 como periféricamente la actividad de decarboxilasa no es-  
pecífica de amino ácido aromático así como la actividad  
de decarboxilasa de 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA). Como  
se usa aquí, respecto a la utilidad de los compuestos del  
presente invento, el término central se refiere al sis-  
25 tema nervioso central, principalmente al cerebro, mientras  
que periférico se refiere a otros tejidos del cuerpo en  
que está presente la enzima decarboxilasa. La selectividad  
de inhibición de las decarboxilasas de amino ácido central  
30 o periféricamente administrando compuestos de la fórmula

1 general I, depende de la dosis.

Como inhibidores irreversibles de decarboxilasa de amino-ácido aromático y decarboxilasa de DOPA, los compuestos del presente invento, poseen muchas utilidades farmacológicas.

5 Como inhibidores irreversibles periféricos de decarboxilasa de amino ácido aromático, los compuestos de la fórmula general I son útiles en el tratamiento de parkinsonismo, cuando se administran en conjunción con 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) o L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). DOPA y más particularmente el isómero activo L-DOPA se conoce que son eficaces para tratar el parkinsonismo cuando se administran sistemáticamente de modo usual

10 en una cantidad desde 0,5 a 1 gr. diario, inicialmente, después de lo cual la cantidad administrada se incrementa gradualmente por encima de 3 a 7 periodos diarios a una dosis diaria máxima tolerada de alrededor de 8 gr. La administración concurrente de un compuesto de la fórmula general I L-DOPA procura un método mejorado para tratar el parkinsonismo, porque los compuestos de la fórmula I bloquearán la decarboxilación de L-DOPA en L-3,4-dihidroxifenetil (L-DOPAMINA) periféricamente, inhibiendo la actividad de la enzima de decarboxilasa de amino-ácido aromático, reteniendo así altos niveles circulantes de L-DOPA para absorción central e impidiendo también la formación

20 periférica de niveles incrementados de dopamina, que es

25

30

1 conocido, que da por resultado ciertos indeseables secundarios, tales como arritmia cardiaca. Administrando concurrentemente un compuesto de la fórmula general I y L-DOPA, la cantidad de L-DOPA administrada puede reducirse de  
5 10 a 2 veces en comparación con las cantidades requeridas para que sean útiles cuando se administra sola la L-DOPA. Se prefiere que los compuestos de este invento se administren antes de la administración de L-DOPA. Por ejemplo, un  
10 compuesto de la fórmula I puede ser administrado de 30 minutos a 4 horas antes de la administración de L-DOPA, dependiendo de la ruta de administración y de la condición del paciente, que deba ser tratado.

15 Los compuestos de la fórmula general I son también útiles para tratar síndromes depresivos en individuos, cuando se administran en conjunción con 5-hidroxitriptofano (5-HTP), o más particularmente el levo isómero activo, que es conocido que es útil en el tratamiento de la depresión, cuando se administra sistemáticamente. Los compuestos de la  
20 fórmula general I, inhibiendo periféricamente la actividad de decarboxilasa de amino-ácido aromático bloquearan la conversión de 5-hidroxitriptofano en 5-hidroxitriptamina, reteniendo así más altos niveles circulantes de 5-HTP para  
25 absorción central. Los compuestos de la fórmula general I cuando se administran concurrentemente con 5-HTP exógeno son también útiles para tratar la acción mioclonus, que es  
30

1 conocido que se trata eficazmente incrementando los nive-  
les centrales de 5-HTP.

Los compuestos de la fórmula general I, en virtud de su  
acción inhibitoria sobre decarboxilasa de amino-ácido aro-  
mático periféricamente, son tambien útiles en el tratamien-  
5 to de artritis reumatoide, síndrome carcinoide, reacciones  
anafiloctoides en seres humanos, bronco-constricción en  
humanos asmáticos así como otras condiciones, que es co-  
necido que son causados por altos niveles periféricos de  
10 5-hidroxitriptamina.

Como se ha indicado más arriba se ha demostrado que los  
agentes, que disminuyen los elevados niveles de 5-HT y  
norepinefrina, el producto de hidroxilación de dopamina,  
15 son útiles para tratar pacientes con desórdenes maníacos.

Por lo tanto, como inhibidores irreversibles centrales  
de decarboxilasa de amino ácido aromático y decarboxilasa  
de DOPA, los compuestos de la fórmula general I son úti-  
20 les para tratar desórdenes maníacos. Adicionalmente, en  
virtud de la acción inhibitoria central de los compuestos  
de la fórmula general I sobre decarboxilasa de amino-áci-  
do aromático, dichos compuestos también pueden ser útiles  
25 como agentes antipsicóticos, puesto que los niveles cen-  
trales de triptamina son disminuidos, y útiles en el tra-  
tamiento de esquizofrenia y desórdenes de captura, puesto  
que los niveles centrales de fenil-amina y tiramina se  
30

1 disminuyen por la administración de un compuesto de la fórmula general I. Los compuestos de la fórmula general I son también inhibidores centrales de oxidasa de monoamina, es decir, inhiben la acción enzimática de oxidasa de monoamina

5 en el cerebro y así dichos compuestos son también útiles como antidepresivos, agentes anorexigénicos, analgésicos, hipotensivos y agentes antihipertensivos.

La utilidad de los compuestos de la fórmula general I como inhibidores irreversibles de decarboxilasa de amino-ácido aromático puede demostrarse como sigue. Un compuesto de la fórmula general I fue administrada, por ejemplo, en solución acuosa o en suspensión acuosa a ratas o ratones. A diferentes intervalos de tiempo, después de la administración del compuesto, desde 1 a 48 horas, los animales fueron sacrificados por decapitación y se midió la actividad de decarboxilasa de amino-ácido aromático por un ensayo radio-

10 métrico, según se describe por Christenson y otros, Arch. Biochem. Biophys, 141, 356- (1970) en homogenados de riñón, corazón y cerebro, preparados de acuerdo con Burkard y otros, Arch. Biochem. Biophys. 107, 187 (1964). Los compuestos obtenidos según este invento pueden administrarse de varias maneras para conseguir el efecto deseado. Los compuestos pueden ser administrados, solos o en la forma de preparaciones farmacéuticas, al paciente que se está tratando, bien sea oral o parenteralmente, por ejemplo,

15

20

25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

subcutánea, intravenosa o intraperitonealmente. Los compuestos pueden ser administrados por instilación intrasacal o por aplicación a las membranas mucosas, tales como las de la nariz, garganta y tubos bronquiales, por ejemplo, en rociado de aerosol conteniendo pequeñas partículas de un nuevo compuesto de este invento, en solución de pulverización o en forma de polvo seco.

La cantidad del nuevo compuesto administrado variará y podrá ser cualquier cantidad eficaz. Dependiendo del paciente, de la condición que se esté tratando y del modo de administración, la cantidad del nuevo compuesto administrado puede variar en un amplio alcance, para procurar una cantidad eficaz en una forma de dosificación unitaria. Cuando los compuestos de la fórmula general I son administrado para afectar a una inhibición periférica irreversible de decarboxilasa aromática o inhibición central de deoxidasa de monoamina, la cantidad eficaz de compuesto administrado variará desde alrededor de 0,1 mg/kg (miligramos por kilogramo) hasta 100 mg/kg del peso del cuerpo del paciente por dosis, y preferentemente desde alrededor de 5 mg/kg hasta 25 mg/kg. Por ejemplo, el efecto deseado puede ser obtenido por consumo de una forma de dosificación unitaria tal como, por ejemplo, una tableta conteniendo de 10 a 250 mg. de un nuevo compuesto de este invento tomada de 1 a 4 veces diarias. Cuando los compues-

1       tos de la fórmula general I son administrados para conse-  
guir una inhibición irreversible central de decarboxilasa  
aromática o decarboxilasa de 3,4-dihidroxifenilalanina, la  
cantidad eficaz de compuesto administrado variará desde  
5       alrededor de 100 mg/kg. hasta 500 mg/kg. del peso del cuer-  
po del paciente por día y preferentemente desde alrededor  
de 150 mg/kg hasta 300 mg/kg. Por ejemplo, el efecto in-  
hbitorio de decarboxilasa central deseado puede conseguir-  
10       se por consumo de una forma de dosificación unitaria tal  
como, por ejemplo, una tableta conteniendo desde alrede-  
dor de 350 mg. hasta 500 mg. de un nuevo compuesto, según  
este invento, tomado desde 1 a 4 veces diarias.

15       Como se usa aquí, el término de paciente se admite que  
signifique animales de sangre caliente, tales como mamí-  
feros, por ejemplo, gatos, perros, ratas, ratones, coba-  
yas, ovejas, caballos, vacas bobinas y seres humanos.

20       Las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser del  
tipo convencional. Así, la forma sólida puede ser una cáp-  
sula que puede ser del tipo de gelatina ordinaria conte-  
niendo un nuevo compuesto de este invento y un soporte, por  
25       ejemplo, lubricante y rellenos inertes, tales como lac-  
tosa, sucrosa y almidón de maíz. En otra ejecución, los  
nuevos compuestos son tableteados con bases de tabletas  
convencionales, tales como lactosa, sucrosa o almidón de  
30       maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia,

1 almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes, tales  
como almidón de maíz, almidón de patata o ácido alginico  
y un lubricante, tal como ácido esteárico o estearato de  
magnesio.

5 Para administración parenteral, los compuestos pueden ser  
administrados como dosis inyectables de una solución o  
suspensión del compuesto en un diluyente fisiológicamente  
aceptable con un soporte farmacéutico, que puede ser un  
10 líquido estéril, tal como agua y aceites, con o sin la  
adición de un surfactante y otros adyuvantes farmacéuti-  
camente aceptables. Son ilustrativos de aceites, que pue-  
den emplearse en estas preparaciones, aquellos del petró-  
leo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo,  
15 aceite de cacahueta, aceite de soja y aceite mineral. En  
general, agua, salina, dextrosa acuosa y soluciones rela-  
cionadas de azúcar, etanoles y glicoles tales como propi-  
lenoglicol o polietilenoglicol son soportes líquido pre-  
20 feridos, particularmente para soluciones inyectables.

Los compuestos pueden ser administrados en la forma de una  
inyección de depósito o preparación de implante, que pue-  
de formularse de tal manera que se permita una liberación  
25 sostenida del ingrediente activo. El ingrediente activo  
puede ser comprimido en píldoras o pequeños cilindros e  
implantarse subcutánea o intramuscularmente como inyec-  
ciones de depósito o implantes. Los implantes pueden emplear  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

materiales inértres, tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo, Silastic, goma de sílica fabricada por la Dow-Corning Corporation.

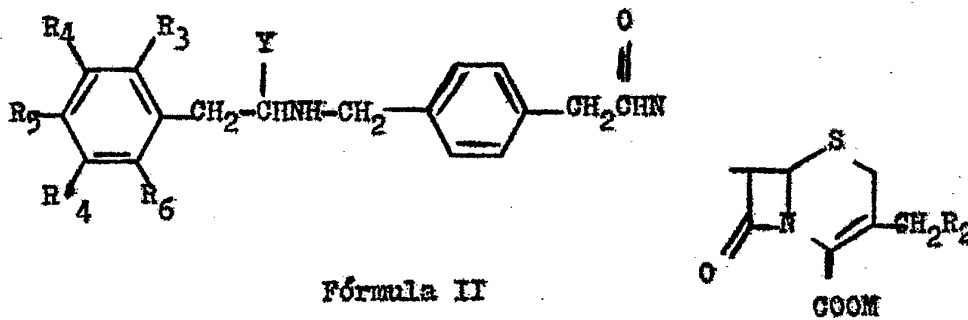
Para uso como aerosoles los nuevos compuestos en solución o suspensión pueden empaquetarse en un recipiente de aerosol presurizado junto con impelentes adecuados, por ejemplo, impelentes de hidrocarburo, tales como propano, butano o isobutano, o dióxido de carbono ó nitrógeno u otros impelentes ambientalmente aceptables con los usuales adyuvantes, tales como cosolventes y agentes humectantes como puedan ser necesarios o deseables. Los compuestos también pueden ser administrados en una forma no presurizada, como en un nebulizador o atomizador.

Como se ha indicado más arriba, los compuestos de la fórmula general I encuentran utilidad particular, cuando se administran conjuntamente con L-DOPA exógeno, en cuyo caso las formulaciones individuales de un compuesto de la fórmula general I y L-DOPA pueden administrarse, o ambos ingredientes activos pueden formularse en una simple formulación farmacéutica de combinación. En cualquier modo de administración, la cantidad de compuesto de la fórmula general I en comparación con la cantidad de L-DOPA administrada variará desde alrededor de 1:1 hasta 1:10. Una formulación de combinación puede contener una porción interna, conteniendo L-DOPA y una porción exterior conteniendo

1 un compuesto de la fórmula general I, formulándose adecua-  
damente cada ingrediente activo. Una formulación particu-  
larmente adecuada de combinación puede ser preparada com-  
primiendo L-DOPA opcionalmente con soportes adecuados a  
5 un núcleo, proveyendo dicho núcleo de un revestimiento la-  
minado, que sea resistente al jugo gástrico y aplicando  
sobre el núcleo revestido, una capa externa que contenga  
un compuesto de la fórmula general I adecuadamente formu-  
lado. Usando tal formulación de combinación el inhibidor  
10 de decarboxilasa, es decir, un compuesto de la fórmula  
general I es liberado, preferentemente de 30 a 60 minutos  
antes del L-DOPA. El revestimiento laminado puede ser for-  
mado por el uso de una solución no acuosa de gliceruros o  
15 de un polímero insoluble en agua, tal como etilcelulosa o  
ftalato de acetato de celulosa. La formulación, en la que  
L-DOPA está entéricamente revestida por el uso de mezclas  
de gomas lacas y derivado de goma laca y ftalatos de ace-  
tato de celulosa, también pueden emplearse.

En los ejemplos específicos, incluidos más abajo, se des-  
cribirán ejemplos ilustrativos de formulaciones farmacéu-  
ticas adecuadas. En adición a ser agentes farmacológica-  
mente útiles, los compuestos de la FORMULA GENERAL I, en  
25 que  $R_1$  es hidrógeno, son también útiles como intermediarios  
para la preparación de útiles antibióticos de cefalospori-  
na de la siguiente fórmula general II

30



Fórmula II

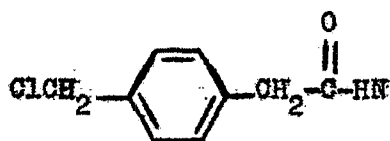
En la arriba citada fórmula general II Y, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub> tienen los significados definidos en la fórmula general I; M es hidrógeno o una carga negativa y R<sub>2</sub> es hidrógeno o acetoxi.

Los compuestos de la fórmula general II y las sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos individuales son nuevos compuestos útiles como antibióticos y pueden ser administrados de una manera similar a aquellas de los bien conocidos derivados de cefalosporina, por ejemplo, cefalexina, cefalotina o cefaloglicina. Los compuestos de la fórmula general II y sus sales e isómeros farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o en la forma de preparaciones farmacéuticas, bien sea oral o parenteralmente y tópicamente a animales de sangre caliente es decir, aves y mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, vacas bovinas, ovejas, caballos y seres humanos. Para administración oral, los compuestos pueden ser administrados

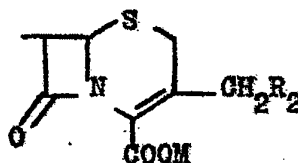
1 en la forma de tabletas, cápsulas o píldoras o en la forma  
de elixires o suspensiones. Para administración parente-  
ral los compuestos pueden usarse mejor en la forma de una  
solución acuosa, estéril que puede contener otros solu-  
5 tos, por ejemplo, suficiente salina o glucosa para hacer  
isotónica la solución. Para administración tópica los  
compuestos de la fórmula general II, sus sales e isómeros  
pueden ser incorporados en cremas o ungüentos.  
10 Ejemplos ilustrativos de bacterias, contra las que son  
activos los compuestos de la fórmula general II y sus sa-  
les e isómeros ópticos individuales farmacéuticamente  
aceptables, son Staphylococcus aureus, Salmonella schot-  
15 mushleri, Klebsiella pneumoniae, Diplococcus pneumoniae y  
Streptococcus pyogenes.  
Sales de adición de ácido inorgánico no tóxicas, farma-  
céuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula  
20 general II ilustrativamente son sales de adición de ácido  
mineral, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de  
hidrógeno, sulfatos, sulfamatos, fosfato, y sales de adi-  
ción de ácido orgánico son, por ejemplo, maleato, acetato,  
25 citrato, oxalato, succinato, benzoato, tartrato, fumarato,  
malato y ascorbato. Las sales pueden ser pormadas por  
medios convencionales.  
Ejemplos ilustrativos de derivados de cafeosporina, re-  
30 presentados por la fórmula general II, son 7-((4-(1-di-

1 Fluorometil-2-(3-hidroxifenil)etil)aminometil)fenil)aceti-  
 lamino)-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]  
 -oct-2-ene-2- carboxílico y ácido 7-((4-((1-difluorometil-  
 2-(3,4-dihidroxifenil)etil)aminometil)fenil)acetilamino)  
 5 -3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-  
 ene-2-carboxílico.

Los compuestos de la fórmula general II se preparan haciendo  
 reaccionar un compuesto de la fórmula



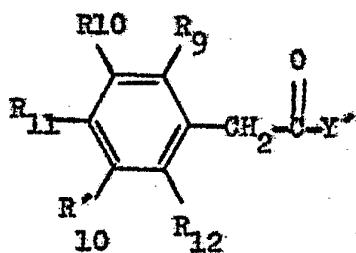
Fórmula III



15 en que  $R_2$  y M tienen los significados en la fórmula gene-  
 ral II, cuyos compuestos son preparados según se describe  
 en la patente de EE.UU. nº. 3.919.206 cuya patente es incor-  
 20 porada a la presente como referencia a la misma, con un  
 compuesto de la fórmula general I, en que  $R_1$  es hidrógeno.  
 La reacción se realiza generalmente en un disolvente, tal  
 como, un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol o  
 25 isopropil alcohol o dimetilsulfóxido, dimetilformamida o  
 mezclas acuosas de estos disolventes. La temperatura de  
 la reacción puede variar desde alrededor de 0° a 125°C y  
 el tiempo de reacción puede variar desde alrededor de 1/2  
 30 hasta 24 horas. Siguiendo la reacción de solvolisis, el

1 grupo amino protector es eliminado por hidrolisis ácida y los productos de cefalosporina son aislados por procedimientos convencionales.

5 Los compuestos de la fórmula general I en que Y es  $-\text{CH}_2\text{F}$  ó  $-\text{CHF}_2$ ,  $\text{R}_1$  es hidrógeno, tanto  $\text{R}_3$ , como  $\text{R}_4$  son  $\text{OR}_8$ , en que  $\text{R}_8$  es hidrógeno o tanto  $\text{R}_4$ , como  $\text{R}_5$  son  $\text{R}_8$ , en que  $\text{R}_8$  es hidrógeno o tanto  $\text{R}_4$ , como  $\text{R}_5$  conjuntamente son  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\delta$  en que cada uno de  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_4'$  y  $\text{R}_6$  tiene el significado de otro modo definido en la Tabla I, con las excepciones de que  $\text{R}_8$  es metilo y  $\text{R}_5$  es otro que  $-\text{NY}_2\text{Y}_3$  se preparan rediciendo cualquier derivado apropiadamente sustituido de fenil halometil cetona según se describe por la fórmula IV más abajo, al correspondiente alcohol, que es tratado con un equivalente de una imida, tal como ftalimida, succinimida o maleimida, 1,1 equivalente de una fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina o una trialquilfosfina, tal como tri-n-butilfosfina y 1,1 equivalentes de dietil azodicarboxilato en un disolvente tal como éteres, por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano o p-dioxano, benceno o dimetoxietano o alrededor de  $0^\circ$  a  $100^\circ\text{C}$ , preferentemente alrededor de  $25^\circ\text{C}$  durante alrededor de 1/2 hasta 24 horas, 25 bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón e hidrolizando el así obtenido imido derivado a la amina libre.



Fórmula IV

En la arriba mencionada fórmula general IV,  $Y'$  es  $-CHF_2$  ó  $-CH_2F$ .

TABLA II

$R_9$	$R_{10}$	$R_{11}$	$R'_{10}$	$R_{12}$
	H	H	H	H
H		H	H	H
H	$-O-CH_2-O$	H	H	H
H	H	H	H	H
H	H	$OCH_3$	H	H
H	$OCH_3$	H	H	H
H	$OCH_3$	$OCH_3$	H	H
$OCH_3$	H	Cl	H	H
H	$OCH_3$	Cl	H	H
Cl	$OCH_3$	H	H	H

Continuación TABLA II

	$R_9$	$R_{10}$	$R_{11}$	$R'_{10}$	$R_{12}$
	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	H
	Cl,F	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
5	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>
	Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	Cl,F	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
10	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
15	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	H
	H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	OCH <sub>3</sub>	H
20	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	Cl	H	<u>tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></u>
25	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	<u>tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></u>
	H	H	Cl	H	H
	H	Cl	Cl	H	H
	H	Cl	H	H	H
30	H	Cl	H	Cl	H

Continuación Tabla II

	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R' <sub>10</sub>	R <sub>12</sub>
1					
	Cl	H	H	H	Cl
	Cl	H	Cl	H	H
5	H	H	Br	H	H
	H	H	F	H	H
	H	F	H	H	H
	F	H	H	H	H
10	H	Br	H	H	H
	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H
15	F	H	NO <sub>2</sub>	H	H
	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	H
	Br	H	NO <sub>2</sub>	H	H
	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	Cl
20	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H

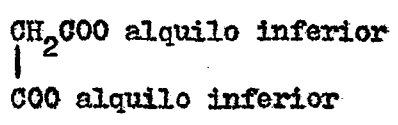
La reducción de las cetonas de la fórmula IV al correspondiente alcohol se consigue químicamente, usando por ejemplo, 1 a 10 equivalentes de un reactivo reductor de hidruro metálico, tal como borohidruro de litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o hidruro de litio aluminio, borano o dimetiltioborano, o catalíticamente, usando

1 por ejemplo, níquel de Raney, rodio, paladio sobre carbón  
vegetal u óxido de platino. En general, el tiempo de rea-  
5 ción varía desde alrededor de 10 minutos hasta 24 horas  
y las temperaturas varían desde alrededor de -40°C hasta  
100°C dependiendo del agente reductor empleado. Cuando se  
5 emplee reducción química, el tiempo de reacción varía ge-  
neralmente desde alrededor de 10 minutos a 24 horas, con  
temperaturas variables desde alrededor de -40°C hasta 65°C.  
10 Disolventes adecuados para reducción química de compuestos  
de la fórmula general IV incluyen alcoholes inferiores,  
tales como metanol o etanol o ésteres, tales como dietil-  
ter o tetrahidrofurano. Cuando se emplea reducción catali-  
15 tica, el tiempo de reacción varía desde alrededor de 1 hora  
hasta 24 horas. La temperatura de reacción varía desde al-  
rededor de 25° a 100°C y la presión varía desde 1 a 120  
atmósferas. Disolventes adecuados para reducción catalítica  
20 de los compuestos de la fórmula IV incluyen alcoholes in-  
feriores, por ejemplo, metanol o etanol, ácido acético o  
etil acetato. Se prefiere la reducción química.  
25 La hidrólisis a la amina y para eliminar cualesquiera gru-  
pos protectores de anillo se consigue usando un fuerte  
ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido brom-  
hídrico o ácido sulfúrico o un ácido orgánico, por ejemplo,  
ácido tolueno, sulfónico o ácido trifluoroacético en agua,  
30 a temperatura de reflujo durante alrededor de 4 a 48 horas.

1 o usando, por ejemplo, 1 a 3 equivalentes de hidrazina,  
 metilhidrazina o metilamina a una temperatura desde alre-  
 5 dedor de 25°C a reflujo durante alrededor de 1 a 12 horas,  
 seguido de tratamiento con un ácido mineral fuerte o un  
 ácido orgánico, según se describe arriba, o por hidroge-  
 nólisis del grupo protector cuando sea apropiado.

Como se indica arriba, las tri-alquilfosfinas tales como  
 tri-n-butilfosfina pueden emplearse en la reacción. El  
 10 término de alquilo se adopta significando un grupo alquilo,  
 teniendo de 1 a 10 átomos de carbono. Las tri-alquilfos-  
 finas son conocidas en la técnica o puede obtenerse por  
 procedimientos bien conocidos.

15 Los compuestos de la fórmula I, en que Y es  $-CHF_2$ ,  $R_1$  es  
 hidrógeno, tanto  $R_3$  como  $R_4$  son  $OR_8$ , en que  $R_8$  es hidró-  
 geno o ambos  $R_4$  y  $R_5$  son  $OR_8$ , en que  $R_8$  es hidrógeno o am-  
 20 bos  $R_4$  y  $R_5$  conjuntamente son  $-OCH_2-O-$  ó en que cada uno  
 de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_4'$  y  $R_6$  tiene el significado definido de  
 otro modo en la Tabla I con las excepciones de que  $R_8$  es  
 metilo y  $R_5$  es distinto a  $NY_2Y_3$ , también pueden prepararse  
 25 tratando un diéster de ácido alquil-malónico inferior es  
 decir un compuesto de la fórmula

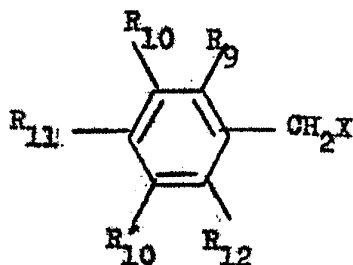


Fórmula V

en que cada grupo alquilo inferior puede ser igual o di-  
 30 ferente y es un grupo recto o ramificado teniendo de 1 a 4

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-  
 propilo, terciario-butilo o n-butilo, con una base fuerte  
 tal como hidruro sódico, hidruro potásico, butóxido ter-  
 ciario de potasio, acetiliuro de litio, carburo de litio,  
 amida de sodio, amida de litio, hexametildisilazano de  
 litio y sodio o alcóxido de potasio, tal como metóxido,  
 etóxido, o hidróxido de sodio y potasio en un disolvente  
 prótico tal como alcoholes inferiores, por ejemplo meta-  
 nol o etanol o en un disolvente aprótico, tal como dieti-  
 léter, tetrahidrofurano, benceno, etilenoglicol, dietil  
 éter, dimetilsulfóxido o hexametilfosfortriamida para ge-  
 nerar un carbanión, que es tratado con un reactivo alqui-  
 lizante de la fórmula



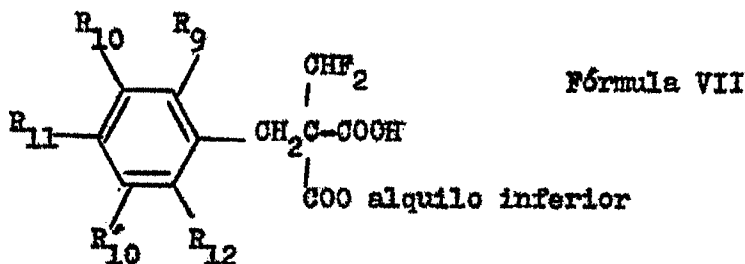
Fórmula VI

en que R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>10</sub><sup>\*</sup> y R<sub>12</sub> tienen los significados  
 definidos en la Tabla II y X es un buen grupo saliente,  
 por ejemplo, cloro, bromo, yodo, tosilato y acetato y me-  
 silato. La reacción de alquilación se realiza a tempera-  
 turas desde alrededor de -30°C hasta la temperatura de

1 reflujo del disolvente y el tiempo de reacción varía desde  
alrededor de 1/2 hora a 24 horas. El diéster de ácido ma-  
lónico alquilizado obtenido es tratado con una base, tal  
como hidruro metálico, por ejemplo, hidruro sódico o hi-  
5 druro potásico, amida de sodio o amida de litio, diisopro-  
pilamida de litio, hexametildisilazano de litio o sodio,  
acetiluro de litio o carburo de litio en un disolvente  
aprótico, tal como tetrahidrofurano, dietiléter, dimetá-  
10 xietano, glicol, benceno, hexametilfosforamida (HMPA), o  
dimetilsulfóxido, seguido de tratamiento con un adecuado  
reactivo alquilizador difluorometilhalo, tal como cloro-  
difluorometano, bromodifluorometano o difluoroyodometano.  
15 La reacción se efectúa a temperaturas que alcanzan desde  
alrededor de -20° a 60°C, siendo la temperatura preferida  
alrededor de 25° y variando el tiempo de reacción desde  
alrededor de 15 minutos a 24 horas. El derivado de difluo-  
20 rometilo es tratado con una fuerte ácido mineral, por  
ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico en agua o cualquier  
ácido orgánico fuerte, por ejemplo, ácido p-toluenosul-  
fónico o ácido trifluorometilacético en agua a temperatu-  
25 ra desde alrededor de 25°C a 180°C durante alrededor de  
1/2 hora a 48 horas, para dar el correspondiente ácido  
2-difluorometil-3-sustituido fenil propiónico. Se prefiere  
que uno de los grupos de alquiléster inferior sea un butilo  
30 terciario que el derivado difluorometilo se trate con

1 ácido trifluorometilacético a alrededor de 25°C durante  
 1 hora y se concentre a presión reducida para dar el deri-  
 vado de monoéster de ácido difluorometil malónico, tenien-  
 do la fórmula

5



10

en que R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R'<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> tienen los significados  
 definidos en la Tabla II y alquilo inferior tiene el sig-  
 nificado definido aquí arriba, exceptuando butilo tercia-  
 rio. El derivado de monoéster de ácido difluorometil maló-  
 nico se decarboxila por tratamiento con un ácido orgánico,  
 por ejemplo, ácido acético o ácido propiónico, a tempera-  
 turas desde alrededor de 100° hasta 160°C durante alrede-  
 dor de 1 a 24 horas. Se prefiere que el derivado de monoés-  
 ter se decarboxilice por tratamiento con ácido acético a  
 alrededor de 130°C, durante 12 horas, con concentración  
 a presión reducida para dar el correspondiente derivado  
 del alquil-éster inferior de ácido 2-difluorometil-3-sus-  
 tituido fenil propiónico, que se hidroliza usando un fuer-  
 te ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido

15

20

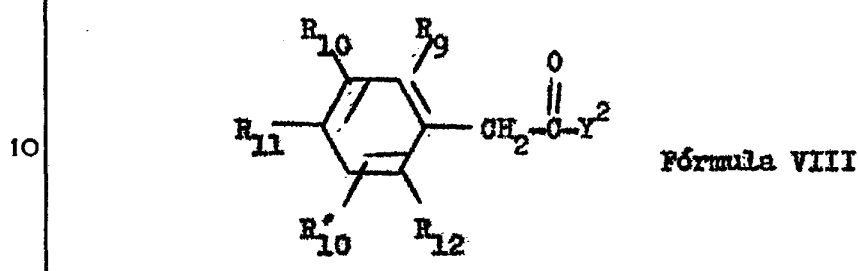
25

30

1 sulfúrico o un ácido orgánico, tal como ácido p-tolueno  
sulfónico o ácido trifluorometil acético, en agua, a tem-  
peraturas hasta la temperatura de reflujo del disolvente,  
durante alrededor de 1 a 24 horas. El ácido libre es con-  
5 vertido al correspondiente derivado de amina, bajo las  
condiciones de la reacción de Schmidt o la reacción de  
Curtius según se describe, por ejemplo, en ORGANIC REAC-  
TIONS, Volumen III, páginas 308 y 338, respectivamente.  
10 Bajo las condiciones de reacción de Schmidt el ácido libre  
es tratado con ácido hidrazóico durante alrededor de 1 a  
24 horas a temperaturas desde alrededor de 0° hasta 60°C.  
Bajo las condiciones de la reacción de Curtius, el ácido  
15 libre es tratado con tionil haluro, por ejemplo, cloruro  
de tionilo, a temperaturas de reflujo, durante alrededor  
de 1 a 4 horas, o la sal de sodio del ácido es tratada con  
cloruro de oxalilo, para dar el correspondiente cloruro  
20 ácido, que es tratado con aciuro de sodio a temperatura  
de reflujo durante alrededor de 40 a 100 horas, seguido  
de hidrolisis ácida usando un fuerte ácido mineral, por  
ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o un ácido  
25 orgánico, tal como ácido p-toluenosulfónico durante al-  
rededor de 1 a 24 horas a temperatura de reflujo.

Los compuestos de la fórmula I, en que Y es  $F_3C-$ ,  $R_1$  es  
hidrógeno, tanto  $R_3$  como  $R_4$  son  $OR_8$ , en que  $R_8$  es hidrógeno  
o ambos  $R_4$  y  $R_5$  son  $OR_8$ , en que  $R_8$  es hidrógeno, o tanto  
30

1 R<sub>4</sub> como R<sub>5</sub> conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O- o en que cada uno  
 de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub>' y R<sub>6</sub> tiene el significado definido de  
 otro modo en la Tabla I, con las excepciones de que R<sub>3</sub>  
 es metilo y R<sub>5</sub> es distinto a NY<sub>2</sub>Y<sub>3</sub> se preparan tratando  
 5 una cetona de la fórmula



15 en que Y<sub>2</sub> es -CF<sub>3</sub> y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>10</sub>' y R<sub>12</sub> tienen los  
 significados definidos en la Tabla II, con una sal de hi-  
 droxilamina, tal como la sal de hidrocioruro o sulfato, en  
 disolventes alcohólicos inferiores o agua o una combina-  
 ción de un disolvente alcohólico inferior y agua, en pre-  
 20 sencia de una base mineral, tal como hidróxido sódico o  
 potásico o acetato sódico o una base orgánica, tal como  
 piridina durante alrededor de 1 a 8 horas a temperaturas  
 de alrededor de 20° hasta 100° para dar la correspondien-  
 25 te oxima, que se reduce a la amina, usando, por ejemplo,  
 hidruro de litio aluminio, por ejemplo, en éteres, tales  
 como dietil éter, tetrahydrofurano o dioxano, borohidruro  
 de sodio, por ejemplo, en alcoholes inferiores, tales  
 30 como metanol, etanol o terciario-butanol, zinc y ácido

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

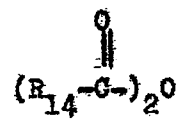
acético, sodio y metanol en amoniaco líquido o por reducción catalítica, usando ,por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, níquel de Raney o catalizador de óxido de platino en un disolvente tal como alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, isopropil alcohol o terciario-butanol o sus mezclas acuosas o acetato de etilo. La reacción de reducción se efectúa a temperaturas que alcanzan desde alrededor de 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía desde alrededor de 0,5 a 8 horas, dependiendo del reactivo de reducción empleado, tal como es fácilmente conocido en la técnica. La acetona de la fórmula VIII también puede ser convertida en la correspondiente amina por alquilización reductiva o aminación usando exceso de amoniaco y un catalizador, tal como platino, níquel de Raney o paladio, en disolventes de alcohol inferior, tal como metanol, etanol o terciario-butanol o éteres, tales como dietil éter o tetrahidrofureano o sus mezclas acuosas, a una temperatura de alrededor de 25°C hasta 200°C, preferentemente alrededor de 100°C hasta 150°C a alta presión, por ejemplo, alrededor de 750 hasta 2.000 psi. Estos procedimientos son generalmente conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, W.R.Nes y A. Burger, J.Am. Chem. Soc. 72, 5409 (1960) y R.M.- Pinder y A.Burger, J.Pharm.Sci.56, 970 (1967). Los compuestos de la fórmula I, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno

1 y alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$  ó  $R_5$  es  $OR_8$  y  $R_8$  es hidrógeno, se  
preparan a partir del correspondiente derivado, en que al-  
5 alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$  ó  $R_5$  es  $OR_8$  y  $R_8$  es metilo, por tra-  
tamiento de dicho derivado con bromuro de hidrógeno en agua  
o ácido acético a una temperatura de alrededor de 25° has-  
ta 125°C durante alrededor de 4 a 24 horas.

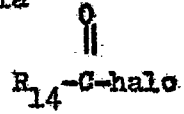
Compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es hidrógeno  
y cualesquiera de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$  ó  $R_5$  es  $OR_8$  y  $R_8$  es un grupo  
10 alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, se  
preparan alquilizando los correspondientes compuestos, en  
que  $R_8$  es hidrógeno, con un alquil haluro de la fórmula  
 $R_{13}X$ , en que  $R_{13}$  es un grupo alquilo recto o ramificado  
15 de 1 a 8 átomos de carbono y X es halógeno, por ejemplo,  
bromo o yodo, en un disolvente alcohólico inferior, tal  
como metanol o etanol o disolventes de hidrocarburo, ta-  
les como benceno o tolueno en presencia de una base orgá-  
nica, tal como trietilamina piridina o en un disolvente  
20 aprótico tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o di-  
metilsulfóxido en presencia de hidruro de sodio durante  
alrededor de 1 a 24 horas a una temperatura de alrededor  
de 25°C a 85°C seguido de hidrólisis con base acuosa, bajo  
25 la condición de que antes de la reacción de alquilización  
el grupo amina del material de partida hidrox-sustituido  
se protega con un grupo protector adecuado, respectiva-  
mente, tal como terciario-butoxicarbonilo o benciloxicar-  
30

1 bonilo, que subsiguientemente se elimina por hidrogenolisis o por tratamiento con ácido, como ácido trifluoroacético. Los alquil-haluros empleados en este procedimiento son conocidos en la técnica o puede ser preparados por  
 5 procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno y alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub><sup>\*</sup> ó R<sub>5</sub> ó OR<sub>8</sub> y R<sub>8</sub> es alquil-carbonilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 6 átomos  
 10 de carbono y es recta o ramificada, benzoilo o fenilalquileno-carbonilo, en que la mitad alquileo es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se preparan tratando los correspondientes derivados, en que R<sub>8</sub> es hidrógeno, con un anhídrido ácido de la fórmula



o un haluro ácido de la fórmula



20 en que halo es cloro o bromo y R<sub>14</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o fenilalquileo, en que la mitad alquileo es recta o ramificada  
 25 y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una base orgánica, tal como piridina, quinolina o trietilamina, cuya base sirve como disolvente, durante alrededor de 1 a 24 horas, a una temperatura de alrededor de 25°C hasta

1 100°C con la condición de que antes de la reacción el grupo  
2 amino del material de partida hidroxil-sustituido se  
3 proteja con un grupo bloqueador adecuado, tal como tercia-  
4 rio-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, que se suprimen  
5 subsiguientemente por tratamiento con ácido, por ejemplo,  
6 ácido trifluoroacético e hidrogenolisis. El anhídrido áci-  
7 do y los reactivos de haluro ácido, empleados en este pro-  
8 cedimiento son conocidos en la técnica o pueden prepararse  
9 a partir de los ácidos apropiados por procedimientos bien  
10 conocidos en la técnica.

11 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es H-  
12 drógeno y R<sub>5</sub> es NY<sub>2</sub>Y<sub>3</sub>, se preparan reduciendo el corres-  
13 pondiente compuesto, en que R<sub>5</sub> es NO<sub>2</sub> y el grupo amina li-  
14 bre se protege adecuadamente. La protección del grupo ami-  
15 na libre en el material de partida se consigue, por ejem-  
16 plo, por tratamiento con un haloformato de alquilo infe-  
17 rior, tal como metil cloroformato, un aril halo-formato,  
18 tal como bencilcloroformato o un haluro de ácido alcañico  
19 inferior, tal como cloruro de acetilo o cloruro de propio-  
20 nilo o un haluro de ácido aromático, tal como cloruro de  
21 bencilo por procedimientos bien conocidos en la técnica.

22 La reducción se efectúa usando metales, tales como zinc  
23 o estaño y ácido, por ejemplo, zinc y ácido acético o zinc  
24 y un alcohol inferior tal como etanol, pueden usarse. El  
25 tiempo de reacción varía desde alrededor de 1 a 24 horas  
30

1 y la temperatura varía desde alrededor de 25° hasta 100°C  
 5 teniendo compuestos, en que cada uno de Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> es hidró-  
 geno, cuyos compuestos pueden ser alquilizados a los co-  
 rrespondientes derivados, en que Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> son alquilo infe-  
 rior, por tratamiento, por ejemplo, con borano/cianuro só-  
 dico y formaldehído en un alcohol inferior, tal como metan-  
 10 nol o etanol, durante alrededor de 2 a 48 horas a tempera-  
 tura desde alrededor de 25° a 80°C. El grupo protector de  
 amina se eliminan por hidrólisis ácida, por ejemplo, por  
 tratamiento con los ácidos clorhídrico, bromhídrico o sul-  
 fúrico a reflujo durante alrededor de 4 a 24 horas.

15 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es alquil  
 carbonilo, en que la mitad alquilo es recta o ramificada  
 y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se preparó tratando los  
 correspondientes derivados en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, con un  
 haluro ácido de la fórmula



25 en que halo es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o  
 bromo y R<sub>15</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo  
 de 1 a 4 átomos de carbono en agua, en presencia de una  
 base, tal como hidróxido sódico o borato sódico, a una tem-  
 peratura desde 0°C hasta 25°C durante tiempos desde 1/2  
 hora hasta 6 horas.

30 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es al-

1 coxicarbonilo, en que la mitad alcoxi es recta o ramifi-  
 cada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan tra-  
 tando el correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno  
 con un alquil haloformato de la fórmula



en que halo es un átomo de halógeno, tal como cloro o bro-  
 mo y R<sub>16</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado teniendo  
 10 de 1 a 4 átomos de carbono, en agua en presencia de una  
 base, tal como hidróxido sódico o borato sódico, a una  
 temperatura desde alrededor de 0°C hasta 25°C, durante  
 alrededor de 1/2 hora hasta 6 horas.

15 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es



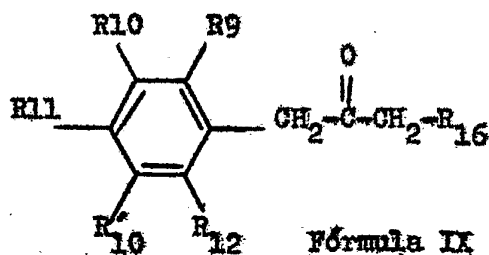
20 en que R<sub>7</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o  
 ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidro-  
 xibencilo, se prepararon tratando el correspondiente de-  
 rivado en que R<sub>1</sub> es hidrógeno con un ácido de la fórmula



o uno de sus anhídridos, en que el grupo amino está pro-  
 30 tegido con un adecuado grupo bloqueador, tal como benci-

1 loxicarbonilo o terciario-butoxicarbonilo y  $R_7$  tiene el  
 significado arriba definido, en un éster, tal como tetra-  
 hidrofurano o dioxano, cloruro de metileno o cloroformo y  
 en presencia de un agente deshidratante, cuando se emplee  
 5 el ácido libre, a una temperatura desde alrededor de 0°C  
 hasta 35°C, durante alrededor de 1 a 12 horas, seguido  
 de hidrólisis ácida para eliminar los grupos protectores.  
 Los isómeros ópticos individuales de los compuestos de la  
 10 fórmula general I, en que  $R_1$  es  $H$ , pueden separarse usan-  
 do una sal de ácido (+) ó (-) binaftilfosfórico, por el  
 método de R. Viterbo y otros, Tetrahedron Letters 48, 4617  
 (1971). Otros agentes resolutores, tal como ácido (+) can-  
 15 for-10-sulfónico también pueden emplearse. Los isómeros  
 ópticos individuales de compuestos de la fórmula I, en que  
 $R_1$  es otro que  $H$ , pueden obtenerse según se describe aquí  
 para el racemato solamente, partiendo de la amina resuel-  
 20 ta.

Compuestos de la fórmula general IV, en que Y es  $FCH_2$  se  
 tra  
 preparan trando un apropiado derivado de metil cetona ben-  
 cil sustituido de la fórmula



1 en que  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R'_{10}$  y  $R_{12}$  tienen los significados de-  
finidos en la fórmula IV y  $R_{16}$  es un grupo adecuado de sa-  
lida tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo,  
masilato, tosilato, triflato o trifluoroacetato con un  
5 reactivo fluorador apropiado, tal como fluoruro de potasio,  
fluoruro de plata, fluoruro de cesio, fluoruro de talio o  
fluoruro de tetra-butilamonio en un disolvente adecuado,  
tal como dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetiformamida,  
10 etileno glicol, acetonitrilo, acetona, benceno o fluoruro  
de hidrógeno a una temperatura desde alrededor de  $0^\circ$  a  
 $200^\circ\text{C}$  durante alrededor de 2 a 48 horas. El grupo saliente  
 $R_{16}$  en la fórmula IX también puede ser un grupo diazo, en  
15 cuyo caso el reactivo fluorador empleado es fluoruro de hi-  
drógeno/piridina. Disolventes adecuados para la reacción,  
en que  $R_{16}$  es un grupo diazo, son disolventes apróticos,  
tal como dietil éter, tetrahidrofurano y pentano y el  
tiempo de reacción varía desde alrededor de 30 minutos a  
20 24 horas a una temperatura de alrededor de  $-20^\circ$  hasta  $65^\circ\text{C}$ .  
Ilustrativamente, un adecuado derivado de diazo-cetona, es  
decir, un compuesto de la fórmula IX en que  $R_{16}$  es un gru-  
25 po diazo en un disolvente aprótico adecuado, se añade a  
una solución de fluoruro de hidrógeno/piridina enfriada a  
 $-10^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita vigorosamente a  $-10^\circ\text{C}$   
durante 1 hora, después a alrededor de  $25^\circ\text{C}$  durante 2 ho-  
30 ras y después se vierte sobre hielo. La fase orgánica se

1 separa, se lava con base, por ejemplo, bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío, para producir un derivado de bencilfluorometil cetona apropiadamente sustituido de la fórmula IV.

5 Los derivados de diazo-cetona, es decir, los compuestos de la fórmula IX, en que  $R_{16}$  es un grupo diazo, se obtienen del correspondiente haluro ácido, es decir, una 2-fenilacetilhaluro, apropiadamente sustituido, en que el haluro puede ser por ejemplo cloruro, añadiendo lentamente dicho haluro ácido en un disolvente aprótico tal como dietiléter, tetrahidrofurano, pentano, hexano, benceno, dimetoxietano o dioxano a una solución de diazometano, enfriada a alrededor de  $-40^{\circ}$  hasta  $20^{\circ}\text{C}$  en éter seguido de vigorosa agitación a alrededor de  $25^{\circ}$  durante alrededor de 1 a 24 horas. El así obtenido derivado de diazo-cetona puede ser aislado por procedimientos normalizados, por ejemplo, evaporación del disolvente con purificación por recristalización o cromatografía o puede tratarse sin aislamiento con un apropiado reactivo fluorador según se ha descrito arriba. Los derivados de diazo-cetona apropiadamente sustituido arriba descrito, también puede ser utilizado para preparar

10

15

20

25

30

compuestos de la fórmula IX, en que  $R_{16}$  es, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato, triflato o trifluoroacetato por procedimientos generalmente conocidos en la técnica. Para obtener compuestos de la fórmula general IX en que

1 R<sub>16</sub> es halógeno, tales como cloro, bromo o yodo, el com-  
puesto correspondiente de la fórmula IX en que R<sub>16</sub> es un  
grupo diazo en un disolvente aprótico adecuado, se trata  
5 respectivamente con cloruro de hidrógeno, bromuro de hi-  
drógeno o bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno. Para  
obtener compuestos de la fórmula IX en que R<sub>16</sub> es mesilato  
tosilato, triflato o trifluoroacetato, el correspondiente  
derivado de diazo-cetona, es decir, un compuesto apropiado  
10 de la fórmula IX, en que R<sub>16</sub> es un grupo diazo en un di-  
solvente aprótico adecuado, se trata con ácido sulfúrico  
diluido para dar el correspondiente derivado de bencil me-  
tanol cetona, que se esterifica con un apropiado cloruro  
15 ácido o anhídrido ácido, de ácido metano-sulfónico, ácido  
p-tolueno sulfónico, ácido trifluorometil sulfónico o áci-  
do trifluoroacético.

El haluro 2-fenilacetilo, apropiadamente sustituido, usado  
20 para preparar los derivados de diazo-cetona de la fórmula  
V, es decir, compuestos en que R<sub>16</sub> es un grupo diazo, se  
obtienen de los correspondientes ácidos, por ejemplo, por  
tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente apró-  
25 tico, tal como dietil éter, tetrahidrofurano, benceno o  
dicloro metano, a una temperatura, que alcanza desde alre-  
dedor de 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolven-  
te durante alrededor de 1 a 24 horas. Alternativamente,  
un equivalente del correspondiente ácido, puede ser tratado  
30

1 con un equivalente de cloruro de oxalilo en un disolvente  
aprótico, como se ilustra arriba, a una temperatura de al-  
rededor de 0° hasta 40°C durante alrededor de 1 a 24 ho-  
ras. Los derivados de ácido 2-fenilacético apropiadamente  
5 sustituidos, empleados según se describe arriba, son co-  
nocidos en la técnica o pueden ser obtenidos por hidrólisis  
ácida o de base de un bencilnitrilo apropiadamente  
sustituido, por procedimientos bien conocidos en la téc-  
nica, o pueden ser preparados tratando el correspondiente  
10 bencil haluro, por ejemplo, cloruro, con cianuro de po-  
tasio o cianuro de sodio en un disolvente aprótico, tal  
como etanol, dimetoxietano, agua o glicol o un disolvente  
aprótico tal como dietiléter, benceno hexametilfosfortria-  
15 mida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetamida o di-  
metilacetamida durante alrededor de 1 a 48 horas a una  
temperatura de alrededor de 0° hasta 150°C. Los apropia-  
damente sustituidos bencil haluros son conocidos en la  
técnica o pueden ser preparados de los apropiadamente  
20 sustituidos derivados de ácido benzoico o benzaldehído,  
que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los bencil  
haluros pueden ser preparados del correspondiente benzal-  
25 dehído por reducción con borohidruro de sodio, hidruro de  
litio aluminio o por reducción catalítica o a partir del  
correspondiente éster ácido benzoico por reducción de hi-  
30 druro de litio aluminio o borano o reducción del corres-

1 pendiente derivado de ácido benzóico con hidruro de litio  
aluminio y tratando el así formado derivado de bencil al-  
cohol, por ejemplo, con cloruro de tionilo, oxiclорuro de  
fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo.

5 Los compuestos de la fórmula general IX, en que Y es  $\text{CHF}_2$   
se preparan como sigue. Aminoacetonitrilo es tratado con  
un compuesto, llevando carbonilo, para formar una base de  
Schiff, de una manera generalmente conocida, teniendo la  
10 estructura



Fórmula X

15 en que  $\text{R}_b$  es hidrógeno, fenilo, un grupo alquilo recto o  
ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, metoxi o etoxi;  $\text{R}_c$   
es fenilo o un grupo recto o ramificado de alquilo de 1 a  
8 átomos de carbono; o  $\text{R}_b$  y  $\text{R}_c$  conjuntamente forman un  
20 grupo alquileo de 5 a 7 átomos de carbono, es decir,  $\text{CH}_2\text{-}$   
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{-}$  en que n es un número entero de 3 a 5. Ejem-  
plos ilustrativos de grupos alquilos rectos o ramificados  
de 1 a 8 átomos de carbono, que pueden representar  $\text{R}_b$  y  
25  $\text{R}_c$ , son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,  
terciario-butilo, n-hexilo, n-octilo y neopentilo.

Específicamente (a) cuando  $\text{R}_b$  es aminoacetonitrilo de hi-  
drógeno, se trata con benzaldehído o alcanal teniendo de  
30 1 a 9 átomos de carbono, siendo recto o ramificado, por

1 ejemplo, 1-propanal -1-butanal, 2,2-dimetilpropan-1-al ó  
2,2-diethylbutan-1-al, (b) cuando  $R_p$  es fenilo tratando  
aminoacetonitrilo con benzofenona o fenilo alquil cetona,  
5 en que la mitad alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono  
y es recta o ramificada, por ejemplo, fenil metil cetona,  
fenil etil cetona, fenil isopropil cetona, fenil n-butil  
cetona ó fenil terciario-butil cetona, y (c) cuando  $R_p$  es  
un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo de 1 a 8 áto-  
10 mos de carbono, tratando amino-acetonitrilo con una di-al-  
quilcetona, en que cada mitad de alquilo tiene de 1 a 8  
átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, di-  
metil isopropil cetona, di-n-butil cetona o metil tercia-  
rio-butil cetona. Los compuestos, llevando carbonilo, son  
15 conocidos en la técnica pueden prepararse por procedi-  
mientos bien conocidos en la técnica.

Cuando  $R_p$  es metoxi o etoxi, se hace reaccionar el amino-  
20 acetonitrilo con benzoilhaluro, por ejemplo, benzoil clo-  
ruro o haluro de ácido alcanóico, en que el ácido alcanóico  
tiene de 1 a 9 átomos de carbono y puede ser recto o rami-  
ficado, tal como acetyl cloruro, propionil cloruro, buti-  
25 ril cloruro, terciario-butirilcloruro, cloruro de ácido 2,2-  
diethylbutírico o valerilcloruro a 0°C en éter, metilenclo-  
ruro, metilformamida, metilacetamida o clorobenceno en pre-  
sencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piri-  
dina, después de lo cual se deja calentarse la mezcla de

1 reacción hasta alrededor de 25°C durante 1 hora. El deri-  
vado de amina resultante se combina con un reactivo alqui-  
lizador, tal como metilfluorosulfonato, dimetilsulfato,  
metil yoduro, metil p-toluenosulfonato ó trimetiloxonio  
5 hexafluorofosfato, cuando R<sub>D</sub> es metoxi ó trietiloxonio  
tetrafluoroborato, cuando R<sub>D</sub> es etoxi, a alrededor de 25°C  
en un disolvente clorado de hidrocarburo tal como metileno-  
cloruro, clorobenceno o cloroformo y la mezcla de reacción  
10 se hizo refluir durante alrededor de 12 a 20 horas. La mez-  
cla entonces se enfrió a alrededor de 25°C y se añadió una  
base orgánica, tal como trietilamina o piridina, después  
de lo cual se extrajo la solución con salmuera y se aisló  
15 el producto.

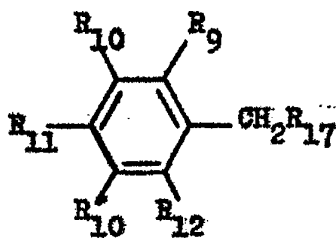
Quando R<sub>D</sub> y R<sub>C</sub> conjuntamente forman un grupo alquileo de  
5 a 7 átomos de carbono, se trata amino-acetonitrilo con  
una alcanona cíclica, seleccionada de ciclopentanona, ci-  
clohexanona, cicloheptanona para formar una base de Schiff  
20 por procedimientos, generalmente conocidos en la técnica.  
Un equivalente de la así formada base de Schiff se trató  
con un equivalente de una base fuerte, tal como alquil li-  
25 tio, por ejemplo, butil lítio o fenil lítio, dialquilamina  
de lítio, por ejemplo, diisopropilamida de lítio o amida  
de lítio, butóxido terciario de potasio, amida de sodio,  
hidruro de metal, tal como hidruro sódico, aminas tercia-  
rias, tal como trietilamina, acetiluro de lítio o acetiluro

30

1 de dilitio, hexametildisiloxano de sodio o de litio se-  
guido de tratamiento con un reactivo alquilizador de la  
fórmula VI arriba descrito. La reacción de alquilización  
puede realizarse en un disolvente aprótico, por ejemplo,  
5 benceno, éter, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, hexa-  
metilfosfortriamida, dietiléter de etilenoglicol o dime-  
toxietano. El tiempo de reacción varía desde alrededor  
de 1/2 a 24 horas y la temperatura varía desde alrededor  
de -120° a 65°C.  
10 La así obtenida base de Schiff alquilizada se trató con  
una base fuerte para generar un carbanión, que fue tratado  
con un adecuado reactivo halometil alquilizador, seguido  
de hidrólisis ácida. Bases fuertes adecuadas, que pueden ser  
15 empleadas, son aquellas que abstraerán un protón desde el  
átomo de carbono alfa al grupo nitrilo, tal como aquellos  
enumerados aquí arriba. Reactivos adecuados, halometil al-  
quilizadores, que pueden ser empleados, son clorodifluo-  
20 rometano, bromodifluorometano o difluoroyodometano. La rea-  
cción puede efectuarse en un disolvente aprótico, por ejem-  
plo, benceno, tolueno, éteres, tales como tetrahidrofura-  
no, dietiléter, dimetilsulfóxido o hexametilfosfortriami-  
25 da. La temperatura de reacción puede variar desde alrede-  
dor de -120° a 65°C, preferentemente 40°C y el tiempo de  
reacción variará desde alrededor de 1/2 a 24 horas. El de-  
rivado de difluorometilo es tratado con un ligero exceso  
30

1 de un derivado de hidrazina, tal como fenil hidrazina o  
N,N-dimetilhidrazina en un disolvente, tal como éteres,  
por ejemplo, tetrahidrofurano o dietiléter, disolventes  
5 de hidrocarburo clorado, tales como metilencloruro, clo-  
roformo o carbontetracloruro o alcoholes inferiores, tal  
como metanol o etanol. La reacción se efectúa a temperatú-  
ras de alrededor de 0°C hasta la temperatura de reflujo  
del disolvente durante alrededor de 1 a 72 horas para ge-  
10 nerar el correspondiente derivado de amino nitrilo libre,  
que se hidroliza a la apropiada cetona de la fórmula IV.  
Se realiza hidrolisis preferentemente en disolventes de  
alcohol inferior, tales como metanol o etanol conteniendo  
15 los cúprico o ferroso ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ó  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) a tem-  
peratura de reflujo durante alrededor de 5 minutos a 6  
horas o por tratamiento por ácido acuoso diluido, por  
ejemplo, ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico, a tempera-  
20 turas de alrededor de 25° hasta 100°C durante alrededor  
de 1 a 24 horas.  
Los compuestos de la fórmula general VIII son preparados  
tratando un compuesto de la fórmula

25  
30



Fórmula XI

1 en que R<sub>17</sub> es un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo,  
con trifenilfosfina en un disolvente tal como hidrocarburos,  
por ejemplo, benceno o tolueno o alcoholes inferiores,  
tales como metanol o etanol o acetonitrilo, tetrahi-  
5 drofurano, dietiléter o dietoximetano a alrededor de 10  
minutos hasta 48 horas. Al enfriar se formó un precipitado  
que fue lavado con disolvente y recristalizado usando, por  
ejemplo, etilacetato, acetonitrilo o un alcohol inferior  
10 para dar la sal de bencilfosfonio, apropiadamente susti-  
tuido. La sal de bencil fosfonio apropiadamente sustituida  
también puede ser obtenida, tratando un bencil alcohol apro-  
piadamente sustituido con una sal de trifenil fosfonio, tal  
15 como bromuro de trifenilfosfonio, usando generalmente las  
mismas condiciones de reacción arriba expuestas. La sal de  
bencil trifenilfosfonio apropiadamente sustituida se añade  
en exceso (hasta 25%) de sodio o metal de litio disuelto en  
20 amoniaco líquido, al que se añade una cantidad catalítica  
de nitrato férrico, con agitación, durante alrededor de 10  
minutos hasta 3 horas, después de lo cual se evaporó el  
amoniaco bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o  
25 argón. Un disolvente apropiado, tal como benceno, tolueno,  
dietiléter, tetrahidrofurano o dimetoxietano se añadió y  
el resultante bencilideno fosforano se recogió. El bencil-  
ideno fosforano se trató con un éster, tal como alquilo in-  
30 ferior, por ejemplo, metil, etil, n-propil, isopropil ó n-

1 butil éster ó ácido trifluoro acético en un disolvente,  
 tal como benceno, tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano  
 o dimetoxietano bajo una atmósfera inerte, tal como de ni-  
 5 trógeno o argón a una temperatura de 0°C hasta la tempe-  
 ratura de reflujo del disolvente durante alrededor de 30  
 minutos a 24 horas, después de lo cual la mezcla de rea-  
 ción se concentró y destiló para dar la olefina, que fue  
 10 tratada con ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhí-  
 drico o bromhídrico o un ácido orgánico, tal como ácido  
 trifluoroacético ó ácido p-tolueno sulfónico, usando un  
 cosolvente tal como tetrahidrofurano, dietiléter o benceno  
 durante alrededor de 30 minutos hasta 24 horas a una tem-  
 15 peratura desde alrededor de 0°C a la temperatura de re-  
 flujo del disolvente. La cantidad de ácido empleado puede  
 variar desde una cantidad catalítica a un ácido concen-  
 trado. La preparación de los compuestos de la fórmula VIII  
 según se expone arriba, se describe generalmente por P.H.  
 20 Betmann, An. Chem. Int. Ed. 1966 p. 308.

Los siguientes ejemplos ilustran ulteriormente el invento .

EJEMPLO 1

25 Ácido 7-((4-(1-difluorometil-2-(3-hidroxifenil)etil)ami-  
 nometil)fenil)acetilamino-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-  
 azabicyclo [4.2.0] oct-2-eno-2-carboxílico.

Una mezcla de un gramo de ácido 3-acetiloximetil-7-[[2-  
 30 [4-(clorometil)fenil]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-aza-

1

biciclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y 1 gr. de 1-difluorometil-2-(3-hidroxifenil)etilamina en 50 ml. de etanol se agitó a 25°C durante 24 horas, después de lo cual se eliminó el disolvente, dejando un residuo, que se cromatografió sobre gel de sílice usando benceno-acetona como eluyente para dar el compuesto del título.

5

EJEMPLO 2

Una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura es como sigue:

10

- |   |        |
|---|--------|
| (a) 1-difluorometil-2-(3-hidroxifenil)etilamina | 20 mg. |
| (b) Talco                                       | 5 mg.  |
| (c) Lactosa                                     | 90 mg. |

15

La formulación se preparó haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclándolos bien. El polvo entonces se relleno en cápsulas de gelatina dura con un relleno neto de 115 mg. por cápsula.

20

EJEMPLO 3

Una composición ilustrativa para tabletas es como sigue:

25

- |   |        |
|---|--------|
| (a) 1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina | 20 mg. |
| (b) Almidón   | 43 mg. |
| (c) Lactosa   | 45 mg. |
| (d) Estearato de magnesio                           | 2 mg.  |

30

La granulación obtenida después de mezclar la lactosa con

1 el compuesto (a) y parte del almidón y granulada con pasta de almidón, se secó, tamizó y mezcló con el estearato de magnesio. La mezcla se comprimió en tabletas pesando 110 mg cada una.

5 EJEMPLO 4

Una composición ilustrativa para una suspensión inyectable es la siguiente ampolla de 1 ml. para una inyección intramuscular.

	<u>Peso por ciento</u>
(a)-1-difluorometil-2-(hidroxifenil)etilamina	1,0
(b) polivinilpirrolidona	0,5
(c) Lecitina	100,0

15 Los materiales (a) - (d) fueron mezclados, homogeneizados y rellenos en ampollas de 1 ml. que fueron cerradas herméticamente y sometidas a autoclave durante 20 minutos a 121°C. Cada ampolla contenía 10 mg. por ml. del nuevo compuesto (a).

20 EJEMPLO 5

Hidrobromuro de 1-fluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina.

25 (A) A una solución de 29 mmoles de diazometano en 84 ml. de éter, enfriado a 0°C y agitado magnéticamente, se añadió a gotas, durante 45 minutos una solución de 3,12 g. (14,5 mmoles) de cloruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo, en 60 ml.

1 de éter. Después de agitar durante 1 1/2 horas a 25°C, la  
mezcla de reacción se añadió a una solución de fluoro de  
hidrógeno/piridina, preenfriada a 0°C. La resultante solu-  
5 ción heterogénea se agitó a 25°C durante 1 1/2 hora, des-  
pués ser vertió sobre hielo (150 gr.). Se separó la base  
orgánica, se lavó con bicarbonato sódico (pH de 8) después  
con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La con-  
centración de la mezcla a presión reducida produjo 3,4-di-  
10 metoxibencil fluorometil cetona, como un aceite.

(B). Una solución de 3,4-dimetoxibencil fluorometil cetona  
en 25 ml. de metanol, refrigerada a -10°C, se trató con 300  
15 mg. de borohidruro de sodio. Después de 2 horas a una tem-  
peratura de -10° a 0°C la mezcla de reacción se neutralizó  
con 6 M de HCl y se concentró al vacío. El residuo se ex-  
trajo varias veces con cloroformo. La evaporación del di-  
solvente produjo un aceite, que se purificó por destila-  
ción al alto vacío para dar 1-fluoro-3-(3,4-dimetoxifenil)  
20 propano-2-ol. Una solución de 2 gr. de 1-fluoro-3-(3,4-di-  
metoxifenil)-propano-2-ol, 1,37 gr. de ftalimida, 1,74 gr.  
de dietil-diazotdicarboxilato y 2,4 gr. de trifenilfosfina  
en 25 ml. de tetrahidrofurano se agitó bajo nitrógeno a 25°C  
25 durante 20 horas, después de lo cual se evaporó el disol-  
vente a presión reducida y el residuo se recibió en ben-  
veno.

El material insoluble se desechó y el residuo semisólido

1 obtenido después de concentración del filtrado al vacío,  
se recristalizó usando diclorometano/dietiléter, para dar  
el derivado de fluoroftalimida. Una solución de 1,12 gr.  
5 del derivado de fluoroftalimida y 0,18 gr. de hidrato de  
hidrazina en 42 ml. de etanol absoluto se calentó a re-  
flujo durante 5 horas. Después de enfriar la solución, se  
concentró al vacío a un volumen de 15 ml. se dejó reposar  
10 durante la noche a 0°C, después se filtró. El filtrato se  
concentró y destiló a alto vacío para producir 1-fluoro-  
metil-2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina. Una solución de 0,32  
gr. de 1-fluorometil-2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina en  
6 ml. de bromuro de hidrógeno al 47% se calentó bajo ni-  
15 trógeno a 100°C durante 4 horas, después se concentró a  
presión reducida para dar un residuo sólido, que fue re-  
cristalizado desde etanol- dietiléter para procurar hidro-  
bromuro de 1-fluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina,  
20 punto de fusión 193°C.

EJEMPLO 6

Bencil difluorometil cetona.

25 Una solución de fenilmetilenimino acetonitrilo (2,880 g.  
ó 20 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml.) se añadió a go-  
tas a -78°C, a una mezcla de isopropilamina (2,438 gr. ó  
24 mmoles), - bromuro de litio (9 gr. ) y n-butil litio  
(11 ml. de una solución 2 M.). La mezcla se agitó durante  
30 1 hora a -78°C. Se añadió bencilbromuro (3,420 gr. ó 20

1 mmoles) en 10 ml. de tetrahidrofurano y se continuó la  
agitación durante 1 hora más a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La hidrólisis y la  
extracción con éter dió 4,635 gr. de 2-fenilmetilimino ben-  
ceno propano nitrilo como un sólido amarillento.

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{COCl}_2$ ): 8,2 ppm (d,  $J = 1,2 \text{ H}_2$ , 1 H); 7,65-7,05 ppm  
(m, 10 H); 4,70 ppm (doblete o triplete,  $J_1 = 6 \text{ H}_2$  y  $J_2 =$   
1,2  $\text{H}_2$ , 1 H); 3,25 - 3,10 ppm (m, 2 H).

10 Una solución de 2-fenilmetilenimino benceno propano nitri-  
lo (1,170 g. ó 5 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml.) se  
añadió a una mezcla de acetiluro de litio (0,352 gr. ó 11  
mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml.) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se hizo pa-  
sar una corriente de nitrógeno rápida a través de la solu-  
ción durante 2,5 horas. La mezcla se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  antes  
15 de añadir greón "22". Por extracción de éter y destila-  
ción se aislaron 0,310 gr. de 2-difluorometil-2-fenilmeti-  
lenimino benceno propanonitrilo.

20 Punto de ebullición:  $95-100^{\circ}\text{C}$  (0,07 mm.Hg) Kugelrohr.

A una solución de 2-difluorometil-2-fenilmetilenimino ben-  
ceno propanonitrilo (180 mg. ó 0,63 mmoles) en cloruro de  
metileno (5 ml.) se añadió fenil hidracina (71 mg. ó 0,65  
25 mmoles). La mezcla se agitó y calentó a reflujo durante 12  
horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la  
mezcla cruda se separó por cromatografía de columna sobre  
gel de sílice (10 gr., eluyente éter/benceno 96 (4) para  
30 dar 2-amino-2-difluorometilbencenopropanonitrilo, punto de

1 fusión 60°C, que se hidrolizó por tratamiento con ácido  
clorhídrico acuoso diluido a 75°C durante 12 horas para  
dar bencil difluorometil cetona.

EJEMPLO 7

5 Trifluorometil 3,4-dimetoxibencil cetona.

Una mezcla de 20 mmoles de 3,4-dimetoxibencil bromuro y  
22 mmoles de trifenilfosfina en 50 ml. de benceno se ca-  
lentó a temperatura de reflujo durante 2 días. El sólido,  
10 que se separó al enfriar, fue filtrado, lavado con benceno  
y secado a presión reducida para dar bromuro de 3,4-dime-  
toxibenciltrifenilfosfonio. A una solución de 100 ml. de  
amoníaco líquido seco se añadió sodio, finamente dividido  
15 (0,46 gr. ó  $2,1 \cdot 10^{-2}$  M) y una cantidad catalítica de nitrato  
férico. Cuando la solución de sodio azul se volvió gris,  
se añadieron 10 gr. ó  $2,10 \cdot 10^{-2}$  M de finamente dividido bro-  
muro de 3,4-dimetoxibencil trifenilfosfonio. Después de  
20 agitar durante 15 minutos se evaporó el amoniaco bajo una  
corriente de nitrógeno. Al residuo se añadieron 100 ml.  
de benceno anhidro y la solución se hirvió durante alre-  
dedor de 10 minutos bajo nitrógeno. El residuo sólido se  
25 separó por filtración y al filtrado conteniendo 3,4-dime-  
toxibencilideno trifenilfosforano, libre de sal, se aña-  
dieron 6,6 gr. ó  $5,10 \cdot 10^{-2}$  M de trifluoro acetato de etilo.  
La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo  
30 bajo nitrógeno durante 12 horas. La concentración del

1 disolvente dejó un residuo, que fue destilado al alto va-  
cío para procurar 2-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-(3,4-dimeto-  
xifenil)prop-2-eno. Una solución de 3 gr. de 2-etoxi-1,1,1-  
5 trifluoro-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-eno en 50 ml. de  
éter se trató con una solución de 1 M de ácido sulfúrico  
en 50 ml. de agua. La mezcla de reacción se agitó durante  
1/2 horas a 25°C. La fase de éter se separó, lavó con  
10 salmuera, secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
para dar trifluorometil 3,4-dimetoxibencil cetona.

15 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 6 se substituyó por  
bencil bromuro una cantidad apropiada de 2,3-isopropili-  
denodioxibencil bromuro, 3,4-isopropilidenodioxibencil  
bromuro, 3-benciloxi-4-metoxibencilbromuro, 4-benciloxi-3-  
20 metoxibencil bromuro, 3,4-metilenodioxibencilbromuro, 4-  
metoxibencil bromuro, 3-metoxibencil bromuro o 4-cloro-1-  
etilbencil bromuro, se obtuvieron los siguientes deriva-  
dos de cetona:

Difluorometil 2,3-isopropilidenodioxibencil cetona,

Difluorometil 3,4-isopropilidenodioxibencil cetona,

3-benciloxi-4-metoxibencil difluorometil cetona,

4-benciloxi-3-metoxibencil difluorometil cetona,

25 Difluorometil 3,4-metilenodioxibencil cetona,

Difluorometil 4-metoxibencil cetona,

Difluorometil 3-metoxibencil cetona, y

30 4-cloro-1-etilbencil difluorometil cetona.

1 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 5 (A) se sustituy<sup>ó</sup>  
una cantidad apropiada de 2,3-isopropilidenodioxifenil-ace-  
tilcloruro, 3,4-isopropilidenodioxifenilacetil cloruro, 3-  
5 benciloxi-4-metoxifenilacetil cloruro, 3,4-metilenodioxife-  
nil-acetil cloruro, 4-metoxifenilacetil cloruro, 3-metoxi-  
fenilacetil-cloruro ó 4-cloro-1-etilfenilacetil cloruro,  
por 3,4-dimetoxifenilacetil cloruro, se obtuvieron los si-  
guientes derivados de cetona:

- 10 Fluorometil 2,3-isopropilidenodioxibencil cetona,
- Fluorometil 3,4-isopropilidenodioxibencil cetona,
- 3-benciloxi-4-metoxibencil fluorometil cetona,
- 4-benciloxi-3-metoxibencil fluorometil cetona,
- 15 Fluorometil 3,4-metilenodioxibencil cetona,
- Fluorometil 4-metoxibencil cetona,
- Fluorometil 3-metoxibencil cetona y
- 4-cloro-1-etilbencilfluorometil cetona.

20 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 5 (B) se sustituy<sup>ó</sup>  
una cantidad apropiada de fluorometil 2,3-isopropilideno-  
dioxibencil cetona, difluorometil 2,3-isopropilidenodioxibencil cetona, fluorometil 3,4-isopropilidenodioxibencil cetona, difluorometil 3,4-isopropilidenodioxibencil cetona, fluorometil 4-metoxibencil cetona, difluorometil 4-metoxibencil cetona, fluorometil 3-metoxibencil cetona, difluorometil 3-metoxibencil cetona, 4-cloro-1-etilbencil fluorometil cetona, 4-cloro-1-etilbencil difluorometil cetona ó

25

30

1 trifluorometil 3,4-dimetoxibencil cetona, por 3,4-dimeto-  
xibencil fluorometil cetona, se obtuvieron los siguientes  
productos respectivos:

5 1-fluorometil-2-(2,3-dihidroxifenil)etilamina hidrobromuro,

1-difluorometil-2-(2,3-dihidroxifenil)etilamina hidrobromuro,

10 1-fluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina hidrobromuro,

1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina hidrobromuro,

15 1-fluorometil-2-(4-hidroxifenil)etilamina hidrobromuro,

1-difluorometil-2-(4-hidroxifenil)etilamina hidrobromuro,

20 2-(4-cloro-1-etilfenil)-1-fluorometiletilamina hidrobromuro,

2-(4-cloro-1-etilfenil)-1-difluorometiletilamina hidrobromuro y

25 1-trifluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina hidrobromuro.

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 5 (B) se sustituy6  
una cantidad apropiada de fluorometil 3-benciloxi-4-metoxi-  
bencil cetona, difluorometil 3-benciloxi-4-metoxibencil  
cetona, fluorometil 4-benciloxi-3-metoxibencil cetona,

1 difluorometil 4-benciloxi-3-metoxibencil cetona, fluoro-  
metil 3,4-metilenodioxibencil cetona ó difluorometil 3,4-  
metilenodioxibencil cetona, por 3,4-dimetoxibencil fluoro-  
5 metil cetona y el paso final de hidrólisis con bromuro de  
hidrógeno, se eliminó, se obtuvieron los siguientes pro-  
ductos respectivos.

- 1-fluorometil-2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)etilamina,
- 1-difluorometil-2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)etilamina,
- 10 1-fluorometil-2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)etilamina,
- 1-difluorometil-2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)etilamina,
- 1-fluorometil-2-(3,4-metilenodioxifenil)etilamina y
- 1-difluorometil-2-(3,4-metilenodioxifenil)etilamina.

15 EJEMPLO 8

1-difluorometil-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etilamina.

Una solución de 0,05 M de 1-difluorometil-2-(3-bencil-oxi-  
4-metoxifenil)etilamina en 150 ml. de etanol se agitó vi-  
20 gorosamente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidró-  
geno en presencia de 1 gr. de paladio al 10% sobre car-  
bón vegetal tipo H. El catalizador se separó por filtra-  
ción y la concentración del filtrado a presión reducida  
25 produjo 1-difluorometil-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etila-  
mina.

30 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 8 se substituyó una  
cantidad apropiada de 1-difluorometil-1-(4-benciloxi-3-  
metoxifenil)-etilamina, 1-fluorometil-2-(3-benciloxi-4-

1 metoxifenil)-etilamina ó 1-fluorometil-2-(4-benciloxi-3-  
metoxifenil)- etilamina, por 1-difluorometil-2-(3-benci-  
loxi-4-metoxifenil)etilamina, se obtuvieron los siguien-  
tes compuestos respectivos:

5 1-difluorometil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etilamina,  
1-fluorometil-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etilamina y  
1-difluorometil-2-(3-hidroxi-3-metoxifenil)etilamina.

EJEMPLO 9

10 Bencil N-(1-difluorometil-2-(3,4-diacetiloxifenil)etil-  
carbamato.

2 N de hidróxido sódico acuoso y anhídrido acético (.35gr)  
se añadió simultáneamente durante 1/2 hora a una solución  
de bencil N-1-difluorometil-1-(3,4-dihidroxifenil)etil/  
15 carbamato (6 gr. ) preparado a partir de 1-difluorometil-  
2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina y cloroformato de bencilo,  
en 30 ml. de hidróxido sódico 1 M bajo argón , de modo que  
el pH se mantuviera entre 6,5 y 7,5. Después de 1 hora a  
20 25°C se ajustó el pH a 1, usando ácido sulfúrico 6 N y  
después la solución se extrajo con cloruro de metileno. La  
fase orgánica se sacó y concentró para dar N-(1-difluoro-  
metil-2-(3,4-diacetiloxifenil)-etil)carbamato.

EJEMPLO 10

N-(1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etil)acetamida.

A una solución agitada de 6,8 gr. de bórax en 10 ml. de  
agua se añadió 10 mmoles de 1-difluorometil-2-(3,4-dih-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

droxifenil)etilamina, bajo argón. Después de 15 minutos el pH se ajustó a 9, por la adición de hidróxido sódico 2N, después 780 mg. de cloruro de acetilo se añadieron a gotas, mientras que el pH se mantuvo entre 9,0 y 9,5. La solución acuosa se lavó con éter, se ajustó a un pH de 1, usando ácido sulfúrico 6N, y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y concentró para procurar N-(1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etil)acetamida.

EJEMPLO 11

Hidrocioruro de 2-amino-N-(1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etil)-propionamida.

Una suspensión de 10 mmoles de 1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina en 50 ml. de cloruro de metileno se trató con 1 gr. (10 mmoles) de trietilamina, después de lo cual se añadieron 10 mmoles de N-carbobenciloxialanina, en que la función ácida se activó con etoxicarbonilo en 10 ml. de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a 25°C durante alrededor de 16 horas, después se lavó con agua. La capa orgánica fue secada y evaporada. El residuo fue recibido con éter y la solución de éter se refrigeró a 0°C. Se hizo burbujear una vigorosa corriente de gas de HCl a través de la solución durante 3 horas, después de lo cual se lavó la solución de éter con agua. La fase acuosa se evaporó para procurar hidrocioruro de 2-amino-N-

1 (1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)etil)-propionamida.

EJEMPLO 12

Hidrocioruro de 1-difluorometil-2-fenetilamina.

5 Una solución de ácido propanodióico etil 2-metilpropil  
éster (18,830 gr. ó 0,1 mol) en 10 ml. de tetrahidrofurano  
anhidro se añadió a gotas, a 25°C a una mezcla de hidruro  
de sodio (4,8 gr. de una dispersión al 50% en aceite) en  
80 ml. de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 1  
10 hora a 25°C se añadió bencil bromuro (17,1 grs ó 0,1 mol).  
La solución se agitó durante 2 horas a 25°C por hidrolisis,  
extracción con éter y eliminación del disolvente a  
presión reducida se aislaron 27,0 gr. de un aceite. Por  
15 destilación fraccional se obtuvo ácido 2-fenilmetil-pro-  
panodióico, etil 2-metilpropiléster en un rendimiento de  
53% (14,840). Punto de ebullición: 95-98°C (0,2 mm. de Hg).

20 Una solución de ácido 2-fenilmetilpropanodióico, etil 2-  
metilpropil éster (4,170 gr. ó 13,1 mmoles) en 5 ml. de  
tetrahidrofurano se añadió a gotas, a 25°C a una mezcla de  
hidruro de sodio (0,628 gr. de una dispersión al 50% en  
aceite) y tetrahidrofurano (10 ml). Después de agitar  
25 durante 1/2 hora a 25°C la mezcla se calentó a 50°C- du-  
rante 10 minutos antes de añadir una corriente de freón  
"22".

30 La solución se agitó durante la noche a 25°C, después se  
extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua (2x);

1 y salmuera saturada (1x) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dar ácido 2-difluorometil-2-fenil metilpropanodióico, etil 2-metil-propil éster como un aceite. Una  
5 solución de ácido 2-difluorometil-2-fenilmetilpropanodióico, etil-2-metilpropil éster (14,7 gr. ó 44, 8 mmoles) en ácido trifluoroacético (50 ml.) se agitó a 25°C durante 2 horas. Por destilación del disolvente a presión reducida y recristalización del material crudo en pentano, se aisló 10,52 gr. de ácido 2-difluorometil-2-fenilmetilpropanodióico, monoetil éster. Punto de fusión 43,5-44°C. Una solución de ácido 2-difluorometil-2-fenilmetilpropanodióico, monoetiléster (1,10 gr. ó 4 mmoles) en ácido acético (20 ml  
15 se hizo refluir durante la noche. Por destilación del disolvente a presión reducida se aisló un aceite (0,900gr). El ácido 2-difluorometil-3-fenilpropanóico, etiléster se obtuvo por destilación. Punto de ebullición 80°C (0,3 mm. de Hg) Kugelrohr. Una mezcla de etiléster de ácido 2-difluorometil-3-fenilpropanóico (780 mg. ó 2,9 mmoles) en ácido clorhídrico (6 N, 20 ml.) se hizo refluir durante 20 ho-  
20 ras. Por extracción con éter se aisló ácido 2-difluorometil-3-fenilpropiónico, como un aceite amarillento (620 mg.). A una solución de cloruro de ácido 2-difluorometil-3-fenilpropanóico (preparado por reacción del correspondiente ácido con cloruro de tionilo, a reflujo, durante 1,5 H)  
25  
30

1 (765 mg. ó 3,5 mmoles) en benceno anhidro (10 ml.) se añadió  
5 dió aciuero de sodio (260 mg. ó 4 mmoles). La mezcla se agitó durante 8 horas a reflujo. El material insoluble se filtró sobre un filtro de vidrio molido y el disolvente se eliminó a presión reducida. Así se aislaron 710 mg. de un aceite, que era una mezcla de isocianato y de material de partida (85/15 del espectro <sup>1</sup> HNMR).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2260 m<sup>-1</sup> fuerte.

10 El (2-difluorometil-2-isocianatoetil)benceno crudo (710 mg) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml.) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la solución se lavó con éter (2x). La capa de éter se extrajo con agua y las capas acuosas combinadas se evaporaron a presión reducida. El sólido crudo (550 mg) se recristalizó desde etanol y éter para dar hidrocioruro de 1-difluorometil-2-feniletilamina, punto de fusión 168-170°C( se sublima).

15 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 12 se substituyó una cantidad apropiada de 2,3-isopropilidenodioxibencil bromuro 3,4-isopropilidenodioxibencil bromuro, 3,4-diclorobencil bromuro 4-trifluorometilbencil bromuro ó 2-fluoro-4-nitrobencil bromuro, por bencilbromuro, se obtuvieron los siguientes productos respectivos:

25 Hidrocioruro de 1-difluorometil-2-(2,3-dihidroxifenil)etilamina,

30 Hidrocioruro de 1-difluorometil-2-(3,4-dihidroxifenil)eti-

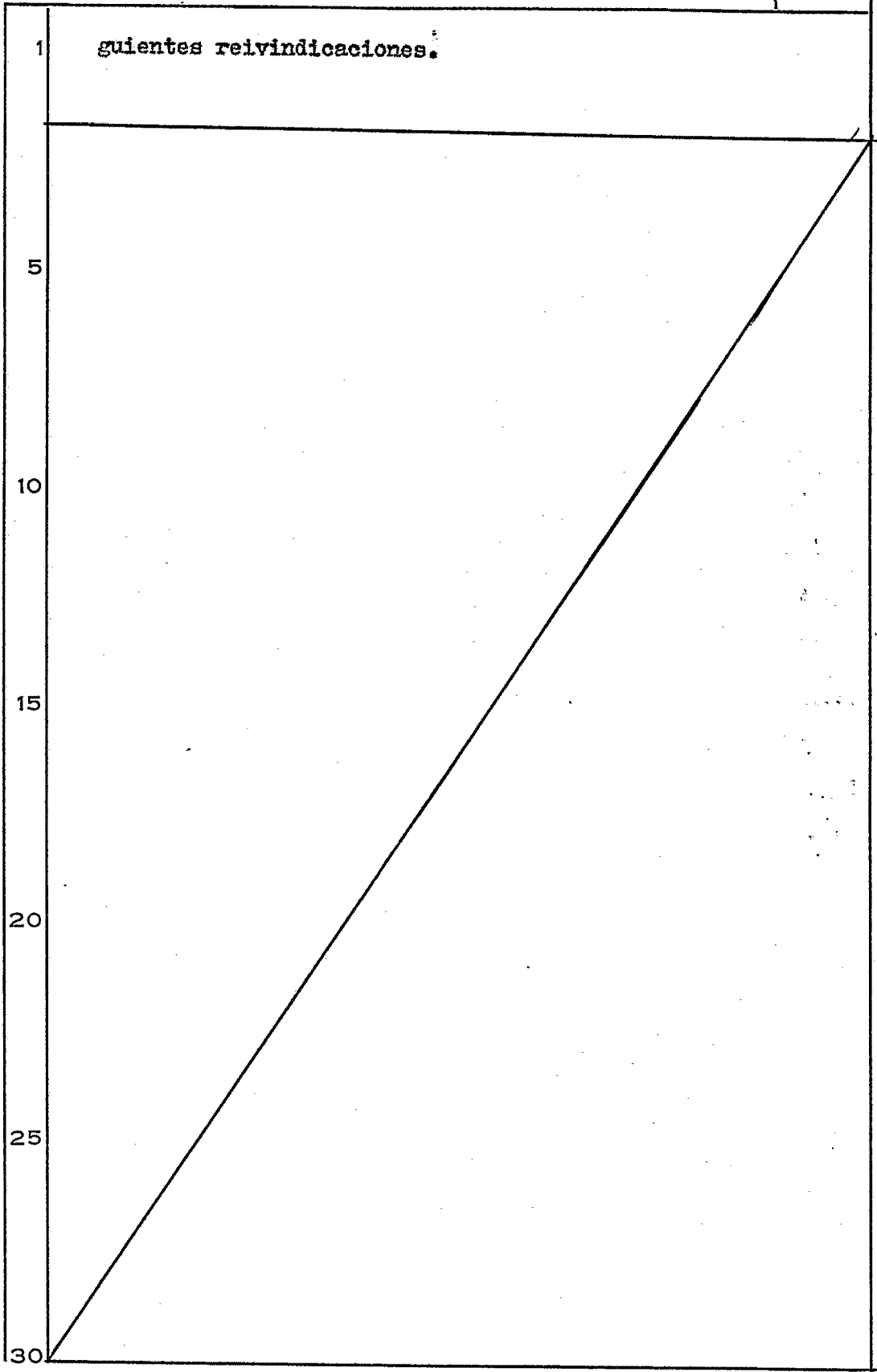
1 lamina,  
Hidrocloruro de 1-difluorometil-2-(3,4-diclorofenil)etilamina,  
Hidrocloruro de 1-difluorometil-2-(4-trifluorometifenil)  
5 etilamina e Hidrocloruro de 1-difluorometil-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)etilamina.

EJEMPLO 13

1-trifluorometil-2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina.

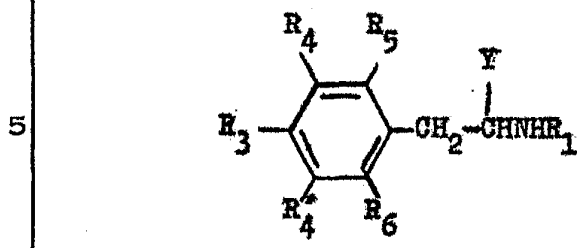
10 Una solución de trifluorometil 3,4-dimetoxibencil cetona (0,08 mol) e hidrocloruro de hidroxilamina (0,06 mol) en 150 ml. de piridina y 150 ml. de etanol se hizo refluir durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se  
15 recristalizó desde éter de petróleo. (Punto de ebullición 30-60°C) para dar trifluorometil 3,4-dimetoxibencil cetoxima. La cetoxima (0,05 mol) en éter seco (50 ml.) se añadió a gotas a una suspensión agitada de hidruro de litio  
20 aluminio (0,08 mol) en éter seco (50 ml.). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se destruyó el exceso de hidruro de litio aluminio por adición cuidadosa de agua, después de lo cual se añadió hidróxido sódico al 10% (50  
25 ml.). El material sólido se separó y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dejando un residuo, que se recristalizó desde etanol, para dar 1-trifluorometil-2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina.

30 La presente patente de invención recaerá sobre las si-



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de alfa-halometil aminas de la fórmula



10 en que Y es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH-, F<sub>3</sub>C-; R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, alcóxicarbonilo, en que la mitad alcóxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada ó

15  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---CH-R}_7 \\ | \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ , en que R<sub>7</sub> es hidrógeno,

un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxibencilo; cada uno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> tiene el significado definido en la Tabla I, en que R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo es recta o ramificada o tiene de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o fenilalquilenocarbonilo, en que la mitad de alquileno es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono y cada uno de Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono según Tabla I, con la condición de que cuando

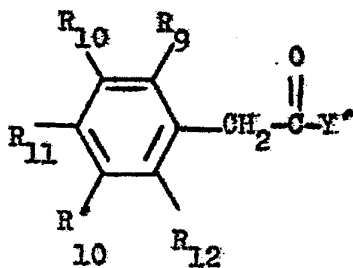
20

25

30

1 cada uno de  $R_3, R_4, R_5, R'_4$  y  $R_6$  es hidrógeno, Y es otro que  $F_3C-$ ; y sus sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales, caracterizado porque comprende

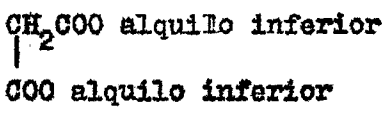
5 (a) cuando  $R_1$  es hidrógeno, Y es  $-CHF_2$  ó  $-CH_2F$  ambos  $R_3$  y  $R_4$  son  $OR_8$ , en que  $R_8$  es hidrógeno o ambos  $R_4$  y  $R_5$  son  $OR_8$ , en que  $R_8$  es hidrógeno o ambos  $R_4$  y  $R_5$  juntos son  $-O-CH_2-O-$  ó en que cada uno de  $R_3, R_4, R_5, R'_4$  y  $R_6$  es como se ha definido de otro modo en lo que precede, excepto que  $R_3$  es metilo y  $R_5$  es otro que  $-NY_2Y_3$ , la operación de reducir química o analíticamente un derivado de fenil halometil cetona apropiadamente sustituido de la fórmula



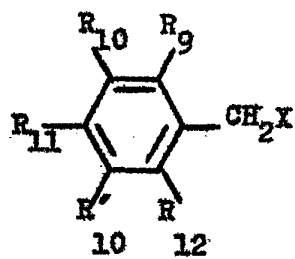
25 en que  $Y'$  es  $-CHF_2$  ó  $-CH_2F$ , y cada uno de  $R_9, R_{10}, R_{11}, R'_{10}$  y  $R_{12}$  tiene el significado definido en la Tabla II, con la condición de que, cuando cada uno de  $R_9, R_{10}, R_{11}, R'_{10}$  y  $R_{12}$  es hidrógeno, Y es otro que  $F_3C-$ , al correspondiente alcohol, que es tratado con 1 equivalente de una imida apropiada, 1.1 equivalentes de una fosfina apropiada

1 y 1.1 equivalentes de dietil azodicarboxilato en un disolvente adecuado a alrededor de 0° a 100°C durante alrededor de 1/2 hora hasta 24 horas bajo una atmósfera inerte, seguido de hidrolisis;

5 (b) cuando Y es -CHF<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> es hidrógeno, ambos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son OR<sub>8</sub>, en que R<sub>8</sub> es hidrógeno o ambos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son OR<sub>8</sub>, en que R<sub>8</sub> es hidrógeno o ambos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos son -O-CH<sub>2</sub>-O-δ en que cada uno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub>' y R<sub>6</sub> es como se define de otro modo en lo que precede, excepto que R<sub>3</sub> es metilo y R<sub>5</sub> es otro que -NY<sub>2</sub>Y<sub>3</sub>, tratando un diéster de ácido inferior alquil malónico de la fórmula



15 en que cada grupo alquilo inferior puede ser igual o diferente y es un grupo recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, con una base fuerte en un adecuado disolvente aprótico, para generar un carbanión, que es alquilizado con un compuesto de la fórmula



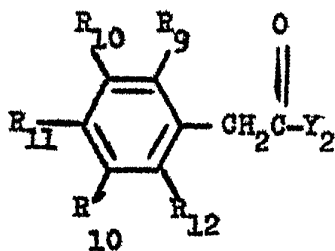
30 en que R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>10</sub>' y R<sub>12</sub> tienen los significados

1 definidos en la Tabla II, y X es un grupo saliente, a tem-  
 peraturas de alrededor de  $-30^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo  
 del disolvente durante alrededor de 1/2 hora hasta 24 horas  
 5 tratando el diéster de ácido malónico alquilizado con una  
 base fuerte, seguido de tratamiento con un reactivo al-  
 quilizador adecuado de difluorometilhalo a temperaturas  
 de alrededor de  $-20^{\circ}$  a  $60^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 15  
 minutos hasta 24 horas y con hidrólisis ácida con subsi-  
 10 guiente tratamiento del así obtenido derivado de ácido pro-  
 piónico con ácido hidrazídico durante alrededor de 1 a 24  
 horas, a temperaturas de alrededor de  $0^{\circ}$  a  $60^{\circ}\text{C}$  ó conver-  
 sión del derivado de ácido propiónico al haluro ácido que  
 es tratado con aciuro de sodio a temperaturas de reflujo  
 15 durante alrededor de 40 a 100 horas, seguido de hidrólisis  
 ácida;

(c) cuando Y es  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{R}_1$  es hidrógeno, tanto  $\text{R}_3$  como  $\text{R}_4$   
 20 son  $\text{OR}_8$ , en que  $\text{R}_8$  es hidrógeno, y tanto  $\text{R}_4$ , como  $\text{R}_5$  son  
 $\text{OR}_8$ , en que  $\text{R}_8$  es hidrógeno, y tanto  $\text{R}_4$ , como  $\text{R}_5$  son  $-\text{O}-$   
 $\text{CH}_2-\text{O}-$  o en cada uno de  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_4^*$  y  $\text{R}_6$  tiene el sig-  
 nificado definido de otro modo en la Tabla I con las ex-  
 25 cepciones de que  $\text{R}_8$  es metilo y  $\text{R}_5$  es otro que  $\text{NY}_2\text{Y}_3$  es-  
 tán preparados tratando una cetona de la fórmula

1

5



10

15

en que Y<sub>2</sub> es -CF<sub>3</sub> y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub> tienen los significados definidos en la Tabla II con una sal de hidroxilamina, en un disolvente alcohólico inferior o agua o combinaciones de los mismos, en presencia de una base mineral u orgánica durante alrededor de 1 a 8 horas a alrededor de 20° a 100°C para dar la correspondiente oxima, que es reducida a la amina;

20

(d) cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno y alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ó R<sub>4</sub> es OR<sub>8</sub>, en que R<sub>8</sub> es hidrógeno, tratando el correspondiente derivado, en que R<sub>8</sub> es metilo, con bromuro de hidrógeno en agua o ácido acético durante alrededor de 4 a 24 horas a alrededor de 25°C hasta 125°C;

25

(e) cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno y alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ó R<sub>4</sub> es OR<sub>8</sub> y R<sub>8</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, tratando los correspondientes derivados protegidos con amina, en que R<sub>8</sub> es hidrógeno con un alquil haluro de la fórmula R<sub>13</sub>X en que R<sub>13</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono y X es halógeno, en un disolvente adecuado en presencia de una amina

30

1 orgánica durante alrededor de 1 a 24 horas a alrededor  
de 25°C a 85°C, seguido por hidrólisis de base e hidrogeno-  
nólisis o hidrólisis ácida;

5 (f) cuando  $R_1$  es hidrógeno y alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ó  $R'_4$  es  
OR<sub>8</sub> y  $R_8$  es alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo tie-  
ne de 1 a 6 átomos de carbono y es recta o ramificada, ben-  
zoilo o fenilalquilenocarbonilo, en que la mitad de alqui-  
10 leno es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de car-  
bono, tratando, los correspondientes derivados protegidos  
con amina, en que  $R_8$  es hidrógeno, con un anhídrido de áci-  
do de la fórmula  $(R_{14}-\overset{O}{\parallel}-O)_2$  o un haluro ácido de la fór-  
mula  $R_{14}-\overset{O}{\parallel}-\text{halo}$ , en que halo es cloro o bromo y  $R_{14}$  es un  
15 grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de car-  
bono, fenilo o fenilalquileno, en que la mitad de alqui-  
leno es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de car-  
bono, en presencia de una base orgánica, que sirve como  
disolvente, durante alrededor de 1 a 24 horas a alrededor  
20 de 25°C hasta 100°C seguido de hidrólisis ácida o hidro-  
genólisis.

25 (g) cuando  $R_1$  es hidrógeno y  $R_5$  es  $-NY_2Y_3$ , reduciendo el  
correspondiente derivado, en que  $R_5$  es  $-\text{NO}_2$  y la amina li-  
bre es adecuadamente protegida y cuando  $Y_2$  y  $Y_3$  son otros  
que hidrógeno, alquilizando la así formada amina, seguido  
de hidrólisis ácida;

30 (h) cuando  $R_1$  es alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, tratando los correspondientes derivados, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno con un haluro ácido de la fórmula R<sub>15</sub>  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  halo, en que halo es un átomo de halógeno y R<sub>15</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono en un disolvente adecuado en presencia de una base a una temperatura de alrededor de 1/2 hora hasta 6 horas;

(i) cuando R<sub>1</sub> es alcóxicarbonilo, en que la mitad alcóxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, tratando el correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, con un haloalquilformato de la fórmula  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  halo-C-OR<sub>16</sub> en que

halo es un átomo de halógeno y R<sub>16</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en agua, en presencia de una base a una temperatura de alrededor de 0° a 25°C durante alrededor de 1/2 hora hasta 6 horas;

(j) cuando R<sub>1</sub> es  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  -C-CH-R<sub>7</sub>  $\underset{\text{NH}_2}{|}$  en que R<sub>7</sub> tiene el significado de-

finido en lo que precede, tratando el correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, con un ácido de la fórmula HOOC-CH-R<sub>7</sub>  $\underset{\text{NH}_2}{|}$  o un anhídrido del mismo, en que R<sub>7</sub> tiene el significado definido arriba y el grupo amino está adecuadamente protegido, en un disolvente adecuado y en presencia de un agente deshidratante, cuando se emplea el ácido libre

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

a una temperatura de alrededor de 0° a 35°C durante alrededor de 1 a 12 horas seguido de hidrólisis de ácido y de base: y

(k) cuando se desee una sal farmacéuticamente aceptable, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido, con un ácido farmacéuticamente aceptable.

2.- "Procedimiento para la obtención de alfa-halometilaminas".

Según se describe y reivindica en la adjunta memoria descriptiva, que consta de 83 hojas de texto, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 17 AGO. 1978

CARLOS ROEB  
P. P.



Fco. Alonso Sánchez