
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 7908099

Nederland

⑲ NL

- ⑤④ **Nieuwe aryltrifluorethanolen en werkwijze voor de bereiding daarvan.**
- ⑤① Int.Cl³.: C07C91/40, C07C93/26, C07C153/09, C07D211/56, A61K31/13, A61K31/21, A61K31/445.
- ⑦① Aanvrager: Science Union et Cie, Société Française de Recherche Médicale te Suresnes, Frankrijk.
- ⑦④ Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

-
- ②① Aanvraag Nr. 7908099.
- ②② Ingediend 5 november 1979.
- ③② Voorrang vanaf 3 november 1978.
- ③③ Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 7831096 .
- ②③ --
- ⑥① --
- ⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 7 mei 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe aryltrifluorethanolen en werkwijze voor de bereiding daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe aryl-ethanolen en op een werkwijze voor de bereiding van deze verbindingen.

5 Meer in het bijzonder verschaft de uitvinding als nieuwe verbindingen aryloethanolderivaten, waarvan het arylradicaal gesubstitueerd is met een vrije of gesubstitueerde aminogroep.

10 Specifiek verschaft de uitvinding α, α, α -trifluor-(aminoaryl)-ethanolen met formule 1 van het formuleblad, waarin Z is waterstof, een alkylradicaal met 1-16 koolstof-
atomen, een lager cycloalkylradicaal, een N-lager alkylpiperidinoradicaal, een N-aryl-lager-alkylpiperidinoradicaal, een acylrest van een carbonzuur, gekozen uit de groep be-
staande uit een lager alkylcarbonzuur, een arylcarbonzuur
15 met formule 2 van het formuleblad, waarin E een lager alkylradicaal, een lager alkoxyradicaal, een cyanoradicaal, een trifluormethyl, een trifluormethoxy, een trifluormethylthio, een lager alkylsulfonyl of een halogeenatoom is en n is 0 of
20 een geheel getal van 1-3, en een heteroarylcarbonzuur met formule 3, waarin A is $-\text{CH}=\text{}$, S, O of NH en B is S, O, NH of $-\text{Ch}=\text{N}-$, Z' is waterstof of een lager alkylradicaal, Z'' is een zuurstof- of een zwavelatoom, Ar is een mono- of bicyclische homocyclische aromatische ring, waarvan elke ring 5-7 koolstofatomen heeft en R is waterstof, een lager alkyl of
25 een lagere acylrest.

De uitvinding verschaft ook de optisch actieve vormen van een verbinding met formule 1. De structuur van deze verbindingen omvat tenminste één asymmetrisch koolstofatoom, zodat na splitsing de rechtsdraaiende en linksdraaiende isomeren geïsoleerd kunnen worden.

30 De uitvinding heeft ook betrekking op de zuuradditiezouten van een verbinding met formule 1 in de racemi-

7908099

sche vorm of in één van de optisch actieve vormen. Het zuur, dat gebruikt wordt bij de zoutvorming is bij voorkeur een niet-toxisch therapeutisch verdraagbaar organisch of mineraal zuur. Er kunnen echter ook andere zuren worden gebruikt als middel voor afscheiding of als middel voor zuivering.

Als zoutvormend zuur kan worden opgenoemd: chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur, perchloorzuur, hexamethafofosforzuur, kiezelzuur, mierenzuur, azijnzuur, boterzuur, dipropylazijnzuur, benzoëzuur, 2,4-dichloorbenzoëzuur, nicotinezuur, thiazolcarbonzuur, 2-methylthiazolidinyl-4-carbonzuur, isethionzuur, benzeensulfonzuur, naftylsulfonzuur, glucose-1-fosforzuur, glucose-1,6-difosforzuur e.d.

De verbindingen met formule 1 en hun additiezouten bezitten interessante farmacologische eigenschappen; ze oefenen n.l. een anti-inflammatoire, analgetische en/of anti-pyretische werking uit.

Deze anti-inflammatoire eigenschappen blijken uit de Caraghenineproef in de rat. De analgetische eigenschappen blijken uit de wringproeven met fenylbenzochinon, zilvernitraat en azijnzuur in de muis.

De anti-pyretische eigenschappen blijken volgens de techniek, beschreven door J.J. LOUX in Toxicology and Applied Pharmacol. 22 (1972) 672.

Bovendien hebben de verbindingen met formule 1 een zeer zwakke toxiciteit en de eerste kenmerken van vergiftiging verschijnen bij de muis eerst bij zeer hoge doses, gewoonlijk hoger dan 1,5 g/kg. De nefrotoxiciteit en de hepatotoxiciteit van deze verbindingen is zeer gering, indien aanwezig, in contrast met de algemeen bekende toxiciteit van paracetamol, dat een verbinding blijkt te zijn met een overeenkomstig therapeutisch gebruik.

De verbindingen met formule 1 en de zuuradditiezouten daarvan hebben waardevolle therapeutische eigenschappen en bleken therapeutisch te kunnen worden gebruikt in

7908099

menselijke of veterinaire geneeskunde voor behandeling of verlichting van pijnlijke omstandigheden van medische of chirurgische oorsprong, zoals arthritis, slagaderziekten, arthrose, en traumatische omstandigheden. Als anti-inflammatoor middel zijn ze geschikt in de geneeskunde voor gebruik in de oor-keelholte, zoals bij sinusitis en rheumatoïde ziekten.

Als antipyreticum hebben ze verder nut voor de behandeling van hyperpyretische omstandigheden, resulterende van een immunologische reactie, een virale, microbe of parasitische ziekte, met name in kinderen voor behandeling van hyperpyretische convulsies.

De uitvinding verschaft farmaceutische mengsels, die als actief bestanddeel tenminste een verbinding met formule 1 bevatten in de racemische of in een optisch-actieve vorm, of een zout daarvan, te samen met of gemengd met een inerte, niet-toxische, therapeutisch-verdraagbare farmaceutische drager.

De farmaceutische mengsels volgens de uitvinding kunnen verder andere actieve bestanddelen bevatten met een overeenkomstige of synergistische activiteit, zoals analgetica, steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, anti-inflammatoire geneesmiddelen met een arylazijnzuur- of arylpropionzuurstructuur; antispasmodica; sedativa, zoals barbituraten; antibacteriële middelen en antibiotica.

De farmaceutische mengsels kunnen geschikt zijn voor orale, parenterale, of rectale toediening. De percutane, permucose en sublinguale toediening kan ook worden gebruikt en de overeenkomstige farmaceutische mengsels vallen ook onder de uitvinding.

De bruikbare doseringen kunnen sterk variëren, afhankelijk van de ouderdom, het gewicht van de patient, de ernst van de te behandelen ziekte en de manier van toediening.

Gewoonlijk liggen de doseringen tussen 50 en

7908099

600 mg per doseringseenheid. Ze kunnen liggen tussen 50 en 600 mg voor de farmaceutische mengsels, die bedoeld zijn voor orale toediening. Ze kunnen ook liggen tussen 100 en 500 mg voor de farmaceutische mengsels, die bedoeld zijn voor parenterale of rectale toediening.

De dagelijkse dosering loopt van 100 mg tot 3 g bij de mens. In dieren worden de dagelijkse doseringen berekend op gewichtsbasis. Bij voorkeur bevatten de orale farmaceutische mengsels 150-300 mg actief bestanddeel van formule 1. De farmaceutische mengsels, die bedoeld zijn voor parenterale of rectale toediening, bevatten bij voorkeur 100-200 mg van het actieve bestanddeel van formule 1 per doseringseenheid.

Onder de farmaceutische preparaten, die vallen onder de omvang van de uitvinding kunnen in het bijzonder worden genoemd de tabletten, de beklede tabletten, de dragees, de capsules, de zachte gelatinecapsules, de stropen, de drinkbare suspensies, de oplossingen of suspensies voor injectie, verpakt in ampullen, flesjes voor meervoudige doseringen, medicijnflesjes, auto-injecteerbare injectiespuiten, suppositoria, sublinguale tabletten, microgranules, ingesloten liposomen e.d.

De farmaceutisch aanvaardbare dragers zijn met name zetmelen, chemisch gemodificeerde celluloses, cellulose, calciumcarbonaat, calciumfosfaat, magnesiumfosfaat, siliciumdioxide, magnesium- of titaniumsilicaat, talk, met formol behandelde caseïne, water, suikerstropen, isotonische zoutoplossingen voor de vloeibare preparaten, cacaoboter en polyethyleenglycolstearaten voor de suppositoria.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kunnen ook verdunningsmiddelen, vulstoffen, bindmiddelen, emulgeermiddelen, smaakmiddelen, kleurstoffen en/of zoetstoffen bevatten.

De produktie van de farmaceutische samenstellingen wordt uitgevoerd volgens werkwijzen, die algemeen

7908099

bekend zijn in de farmaceutische technologie.

Als voorkeursactieve bestanddelen kunnen thans worden opgenoemd:

- . dl 1-(4-aceetamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol
- 5 . dl 1-(4-propionamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol
- . dl 1-(4-isobutyramidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol
- . dl 4- $\bar{\text{C}}$ (2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-aminofenyl-7-
1-(fenyl-2-ethyl)-piperidine
- . dl 1-(4-nicotinoylaminofenyl)-2,2,2-trifluorethanol
- 10 . dl 1- $\bar{\text{C}}$ (4-chloorbenzoylaminofenyl)-7-2,2,2-trifluorethanol
- . dl 1-(4-aceetamidofenyl)-1-ethoxy-2,2,2-trifluorethanol.

De uitvinding verschaft ook een werkwijze voor de bereiding van verbindingen met formule 1, waarin de substituenten Z, Z', Z" en R de boven aangegeven betekenissen hebben, met het kenmerk, dat een aminoderivaat met formule 4, 15 waarin Z waterstof, een alkylradicaal als hiervoor gedefinieerd, een lager cycloalkylradicaal, een N-lager alkylpiperidinoradicaal of een N-aryl lager alkylpiperidinoradicaal is en Z' waterstof of een lager alkylradicaal is, wordt omgezet met een 4-fluorarylketon met formule 5, waarin Ar de 20 boven aangegeven betekenissen heeft, onder vorming van een 4-aminoarylketon met formule 6, waarin Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben, waarna de laatst genoemde verbinding in contact wordt gebracht met een reductiemiddel onder vorming van een arylethanol met formule 7, waarin Z, 25 Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben.

De werkwijze kan ook nog de volgende trappen omvatten, waarbij het arylketon van formule 6 wordt onderworpen aan de inwerking van een zwavelingsmiddel, onder vorming 30 van het thioketon met formule 8, waarin Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben en de laatst genoemde verbinding wordt gereduceerd door middel van een hydrogeneermiddel tot het overeenkomstige thiol met formule 9, waarin de substituenten Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen 35 hebben.

7908099

De arylethanolen met formule 7 en de arylthiolen met formule 9 kunnen verder gealkyleerd worden door middel van een alkyleringsmiddel, zoals een lager alkylhalogenide of geacyleerd door middel van een functioneel derivaat van een lager alkylcarbonzuur, onder vorming van een verbinding met formule 1, waarin R een lager alkylradicaal is of een acylrest van een lager alkylcarbonzuur.

Wanneer Z en/of Z' waterstof is kunnen de verbindingen met formule 1 of formule 6 verder geacyleerd worden door middel van een lager alkyl- of arylcarbonzuur of een functioneel derivaat daarvan, onder vorming van een verbinding met formule 6 of formule 1, waarin Z een acylrest is afgeleid van een lager alkylcarbonzuur of van een arylcarbonzuur, hetgeen verder kan worden gereduceerd tot een verbinding met formule 1, waarin Z een acylrest is.

De hierboven gedefiniëerde werkwijze omvat verder de facultatieve trap van de zoutvorming van de verbindingen met formule 1 door toevoeging van een mineraal of een organisch zuur, bij voorkeur een therapeutisch aanvaardbaar zuur.

De werkwijze volgens de uitvinding omvat verder de facultatieve trap van het splitsen van een racemisch mengsel door middel van een chemisch of biochemisch splitsingsreagens en het scheiden van de gesplitste isomeren.

Volgens de voorkeurskenmerken van de werkwijze kan de uitvinding verder als volgt worden gedefiniëerd:

1) de reactietrap tussen het 4-fluorderivaat 5 en het aminoderivaat 4 wordt uitgevoerd in een aprotonisch polair oplosmiddel, zoals dimethylformamide, dimethylaceetamide, sulfolaan, dimethylsulfoxide, hexamethylfosforamide of tetramethylureum,

2) de reactietrap tussen het 4-fluorderivaat 5 en het aminoderivaat 4 wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een protonenacceptor,

3) de reductie van een 4-aminoarylketon met for-

7908099

mule 6 wordt uitgevoerd door middel van een gemengd alkali-metaalhydride, zoals lithiumaluminiumhydride, een alkali-metaalboorhydride, door middel van katalytische hydrogenering of door metathese met een gehydroxyleerd reagens volgens de werkwijze van MEERWEIN PONDORFF,

4) het zwavelingsmiddel is fosforpentasulfide, het complex $P_4 S_{10}$ -4-pyridine of een alkalimetaalsulfide,

5) de hydrogenering van het thioketon met formule 8 wordt uitgevoerd met een alkalimetaalboorhydride of door middel van een katalytische hydrogenering in aanwezigheid van palladium, rhodium of rhenium,

6) de alkylering van de verbindingen met formule 7 of formule 9 wordt uitgevoerd onder toepassing van een lager alkylchloride of bromide in een basische omgeving,

7) de acylering van de verbindingen met formule 7 of formule 9 wordt uitgevoerd met een lager alkylcarbonzuur in aanwezigheid van een pyridinische base, bij voorkeur pyridine of 4-dimethylaminopyridine,

8) de acylering van de verbindingen met formule 6 of formule 1, waarin Z waterstof is, wordt uitgevoerd door middel van een alkylcarbonzuur, een zuur met formule 2, of een heteroarylcarbonzuur met formule 3 of een functioneel derivaat daarvan, zoals een gemengd anhydride, dat ter plaatse wordt gevormd door reactie met dicyclohexylcarbodiimide, ethylchloroformiaat of een zuurchloride in aanwezigheid van triethylamine,

9) de splitsing van de verbindingen met formule 1 wordt uitgevoerd hetzij door zoutvorming van een verbinding met formule 1 met een optisch actief organisch zuur of door verestering van een verbinding met formule 1 met een optisch actief organisch zuur; de geschikte optisch actieve zuren zijn met name dibenzoyl-d-wijnsteenzuur, 1-methoxyazijnzuur, abiëetinezuur, ditoluylwijnsteenzuur, d-camfaanzuur e.d. De resulterende zouten of de resulterende esters worden verder gehydrolyseerd en de gesplitste verbindingen

7908099

worden dan gewonnen.

Voor zover het de uitvinding betreft wordt een lager alkylradicaal gedefiniëerd als een alkylradicaal met 1-5 koolstofatomen. Voorbeelden van dergelijke lagere alkylradicalen zijn methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, sec-butyl-, tert-butyl-, neopentyl- en n-pentylradicalen.

Een lager alkoxyradicaal wordt gedefiniëerd als een lager alkoxyradicaal met 1-6 koolstofatomen in de alkylgroep in een rechte of vertakte keten. Voorbeelden van voorkeurslagere-alkoxy zijn methoxy, ethoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-amyl-oxo, n-hexyloxy.

Een aryl-lager-alkylradicaal is een fenyl of een gesubstitueerd fenylalkylradicaal, waarvan de alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft. Wanneer aryl een gesubstitueerd fenyl betekent, draagt de fenylring één of meer substituenten, gekozen uit de groep van halogeen, lager alkoxy, amino, lager alkyl, lager acylamino, di-lager alkylamino, lager alkylamino of een lager alkyleendioxy.

Als een voorkeursaryl-(lager alkyl) kunnen worden opgenoemd de volgende radicalen: benzyl, fenethyl, γ -fenylpropyl, β -methylfenetyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,6-dichloorbenzyl, 2,6-dimethylbenzyl, 3,4,5-trimethoxybenzyl, 3,4-methyleendioxybenzyl, syringyl, p-acetylamino benzyl en 3-trifluormethylbenzyl.

Wanneer Z een lager cycloalkylradicaal is, kan dit zijn cyclopropyl, 2,2-dimethylcyclopropyl, 1-tert-butylcyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl of 2,6-dimethylcyclohexyl.

Wanneer Ar een monocyclische aromatische ring is kan deze worden gedefiniëerd als fenyl of gesubstitueerd fenyl met de algemene formule 10, waarin D een substituent is, gekozen uit de groep van halogeen, lager alkyl, lager alkoxy, lager alkenyloxy, lager alkynyloxy, lager alkylthio, carboxy, lager alkylcarbonyl, nitro, aminosulfonyl, lager alkylaminosulfonyl, di-lager alkylaminosulfonyl, lager alkyl-

7908099

sulfonyl, cyaan, trifluormethyl of lager alkyleendioxy.

m is een geheel getal van 1-4.

De volgende voorbeelden zijn slechts bedoeld ter toelichting van de uitvinding. Ze beperken de uitvinding op geen enkele wijze.

VOORBEELD I

1-(4-aceetamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

Trap A

1-(4-aceetamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

In een afgesloten vat wordt 50 g 4-fluor- α,α,α -trifluoracetofenon gebracht, te samen met 500 ml van een ethanolische oplossing van ammoniak, verzadigd bij kamertemperatuur. Het hele mengsel wordt verwarmd tot 140°C onder roeren gedurende ca. 30 uur.

Na terugkeer tot kamertemperatuur wordt het hele mengsel eruit genomen, wordt het gas verwijderd en wordt het drooggedampt. Het droge residu wordt opgenomen in 150 ml ether en het onoplosbare materiaal wordt door filtratie afgescheiden. De etherachtige fase wordt dan 3 of 4 maal gewassen met 2N chloorwaterstofzuur. De waterfasen worden gescheiden en verenigd en dan geneutraliseerd door toevoëging van een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat. Het neerslag wordt afgezogen, met water gewassen en gedroogd onder verminderde druk. Het residu weegt 15,4 g en bestaat in hoofdzaak uit 4-amino- α,α,α -trifluoracetofenon.

Uit de etherachtige moederlogen wordt een tweede charge verkregen van een half-gekrystalliseerd produkt, dat 1,8 g weegt.

Een verdere charge kan ook worden verkregen door het residu van de verdamping van de moederlogen opnieuw te behandelen, hetgeen 4,7 g weegt. De totale opbrengst bedraagt ongeveer 52 %. Het uitgangsmateriaal wordt verkregen volgens de werkwijze, beschreven in het Franse octrooischrift 78.12452.

Trap B

7908099

4-aceetamido- α,α,α -trifluoracetofenon.

In een driehalskolf wordt 10 g 4-amino- α,α,α -trifluoracetofenon gebracht uit trap A, alsmede 5,86 g triethylamine en 60 ml benzeen. Aan de heldere oplossing wordt
 5 langzaam 4,5 g acetylchloride toegevoegd onder roeren, waarbij de inwendige temperatuur beneden 10°C wordt gehouden door middel van een water- en ijsbad. Deze toevoeging neemt ongeveer 20 min. in beslag. Vervolgens wordt na voltooiing van het reactiemengsel dit onder roeren 3 uur op kamertempe-
 10 ratuur gehouden. De overmaat reagens wordt vernietigd door toevoeging van enkele druppels 40 % natriumhydroxide en dan 10 ml water. De benzeenfase wordt gescheiden, met water gewassen en dan gewassen met een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat en uiteindelijk met water, totdat het
 15 waswater neutraal is. De benzeenoplossing wordt gedroogd boven natriumsulfaat, gefiltreerd en afgedampt onder verminderde druk.

Hierbij wordt 8,7 g 4-aceetamido- α,α,α -trifluoracetofenon gewonnen. Voor analytische doeleinden wordt
 20 een monster herkristalliseerd uit isopropylether.

De zuivere verbinding smelt bij 82°C. Ze wordt geheel gebruikt voor de volgende synthesesetrap.

Trap C

1-(4-aceetamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

25 De 8,2 g 4-aceetamido- α,α,α -trifluoracetofenon uit trap B wordt opgelost in 120 ml methanol en aan deze oplossing wordt 2,85 g natriumboorhydride in gedeelten toegevoegd, terwijl de temperatuur van het reactiemilieu beneden 10°C wordt gehouden door middel van een waterbad. Na vol-
 30 tooiing van de toevoeging wordt het mengsel geroerd bij 10°C gedurende nog eens een uur. De overmaat reagens wordt vernietigd met enkele ml 50 % azijnzuur. Het mengsel wordt verdund met een gelijk volume water. De waterige oplossing wordt 3 maal geëxtraheerd met 25 ml ether. De etherische op-
 35 lossingen worden verenigd, met water gewassen, totdat het

7908099

waswater neutraal is, dan gedroogd boven natriumsulfaat en verdampt tot droog.

Het droge residu, dat 9,46 g weegt, wordt gewonnen en verder gezuiverd door herkristallisatie uit cyclohexaan. Er wordt 6,84 g 1-(4-aceetamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol verkregen als witte kristallen, onoplosbaar in water en oplosbaar in methanol en ethanol. De zuivere verbinding smelt bij 157-158°C.

Analyse: $C_{10}H_{10}F_3NO_2 = 233,20$

10	berekend:	% C	% H	% N
		51,51	4,32	6,00
	gevonden:	51,33	4,50	6,18

VOORBEELD II

1-(4-isobutyramidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

15 Onder toepassing van dezelfde werkwijze als in voorbeeld I werden de volgende verbindingen verkregen:

4-isobutyramido- α,α,α -trifluoracetofenon, dat als zodanig wordt gebruikt in de volgende trap,

20 1-(4-isobutyramidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol als kleurloze kristallen, onoplosbaar in water en oplosbaar in de meeste organische oplosmiddelen. Het smelt bij 150°C.

Analyse: $C_{12}H_{14}F_3NO_2 = 261,25$

		% C	% H	% N
	berekend:	55,17	5,40	5,36
25	gevonden:	55,17	5,46	5,40

VOORBEELD III

1-(4-butyramidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

Onder toepassing van dezelfde werkwijze als in voorbeeld I werden de volgende verbindingen verkregen:

30 4-butyramido- α,α,α -trifluoracetofenon, 1-(4-butyramidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol, met een smeltpunt van 120°C (methanol).

Analyse: $C_{12}H_{14}F_3NO_2 = 261,25$

		% C	% H	% N
35	berekend:	55,17	5,40	5,36

7908099

	% C	% H	% N
gevonden:	55,52	5,41	5,37

VOORBEELD IV

1-(4-propionamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

Onder toepassing van dezelfde werkwijze als in voorbeeld I werden de volgende verbindingen verkregen:

4-propionamido- α,α,α -trifluoracetofenon

1-(4-propionamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 166-167°C (water).

Analyse: $C_{11}H_{12}F_3NO_2 = 247,22$

	% C	% H	% N
berekend:	53,44	4,89	5,67
gevonden:	53,35	4,89	5,67

VOORBEELD V

1-/(4-chloorbenzoylamino)-fenyl-2,2,2-trifluor-ethanol.

Onder toepassing van dezelfde werkwijze als in voorbeeld I werden de volgende verbindingen verkregen:

4-(chloorbenzoylamino)- α,α,α -trifluoracetofenon.

1-/(4-chloorbenzoylamino)-fenyl-2,2,2-trifluor-ethanol, met een smeltpunt van 175-176°C (water).

Analyse: $C_{15}H_{11}ClF_3NO_2 = 329,71$

	% C	% H	% N	% Cl
berekend:	54,63	3,36	4,25	10,75
gevonden:	54,39	3,54	4,49	11,14

VOORBEELD VI

1-/(4-nicotinoylamino)-fenyl-2,2,2-trifluor-ethanol.

Onder toepassing van dezelfde werkwijze als in voorbeeld I en uitgaande van 18,9 g 4-amino- α,α,α -trifluoracetofenon en 17,8 g nicotinoylchloride wordt 13,5 g 4-(nicotinoylamino)- α,α,α -trifluoracetofenon verkregen.

Met de reductiemethode met natriumboorhydride volgens voorbeeld I trap C, wordt 1-/(4-nicotinoylamino)-

7908099

fenyl-2,2,2-trifluorethanol verkregen in een opbrengst van 88 %. De zuivere verbinding smelt bij 214-215°C (water).

Analyse: $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2 = 300,75$

	% C	% H	% N
5 berekend:	55,91	3,82	9,31
gevonden:	55,97	3,79	9,36

VOORBEELD VII

1-(4-methylpiperaziny1)-4-fenyl-2,2,2-trifluorethanol.

10 Met de werkwijze van voorbeeld I werden de volgende verbindingen verkregen:

4-(4-methylpiperaziny1)- α,α,α -trifluoracetofenon, smeltend bij 54-55°C en

15 1-(4-(4-methylpiperaziny1)-fenyl)-2,2,2-trifluorethanol, smeltend bij 192°C.

Analyse: $C_{13}H_{17}F_3N_2O = 274,29$

	% C	% H	% N
berekend:	56,93	6,25	10,21
gevonden:	57,04	6,36	10,20

20 VOORBEELD VIII

1-(4-n-hexadecylaminofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

Trap A

4-n-hexadecylamino-2,2,2-trifluoracetofenon.

25 In een driehalskolf wordt 30 g 4-fluor- α,α,α -trifluoracetofenon, 44,5 g vers gedestilleerd n-hexadecylamine en dan 21,55 g natriumcarbonaat en 75 ml watervrij dimethylsulfoxide gebracht. Het hele mengsel wordt tot 100°C verwarmd onder roeren en de verwarming wordt voortgezet gedurende 6-7 uur. Nadat men de suspensie tot kamertemperatuur heeft laten afkoelen, wordt deze uitgegoten op 400 ml water. Het mengsel wordt onder roeren een uur bewaard en dan ge-
30 extraheerd met 3 maal 30 ml ether. De waterfase wordt verworpen en de etherfasen worden verenigd, met water gewassen, gedroogd boven magnesiumsulfaat en dan afgedampt.
35

7908099

Hierbij wordt 58,5 g van een olie-achtig produkt verkregen, dat in wezen bestaat uit 4-(n-hexadecylamino)-2,2,2-trifluoracetofenon.

Deze verbinding wordt als zodanig gebruikt voor de volgende synthesesetrap.

Trap B

4-(n-hexadecylaminofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

De 54 g 4-(n-hexadecylamino)-2,2,2-trifluoracetofenon, die in trap A is verkregen, wordt opgelost in 260 ml methanol. Aan de oplossing wordt 9,97 g natriumboorhydride toegevoegd, terwijl het mengsel op een temperatuur beneden 10°C wordt gehouden door toepassing van uitwendige koeling.

Het mengsel wordt onder roeren gehouden gedurende 4 uur, waarna de overmaat reagens wordt vernietigd door toevoeging van voldoende azijnzuur. Het mengsel wordt verdund door toevoeging van een gelijk volume water, waarna na een periode van een uur roeren, het verschenen neerslag wordt afgescheiden en gewassen met water, totdat het waswater neutraal is. Het neerslag wordt gedroogd in een oven bij 60°C onder verminderde druk. Hierbij wordt 50,7 g (4-n-hexadecylaminofenyl)-2,2,2-trifluorethanol gewonnen en verder gezuiverd door herkristallisatie uit isopropylether. De zuivere verbinding smelt bij 63-64°C.

Analyse: $C_{24}H_{40}F_3NO = 415,59$

	% C	% H	% N
berekend:	69,36	9,70	3,37
gevonden:	69,40	9,39	3,45

Dit produkt is oplosbaar in de verdunde oplossing van zuren, zoals chloorwaterstofzuur of azijnzuur. Het zo gevormde additiezout kan worden verkregen door afdampen van het oplosmiddel.

VOORBEELD IX

4-[(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-4-aminofenyl]-1-(fenyl-2-ethyl)-piperidine.

7908099

Met dezelfde werkwijze als in voorbeeld I of voorbeeld VIII en uitgaande van 1-(fenyl-2-ethyl)-4-aminopiperidine, werden achtereenvolgens bereid:

4-[2,2,2-trifluor-1-oxoethaan]-4-aminofenyl-1-(fenyl-2-ethyl)-piperidine en

4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl]-4-aminofenyl-1-(fenyl-2-ethyl)-piperidine.

Deze laatste verbinding smelt bij 120-122°C (ether-pentaaan).

Deze verbinding is oplosbaar in de correct berekende hoeveelheid N/10 chloorwaterstofzuur. Door verdamping van het oplosmiddel wordt het overeenkomstige hydrochloride verkregen.

Analyse: $C_{21}H_{25}F_3N_2O = 378,44$

	% C	% H	% N
berekend:	66,63	6,66	7,40
gevonden:	66,68	6,85	7,27

VOORBEELD X

1-(4-aceetamidofenyl)-1-ethoxy-2,2,2-trifluorethaan.

Van het 4-p-aceetamidofenyl-2,2,2-trifluorethanol van voorbeeld I wordt 6,6 g opgelost in 75 ml ethanol bij kamertemperatuur. Aan deze oplossing wordt voorzichtig een oplossing toegevoegd, die van tevoren is bereid door 0,5 g vers gesneden natrium te laten reageren met 25 ml ethanol. Het hele mengsel wordt onder roeren gedurende een uur bewaard en tot droog verdampt onder verminderde druk. Het resulterende natriumderivaat wordt opgenomen in 30 ml dimethylformamide bij kamertemperatuur. Na volledig oplossen wordt de oplossing gekoeld tot 10°C en aan deze oplossing wordt van tevoren tot 0°C afgekoeld ethylbromide toegevoegd in een hoeveelheid van 4,2 ml, terwijl een toename van de inwendige temperatuur wordt vermeden door de kolf onder te dompelen in een water- en ijsbad. Daarna laat men de temperatuur terugkeren tot kamertemperatuur en handhaaft men het roeren gedurende 4 uur.

7908099

Het mengsel wordt daarna verdund met water en verscheidene malen geëxtraheerd met methyleenchloride. De organische fasen worden afgescheiden, met 5 % natriumcarbonaatoplossing en dan met water gewassen, gedroogd en verdampt.

Het olie-achtige resterende produkt kristalliseert langzamerhand. Dan wordt door filtratie 6,35 g ruw produkt gewonnen. De kristallen worden opgenomen in enkele ml benzeen en de oplossing wordt verdund met cyclohexaan. Na een uur staan op een koele plaats slaat het 1-(4-aceetamidofenyl)-1-ethoxy-2,2,2-trifluorethaan neer. Het wordt verder gezuiverd door chromatografie op siliciumdioxide onder elutie met een 50 : 50 mengsel van cyclohexaan en ethylacetaat. Uit de eluaten wordt 2,9 g zuivere verbinding verkregen. Ze smelt bij 132-134°C.

Analyse: $C_{12}H_{14}F_3NO_2 = 261,25$

	% C	% H	% N
berekend:	55,17	5,40	5,36
gevonden:	55,33	5,48	5,43

Deze verbinding is onoplosbaar in water, doch oplosbaar in de meeste organische oplosmiddelen.

VOORBEELD XI

dl 1-/[4-cyclobutylamino)-fenyl]-2,2,2-trifluorethanol.

Met dezelfde werkwijze als in voorbeeld I en voorbeeld VIII en uitgaande van dl cyclobutylamine, wordt dl 1-/[4-cyclobutylamino)-fenyl]-2,2,2-trifluorethanol verkregen, smeltend bij 90-92°C.

Analyse: $C_{12}H_{14}F_3NO = 245,75$

	% C	% H	% N
berekend:	57,71	5,82	5,62
gevonden:	57,60	5,79	5,31

VOORBEELD XII

dl 1-/[4-cyclopentylamino)-fenyl]-2,2,2-trifluorethanol.

7908099

Met dezelfde werkwijze als in voorbeeld I en voorbeeld VIII en uitgaande van cyclopentylamine wordt 1-(4-cyclopentylamino)-fenyl-2,2,2-trifluorethanol verkregen dat smelt bij 100-101°C.

5	<u>Analyse:</u> $C_{13}H_{16}F_3NO = 259,27$			
	% C	% H	% N	
	berekend:	60,22	6,22	5,40
	gevonden:	59,96	6,47	5,40

VOORBEELD XIII

10 dl 1-(4-tert-butylaminofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

Met de werkwijze van voorbeeld VIII en uitgaande van tert-butylamine worden achtereenvolgens verkregen:

15 1-(4-tert-butylamino)-2,2,2-trifluoracetofenon,
kokend bij 120°C/0,05 mm kwik,
1-(4-tert-butylaminofenyl)-2,2,2-trifluorethanol
met smeltpunt 87-89°C.

	<u>Analyse:</u> $C_{12}H_{16}F_3ON = 247,26$				
	% C	% H	% N	% F	
20	berekend:	58,53	6,14	5,69	23,14
	gevonden:	58,39	6,21	5,74	23,09

IR-spectrum: ontbreken van carbonylbanden.

VOORBEELD XIV

25 Tabletten met elk 300 mg 1-(4-aceetamidofenyl)-
2,2,2-trifluorethanol uit:

	1-(4-aceetamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol	3 kg
	tarwezetmeel	0,950 kg
	lactose	0,250 kg
	natriumalginat	0,100 kg
30	met formol behandelde caseïne	0,100 kg
	polyvinylpyrrolidon	0,065 kg
	titaniumsilicaat	0,065 kg
	magnesiumsilicaat	0,100 kg
	talk	0,285 kg

35 voor 10.000 tabletten, die elk 0,500 g wegen.

7908099

VOORBEELD XV

Suppositoria, die 250 mg 4-(n-hexadecylamino-fenyl)-2,2,2-trifluorethanol bevatten.

4-(n-hexadecylaminofenyl)-2,2,2-trifluor-

5 ethanol 5 kg

geel-oranje lak S 0,006 kg

colloïdaal siliciumdioxide 0,280 kg

polyethyleenglycolstearaten 26 kg 114

voor 20.000 suppositoria met een gemiddeld gewicht van 1,4 g.

10 VOORBEELD XVI

Farmacologisch onderzoek van de verbindingen met formule 1.

a) acute toxiciteit:

15 De acute toxiciteit van de verbindingen met formule 1 is bepaald aan charges muizen van de Zwitserse stam, die de te onderzoeken verbindingen oraal kregen toegediend in toenemende doses. De muizen werden 8 dagen onder toezicht gehouden en indien er een dood ging, werd dit genoteerd.

20 De experimenteedoses liepen van 800 mg/kg tot 4.000 mg/kg. Voor de meeste verbindingen trad mortaliteit slechts op bij muizen bij doseringen zo hoog als 1,5 g/kg. De gemiddelde lethale doses, die grafisch werden bepaald, lagen gewoonlijk dicht bij 2 g/kg.

25 b) bepaling van het anti-inflammatoire effect:

De anti-inflammatoire werking van de verbindingen met formule 1 werd bepaald met de methode volgens Winter door middel van de Caraghenineproef in ratten.

30 Charges van 10 ratten van de Wistar-stam, die van tevoren 12 uur gevast hadden, ontvingen de te onderzoeken verbindingen subcutaan in een waterige suspensie of oplossing.

35 Een half uur later werd het voetzoolpeesvlies van de rechterpoot geïnjecteerd met een 1 % oplossing van carraghenine. Het volume van de geïnjecteerde poot van de

7908099

ratten werd gemeten 3 uur na deze injectie in vergelijking met die van een onbehandelde poot. De doses van de beproefde verbindingen liepen van 20 tot 320 mg/kg. In het algemeen gesproken is de gemiddelde dosis, die 50 % van het volume van de ontstoken poot vermindert in vergelijking met het volume van de normale poot ongeveer 150 mg/kg.

c) bepaling van het analgetische effect:

Het analgetische effect van de verbindingen met formule 1 is bepaald met de wringproef, na intraperitoneale injectie van fenylbenzochinon volgens de methode, beschreven door HENDERSHOT (J. Expt. Pharm. Therap. 125 (1959) 237).

Charges van 10 muizen (Zwitserse stam) ontvingen langs intraperitoneale weg een injectie van 1 mg/kg fenylbenzochinon. Voorafgaande aan deze injectie ontvingen de muizen oraal, hetzij in oplossing, hetzij in suspensie in een waterige drager, de te onderzoeken verbindingen in doseringen lopend tussen 25 en 400 mg/kg. De gemiddelde actieve doses, die vanaf 50 % van het aantal wringen in de muizen verminderde in vergelijking met de controles, die slechts fenylbenzochinon ontvingen, varieerden afhankelijk van de verbinding, van 50 tot 100 mg/kg.

d) bepaling van het antipyretische effect:

Het antipyretische effect van de verbindingen met formule 1 werd bepaald volgens de methode, beschreven door J.J. LOUX en medew., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 22 (1972) 672. Volgens deze methode treedt een hyperthermische crisis op in ratten na subcutane injectie van bakkersgist.

De te onderzoeken verbindingen werden oraal toegediend in suspensie in een arabische gomoplossing, 19 uur na de injectie van de gist.

De lichaamstemperaturen werden gemeten 1-5 uur na de inname van de verbindingen met formule 1, door middel van een thermistor. De te beproeven doseringen liepen van 25 tot 200 mg/kg.

7908099

De toename van de lichaamstemperatuur in de controleratten was ongeveer 2°C in vergelijking met die van de onbehandelde ratten. De dieren, die de verbindingen met formule 1 ontvingen, toonden slechts een matige toename van de temperatuur, hoofdzakelijk 3 en 4 uur na inname van de beproefde verbinding. De hoogste dosis (150 en 200 mg/kg) veroorzaakte een terugkeer tot de aanvangstemperatuur in de behandelde dieren.

Onder overeenkomstige experimentele omstandigheden ontvingen charges ratten paracetamol bij doses lopend van 50 tot 500 mg. De nuttige dosering, die de temperatuurstijging significant tegenhield, was ongeveer tweemaal die van de verbindingen met formule 1.

7908099

CONCLUSIES

1. α, α, α -trifluor-(aminoaryl)-ethanolen met formule 1 van het formuleblad, waarin Z waterstof, een alkylnadicaal met tot aan 16 koolstofatomen, een lager cycloalkylnadicaal, een N-lager alkylpiperidinonadicaal, een (N-aryl-lager-alkyl)-piperidinonadicaal of een acylrest van een carbonzuur, gekozen uit de groep van een lager alkylcarbonzuur, een arylcarbonzuur met formule 2 voorstelt, waarin E een lager alkylnadicaal, een lager alkoxyradicaal, een cyaanradicaal, een trifluormethylradicaal, een trifluormethoxyradicaal, een trifluormethylthionadicaal, een lager alkylsulfonylnadicaal en een halogeenatoom is, en n gelijk is aan 0 of een geheel getal van 1-3, en een heteroarylcarbonzuur met formule 3, waarin A is -CH=, S, O of NH, en waarin B is S, O, NH of -CH=N-, Z' is waterstof of een lager alkylnadicaal, Z'' is zuurstof of een zwavelatoom, Ar is een mono- of bicyclische homocyclische aromatische ring, waarbij elke ring 5-7 koolstofatomen heeft en R is waterstof, een lager alkylnadicaal of een lagere acylrest.

2. Zuuradditiezout van een verbinding volgens conclusie 1, met een mineraal of organisch zuur.

3. Optisch actieve isomeren van een verbinding volgens conclusie 1 of 2.

4. Verbinding volgens conclusie 1, en wel dl (4-aceetamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

5. Verbinding volgens conclusie 1, en wel dl 1-(4-propionamidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

6. Verbinding volgens conclusie 1, en wel dl 1-(4-isobutyramidofenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

7. Verbinding volgens conclusie 1, en wel dl 4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl]-aminofenyl-1-(fenyl-2-ethyl)-piperidine.

8. Verbinding volgens conclusie 1, en wel dl 1-(4-nicotinoylamino-fenyl)-2,2,2-trifluorethanol.

9. Verbinding volgens conclusie 1, en wel dl

7908099

1-/(4-chloorbenzoylamino)-fenyl]-2,2,2-trifluorethanol.

10. Verbinding volgens conclusie 1, en wel dl
1-(4-aceetamidofenyl)-1-ethoxy-2,2,2-trifluorethaan.

5 11. Farmaceutische preparaten, die als actief
bestanddeel tenminste een verbinding volgens conclusie 1
bevatten te samen met of gemengd met een inerte, niet-
toxische farmaceutisch aanvaardbare drager.

10 12. Farmaceutische preparaten volgens conclusie
11, m e t h e t k e n m e r k , dat de drager geschikt
is voor orale, parenterale, rectale routes van toediening.

13. Farmaceutische preparaten volgens conclusie
11, m e t h e t k e n m e r k , dat ze verder een
actief bestanddeel bevatten met een overeenkomstige of
synergistische therapeutische activiteit.

15 14. Farmaceutische preparaten volgens conclusie
11, m e t h e t k e n m e r k , dat de hoeveelheid
actief bestanddeel van formule 1 ligt tussen 0,050 en 0,600 g
per eenheidsdosering.

20 15. Werkwijze voor de bereiding van arylethano-
len met formule 1 volgens conclusie 1, waarin de substituen-
ten Z, Z', Z'' en R de boven aangegeven betekenissen hebben,
m e t h e t k e n m e r k , dat een aminoderivaat met
formule 4, waarin Z waterstof, een alkylradicaal als hier-
voor gedefiniëerd, een lager cycloalkylradicaal, een N-
25 lager alkylpiperidinoradicaal of een N-aryl-lager-alkylpipe-
ridinoradicaal is en Z' een waterstof of een lager alkyl-
radicaal is, wordt omgezet met een (4-fluoraryl)-keton met
formule 5, waarin Ar de boven aangegeven betekenissen heeft,
onder vorming van een 4-aminoarylketon met formule 6, waarin
30 Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben en de
laatst genoemde in contact wordt gebracht met een reductie-
middel, onder vorming van een arylethanol met formule 7,
waarin Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben.

35 16. Werkwijze volgens conclusie 15, m e t
h e t k e n m e r k , dat het de trap omvat van het

7908099

onderwerpen van het arylketon met formule 6 aan de inwerking van een zwavelend middel, onder vorming van een thioketon met formule 8, waarin Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben en de laatst genoemde verbinding wordt gereduceerd door middel van een hydrogeneermiddel onder vorming van het overeenkomstige thiol met formule 9, waarin de substituenten Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben.

17. Werkwijze volgens conclusie 15 of 16, met het kenmerk, dat dit de verdere trap omvat van alkylering of acylering, onder vorming van een verbinding met formule 1, waarin Z, Z' en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben, Z" een zuurstof- of zwavelatoom is en R een lager alkyl of de acylrest van een lager alkylcarbonzuur is, door middel van een alkylerings- of acyleringsmiddel.

18. Werkwijze voor de bereiding van verbindingen met formule 1 volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het de trap omvat van het acyleren van een arylketon of thioketon met formule 11, waarin Z is waterstof, Ar is gedefiniëerd als boven aangegeven, Z' is een lager alkyl of waterstof en Z" is een zwavel- of zuurstofatoom, onder vorming van een N-geacyleerd derivaat met formule 11, waarin Z is een acylrest van een organisch carbonzuur en Z', Z" en Ar de boven aangegeven betekenissen hebben, welke verbinding verder wordt gereduceerd door middel van een hydrogeneringsmiddel, onder vorming van een verbinding met formule 1, waarin Z een acylrest is van een organisch carbonzuur.

FORMULEBLAD

