

220 597

P. 12.978

A 928o
Case P.C. 1051
Rehecha I

NO LA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

220597

20 NOV. 1955



1955

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INTRODUCCION

en

ESPAÑA

por DIEZ años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC, entidad norteamericana establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de America, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN PENTINOENOL HALOGENADO"

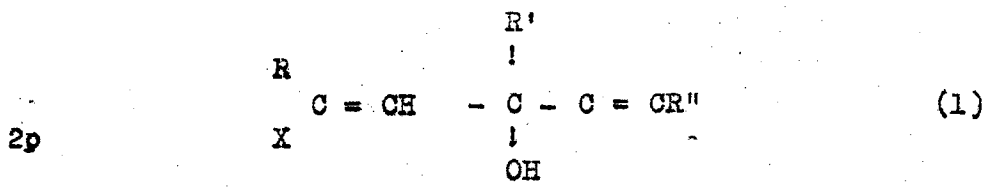
Esta invención se refiere a ciertos compuestos organicos utiles para provocar hipnosis en los animales y para protegerlos contra ataques convulsivos, asi como a los procedimientos para la obtencion de tales compuestos y a composiciones terapeuticas que los contienen.



220597

Aunque se conocen varias sustancias para inducir hipnosis y efectos afines en animales, muchas de tales sustancias son deficientes por uno o mas motivos. Por ejemplo, algunas de ellas requieren dosis bastantes grandes para inducir algun grado apreciable de hipnosis. Otros originan efectos posteriores o secundarios poco deseables y algunas son lo suficientemente toxicas para necesitar gran cuidado en su uso. Además, algunas, si se usan de modo continuado producen tambien un cierto estado de necesidad que se aproxima al habito.

Hemos encontrado que estas deficiencias pueden ser substancialmente subsanadas mediante el empleo de cierta clase de vinil-etinil-carbinoles terciarios halogeno-sustituidos que son extraordinariamente eficaces en actividades hipnoticas y/o anticonvulsivas. Los compuestos de esta clase pueden ser representados por la siguiente formula estructural:



en la que R es hidrogeno o un grupo alquilico de 1 a 6 atomos de carbono; R' es un grupo alquilico de 1 a 7 atomos de carbono, preferiblemente un grupo etilico; R'' es hidrogeno, un grupo alquilico de 1 a 6 atomos de carbono, o halogeno, preferiblemente cloro o bromo; y X es halogeno, preferiblemente cloro o bromo.



220597

La presencia de un átomo de halógeno (X) en el átomo de carbono vinílico terminal parece conferir extraordinaria actividad hipnótica a estos compuestos. Aunque los derivados de esta clase en los que R' es un grupo metílico son muy útiles a este respecto, hemos encontrado que aquellos compuestos en los que R' es etilo son particularmente útiles.

Los compuestos precedentes se preparan por tratamiento de una cetona vinílica halogenada de la fórmula general $\text{R}'\text{U} = \text{CH} - \overset{\text{R}}{\text{C}} = \text{O}$, en la que R, R' y X son como queda definido anteriormente, con una sal de metal alcalino de un compuesto acetilénico, preferiblemente acetiluro de litio, que tiene la fórmula general $\text{Li C} = \text{C R}''$, siendo R'' hidrógeno, o un grupo alquílico de uno a seis átomos de carbono. Cuando R'' en el producto final, vinil-etinil-carbinol terciario, ha de ser halógeno, el producto de esta reacción se trata además con una solución acuosa de alcalina hipohalito en la forma que se describirá después.

Las precedentes cetonas vinílicas halogenadas pueden a su vez ser preparadas por métodos bien conocidos en la técnica, tales como por condensación de un cloruro ácido apropiado con acetileno o con un acetileno alcohol-sustituido en presencia de un catalizador de Friedel-Craft. Tal método se describe por Price y otros J.A.C.S., volumen 72, página 2613 (1950); otro método adecuado es el que se describe en la Patente Inglesa n. 461.080 a favor de L.G. Farben-Industrie, aceptada el 9 de Febrero de 1937.



220597

A continuacion se exponen las cetonas vinilicas halogenadas que se pueden emplear para preparar los compuestos de esta invencion:

- Matil B - clorovinil cetona
- 5 Etil B " "
- Propil B " "
- Heptil B " "
- Metil B cloropropenil cetona
- Etil B - clorocetanil "
- 10 Propil B - cloroheptenil "
- Butil B - bromobutenil "
- Hexil B - bromopentenil "
- Heptil B - bromohexenil "

15 Tales cetonas se hacen reaccionar con el acetiluro de litio en presencia de amoniaco liquido que actua como disolvente para la reaccion. Aunque se pueden emplear otros acetiluros de metal alcalino, hemos descubierto que se obtienen mejores rendimientos y se puede evitar más como-

20 damente la formación de polimeros de cetonas vinilicas poco deseables, con un acetiluro de litio. Tales acetiluros se preparan convenientemente in situ haciendo pasar un hidrocarburo acetilenico por una solucion de litio en amoniacco liquido. La cetona se añade luego, sola o disuelta

25 en un disolvente seco e inerte, tal como eter, y la mezcla se agita bajo reflujo. Se emplean proporciones aproximadamente equimoleculares de cetona y acetiluro, siendo preferible un ligero exceso de acetiluro.



220597

Transcurridas de 2 a 6 horas se puede añadir más disolvente para facilitar la separación del producto, y el amoníaco se separa por evaporación. La mezcla se vierte luego en agua de hielo y se trata con una cantidad suficiente de un ácido débil para neutralizar el hidróxido de metal alcalino así formado. Después de esto, el producto se separa del extracto en disolvente y se purifica por destilación.

La halogenación del átomo reactivo de carbono acetilénico se puede luego llevar a cabo por tratamiento del producto con una solución acuosa alcalina de hipohalito. Se puede usar un disolvente orgánico estable no miscible con el agua para el carbinol, si se desea. En general, esta reacción se efectúa por adición del carbinol no saturado a la solución de hipohalito alcalino, a la temperatura ambiente o algo más baja. El tiempo de reacción puede variar desde unos minutos hasta varias horas y se debe tener cuidado de no operar durante un período demasiado largo. Generalmente, se emplea un mol y medio de hipohalito por mol de carbinol, para obtener los mejores resultados. La solución acuosa debe ser aproximadamente 2 Normal con respecto al agente alcalino usado. Preferentemente este agente es un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido potásico o hidróxido de litio.

La preparación de los compuestos de esta invención puede ser comprendida mejor mediante los siguientes ejemplos que se dan a título de explicación y sin el pro-



220597

posito de limitacion de la invención.

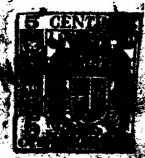
Ejemplo I

5-Cloro-3-etilpent-1-ino-4-eno-3-ol

(Etil-B-clorovinil-etinil-carbinol)

5 Se hizo pasar acetileno por una solución agitada de
3,05 gramos (0,44 moles) de litio en 300 ml. de amoniaco
liquido hasta que el color azul mostrado por la mezcla ha-
zo desaparecido. Luego se añadió etil-B-clorovinil-cetona
(47,4 gramos; 0,40 moles), disuelta en 50 ml. de eter seco,
10 a la solución resultante de acetiluro de litio durante un
periodo de 20 minutos, en que el color obscurecio a traves
de amarillo a marron rojizo. La mezcla se agitó a reflujo
mantenido con un condensador de hielo seco durante dos ho-
ras. Después de esto, se añadió eter seco (200 ml) y se
15 dejó evaporar el amoniaco con agitación durante la noche.
El residuo se vertió en una mezcla de hielo y agua, que
contenia 30 gramos (0,50 moles) de acido acetico. Después
de separar la capa de eter, se lavó la capa acuosa con dos
porciones de 200 ml de eter. Los extractos en eter com-
20 binados se lavaron con solución saturada de bicarbonato
sodico, se secaron con sulfato magnesico anhidro y se eva-
poraron en una corriente de nitrogeno puro. Tres destila-
ciones sucesivas del residuo dieron 46,3 gramos (80,2%
de rendimiento) de un liquido incoloro, con punto de ebu-
25 llicion 28,5 - 30° C. a 0,1 mm. de mercurio; $n_D^{25} = 1,4780$;
 $D_4^{20} = 1,064$.

Analisis. Calculado para C_7H_9OCl ; C = 58,14; H = 6,27



220597

Encontrado: C = 58,03; H = 6,15

Ejemplo II

5-cloro-3-metilpent-1-ino-4-eno-3-ol
(Metil-B-clorovinil-etinil-carbinol)

5 Se condensa metil-B-clorovinil-cetona (42,8 gra-
mos; 0,41 moles) con acetiluro de litio según el procedi-
miento del Ejemplo I para obtener el producto precedente
en forma de liquido incoloro, con punto de ebullicion de
68° C. a 15 mm. de mercurio, en 65% de rendimiento $n_D^{25} =$
1,4758; $D_4^{20} = 1,068$

Analisis. Calculado para C_6H_7OCl ; C= 55,19; H = 5,40
Encontrado: C= 55,34; H = 5,52

Ejemplo III

5-cloro-3-n-propilpent-1-ino-4-eno-3-ol
(Propil-normal-B-clorovinil-etinil-carbinol)

35 Si se trata la propil-n-B-clorovinil-cetona (53,0
gramos; 0,40 moles), como en el Ejemplo I, se producen
los compuestos precedentes, que después de dos destila-
ciones fueron recogidos como liquido incoloro, con punto
de ebullicion de 43-44° C, a 0,5 mm. de mercurio; $n_D^{25} =$
1,4745 ; $D_4^{20} = 1,043$.

Analisis . Calculado para $C_8H_{11}OCl$; 60,57; H = 6,99
Encontrado: C= 60,69; H= 6,98

Ejemplo IV

25 1-Bromo-5-cloro-4-etilpent-1-ino-4-eno-3-ol
(Etil-B-clorovinil-bromoetinil-carbinol)



220597

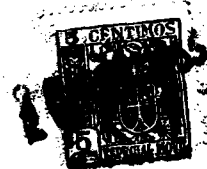
El producto del Ejemplo I 421,7 gramos; 0,15 moles de 5-cloro-3-etilpent-1-ino-4-eno-3-ol fue tratado con una solución de hipohalito, preparada por disolución de 12,5 cc. de bromo en una solución acuosa fría de 90 gramos de hidroxido potasio en 400 cc. de agua. Esta mezcla fué agitada vigorosamente durante media hora y extractada con eter, siendo recogido el compuesto precedente como liquido incoloro, con punto de ebullicion de 64° C., a 0,025 mm. de mercurio, en 84,9% de rendimiento. La cristalización desde eter de petroleo dio prismas incoloros que funden a 41-42° C.

Analisis.— Calculado para $C_7H_8O Cl Br$; C= 37,61, H = 3,61.
Encontrado: C= 37,31; H= 3,57

15

=====

,En general, los compuestos de esta invención son liquidos incoloros o solidos facilmente adaptables para uso terapeutico. Fué observada notable hipnosis en los animales a los que fueron administrados. Además, se vio que los compuestos protegen a tales animales eficazmente contra ataques convulsivos. Esto permite cierto tratamiento de animales que no seria posible sin el uso de un agente hipnitico. La toxicidad de los compuestos resultó ser muy baja cuando fueron administrados a ratones en cantidades suficientes para conseguir los resultados deseados y no se obtuvo ningun efecto farmacologico nocivo, como resultado de tal administracion.



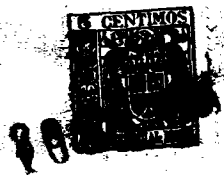
220597

Los compuestos precedentes pueden ser empleados en varias formas de dosificación medicinal, esto es, pueden ser incorporados con varios vehiculos farmaceuticos inertes, tales como diluyentes solidos, aceites, etc, o con otros materiales biologicamente activos, en forma de capsulas, elixires, soluciones inyectables y similares. Los materiales para administración por via bulcal pueden ser edulcorados y atomatizados con varios materiales del tipo normalmente empleado para ese proposito.

Si se incorporan en tales forman de dosificación medicinal los compuestos se pueden presentar en concentraciones que varian desde aproximadamente el 0,5% en peso hasta aproximadamente el 90% en peso de la composición. Generalmente no son aconsejables concentraciones más bajas puesto que el volumen del material que necesita ser administrado se hace excesivo.

Puede recurrirse a modificaciones y equivalentes tales que cargan dentro del alcance de la invención y del alcance de las reivindicaciones siguientes:

-o-o-o-o-o-o-

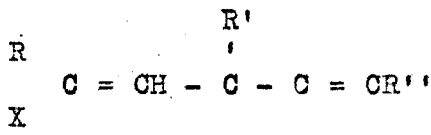


220597

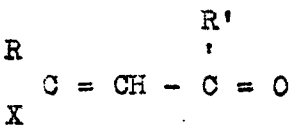
- N O T A -

10 Los puntos de invención propia, no nueva, pero
no establecida, practicada, ni divulgada en España, que
se presentan para que sean objeto de esta patente de In-
troducción, por DIEZ años, son los siguientes:

15 1.- Un procedimiento para la preparación de un
pent-ino-eno-ol halogenado de la fórmula general



donde R es hidrógeno o un grupo alcohílico con desde 1 a 6
átomos de carbono, R' es un grupo alcohílico con desde 1
a 7 átomos de carbono, preferiblemente un grupo etilo, R''
es hidrógeno, un grupo alcohílico con desde 1 a 6 átomos
de carbono, o halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y
X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, caracteri-
zado porque un compuesto que tiene la fórmula general





220597

d
donde R es hidrogeno o un grupo alcoholo con desde 1 a 6
atomo de carbono, R' es un grupo alcoholico con desde 1
a 7 atomo de carbono, preferiblemente un grupo etilo, y
X es halogeno, preferiblemente cloro o bromo, se trata con
5 un acetiluro de metal alcalino en presencia de amoniaco
liquido.

2.- Un procedimiento según se reivindica en el
punto 1, caracterizado porque dicho compuesto metalico a ce-
tilenico es un acetiluro de litio con la formula $LiC=CR'$,
10 siendo R' hidrogeno, un grupo alcoholico con desde 1 a 6
atomo de carbono o halogeno, preferiblemente cloro o bro-
mo.

3.- Un procedimiento según se reivindica en el pun-
to 2, caracterizado porque cuando R' es halogeno, el pro-
15 ducto de reacción se trata con una solución acuosa de hipo-
haluro.

4.- Un procedimiento para la preparacion de un pen-
tinoenil halogenado

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas, escritas a ma-
quina por una sola de sus caras.

Madrid, 20 NOV. 1955

P. A.
Alberto de Elcort
Por Elcort
Elcort