

229574

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 3442/E.



89 JUN 1953

229574

MEMORIA DESCRIPTIVA

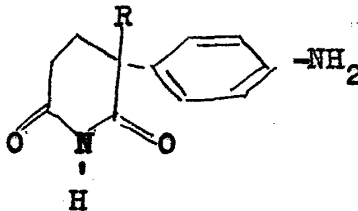
sobre:

"Procedimiento para la obtención de glutarimidias"

SOLICITANTES: C I B A , Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de α -(p-amino-fenilo)- α -alquilo-glutarimidias de la fórmula

5.



donde R significa el resto met lico o etílico, sus sales y sus derivados acilados en el grupo amino por un ácido graso bajo.

10.

30

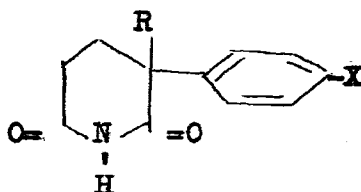


Estos nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas y se pueden utilizar como medicamentos. En su efecto se diferencian en forma sorprendente de las glutarimidias α, α -disustituidas de estructura similar.

- 5. Entre estas se ha acreditado especialmente la α -fenilo- α -etilo-glutarimida que mientras tanto se ha introducido en la terapia como sedativo e hipnótico, suave exento de efectos ulteriores bajo el nombre científico de Glutethimida. Las α -(p-amino-fenilo)- α -alquilo-glutarimidias de la
- 10. presente invención no poseen, contrariamente a la mencionada Glutethimida, en las mismas dosis, propiedades sedativas sino que, todo lo contrario, presentan efectos anticonvulsivos. En un ratón se consiguió ya con una dosis de 25 mg/kg. una protección contra el shock eléctrico mientras que para
- 15. obtener este mismo efecto se necesitan 50 mg./kg. de Glutethimida. Las propiedades del nuevo compuesto son en este caso muy específicamente dependientes de la estructura; así resulta según nuestros ensayos por ejemplo α -(o-amino-fenilo)- α -etilo-glutarimida por lo menos
- 20. cuatro veces menos eficaz que el compuesto p-amino. Es de especial importancia que los nuevos compuestos, gracias a la fácil solubilidad de sus hidroclozuros, se pueden aplicar también en forma parenteral.

Las nuevas α -(p-amino-fenilo)- α -alquilo-glutarimidias se obtienen, si en un compuesto de la

25. fórmula



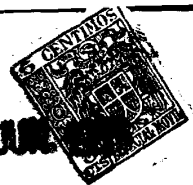


donde R tiene el significado antes mencionado y donde X significa un sustituyente transformable en el grupo amínico, este se transforma en tal y, si se desea, se obtienen las sales de la base libre obtenida o se aciliza

5. en forma correspondiente el grupo amino. Sustituyentes transformables en el grupo amino son especialmente aquellos que se pueden transformar en tales mediante reducción o hidrólisis, como por ejemplo, grupos nitro, nitrosos, amino acilados, bencil-amino o metileno-amino. Un procedimiento preferido consiste en reducir un grupo nitro con hidrógeno catalíticamente excitado.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en ciclizar en forma conocida los α -(p-amino-fenilo)- α -alquilo-ácido glutáricos o sus derivados funcionales, o sus derivados acilados en el grupo amino por ácidos grasos bajos hasta obtener las glutarimidias arriba mencionadas y, si se desea, en las glutarimidias se acila el grupo amino libre mediante ácidos grasos bajos y en los compuestos p-acilamínicos se disocia el grupo acílico y, si se desea, se transforman las bases obtenidas en sus correspondientes sales. De acuerdo con la presente invención se puede proceder reaccionando con amoníaco los ácidos glutáricos

15. correspondientemente sustituidos o sus derivados funcionales, así como sus halogenuros. Para obtener los nuevos compuestos se puede acilar además una monoamida o uno de sus derivados funcionales en forma intramolecular. Aquí se puede formar una α -(p-amino-fenilo)- α -alquilo-ácido glutárico-monoamida o uno de sus derivados funcionales, o los compuestos N-acílicos, también durante el transcurso de la reacción.
20. Así, pues, se parte, por ejemplo, de los correspondientes
- 25.
- 30.



- mononitrilos, dinitrilos o ésteres nitrílicos de ácido glutárico correspondientemente sustituidos y éstos se tratan con agentes de condensación, tanto en presencia como en ausencia de disolventes con agentes de concentración
5. como ácido sulfúrico concentrado, hidrido acetánico, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, así como trifluoruro de boro-éteratos, cloruro de cinc, cloruro de aluminio o sus mezclas. Además, la diamida, sal diamónica o una sal amónica mononitrílica de los ácidos glutáricos
10. mencionados se pueden transformar en las nuevas glutarimidias mediante calentamiento. Las materias iniciales necesarias para el procedimiento mencionado se obtienen por métodos ya conocidos. Así, pues, se pueden por ejemplo nitrar α -alquilo- α -fenilo glutarimidias. Las mezclas obtenidas
15. durante esta nitración de las isómeras o- y p- se pueden separar por cristalización, pero también se puede someter la mezcla de isómeras al procedimiento de esta invención y efectuar la separación de las isómeras en la etapa de los productos finales.
20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos mencionados a continuación. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPL^o 1 -

25. 26,2 g. de α -(p-nitro-fenilo)- α -etilo-glutarimida del F=137-139°, disueltos en éster acético, se reducen en presencia de níquel con hidrógeno en una botella de agitación a 50-70° hasta que cese la recepción de hidrógeno. A continuación se filtra en vacío el catalizador y se reduce la solución. Se enfría y se obtienen cristales
30. incoloros del F = 146-149°. Recristalizando de metanol



se obtiene la α -(p-amino-fenilo)- α -etilo-glutarimida pura del F = 149-150°. (Rendimiento 97 %).

En lugar de éster acético se puede utilizar para la reducción arriba mencionada otro disolvente como metanol, etanol, etc.

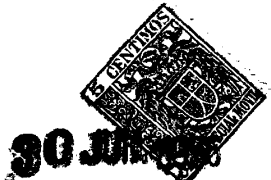
5.

El hidrocloreuro se obtiene disolviendo la base en alcohol y la correspondiente cantidad de gas de ácido clorhídrico^a a baja temperatura y enfriando la solución a continuación. Se forman cristales incoloros del F = 223-225° que se disuelven fácilmente en agua.

10.

La α -(p-nitrofenilo)- α -etilo-glutarimida del F = 137-139° utilizada como materia inicial, se puede obtener por varios procedimientos:

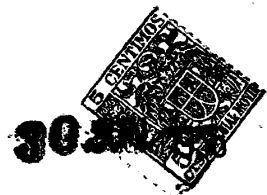
- a) Se disuelven 217 g. de α -fenilo- α -etilo-glutarimida en 800 g. de ácido sulfúrico concentrado, se enfria a aproximadamente -10° y se nitra a -10° hasta + 10° agregando lentamente una mezcla de ácidos compuesta de 110 g. de ácido sulfúrico concentrado y 110 g. de ácido nítrico al 63%. La solución de nitración se agita en hielo, se recibe el compuesto nítrico precipitado en cloruro metilénico o etilénico, se lava la solución con agua y solución de sosa hasta que esté neutral y el disolvente se vaporiza en vacío. El residuo se cristaliza de metanol o éster acético obteniéndose un polvo cristalino amarillento del F = 128-136° en un rendimiento de aproximadamente un 85% que principalmente se compone de α -(p-nitrofenilo)- α -etilo-glutarimida. Recristalizando de metanol se obtiene el compuesto puro del F = 137-139°. De los residuos de las lejas madres se pueden obtener pequeñas cantidades del α -(o-nitrofenilo)- α -etilo-glutarimida
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



isomero del F = 170-172°.

229574

5. b) 250 g. de fenilo-etilo-acetonitrilo se vierten enfriando con hielo, lentamente en una mezcla de 700 cm³ de ácido nítrico (del peso específico 1,42) y 700 cm³ de ácido sulfúrico concentrado a 5-20°, se deja seguir reaccionando aún durante 1 hora y se agita la mezcla en 3 kg. de hielo. El aceite precipitado se recibe en éter, la solución etérica se lava neutral con agua, se seca y se libera del disolvente. El aceite obtenido se destila en vacío. Después de un corto espacio de tiempo se obtiene el p-nitro-fenilo-etilo-acetonitrilo en forma de aceite incoloro del K_p0,3 158-160° en un rendimiento equivalente al 80%.
- 10.
15. 95 g. del nitrilo así obtenido se disuelven en 150 cm³ de dioxano y durante una hora se vierten , a 80-90°, 52 g. del éster metílico del ácido acrílico y algo de trimetilo-bencilo-hidróxido de amonio. La mezcla se mantiene aún durante una hora a 90°. A continuación se destila el disolvente en vacío y el residuo se recibe en éter y agua de hielo. Después de secar la solución etérica se destila el éter y el aceite residual se fracciona, Se obtiene el nitro-fenilo-etilo-ácido glutárico-mononitrilo-éster monometílico del K_p0,05 184-186° en forma de aceite incoloro , que en su mayoría de compone de p-isomeras.
- 20.
25. 75 g. de este éster nitrílico se disuelven en 250 cm³ de ácido acético y 25 cm³ de ácido sulfúrico (85% en peso) y se calienta durante 2 horas, hasta hervir, en el enfriador de reflujo. A continuación se destila el ácido acético en vacío, se vierte el residuo sobre hielo y la masa precipitada se disuelve en éter o
- 30.



cloruro metilénico, se lava la solución con agua y sosa, se seca y el disolvente se destila. El residuo se recristaliza de éster acético obteniéndose así la α -(p-nitro-fenilo)- α -etilo-glutarimida del F = 137-139°. Esta es idéntica al producto obtenido por el método a).

5.

EJEMPLO 2 -

26,2 g. de α -(nitro-fenilo)- α -etilo-glutarimida en bruto, del F = 118-130° se disuelven en éster acético y se reducen con agua en una botella de agitación a

10.

50-60° en presencia de un catalizador de paladio/carbón, hasta que cese la aceptación de hidrógeno. A continuación se filtra en vacío el catalizador y el filtrado se reduce hasta aproximadamente 130 cm³. Al enfriar la solución cristaliza la α -(p-amino-fenilo)- α -etilo-glutarimida del

15.

F = 146-149°. Recristalizando de éster acético se obtiene el producto puro del F = 149-150°. El compuesto o- se queda disuelto en la primera lejía madre.

La α -(nitro-fenilo)- α -etilo-glutarimida bruta utilizada en este ejemplo, del F = 118-130° se obtiene por nitración de la α -fenilo- α -etilo-glutarimida según Ejemplo 1, apartado a), introduciendo la solución de reacción en agua de hielo filtrando en vacío y lavando la precipitación cristalina obtenida.

20.

EJEMPLO 3 -

27,4 de α -(p-acetamino-fenilo)- α -etilo-glutarimida del F = 183-185° se calientan utilizando el refrigerador de reflujo durante 2 horas con 100 cm³ de ácido clorhídrico al 18% donde se disuelve. A continuación se destila el ácido clorhídrico parcialmente en vacío. La masa restante se agita enfriando en solución de sosa o potasio, se filtran

25.

30.



- 8 - 229574

en vacío los cristales obtenidos, se lavan bien con agua y se secan en vacío a 50°. Después de recrystalizar de éster acético se obtiene la α -(p-amino-fenilo)- α -etilo-glutarimida pura del F = 149-150°.

5. EJEMPLO 4 -

Una solución de 32,0 g. de α -(p-bencilamino-fenilo)- α -etilo-glutarimida en 640 cm³ de alcohol se desbenciliza con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio/carbón en una botella de agitación a 40-60°. Después de recibirse la cantidad de hidrógeno calculada se filtra el catalizador, se vaporiza la solución y se cristaliza el residuo de éster acético. Se obtiene la α -(p-amino-fenilo)- α -etilo-glutarimida en forma de cristales incoloros del F = 149-150°.

10. La α -(p-bencilamino-fenilo)- α -etilo-ácido glutárico-imida del F = 108-110° utiliza~~se~~ como producto inicial se obtiene por reducción del correspondiente compuesto benzálico.

15. En lugar del compuesto b-bencilo-amino se puede utilizar asimismo como material inicial el compuesto p-benzálico obteniéndose el mismo producto final.

20. EJEMPLO 5 -

(nitro-fenilo)-etilo-ácido glutárico-mononitrilo éster monometílico (obtenido según Ejemplo 1, apartado b), se reduce, bajo presión ligeramente aumentada, con hidrógeno catalíticamente activado en solución de éster acético, bajo presencia de paladio/carbón o de níquel finamente distribuido a 20-45°. Se obtiene el (amino-fenilo)-etilo-ácido glutárico-mononitrilo-éster monometílico en forma de aceite espeso amarillo claro.

25. 24,6 g. de este compuesto se disuelven en 50 cm³



de ácido acético y 10,0 g. de ácido sulfúrico (85% peso) y se calienta durante 2-4 horas a 95-105° bajo refrigeración al reflujo. A continuación se reduce todo lo posible en vacío, se mezcla el residuo con 100 cm³ de agua y

5. la solución se vierte agitando en una solución de sasa. durante estas operaciones, la solución de reacción se ha de mantener siempre alcalina. La base que se precipita en forma cristalina se filtra en vacío, se lava con agua y se recristaliza de éster acético. Se obtiene la α -(p-amino-fenilo)- α -etilo-glutarimida pura del F = 149-150°.
- 10.

EJEMPLO 6 -

34,5 g. de α -(p-amino-fenilo)- α -etilo-glutarimida se introducen en 70 cm³ de hidrido de acetano iniciándose la disolución total al aumentar la temperatura a unos 50°. Se calienta aún breve tiempo a 60°, se deja enfriar precipitándose entonces la α -(p-acetamino-fenilo)- α -etilo-glutarimida en forma pura, como cristales incoloros del F = 183-185°.

15.

EJEMPLO 7 -

24,8 g. de α -(p-nitro-fenilo)- α -metilo-glutarimida del F = 178-180° se reducen con hidrógeno, en presencia de paladio/carbón, en éster acético o alcohol a 40-60° hasta que cese la recepción de hidrógeno. A continuación se filtra en vacío el catalizador, se reduce la solución y se enfría, con lo que se obtienen cristales incoloros del F = 138-140° en cantidad casi cuantitativa. Recristalizando de etanol se obtiene la α -(p-amino-fenilo)- α -metilo-glutarimida pura del F = 144-146°. Forma esta un hidrocioruro de fácil disolución en agua. La α -(p-nitro-fenilo)- α -metilo-glutarimida utilizada como materia inicial del F=178-180°

20.

25:

30.



se puede obtener por nitración de α -fenilo- α -metilo-glutarimida, según las indicaciones del ejemplo 1 a).

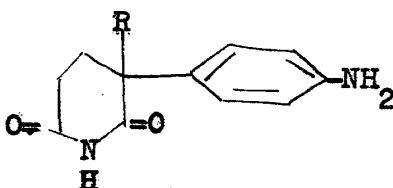
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

5. así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes
10. de patente suizas Nos: 22.253 de fecha 18 de julio de 1955 y 34.468 de fecha 20 de junio de 1956, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
15. Patente de invención, por 20 años, en España: "Procedimiento para la obtención de glutarimidias"; caracterizándose por lo siguiente:

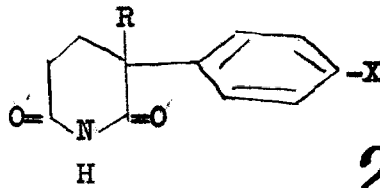
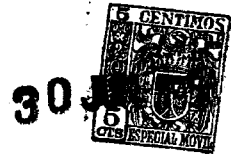
12.- Procedimiento para la obtención de glutarimidias o sea de α -(p-amino-fenilo)- α -alquilo-glutarimidias de la fórmula

20.



25.

donde R significa el resto metílico o etílico, sus sales y sus derivados acilados por un resto de ácido graso bajo en el grupo amínico, caracterizándose porque en un compuesto de la fórmula



229574

5. donde R tiene el significado antedicho y X significa un sustituyente transformable en el grupo amino, éste se transforma en tal y, si se desea, el grupo amino libre se acila por un resto de ácido graso bajo o se ciclizan en imidas los α -(p-amino-fenilo)- α -alquilo-ácidos glutáricos
10. o sus derivados funcionales o compuestos N-acílicos y, si se desea, en las glutarimidias obtenidas el grupo amino libre se acila con ácidos grasos bajos o en los compuestos p-acilamínicos se disocia el grupo acílico y, si se desea, se transforman las bases obtenidas en sus sales correspondientes.
15. 2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque X significa un sustituyente transformable, por reducción, en el grupo amino.
20. 3^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque X significa un grupo nitro.
- 4^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque se reduce α -(p-nitro-fenilo)- α -etilo-glutarimida.
25. 5^a.- Procedimiento, según reivindicación 4^a, caracterizándose porque se reduce con hidrógeno catalíticamente activado.
- 6^a.- Procedimiento para la obtención de glutarimidias; tal y como queda substancialmente descrito en la



- 12 -

229574

30 JUN 1956

presente memoria, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 JUN. 1956

C I B A, Sociéte Anonyme.

J. BÓMEZ ACEBO Y MODET
P. E.