

AÑO 1958

Expediente núm.



243027

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE Invención por 20 años, en España

a favor de

LOVENS KEMISKE FABRIK VED. A. KONGSTED, de nacionalidad

danesa domiciliado en COPENHAGEN

calle de Brønshøjvej núm. 19

por:

UN METODO PARA LA OBTENCION DE 2-SUBSTITUIDO 3-METIL -2,3, DIHIDRO-OXIHENOS (5) "

Nº 8636

Agente Sr. GARCIA CABRERIZO

243027



PATENTE de INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

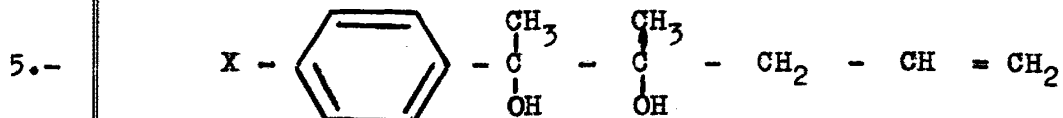
s o b r e:

"UN METODO PARA LA OBTENCION DE 2-SUBSTITUIDO 3-METIL-2,3-DI-HIDROXIHEXENOS-(5)".-

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED, de nacionalidad danesa, domiciliada en 19, Brønshøjvej, COPENHAGEN (Dinamarca).-

Inventor: Dr. Peter Werner FEIT, químico investigador, de nacionalidad alemana, residente en 14, Humlevænget, Kongens Lyngby, Dinamarca.-

La presente invención se refiere a un método para la obtención de 2-substituido 3-metil-2,3-dihidroxihexenos-(5) hasta ahora desconocido, con la fórmula general:



en que X representa hidrógeno o cloro. Así pues, los nuevos compuestos producidos según esta invención son 2-fenil-3-metil-2,3-dihidroxihexeno-(5) y su p-cloro-derivado.



10.- El método según la invención se caracteriza por el hecho de que 2-fenil- ó 2-p-clorofenilacetofna se reacciona con 2-propenil-cloruro ó bromuro magnésico, después de lo cual se descompone el compuesto-Grignard así formado para obtener el compuesto deseado y, respectivamente cloruro ó bromuro hidroximagnésico.

15.- Los nuevos compuestos se emplean como sedantes, y en particular como tranquilizadores. Durante ensayos biológicos con pequeños mamíferos, se ha encontrado que los compuestos pueden ejercer una acción sedativa de larga duración, produciendo relajación muscular, y con mayores dosis, la pérdida de reflejos fisiológicos. Además, provocan el aislamiento de los reflejos polisinápticos en la médula espinal de los gatos, pero no ejercen acción sobre los reflejos monosinápticos, sobre la juntura mioneutral o sobre la conducción en nervios periféricos.

20.- Los nuevos compuestos pueden compararse favorablemente con los tranquilizadores convencionales, tales como el 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato (meprobamato) y el 2-p-clorofenil-3-metil-2,3-butanodiol (fenaglicodol) por su eficacia en producir un sueño prolongado por el 1,5-dimetil-5-(1-metilbutil)-ácido barbitúrico (hexobarbital). Así pues, 2-fenil-3-metil-2,3-dihidroxihexeno-(5) ha dado aproximadamente cuatro veces la potencia de meprobamato en este ensayo.

25.- La experiencia clínica ha demostrado que 2-fenil-3-metil-2,3-dihidroxihexeno-(5) se puede comparar favorablemente con el meprobamato como tranquilizador para pacientes de ambos sexos en las edades que oscilan entre 67 y 89 años y que sufren de molestias psíquicas seniles, como depresiones, ofuscaciones, insomnios y excitaciones. En un 28% de los casos se observó mejoras superiores a las que fueron obtenidos con meprobamato, en tanto que en el 22% de los casos, amboa medicamentos producian efectos idénticos, y en el 44% de los casos no señalaron efecto tranquilizador alguno. En el 6% de los casos, el meprobamato era superior. Se comprobó que la toxicidad de los referidos dos medicamentos resulta ser prácticamente la misma.

30.- Los derivados de acetofna utilizados como materias primas por el método de acuerdo con la invención, pueden ser preparados según se describe a continuación para la prepara-

243027

- 3 -



10 JUL

50.- ción de 2-p-clorofenilacetofna:

2 gr. de óxido mercúrico se disuelven en 20 ml. de 4 N ácido sulfúrico, y se mezcla la solución con 30 ml. de metanol. A la mezcla se añade a gotas, una solución de 20 gr. de

55.- p-clorofenil-metil-etinil-carbinol (preparado de la manera convencional por reacción de p-cloroacetofanona con acetileno) en 10 ml. de metanol a 60-65°C. durante hora y media, conservándose la mezcla a esta temperatura durante tres horas.

60.- A continuación se agregan paulatinamente 10 gr. de carbonato potásico, y se deja enfriar la mezcla. La cetona resultante se extrae con éter, y se lava la solución etérea con agua, secándola encima de $MgSO_4$. El éter se evapora, y el residuo se fracciona en vacío, produciéndose así 15,5 gr. de 2-p-clorofenilacetofna, y un compuesto hasta ahora desconocido que hierve a 147-148°C. a una presión de 10 mm. de mercurio.

65.- La 2-fenilacetofna puede prepararse de manera idéntica.

Ejemplo 1.-

Preparación de 2-fenil-3-metil-2,3-dihidroxihexeno-(5).-

70.- 2-propenil-cloruro magnésico se prepara de la manera convencional a partir de 12 gr. de magnesio y 34,5 gr. de 3-cloruropropeno en 120 ml. de éter anhídrido. A la suspensión resultante, se agrega paulatinamente una solución de 16,4 gr. de 2-fenilacetofna en 100 ml. de éter anhídrido a 10°C. con agitación. Seguidamente se calienta la mezcla a 25°C. y se

75.- agita a esta temperatura durante 16 horas, después de lo cual se descompone la mezcla con una solución acuosa de cloruro amónico, y se separa la fase etérea. La solución etérea se lava con agua, secándola encima de $MgSO_4$ y se evapora hasta su secado completo. Se obtiene un residuo parcialmente cristalino que se cristaliza por completo con hexeno. Tras repetidas

80.- recristalizaciones a partir de benceno, el 2-fenil-3-metil-2,3-dihidroxihexeno-(5) recuperado, se funde a 98-98,5°C.

Ejemplo 2.-

Preparación de 2-p-clorofenil-3-metil-2,3-dihidroxihexeno-(5).

85.- El 2-propenil-cloruro magnésico se prepara de la manera convencional a partir de 6 gr. de magnesio y 17,55 gr. de 3-cloruropropeno en 60 ml. de éter anhídrido. A la suspensión resultante se agrega paulatinamente una solución de 10 gr. de 2-p-clorofenilacetofna en 50 ml. de éter anhídrido a 10°C. con agitación. Seguidamente se calienta la mezcla a 25°C. y



- 90.- se agita a esta temperatura durante 16 horas, después de lo cual se descompone la mezcla con una solución acuosa de cloruro amónico, y se separa la fase etérea. La solución etérea se lava con agua, secándola encima de $MgSO_4$ y se evapora hasta su secado completo. Se obtiene un residuo parcialmente
- 95.- cristalino que se cristaliza por completo con hexeno. Tras repetidas recristalizaciones a partir de benceno y hexeno, el 2-p-clorofenil-3-metil-2,3-dihidroxihexeno-(5) recuperado, se funde a 104,5-105,5°C.

N O T A

- 100.- La Patente de Invención que se solicita por 20 años en España y sus Colonias deberá recaer sobre: "UN METODO PARA LA OBTENCION DE 2-SUBSTITUIDO 3-METIL-2,3-DIHIROXIHEXENOS-(5)", con prioridad de la solicitud de Patente Inglesa Nº 22.221/57 del 12 de Julio de 1957, de acuerdo con las siguientes,

105.-

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 1.- Un método para la obtención de 2-substituido 3-metil-2,3-dihidroxihexenos-(5), caracterizado porque se reacciona 2-fenil- ó 2-p-clorofenilacetofna con 2-propenil-cloruro ó bromuro magnésico, después de lo cual se descompone el compuesto-Grignard así formado para obtener el compuesto deseado y, respectivamente cloruro ó bromuro hidroximagnésico.
- 110.-
- 2.- "UN METODO PARA LA OBTENCION DE 2-SUBSTITUIDO 3-METIL-2,3-DIHIROXIHEXENOS-(5)".
- 115.- Según queda substancialmente descrito en la presente Memoria que consta de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 de Julio de 1958
LORENZ KEMISKE FABRIK VED. A. KONGSTED
P.P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P.P.



Fig. 1

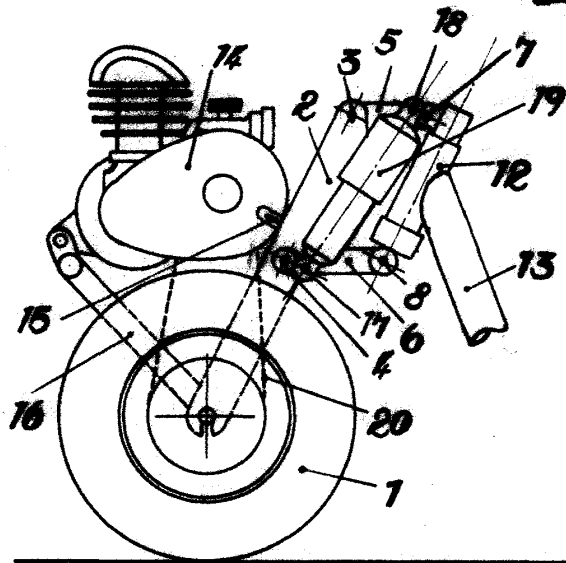


Fig. 2

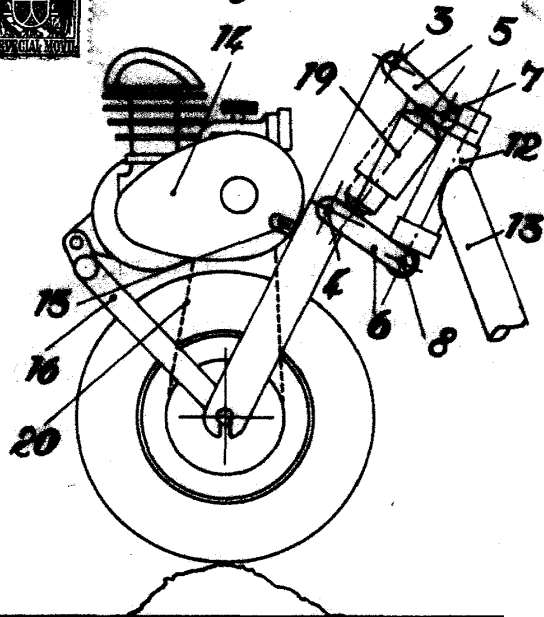


Fig. 3

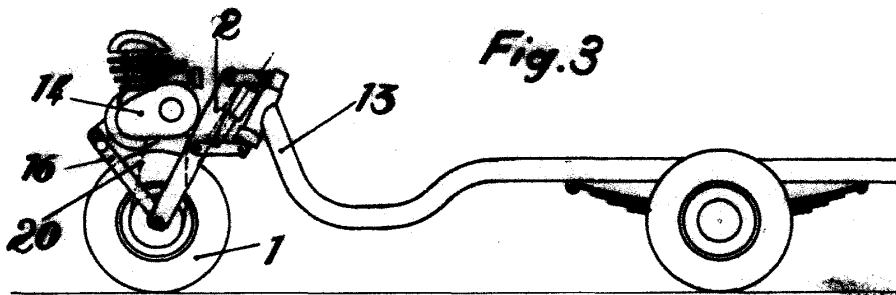


Fig. 4

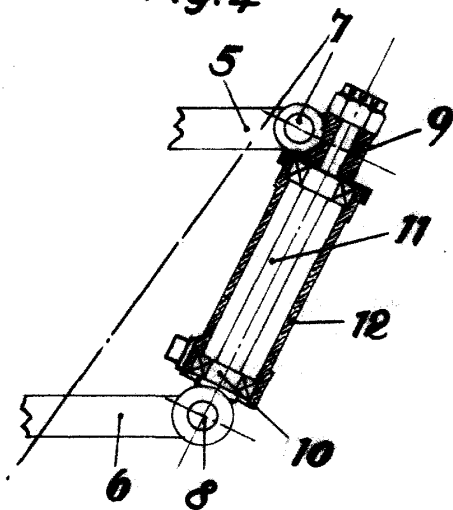
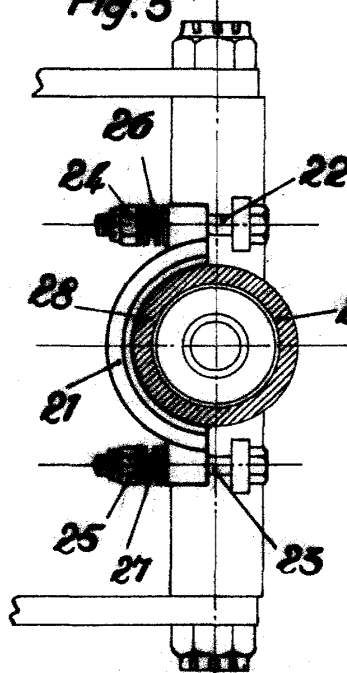


Fig. 5



BARCELONA 26 DE Agosto DE 1922

M. LLORET