

7 MAR. 1963

P - 24.189

PD - 957 A



285790

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 7 de Marzo de 1963, con el Número 285.790

en

ESPAÑA

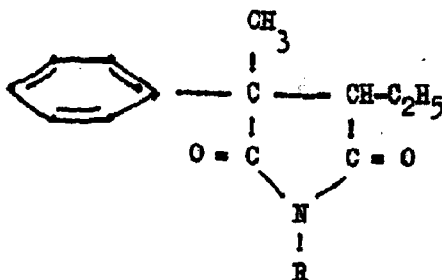
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, - Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE SUCCINIMIDAS"

Este invento se refiere a compuestos de succinimida. Más particularmente, se refiere a compuestos de alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida de la fórmula

5



10



a métodos para su producción y a sus aplicaciones farmacéuticas; donde R representa hidrógeno o metilo.

De acuerdo con el invento, pueden obtenerse compuestos de la fórmula anteriores calentando ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de la fórmula



donde R tiene la significación dada arriba. Como ejemplos de derivados reactivos adecuados de ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico pueden citarse el anhídrido y los haluros de ácido. La reacción de ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etil-succínico y sus derivados reactivos con amoníaco o metilamina puede seguir un curso escalonado en el que se forma un producto de reacción intermedio y luego experimenta nueva reacción para dar el compuesto alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida deseado, al calentarlo a una temperatura sustancialmente superior a la temperatura ambiente. Cuando se emplea ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico como material de partida, el producto de reacción intermedio es una sal del ácido y amoníaco o metilamina. Al calentar esta sal, preferiblemente a unos 160-250°C., sufre una deshidratación y se cierra dando la succinamida buscada. Cuando se emplea como material de partida el anhídrido del ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico, el producto de reacción intermedio es una semi-amida, es decir, un ácido succínico sustituido o una sal del mismo. Por calentamiento, preferiblemente en presencia de un agente deshidratante, tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético, la semi-amida se deshidrata y se cierra el anillo dando la succinimida deseada. Cuando se emplea como material de partida haluro de alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico,

285790



el producto de reacción intermedio es una diamida o un haluro -
nitrato de amida-ácido, es decir, un haluro de succinamilo susti-
tuido. Por calentamiento, estos productos se ciclan dando la suc-
cinamida buscada. Los productos de reacción intermedios preceden-
5 tamente citados son otros ejemplos de derivados reactivos de áci-
do alfa-metil-alfa-beta-etilsuccínico adecuados para uso en el -
procedimiento del invento.

La reacción de ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccí-
nico o de un derivado reactivo del mismo se realiza por lo menos
10 con un equivalente y preferiblemente con un exceso de metilamina
o amoníaco. En aquellos casos en que se emplea un haluro de ácido
como derivado reactivo, es preferible emplear por lo menos tres
equivalentes de metilamina o amoníaco. Si se desea, puede haber
presente cualquiera de entre una gran variedad de disolventes no
15 reactivos aunque, en el caso del ácido alfa-metil-alfa-fenil-be-
ta-etilsuccínico, el procedimiento se realiza normalmente hacien-
do reacción primero este ácido con amoníaco acuoso o metilamina-
acuosa después de lo cual se calienta la mezcla hasta que se eli-
minan los componentes volátiles, incluido el agua.
20

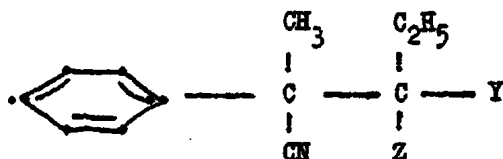
El ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico y sus de-
rivados reactivos pueden prepararse haciendo reaccionar un éster
alcohólico bajo de alfa-ciano-beta-metilcinamato con cianuro potá-
sico y bromuro de etilo para formar un éster alcohólico bajo de
25 alfa,beta-diciano-alfa-etil-beta-metilfenilpropionato, que luego
se hidroliza y se descarboxila calentando con ácido sulfúrico-a-
cético acuoso para dar ácido alfa-metil-alfa-fenil-etilsuccínico.
Este ácido puede convertirse en derivados reactivos, por ejemplo,
el anhídrido o los haluros, por procedimientos generales ya cono-
cidos.
30

285790



Igualmente, de acuerdo con el invento, puede obtenerse alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsucoinamida por calentamiento de un ciano-compuesto de fórmula

5



10

con una base fuerte en un disolvente que contenga agua, seguido de acidificación para convertir la sal resultante en alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsucoinamida y, si es necesario, para convertir el grupo Y en hidrógeno; donde Y es hidrógeno o un grupo lábil convertible en hidrógeno y Z es un grupo ciano (-CN) o carbamoilo (-CONH₂).

15

Cuando, en la fórmula precedente, Y representa un grupo lábil convertible en hidrógeno, puede representar grupos tales como alcoxicarbonilo bajo (-COO-alcohilo bajo), carbamoilo o carboxilo. Al poner en práctica el procedimiento del invento, estos grupos experimentan fácilmente una descarboxilación, o hidrólisis seguida de descarboxilación.

20

Entre algunos ejemplos de bases fuertes adecuadas para empleo en el procedimiento del invento figuran los hidróxidos de metal alcalino y los hidróxidos de amonio cuaternario. El reactivo preferido es un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico. - -

25

Aunque la cantidad del hidróxido de metal alcalino o de otro reactivo básico puede variar dentro de amplios límites, es preferible emplear aproximadamente de 3 a 5 moles del hidróxido de metal alcalino por cada mol de ciano-compuesto. Como disolventes adecuados para la reacción pueden citarse mezclas acuosas de alcoholes bajos, etilenoglicol, dietilenoglicol, éter dimetilico o

30



tetrahidrefurano. Una mezcla disolvente preferida es la constituida por 70- 95% de un alcohol bajo con 5-30% de agua. La temperatura a que se realiza el procedimiento no es crítica y corrientemente se verifica entre los límites de 40-200°C o a la temperatura de reflujo del disolvente. Los límites de temperatura preferidos están entre 60-130°C., y cuando se emplea etanol de 90% a la temperatura de reflujo, la ciclización se termina prácticamente en unas 4-10 horas. El producto de reacción está presente en forma de una sal en la mezcla de reacción básica y se aísla como alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida por acidificación.

Igualmente de acuerdo con el invento, puede obtenerse N-metil-alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida por reacción de alfa-metil-alfa-fenil-beta-etil-succinimida con un agente de metilación. Algunos ejemplos de agentes de metilación adecuados son los ésteres de metanol tal como sulfato de dimetilo, y los haluros de metilo, y el diazometano. Se emplea por lo menos un equivalente del agente de metilación y, preferiblemente, un ligero exceso del mismo. Puede emplearse una variedad de disolventes y condiciones de reacción, según sea el agente de metilación en cada caso particular. Por ejemplo, la metilación con sulfato dimetílico puede hacerse preferiblemente en agua o en alcohol bajo acuoso que contenga una base, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico; mientras que la metilación con diazometano se realiza preferiblemente en un disolvente etéreo anhidro. La temperatura a que se realiza la reacción de metilación no es crítica y, en la mayoría de los casos, la reacción suele estar terminada en una hora o menos a 10-40°C.

Los compuestos del invento pueden existir en formas diastereoisómeros. Mediante cristalización fraccionada y por procedimientos de desdoblamiento, pueden obtenerse diastereoisómeros in



dividuales, así como los compuestos ópticamente activos, si se desea.

Los compuestos del invento tienen propiedades farmacológicas útiles y son de especial valor como agentes tranquilizantes. Su valor como agentes tranquilizantes está asociado con una relación favorable de actividad anticonvulsiva a actividad hipnótica. Tiene una actividad anticonvulsiva relativamente elevada, según se determina por su capacidad para prevenir la aparición de convulsiones que normalmente siguen a la administración de pentametenotetrazol, al lado de una actividad hipnótica relativamente baja. No causan la depresión más acusada del sistema nervioso central de los agentes hipnóticos potentes. Otra ventaja más de estos compuestos es que son efectivos por administración oral.

Se obtienen composiciones terapéuticas de los compuestos del invento proporcionando alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida y N-metil-alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida en formas de sodificación única en diluyentes o vehículos farmacéuticos. Las formas de dosificación únicas para administración oral son particularmente convenientes, y para este fin, puede incorporarse al ingrediente activo en tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, suspensivos y formas análogas con diluyentes o vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de este invento se emplean como agentes tranquilizantes mediante administración de una dosis oral diaria de un total de 0,2 a 5,0 gr., aproximadamente, en porciones divididas, si se desea. La dosis se ajusta administrando primero una cantidad relativamente pequeña y aumentándola luego según lo indique la respuesta; la dosis oral diaria total corriente para mantenimiento es de 0,5 a 2,0 gr., aproximadamente.

285790



El invento se ilustra por los siguientes ejemplos.

Ejemplo I

Una mezcla de 80 gr. de ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-
 5 etilsuccínico y 200 ml. de amoníaco acuoso concentrado se calien-
 ta en una vasija abierta hasta que la temperatura interna alcan-
 za 210°C y luego se mantiene a esta temperatura durante 15-30 mi-
 nutos, en cuyo momento ha cesado la destilación. Después de en-
 friar el residuo se disuelve en éter y la solución se filtra y se
 10 evapora. El producto, alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico
 se destila en vacío; p.ab. 190-200°C/ 5mm. Para purificación adi-
 cional, se disuelve el destilado en 50 ml. de metanol y la solu-
 ción se diluye con agua hasta el punto de turbidez y se deja en
 reposo. El sólido blanco que se separa se recoge sobre un fil-
 15 tro y se seca. Si se desea una purificación posterior, se disuel-
 ven 20 gr. de este producto en 70 ml. de tolueno caliente. La -
 solución se enfría y el producto cristalino se recoge y se seca
 primero en aire y luego en vacío a 56°C; p.f. 65-66,5°C, mezcla
 de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros individuales se ob-
 20 tienen por cristalización fraccionada de ciclohexano y de tolueno;
 p.f. 119-120°C y 61-63°C.

El material de partida puede obtenerse como sigue. Se aña-
 den 70 gr. de cianuro potásico en una porción sobre 215 gr. de al-
 fa-ciano-beta-metilcinamato de etilo en 500 ml. de etanol absolu-
 25 to. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría a
 unas 40°C. y luego se trata con 130 gr. de bromuro de etilo aña-
 didos de una sola vez. La solución se calienta a reflujo durante
 6 horas, se enfría a 25-30°C y se filtra. El filtrado se reúne -
 con 50 ml. de lavados de etanol caliente, se diluye con agua has-
 30 ta el punto de turbidez y se enfría. El producto insoluble, alfa-

285790



beta-diciano-alfa-etil-beta-metil-fenilpropionato de etilo, se recoge sobre un filtro. Este producto se añade de una sola vez sobre una solución de 700 gr. de ácido sulfúrico, 300 gr. de agua y 200 gr. de ácido acético glacial. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas y se enfría. La fase acuosa se separa por decantación y se añaden sobre el aceite viscoso residual 450 ml. de hidróxido sódico acuoso que contiene 100 gr. de hidróxido sódico. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría, se acidifica cuidadosamente hasta pH 6, se enfría y se filtra. El filtrado se acidifica hasta pH 1 y se deja en reposo durante 2 días o hasta que se ha solidificado el producto insoluble. Este producto, ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico, se recoge sobre un filtro y se seca.

Ejemplo 2

Sobre 231 gr. de metilamina acuosa al 40%, se añaden, mientras se agita continuamente, 236 gr. de ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico. Mientras se sigue agitando, se calienta gradualmente la mezcla hasta 200°C. El destilado se tira. El residuo, constituido por N-metil-alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida bruta, se fracciona por destilación en vacío. La fracción principal se recoge entre los límites de ebullición de 174-180°C., aproximadamente, (3,0-3,75 mm) y es el producto buscado. Si se quiere purificar más, puede redestilarse en vacío. Líquido incoloro, p. eb. 129°C/0,13 mm.

Se obtiene el mismo producto empleando 218 gr. de anhídrido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico (preparado por calentamiento de ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico con cloruro de acetilo) en lugar del ácido alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccínico en el procedimiento anterior.

285790



Ejemplo 3

Mientras se agita, se añaden 32,6 gr. de alfa,beta-dicia-
no-alfa-etil-beta-metilfenilpropionato de etilo sobre una solu-
ción de 33,8 gr. de hidróxido potásico al 86% en 157 ml. de eta-
5 nol de 95% y 9,2 ml. de agua. La mezcla se calienta a reflujo -
con agitación continua durante 8 horas, y luego se filtra para
separar el carbonato potásico precipitado. La torta de filtra-
ción se lava 2 veces con porciones de 20 ml. de etanol de 95%
y el filtrado y los lavados reunidos se concentran a presión re-
10 ducida por debajo de 40°C. hasta un volumen de unos 70 ml. Este
filtrado concentrado se diluye con un volumen igual de agua fría
y se acidifica hasta un pH de 1,0 aproximadamente, mediante adi-
ción lenta, por debajo de 40°C, de 29,9 gr. de ácido clorhídri-
co de 37,3%. Luego se extrae con un total de 50 ml. de acetato
15 de etilo en 4 porciones y el extracto de acetato de etilo combi-
nado se lava 3 veces, cada vez con una solución de 2,5 gr. de -
sulfato sódico en 18 ml. de agua y luego se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se evapora bajo pre-
sión reducida y el residuo aceitoso de alfa-metil-alfa-fenil- -
20 beta-etilsuccinimida bruta se destila fraccionadamente bajo pre-
sión reducida. El producto se obtiene en forma de una fracción
que hierve a 198-204°C., a 0,9-1,4 mm., p.f. 64-69°C., después
de cristalizar de una mezcla de éter, ciclohexano y éter de pe-
tróleo. Este producto es una mezcla de diastereoisómeros. Los
25 diastereoisómeros individuales se obtienen por cristalización -
fraccionada de ciclohexano y de tolueno; p.f. 119-120°C y 61- -
63°C.

Ejemplo 4

30 Una mezcla de reacción, preparada añadiendo 14,6 gr. de -



alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinonitrilo sobre una solución de 11,2 gr. de hidróxido potásico de 86% en 102 ml. de etanol de 95% y 6 ml. de agua, se calienta a reflujo durante 6 horas, se concentra a presión reducida hasta un volumen de unos 60 ml. se diluye con 100 ml. de agua fría y se acidifica hasta pH de 1,0 con ácido clorhídrico. La mezcla acidificada se extrae tres veces con porciones de 100 ml. de éter y los extractos etéreos se lavan varias veces con agua, se secan sobre sulfato magnésico - anhidro y se filtran. El filtrado etéreo se extrae con 100 ml. de hidróxido sódico 1 N y el extracto acuoso se separa y se acidifica con ácido clorhídrico. La alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida insoluble que se separa, se recoge; p.f. 63-66°C se mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros individuales se obtienen por cristalización fraccionada de ciclohexano y de tolueno; p.f. 119-120°C y 61-63°C.

El material de partida puede obtenerse como sigue. Una mezcla de reacción preparada añadiendo 108 gr. de alfa,beta-diciano-alfa-etil-beta-metilfenilpropionato de etilo sobre una solución de 112 gr. de hidróxido potásico de 86% en 553 ml. de etanol de 95% y 32,5 ml. de agua, se agita y se calienta a reflujo durante 15 minutos. El carbonato potásico insoluble se separa por filtración y se lava con 75 ml. de etanol de 95%. El filtrado y los lavados reunidos se evaporan a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen primitivo, y luego se diluye con un volumen igual de agua fría, y se acidifica hasta pH 1, con ácido clorhídrico, empleando enfriamiento externo según se necesite para mantener la temperatura por debajo de 40°C. El aceite que se separa por acidificación se extrae con un total de 600 ml. de éter en tres porciones y el extracto etéreo reunido se lava tres veces con porciones de 125 ml. de solución de -

285790



hidróxido sódico al 10%, se lava con agua dos veces, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se evapora y el residuo aceitoso se destila fraccionadamente bajo presión reducida. El alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinonitrilo se recoge en el punto de ebullición de 130° C a 0,7 mm.

Ejemplo 5

Una mezcla de reacción preparada añadiendo 216 gr. de alfa-etil-beta-ciano-beta-metil-beta-fenilpropionamida sobre una solución de 72 gr. de hidróxido potásico al 86% en 660 ml. de etanol de 95% y 39 ml. de agua, se calienta a reflujo durante 1 hora, se evapora a presión reducida hasta un volumen de 390 ml., se diluye con un volumen igual de agua fría y se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico. La mezcla acidificada se extrae tres veces con porciones de 500 ml. de acetato de etilo y los extractos reunidos de acetato de etilo se lavan varias veces con agua y luego se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El filtrado se evapora dando un residuo aceitoso de alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida bruta que luego se destila fraccionadamente bajo presión reducida. El producto se recoge al punto de ebullición de 198-204°C., a 1 mm; p.f. 64-69°C.; mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros individuales se obtienen por cristalización fraccionada de ciclohexano y de tolueno; p.f. 119-120°C., y 61-63°C.

El material de partida puede obtenerse como sigue. Mientras se agita, se añaden lentamente 131 gr. de alfa-metilfenilacetoneitrilo sobre 39 gr. de sodamida en 500 ml. de éter absoluto. Después de completada la adición, se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se continúa la agitación y se añaden 166 gr. de alfa-bromobutiramida en pequeñas porciones, y se calienta la mez

285790



5
cla a reflujo durante 3 horas más, y luego se diluye con 300 ml. de agua. La fase etérea se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se evapora dando un residuo de alfa-etil-beta-ciano-beta-metil-beta-fenilpropionamida bruta adecuada para uso sin nueva purificación.

Ejemplo 8

10 Se prepara una solución disolviendo 21,7 gr. de alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida en 150 ml. de agua que contiene 4,8 gr. de hidróxido sódico. La solución se enfría y se añaden 13,9 gr. de sulfato dimetílico en porciones, agitanto. Se continúa la agitación durante una hora más y el precipitado aceitoso insoluble de N-metil-alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida se extrae con un total de 300 ml. de acetato de etilo
15 en 3 porciones. Los extractos de acetato de etilo reunidos se lavan varias veces con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo aceitoso se fracciona destilando bajo presión reducida. El producto se recoge en forma de un líquido incoloro; p.
20 eb. 129°C a 0,13 mm.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 9 de Marzo de 1.962, - bajo el Número 178.565 y 4 de Enero de 1.963, bajo el Número 249.334, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente
25 Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de In-

285790



17

o un grupo lábil convertible en hidrógeno, y Z es ciano o carba-
moilo.

4º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, por
el que se obtiene alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida ca-
5 lentando alfa,beta-diciano-alfa-etil-beta-metilfenilpropionato de
etilo con un hidróxido de metal alcalino en un alcohol bajo acu-
so seguido de acidificación del producto resultate.

5º.- Procedimiento para la producción de N-metil-alfa-me-
til-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida que comprende hacer reaccio-
10 nar alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccinimida con un agente de
metilación.

6º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, por
el que se obtiene N-metil-alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccini-
mida haciendo reaccionar alfa-metil-alfa-fenil-beta-etilsuccini-
15 mida con sulfato dimetílico en un alcohol bajo acuoso que contie-
ne una base.

7º.- Procedimiento para la producción de succinimidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para
los fines que se han especificado.

20 La presente Memoria consta de catorce hojas, escritas a -
máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

17 JUN. 1963

P. A.

Ministerio de Educación
y Ciencia

285790

MCR/