

2 AGO. 1965

314656

P.- 29.596

Belgian Patent
Number 63208
Stevens 4.2-1 Spain



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 25 de Junio de 1.965, con el número 314.656

e n

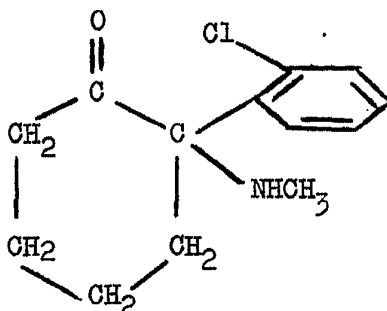
E S P A Ñ A

por DIEZ años

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-METILAMINO-2-(O-CLOROFENIL) CICLOHEXANONA Y SUS SALES DE ADICION DE ACIDO"

La presente invención se refiere a 2-metilamino-2-(o-clorofenil) ciclohexanona de fórmula:

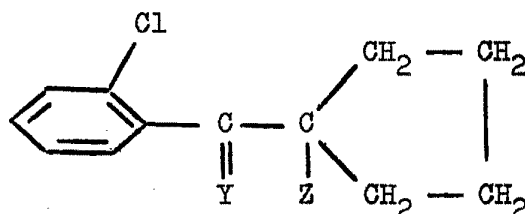


5



a sales de adición de ácido de la misma, y a métodos para producir los anteriores compuestos.

Según la presente invención, los anteriores compuestos se producen calentando un compuesto que tiene, en forma de base libre, la fórmula:



donde Y representa metilamino ($=\text{NCH}_3$) y Z representa hidroxilo ($-\text{OH}$); o Y representa oxo ($=\text{O}$) y Z representa metilamino ($-\text{NHCH}_3$). En el primer caso es preferible emplear una sal de adición de ácido, tal como el clorhidrato; mientras que en el último caso es preferible emplear la base libre.

15

El procedimiento de la presente invención se efectúa calentando un compuesto que tiene la estructura indicada, a una temperatura comprendida aproximadamente entre 180 y 250°C. La conversión a 2-metilamino-2-(o-clorofenil)-ciclohexanona es sustancialmente completa, por lo general, al cabo de unas pocas horas, y se evita el calentamiento durante más de 10 a 20 horas. Aunque el procedimiento de la presente invención se puede efectuar con o sin disolvente, es conveniente usar un disolvente no reactivo, de alto punto de ebullición, tal como decahidronaftaleno. El producto se aísla como base libre o como sal de adición de ácido, por ajuste del pH de la forma necesaria.

20

25

Los materiales de partida requeridos para su uso en el anterior procedimiento se pueden preparar por

30

314656



cualquiera de una variedad de métodos. Por ejemplo, la 1-hidrox ciclopentil-o-clorofenil-N-metilcetimina se puede preparar calentando 1-hidrox ciclopentil-o-clorofenil-cetona con metilamina. La 1-hidrox ciclopentil-o-clorofenil-
5 -N-metilcetimina resultante se puede usar en el procedimiento de la presente invención, sin aislamiento ni purificación. Como alternativa, el mismo material de partida se prepara haciendo reaccionar bromuro de ciclopentil-magnésico con o-clorobenzonitrilo en éter anhidro, hidrolizando la mezcla de reacción con un ácido mineral diluido, para
10 obtener o-clorofenilciclopentilcetona, haciendo reaccionar este último compuesto con bromo en tetracloruro de carbono, para obtener 1-bromociclopentil-o-clorofenilcetona, y haciendo reaccionar este último compuesto con metilamina, para obtener 1-hidrox ciclopentil-o-clorofenil-N-
15 metilcetimina.

La 2-metilamino-2-(o-clorofenil)-ciclohexanona de la presente invención forma sales de adición de ácido con una variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Se
20 forman sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, por reacción con ácidos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico y tartárico. Las sales de adición de ácido se convierten en la base libre por tratamiento con una
25 base tal como hidróxido sódico o carbonato sódico.

La 2-metilamino-2-(o-clorofenil)-ciclohexanona y sus sales de adición de ácido son útiles como agentes farmacológicos y como compuestos químicos intermedios. Como
30 agentes farmacológicos, son de particular valor como agentes catalépticos y anestésicos que tienen una acción



de duración relativamente corta.

La presente invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo:

Ejemplo

5

Se disuelve 1-hidrox ciclopentil-o-clorofenil-N-metilcetimina (2,0 g) en 15 ml de decahidronaftaleno, y se calienta a reflujo durante 2,5 horas. Después de evaporación del decahidronaftaleno bajo presión reducida, se extrae el residuo con ácido clorhídrico diluido, se trata la solución con carbón descoloreador, y se hace básica la solución ácida resultante. El producto, 2-metilamino-2-(o-clorofenil)-ciclohexanona, se recoge; después de cristalizar con pentano/éter, tiene un p.f. de 92 a 93°C. El clorhidrato de este compuesto tiene un p.f. de 262 a 263°C.

10
15

La 1-hidrox ciclopentil-o-clorofenil-N-metilcetimina usada en la anterior reacción se prepara de la forma siguiente: se añaden 55,2 g de o-clorobenzonitrilo al reactivo de Grignard preparado con 119,0 g de bromuro de ciclopentilo y 19,4 g de magnesio. La mezcla de reacción se agita durante 3 días, y después se hidroliza de la forma usual. Por hidrólisis se obtiene o-clorofenilciclopentilcetona, p.eb. de 96 a 97°C (0,3 mm), $n_D^{25} = 1,5452$. A 21,0 g de la cetona se añaden 10,0 g de bromo en 80 ml de tetracloruro de carbono. Se aísla de la forma usual 1-bromociclopentil-o-clorofenilcetona, p.eb. de 111 a 114°C (0,1 mm). Se ha de usar inmediatamente, ya que es inestable. La bromocetona (29,0 g) se disuelve en 50 ml de metilamina líquida. Después de 1 hora se deja evaporar el ex-

20
25
30

314656



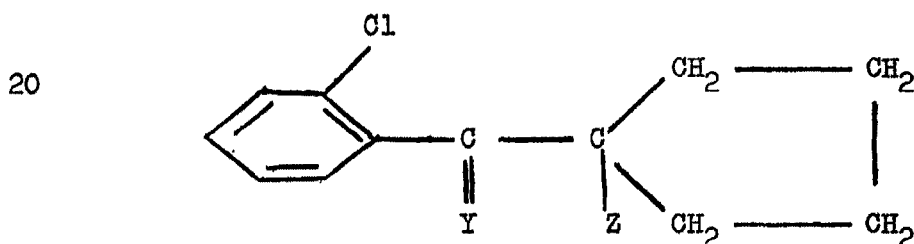
ceso de metilamina líquida. El residuo orgánico se disuel
ve en pentano, y por evaporación del disolvente se aisla
1-hidroxiciclopentil-o-clorofenil-N-metilcetimina, p.f. de
62°C.

5

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 producción de
2-metilamino-2-(o-clorofenil) ciclohexanona y sus sales
de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto
que tiene en forma de base libre la fórmula



25 es calentado y el producto es aislado como base libre o
como su sal de adición de ácido; donde Y representa me-
tilimino y Z representa hidroxilo; o Y representa oxo y
Z representa metilamino.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación
1, en el que se calienta 1-hidroxiciclopentil o-clorofe-



nil N-metilcetimina y se aisla el producto como base libre.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se calienta l-hidrox ciclopentil o-clorofenil N-metilcetimina y se aisla el producto, a continuación de la acidificación, como una sal de adición de ácido.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se calienta clorhidrato de l-hidrox ciclopentil o-clorofenil N-metilcetimina y se aisla el producto como clorhidrato.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el calentamiento es llevado a cabo a una temperatura entre aproximadamente 180 y 250°C.

6.- Un procedimiento para la producción de 2-metilamino-2-(o-clorofenil) ciclohexanona y sus sales de adición de ácido.

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

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

2 AGO. 1965

P. A.

Alberto de Ezabara
Por todo

G.D.S.

AM