

P.- 36.315

PD-1233

345290

6 DIC. 1961

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

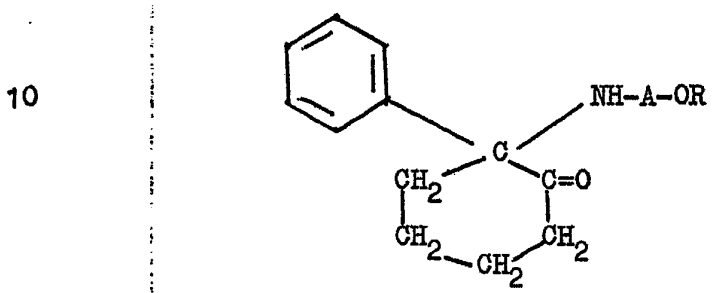
con domicilio en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit,
Michigan, Estados Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE
FENILCICLOHEXANONA"

(Clase Internacional CO7c)



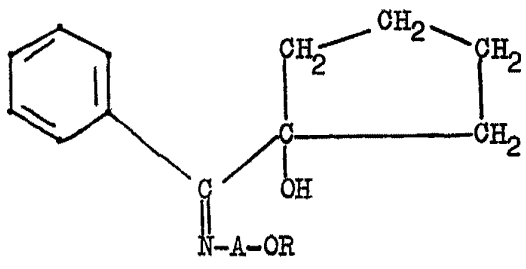
El presente invento se refiere a nuevos compuestos de fenil-ciclohexanona substituídos por un grupo alcoxi-alcoholamino-inferior. Más particularmente, el invento se refiere a nuevos compuestos de 2-alcoxi-alcoholamino-2-fenilciclohexanona, los cuales en la forma de base libre, pueden estar representados por la fórmula:



15 a sales de adición de ácido de los mismos y a métodos para la producción de los precedentes compuestos. En esta fórmula, A representa un radical alcoholeno inferior que separa los grupos a los que está unido por al menos dos átomos de carbono; R representa un radical alcoholo inferior; y A y R contienen en conjunto un total de menos de 6 átomos de carbono. Así, el grupo -A-OR representa un radical alcoxi-alcoholo de menos de 6 átomos de carbono, tal como metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo o propoxietilo.

25 De acuerdo con el invento, se pueden producir los precedentes compuestos calentando un compuesto de cetimina de la fórmula

345290

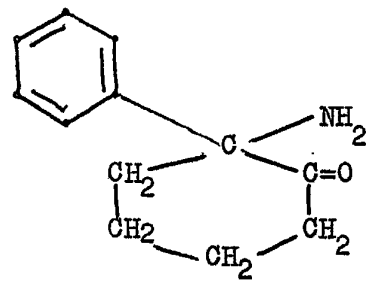


o una sal de adición de ácido de la misma, en que A y R son tal como se han definido anteriormente. Este procedimiento es una reacción de transposición térmica. Esta se puede llevar a cabo, si se desea, en la ausencia de un disolvente, pero es preferible emplear un disolvente. Algunos ejemplos de disolventes satisfactorios son hidrocarburos de alto punto de ebullición, tales como hexacosano y bifenilo; éteres de alto punto de ebullición tales como difenil éter y pentil fenil éter; fracciones de petróleo neutras de alto punto de ebullición; aceites minerales; y mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es la mezcla eutéctica que contiene 73,5% de difenil éter y 26,5% de bifenilo. El procedimiento se lleva a cabo calentando a una temperatura de aproximadamente 175-275°C, u opcionalmente algo más alta, durante aproximadamente 1 a 15 minutos. Las condiciones de reacción preferidas son de aproximadamente 200 a 250°C durante 5 a 10 minutos, utilizándose las temperaturas más altas para la transposición de la base libre, y utilizándose las temperaturas más bajas para la transposición de una sal de adición de ácido. En general, se prefiere en este procedimiento la utilización del material de partida en forma de sal de adición de ácido. El producto es aislado en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácido por ajuste del pH en lo requerido.



Las cetiminas empleadas como materiales de partida en el precedente procedimiento pueden ser preparadas por una variedad de métodos. Por ejemplo, la ciclopentilfenil cetona es monobromada y la 1-bromociclopentil fenil cetona resultante es hecha reaccionar con metilamina para dar 1-hidroxíciclopentil fenil N-metilcetimina. Este último compuesto es hidrolizado por calentamiento con ácido mineral diluído para dar 1-hidroxíciclopentil fenil cetona. El mismo compuesto puede ser preparado también haciendo reaccionar fenil-litio o bromuro de fenil-magnesio con el tetrahidro-2-piranyl éter de ciclopentanona cianohidrina en éter anhidro, seguido por la hidrólisis del producto con un ácido mineral diluído caliente. La 1-hidroxíciclopentil fenil cetona es hecha reaccionar entonces con una alcoxi-alcohol-amina-inferior para dar las 1-hidroxíciclopentil fenil N-(alcoxi alcohol)cetiminas utilizadas como materiales de partida. Estos procedimientos están ilustrados seguidamente con más detalle.

También de acuerdo con el invento, los compuestos del invento pueden ser producidos haciendo reaccionar 2-amino-2-fenilciclohexanona, que tiene en la forma de base libre la fórmula



345290

con un compuesto de la fórmula



RO-A-X

5 en que A y R son tal como se han definido anteriormente
y X representa halógeno, preferiblemente bromo. La reac-
ción se lleva a cabo normalmente en la presencia de una
base tal como carbonato o bicarbonato de metal alcalino,
un carbonato, óxido o hidróxido de metal alcalino-térreo,
o una amina terciaria orgánica. Se utiliza al menos apro-
ximadamente un equivalente y preferiblemente hasta un ex-
ceso moderado del halogenuro de alcoxi-alcoholo. Algunos
10 disolventes apropiados para la reacción son cetonas ali-
fáticas inferiores tal como acetona, metil etil cetona y
dietil cetona; alcanoles inferiores tales como metanol,
etanol y alcohol isopropílico; y otros disolventes relati-
vamente no reactivos tal como tetrahidrofurano, dioxano,
15 acetonitrilo y dimetil-formamida. Ejemplos de disolventes
preferidos son acetona y acetonitrilo. El tiempo y la tem-
peratura requeridos para la reacción varían algo con el
halogenuro de alcoxi-alcoholo y el disolvente que se uti-
lizan, pero, en general, la reacción está sustancialmente
20 completa cuando se lleva a cabo a una temperatura entre
15 y 125°C durante 1 a 72 horas, utilizándose los tiempos
de reacción más largos con las temperaturas más bajas. Las
condiciones preferidas de reacción son de 55 a 85°C duran-
te 12 a 24 horas. El producto de reacción es aislado di-
25 rectamente en forma de la base libre, o después de la aci-
dificación, en forma de una sal de adición de ácido.

Las bases libres del invento forman sales de
adición de ácido con una variedad de ácidos inorgánicos
y orgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptables se forman por reacción con ácidos tales
30



como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, maleico y pamoico. Las sales de adición de ácido son convertidas en las bases libres por reacción con una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, o bicarbonato de potasio. Las bases libres y sus sales de adición de ácido difieren en sus propiedades de solubilidad, pero por lo demás son en general equivalentes para los fines del invento.

Los compuestos del invento son útiles como agentes farmacológicos y como compuestos químicos intermedios. Cuando se utilizan como agentes farmacológicos, producen un efecto depresor sobre el sistema nervioso central. Son agentes anestésicos capaces de producir anestesia general y además son agentes anticonvulsivos. Su actividad como agentes anticonvulsivos puede ser medida determinando su capacidad de evitar la aparición de convulsiones después de un electrochoque o choque eléctrico. Un compuesto anticonvulsivo preferido del invento es 2-(3-metoxipropil)amino-2-fenil-ciclohexanona. Como agentes anestésicos, los compuestos del invento exhiben potencia moderada con una duración de acción entre corta y media. Cuando se comparan con agentes anestésicos que tienen estructuras químicas algo relacionadas, los compuestos del invento muestran una proporción relativamente alta de potencia a duración de acción. Los compuestos son activos tanto por administración oral como por administración parenteral.

El invento es ilustrado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. - Un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro es hecho pasar a una solución de 25 g de 1-hidro-



6

5 xiciclopentil fenil N-(2-etoxietil) cetimina en 300 ml
de una mezcla de 73,5% de difenil éter y 26,5% de bifeni-
lo. La mezcla resultante que contiene el clorhidrato de
cetimina es calentada rápidamente hasta 200°C, es manteni-
da a esta temperatura durante 10 minutos, es enfriada has-
ta la temperatura ambiente, y es diluída con éter. El pro-
ducto insoluble es recogido sobre un filtro. Es clorhidra-
to de 2-(2-etoxietil)amino-2-fenil-ciclohexanona; p. de
f. 208-209°C después de cristalización a partir de éter y
10 alcohol isopropílico. La base libre se obtiene disolviendo
el clorhidrato en agua, añadiendo carbonato de potasio,
y extrayendo con éter. El bromhidrato y el sulfato se ob-
tienen tratando la base libre con bromuro de hidrógeno
anhidro y con ácido sulfúrico. Una sal de ácido cítrico
15 se obtiene mezclando una solución de la base libre en me-
tanol con una solución de ácido cítrico en metanol, y con-
centrando la mezcla.

Por el procedimiento precedente, con la sustitución de la l-hidroxíciclopentilfenil N-(2-etoxietil)ceti-
mina por un peso igual de l-hidroxíciclopentil fenil N-(3-
20 metoxipropil)cetimina, el producto obtenido es clorhidra-
to de 2-(3-metoxipropil)amino-2-fenilciclohexanona; p. de
f. 176-177°C.

Ejemplo 2.- Una mezcla de 18,9 g de 2-amino-2-
25 fenilciclohexanona, 23,5 g de bromuro de 2-metoxietilo,
42 g de carbonato de potasio, 0,5 g de yoduro de potasio
y 300 ml de acetonitrilo, es agitada y calentada a refluj-
o durante 20 horas. La mezcla es enfriada, diluída con
un gran volumen de éter, y es filtrada para eliminar las
30 sales inorgánicas. El filtrado es lavado con agua y extraí-



do con un pequeño exceso de ácido clorhídrico diluido. El extracto con ácido es tratado con carbón orgánico y es filtrado. El filtrado es hecho básico con hidróxido de sodio acuoso y es extraído con éter. El extracto con éter es se-
5 cado y tratado con un pequeño exceso de cloruro de hidrógeno anhidro. El precipitado insoluble es recogido sobre un filtro; es clorhidrato de 2-(2-metoxietil)amino-2-fenilciclohexanona. Después de cristalización a partir de alcohol isopropílico y éter, tiene un p. de f. de 176-177°C.
10 La base libre se obtiene disolviendo el clorhidrato en agua, añadiendo carbonato de sodio, y extrayendo con éter. Una sal con ácido tartárico se obtiene haciendo reaccionar la base libre con ácido tartárico en metanol.

Materiales de partida.— Con agitación continua,
15 160 g de bromo son añadidos en pequeñas porciones a una solución agitada de 174 g de ciclopentil fenil cetona en 600 ml de tetracloruro de carbono, permitiendo que el color de bromo sea descargado o eliminado después de cada adición. La solución resultante es evaporada a presión re-
20 ducida para dejar un residuo de 1-bromociclopentil fenil cetona; p. de f. 60-61°C.

Con agitación, 235 g de 1-bromociclopentil fenil cetona son añadidos en pequeñas porciones a 150 ml de metilamina líquida mantenida entre -60 a -50°C. La solución
25 es dejada calentarse hasta la temperatura ambiente y después es diluida con un volumen igual de éter y es evaporada. La dilución con éter y la evaporación se repiten tres veces más. El residuo es diluido de nuevo con éter, y se elimina por filtración el bromhidrato de metilamina insoluble. El filtrado es evaporado hasta sequedad para dar
30



un residuo de 1-hidrox ciclopentil fenil N-metilcetamina; pl de f. 66-68°C después de cristalización a partir de éter de petróleo.

5 Una solución de 102 g de 1-hidrox ciclopentil fenil N-metilcetamina en 1000 ml de ácido clorhídrico 1 N es calentada a 90-100°C durante una hora, y después es enfriada y extraída con éter. El extracto con éter es lavado con agua, secado y evaporado, y el residuo es destilado bajo presión reducida. Se obtiene una fracción de 1-hi-
10 droxi ciclopentil fenil cetona; p. de eb. 92-94°C a 0,15 mm de Hg.

Una solución de 18,2 g de 1-hidrox ciclopentil fenil cetona y 15 g de 2-etoxietilamina en 250 ml de tolueno es calentada a reflujo con eliminación continua del
15 agua formada en la reacción, hasta que se ha recogido la cantidad teórica de agua. La solución en tolueno es evaporada bajo presión reducida para dar un residuo de 1-hidro-
20 xiciclopentil fenil N-(2-etoxietil)cetamina. Este producto tiene un máximo de absorción de infrarrojos a 1650 cm. recíprocos, y es apropiado para utilizarse sin ulterior purificación adicional. Por el precedente procedimiento, con la sustitución de un peso igual de 2-etoxietilamina por 3-metoxipropilamina, el producto obtenido es 1-hidro-
25 xiciclopentil fenil N-(3-metoxipropil)cetamina; máximo de absorción de infrarrojos a 1650 cm recíprocos.

Una solución de fenil-litio es preparada a partir de 470 g de bromobenceno y 48 g de litio en 3 l de éter. Con agitación, se añaden 400 g del tetrahidro-2-pi-
30 ranil éter de ciclopentanona cianohidrina y la mezcla es agitada durante 4 horas a la temperatura ambien. Conti-



6

5

nuando la agitación, se diluye con 600 ml de agua y después las fases son separadas. La fase de éter es lavada con agua, es secada y es evaporada. El residuo es calentado sobre un baño de vapor de agua durante 30 minutos con 2 litros de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla es enfriada y extraída con éter. El extracto con éter es lavado con agua, secado y evaporado, y el residuo es destilado bajo presión reducida. Se recoge 1-hidrox ciclopentil fenil cetona como una fracción que tiene p. de eb. 92-94°C a 0,15 mm de Hg.

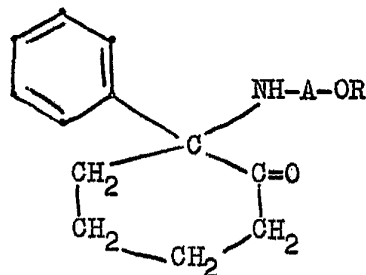
10

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España por Veinte años, son los siguientes:

15

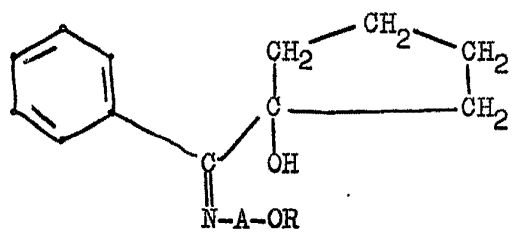
1ª.- Procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula



y sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque se calienta un compuesto de cetimina de la fórmula

345290

4-12-67

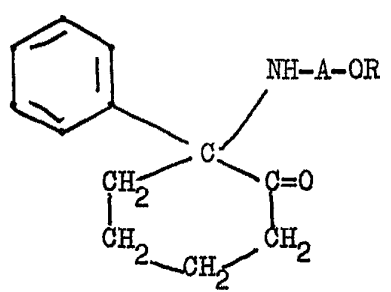


5 o una sal de adición de ácido del mismo; en que A es alcohileno inferior que separa a los grupos a los que está unido por al menos 2 átomos de carbono; R es alcoholo inferior; y A y R contienen en conjunto un total de menos de 6 átomos de carbono.

10 2º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que el compuesto de cetimina se emplea en forma de sal de adición de ácido.

3º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reacción se lleva a cabo en un disolvente de alto punto de ebullición.

15 4º.- Procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula



20 y sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque la 2-amino-2-fenilciclohexanona es hecha reaccionar con un compuesto de la fórmula

25

RO-A-X

345290

4-12-67



6 DIO

en que A es alcohileno inferior que separa a los grupos a los que está unido por al menos 2 átomos de carbono; R es alcohilo inferior; A y R contienen en conjunto un total de menos de 6 átomos de carbono; y X es halógeno.

5 5º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en que X es bromo.

6º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en que la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base y el producto es aislado directamente en forma de la base libre.

7º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en que la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base y el producto es aislado, después de acidificación, en forma de una sal de adición de ácido.

15 8º.- Procedimiento para la producción de compuestos de fenilciclohexanona.

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

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

Madrid, 6 DE MARZO DE 1967

P.A.

Alberto de Elzaberr
Alberto de Elzaberr

PSO/.

345290