

353877



Cas 4-2619/GC 274⁺- B

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

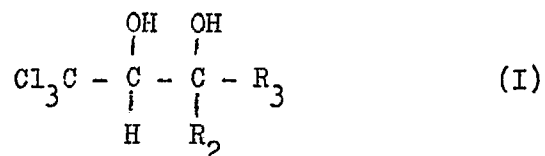
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALCANDIOLES
HALOGENADOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
producción de nuevos alcandioles halogenados, y más particu-
larmente a la preparación de 1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxiopro-
panos substituídos.

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmu-
la I





donde R_2 representa hidrógeno o alquilo inferior
y R_3 representa alquilo inferior,

tienen valiosas propiedades farmacológicas. Manifiestan
actividad inductora del sueño en los animales de sangre ca-

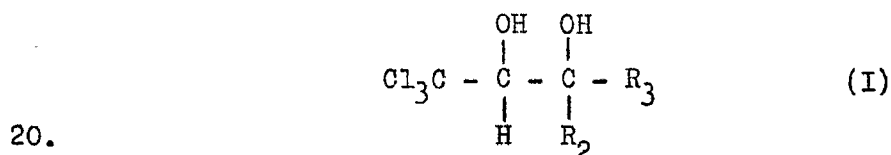
5. liente y son por lo tanto útiles como sedantes e hipnóticos.
Asimismo están dotados de propiedades relajadoras de la muscu-
latura y en consecuencia son útiles para suprimir la tensión
muscular.

10. Compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos
en los que R_2 es hidrógeno y R_3 es metilo.

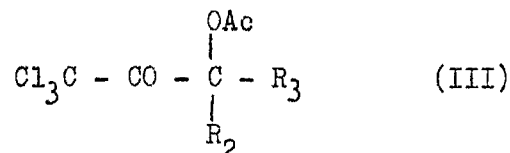
La expresión "alquilo inferior" define, en la forma
como aquí se usa, un grupo hidrocarburo alifático saturado,
de cadena lineal o ramificada, que comprende uno a tres átomos
de carbono. Ilustraciones de tales grupos alquílicos infe-

15. riores son los grupos de metilo, etilo, propilo e isopropilo.

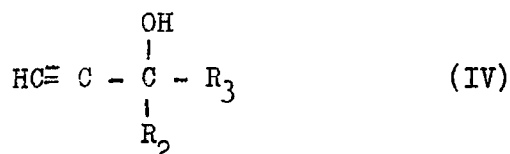
Los 1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxiopropanos de la
fórmula I



donde R_2 representa hidrógeno o alquilo infe-
rior y R_3 representa alquilo inferior,
se preparan por reducción de un compuesto de la fórmula III



5. donde Ac representa el grupo acetílico, mientras que R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes, con un hidruro metálico complejo, en un disolvente inerte.
- La reducción se lleva a buen término con 0,6 a 1,2 equivalentes molares de hidruro de litio-aluminio en éter dietílico, a la temperatura ambiente. En estas condiciones,
10. la reducción del grupo carbonílico y la eliminación del grupo acetílico se producen en la misma etapa del procedimiento. El producto se aísla de la mezcla de reducción de la manera convencional y se purifica por destilación, sublimación o cristalización o por una combinación de estas técnicas.
15. Los compuestos de partida de la fórmula III se preparan a partir de compuestos de la fórmula IV



20. donde R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes,
- por reacción de éstos con acetato mercuríco en un disolvente inerte (como el metanol o el cloroformo), seguida por cloración del complejo resultante que contiene mercurio (el cual



puede aislarse si se desea) en un alcano inferior clorado, como el cloroformo. Es evidentemente ventajoso efectuar ambas etapas de reacción en el mismo disolvente y omitir el aislamiento del complejo intermediario que contiene mercurio.

5. Los compuestos de la fórmula I tienen 2 átomos de carbono asimétricos cuando R_2 y R_3 son distintos uno de otro. Los compuestos de esta clase, por ejemplo el 1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxi-butano, se presenta por lo tanto en dos formas diastereoisoméricas racémicas, a saber, la forma d,l-treo y la forma d,l-eritro. Estos racematos diastereoisoméricos tienen características físicas diferentes y en consecuencia pueden separarse por medios físicos, que comprenden la destilación fraccionada y la cristalización fraccionada. La resolución óptica de los racematos individuales puede efectuarse según procedimientos conocidos. La atribución configuracional de estos 1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxi-butanos diastereoisoméricos se hizo a base de los datos espectrales y los momentos dipolares.
- 10.
- 15.

20. Los ejemplos que siguen ilustran los procedimientos para la preparación de los compuestos de este invento, sin limitar el alcance de éste en ningún modo. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

dl-Treo-1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxibutano

- A. A una suspensión de 1,5 moles de acetato mercuríco en 1,5 litros de metanol se añadieron 0,5 moles de 3-butín-2-ol.
5. Con la adición del alcohol, se desprendió calor y se precipitó el complejo formado. Se separó este complejo por filtración y se la suspendió en cloroformo. Se hizo burbujear en la suspensión cloro gaseoso hasta que cesó el reflujo del cloroformo y luego se filtró la mezcla reaccional para separar la
10. sal formada. Se lavó el filtrado con ácido clorhídrico 2-n, con solución saturada de bicarbonato sódico, con solución de tiosulfato sódico y con agua y luego se secó el filtrado sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó, para obtener un líquido amarillo. La destilación dio 1,1,1-tricloro-3-
15. -acetoxi-butan-2-ona, de punto de ebullición 98°/8 Torr.

- A una lechada de 0,6 moles de hidruro de litio-aluminio en éter se añadieron a gotas, a la temperatura ambiente, 0,05 moles de la cetona descrita antes. Después de agitar durante 20 minutos, se destruyó con acetato de etilo el exceso de hidruro de litio-aluminio y se virtió la mezcla reaccional en una solución, enfriada con hielo, de ácido diluido.
20. Se extrajo el producto con éter y el extracto etéreo se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó, lo que dió 7,3 g de un líquido oscuro. La destilación a 110-112°C/<5 mm



de Hg proporcionó un líquido incoloro, que cristalizó con el reposo. Recristalizando en tetracloruro de carbono se obtuvo un producto con punto de fusión de 44-72°. Varias recristalizaciones en cloroformo dieron el producto puro, de punto de fusión 62-63°.

B. Como alternativa, el d,l-treo-1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxi-butano puede prepararse así:

- A 43,5 g de hidruro de litio-aluminio suspendidos en 2,5 litros de éter se añaden, con agitación enérgica,
10. 296,85 g (1,27 moles) de 1,1,1-tricloro-3-acetoxi-butan-2-ona disueltos en 400 cc de éter anhidro. Se regula la adición de manera que el éster refluya a un ritmo moderado. El tiempo de adición es de 80 minutos. Luego se somete la mezcla reaccional a reflujo por 24 horas más. La elaboración de la mezcla reaccional tal como se ha descrito en el apartado A da el
15. diol bruto, que se purifica por destilación, recogiendo la fracción de punto de ebullición 72,5°/1,4 Torr. La cristalización fraccionada de esta fracción en cloroformo, a -25°, da cristales de punto de fusión 53-60° aproximadamente, los
20. cuales, por sublimación fraccionada, dan el compuesto puro, de punto de fusión 59-60°.



EJEMPLO 2

d,1-Eritro-1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxitano

- Se destiló fraccionadamente en vacío el diol bruto preparado según el Ejemplo 1, B. Se recogió la fracción de punto de ebullición 76°/1,2 Torr y se la solidificó. Después de varias recristalizaciones en cloruro de metileno, este material dio cristales incoloros, de punto de fusión 82-84°. La purificación ulterior se efectuó por sublimación fraccionada, que dio d,1-eritro-1,1,-tricloro-2,3-dihidroxitano puro, de punto de fusión 85,5-87°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 3

1,1,1-Tricloro-3-metil-2,3-dihidroxitano

- (a) A una suspensión de 286,3 g de acetato mercúrico en 900 cc de cloroformo se añadieron 33,64 g de 2-metil-3-butín-2-ol. Después de agitar durante una hora, se destiló el cloroformo bajo presión reducida, lo que dió un residuo sólido de color gris. Se suspendió este residuo en 1050 cc de cloroformo y se hizo burbujear en la mezcla reaccional cloro gaseoso hasta que cesó el reflujo. Se separó por filtración la sal formada y se lavó la capa clorofórmica con ácido clorhídrico 2-n, con solución saturada de bicarbonato sódico,
- 15.
- 20.



- con solución de tiosulfato sódico y, por último, con agua. Luego se secó la fase clorofórmica sobre sulfato magnésico anhidro, se filtro y se evaporó, lo que dió 1,1,1-tricloro-3-acetoxi-3-metilbutan-2-ona, en forma de un líquido ligeramente amarillo, que se utilizó en su forma bruta en la
5. etapa de reducción.
- (b) A 9,0 g de 1,1,1-tricloro-3-acetoxi-3-metilbutan-2-ona disueltos en 200 cc de éter anhidro se añadió un exceso del 20% de hidruro de litio-aluminio, mientras se refrigeraba
10. con un baño de hielo, y la mezcla resultante se agitó por 40 horas más. Luego se destruyó el exceso de LiAlH_4 por adición de ácido clorhídrico diluido y se separó la fase etérea. Se extrajo la capa acuosa dos veces con éter y las fases etéreas, combinadas, se secaron sobre sulfato magnésico
15. anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo, ligeramente amarillo, se purificó por destilación y la fracción hirviente a $68-72^\circ/\text{C}, 1 \text{ Torr}$ se cristalizó en tetracloruro de carbono y heptano. La sublimación consecutiva y la recristalización por varias veces dieron el producto con punto de
20. fusión $58-59^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 4

1,1,1-Tricloro-3-acetoxihexan-2-ona

- (a) A una suspensión de 243 g (0,762 moles) de acetato



- mercúrico en 850 cc de cloroformo se añadieron en un período de 15 minutos y con agitación enérgica 25 g (0,25 moles) de 1-hexin-3-ol disueltos en 50 cc de cloroformo. A continuación se introdujo en la suspensión agitada cloro gaseoso por un período de 2 horas y 20 minutos. Al cabo de 10 minutos, el disolvente empezó a refluir y todo el sólido se disolvió. A medida que prosiguió la adición de cloro gaseoso, se formó un sólido denso. Se separó por filtración la sal mercúrica y el filtrado se concentró hasta 600 cc, se lavó con ácido clorhídrico 2-n (2 x 100 cc), con bicarbonato sódico saturado (3 x 100 cc), con tiosulfato sódico 2-n (3 x 150 cc) y con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró hasta sequedad, lo que dió el producto bruto, que se destiló varias veces para obtener 1,1,1-tricloro-3-acetoxihexan-2-ona pura, de punto de ebullición 48,5°C/0,035 Torr.

1,1,1-Tricloro-2,3-dihidroxihexano

- (b) A 15,0 g (0,0575 moles) de 1,1,1-tricloro-3-acetoxihexan-2-ona disueltos en 100 cc de éter se añadieron despacio 1,45 g (0,0384 moles) de LiAlH_4 . La adición, que invirtió 20 minutos, se reguló de modo que el éter refluyera a un ritmo moderado. Terminada la adición del agente reductor, se separó una masa gomosa, que con la elaboración ordinaria dió el diol bruto. Se destiló éste, se recogió la fracción de punto de ebullición 94-105°C/0,5-0,6 Torr y se la recrista-



lizó varias veces en tetracloruro de carbono, con lo que se obtuvo el producto, de punto de fusión 75-77,5°.

Como se ha dicho antes, los compuestos de este invento tienen interesantes propiedades farmacológicas. Se demostró actividad hipnótica de varias horas de duración para los compuestos siguientes, englobados en la fórmula I:

- II. d,l-treo-1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxitano (según el Ejemplo 1)
- 10. III. d,l-eritro-1,1,1-tricloro-2,3-dihidroxitano (según el Ejemplo 2).

Se disolvieron los compuestos en agua y se administraron a diversos niveles de dosificación, por vía intraperitoneal (i.p.) u oral (p.o.), a ratones machos, 10 por grupo experimental. La Tabla I reseña los niveles de dosis media eficaz (DE₅₀), determinados según procedimientos normalizados, a los que la mitad de los animales experimentales mostró hipnosis de unas dos horas de duración. Los estudios sobre la toxicidad aguda de los compuestos en los ratones dieron los datos que se compendian en la columna encabezada por "DL₅₀".



Tabla I
Efecto hipnótico en los ratones

Compuesto	Via de administración	DE ₅₀ , en mg/kg	DL ₅₀ , en mg/kg
5. II	i.p.	280	-
	p.o.	310	>1180
III	i.p.	250	-
	p.o.	450	>1180

10. Los compuestos de este invento muestran menos interferencia con el metabolismo del alcohol, y por consiguiente permiten más rápida recuperación de sus efectos, que los hipnóticos conocidos, en particular el hidrato de cloral. Asimismo, estos compuestos no potenciam el efecto del alcohol, efecto secundario conocido e indeseable de los hipnóticos usuales.

15. Las características biológicas de los compuestos de este invento indican su utilidad en el tratamiento de diversos trastornos, tales como insomio, tensión, irritabilidad, dolor muscular, etc.

20. Aunque los compuestos de la fórmula I pueden administrarse por cualquiera de las vías usuales (por ejemplo,



oral, parenteral, recta, etc.), la via preferida es la oral.

Para tal administración, es muy deseable el uso de un vehículo farmacéutico en la formulación de una composición farmacéutica. Estas composiciones comprenden un vehículo

5. aceptable farmacéuticamente y un compuesto de la fórmula I y se administran según el método descrito antes, en formas de dosificación unitaria aceptables para la administración interna.

10. Tales composiciones apropiadas incluyen, sin limitación, las pastillas, las cápsulas, los polvos, las soluciones, las suspensiones, las formulaciones de desprendimiento sostenido, etc.

15. Para producir unidades de dosificación destinadas al uso peroral, las composiciones de este invento pueden combinarse, por ejemplo, con vehículos sólidos pulverulentos, farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; almidones como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina,
20. y asimismo pueden añadirse lubricantes como el estearato magnésico o cálcico o los polietilenglicoles (Carbowaxes) de peso molecular apropiado, para formar pastillas o comprimidos revestidos. Estos últimos se revisten, por ejemplo, de soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo,
25. goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o se



recubren de una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o en una mezcla de tales disolventes orgánicos. A estas envolturas pueden añadirse colorantes, por ejemplo para distinguir entre diferentes contenidos de sustancia activa.

5. Las cápsulas de gelatina dura contienen, por ejemplo, granulados de la composición aquí expuesta con vehículos sólidos pulverulentos, tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina, derivados de celulosa o gelatina y asimismo estearato magnésico o ácido esteárico.

10. Los supositorios que contienen un compuesto de este invento se obtienen con facilidad por técnicas bien conocidas por los expertos en el arte de componer formas de dosificación. Se dispersa un compuesto de este invento en un vehículo tal como la manteca de cacao y se forman los supositorios de la manera ordinaria.

15. Los ejemplos que siguen ilustran como se componen y preparan formas de dosificación unitaria de los compuestos de este invento, sin limitar el alcance de éste en ningún modo.



EJEMPLO 5

Cápsula

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
	Treo-1,1,1-tricloro-2,3-dihidro- xibutano	300 g
5.	Almidón de maiz	200 g

Se mezclan perfectamente los ingredientes anteriores y con la mezcla se producen 1000 cápsulas de dos piezas, de gelatina dura Nº 1, que contienen cada una 300 mg de ingrediente activo.

10. EJEMPLO 6

Pastilla

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
	Treo-1,1,1-tricloro-2,3-dihidro- xitano	250 g
15.	Almidón de maiz	130 g
	Lactosa	160 g
	Dióxido de silicio coloidal	4 g
	Gelatina	5 g
	Estearato de magnesio	1 g



Se mezclan perfectamente los ingredientes anteriores y se comprime la mezcla en pastillas aptas para administración oral. Cada pastilla contiene 250 mg de ingrediente activo. Estas pastillas pueden entallarse para permitir la

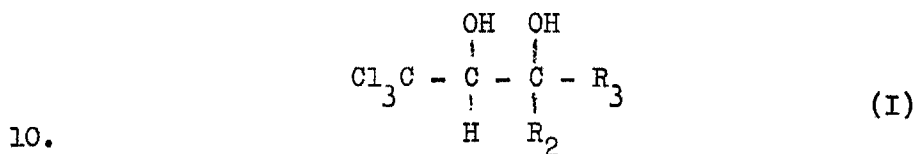
5. administración de dosis fraccionadas.



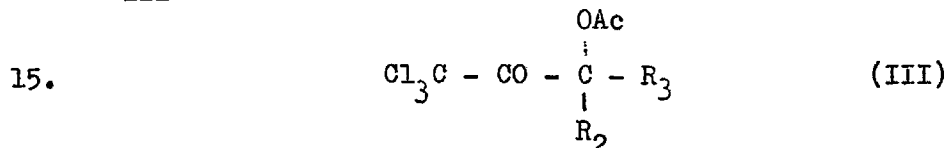
N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 638.581 del 15 de Mayo de 1967.

1. Procedimiento para la preparación de alcandioles halogenados de la fórmula I



donde R_2 representa hidrógeno o alquilo inferior y R_3 representa alquilo inferior, caracterizado por reducirse un compuesto de la fórmula III



20. donde Ac representa el grupo acetílico, mientras que R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes, con un hidruro metálico complejo, en un disolvente inerte.

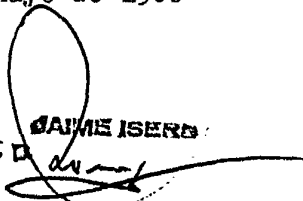


2. Procedimiento para la preparación de alcandioles halogenados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Mayo de 1968

p.a.


D. J. Rodríguez
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ