

388308

388308

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6351  
3700/RA/HJ.

*Memoria Descriptiva*  
sobre:



16 FEB. 1971

Procedimiento para la obtención de fenilhidracidas  
2,6-disubstituidas.

*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

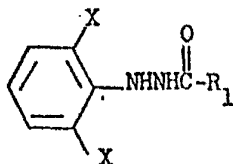
SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	e k

Esta invención se relaciona con nuevas fenilhidra-  
cidas 2,6-disubstituidas de ácidos orgánicos y con su prepa-  
ración.

La invención proporciona compuestos de fórmula I,

388308

600-6351



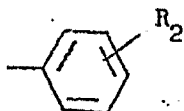
16  
I



en donde los dos símbolos X son iguales y cada uno significa un átomo de flúor o cloro o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R<sub>1</sub> significa un radical que es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono-hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono-cloroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, bencilo, o

5



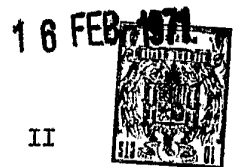
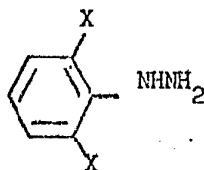
en donde R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10

Cuando R<sub>1</sub> significa hidroxialquilo, éste puede ser, por ejemplo, hidroximetilo, β-hidroxietilo o γ-hidroxipropilo, cuando R<sub>1</sub> significa cloroalquilo, éste puede ser, por ejemplo, clorometilo, β-cloroetilo o γ-cloropropilo.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende reaccionar una fenilhidracina de

fórmula II,



II

en donde X tiene el significado arriba indicado,  
con un haluro de ácido de fórmula III,



en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, e

5

Y significa un átomo de cloro o bromo.

El procedimiento se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes preferidos son hexano, heptano y, especialmente, éter dietílico. Aunque la temperatura de reacción no es crítica, se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aprox. -20° a 30°C, especialmente -10° a 10°C. Se prefiere usar un agente ligador de ácidos, por ejemplo hidróxido de sodio o carbonato de sodio, o un exceso del compuesto de fórmula II. Bajo las condiciones preferidas, los periodos de reacción son de aprox. 30 minutos, y se prefiere no sobrepasar un periodo de reacción de una hora.

15

Los compuestos de fórmula I pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales, por ejemplo evaporación del disolvente y recristalización.

Algunos de los compuestos de fórmulas II y III son conocidos y pueden prepararse mediante métodos descritos en la literatura.

20

Los compuestos no descritos específicamente pueden prepararse mediante métodos análogos a partir de materiales conocidos.



Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Los compuestos poseen particularmente una actividad deprimente del sistema nervioso central, como lo indica, por ejemplo, su actividad en ratones a los que <sup>se</sup> les aplica el agente activo y que se someten a ensayos de acuerdo con el sistema de hoja de control de 30 palabras adjetivas, básicamente tal como descrito por Irwin S. (Gorden Research Conference, Medicinal Chemistry, 1959) y Chen (Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs, Williams and Wilkins, 1954).

Los compuestos de fórmula I poseen una actividad tranquilizadora-sedante-hipnótica menor, tal como lo indica, por ejemplo, su actividad en ratones a los que se les aplica el agente activo y que se someten a ensayo de acuerdo con el sistema de hoja de control de 30 palabras adjetivas, tal como descrito básicamente por Irwin S. (Gorden Research Conference, Medicinal Chemistry, 1959) y Chen (Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs, Williams and Wilkins, 1954), por el ensayo de la reinducción del hexobarbital en ratones, usando modificaciones del método descrito por Winter (J.Pharmacol.Exper.Therap. 94, 7, 1948), según el cual, inmediatamente después de haber recuperado los animales su reflejo de enderezamiento, que se perdió al aplicárseles el hexobarbital, se declara que ocurre la "reinducción" si los animales pierden nuevamente su reflejo de enderezamiento, y

el ensayo de los ratones peleadores inducidos por el cheque, usando una modificación del método descrito por Tedeski et al.,

16



J.Pharmacol.Exper.Therap. 125, 28-34, 1969. Los compuestos

2-(2,6-diclorofenil)hidracida y (2,6-dimetilfenil)hidracida

5 del ácido crotónico son de interés particular.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como tranquilizadores-sedantes-hipnóticos menores. Las dosificaciones diarias totales indicadas para los usos arriba indicados fluctúan entre 75 y 1000 mg, aplicados preferentemente 2 a 4 veces por día en forma de dosis única, en la que la cantidad del compuesto de fórmula I fluctúa entre 18,75 y 500 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

10

Los compuestos pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, polvos para dispersión, gránulos,

15 cápsulas, elixires, suspensiones y jarabes, o

parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable.

Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración,

20

25



388308

600-6351

por ejemplo almidón y ácido alginico, aglutinantes, por ejemplo .  
almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo  
estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden  
elaborarse sin revestimiento o pueden ser revestidas mediante las  
5 técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la adsor-  
ción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción  
sostenida durante un período más prolongado. Semejantemente, las sus-  
pensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en  
mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la pre-  
paración de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión  
10 (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación  
(lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana poli-  
oxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las  
cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un  
15 diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de  
calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el  
punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son compo-  
siciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral  
20 es una cápsula preparada mediante las técnicas usuales y que contiene  
lo siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
2-(2,6-Diclorofenil)hidracida del ácido crotónico	50
Material de relleno inerte (lactosa, caolín, almidón, etc.)	250

25 Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

388308

- 7 -



600-6351

EJEMPLO 1: 2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido crotonico.

En un matraz provisto de un agitador, se disuelven 53,0 g de 2,6-diclorofenilhidracina en 500 cc de éter dietílico, y a la solución se le añaden 240 cc de hidróxido de sodio acuoso 2 normal.

5 La mezcla se enfría en un baño de hielo y se le añaden por gotas 31,3 g de cloruro de crotonilo mientras se agita. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos más, y se añaden otros 500 cc de éter dietílico. La capa orgánica se separa de la capa acuosa, se lava con agua, se seca y se evapora. El

10 producto bruto se recrystaliza de éter/hexano (1:1) para obtener la 2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido crotonico. P.F. 146-148°C.

Cuando se lleva a cabo el procedimiento arriba descrito usándose

- cloruro de isobutirilo,
- 15 cloruro de  $\gamma$ -hidroxibutirilo,
- cloruro de  $\gamma$ -clorobutirilo,
- cloruro de benzoilo,
- cloruro de p-clorobenzoilo,
- cloruro de o-toluilo,
- 20 cloruro de fenilacetilo,
- cloruro de 3-metilbut-2-enoilo,
- cloruro de butirilo,
- cloruro de 2-propenoilo, o
- cloruro de but-3-enoilo
- 25 en lugar de cloruro de crotonilo, se obtiene

388308

- 8 -



1 600-6351

- 2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido isobutírico, P.F. 178-179°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico,  
P.F. 106-107°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido  $\gamma$ -clorobutírico,  
5 P.F. 109-110°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido benzoico, P.F. 141-142°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido p-clorobenzoico,  
P.F. 158-170°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido o-toluico, P.F. 145-146°C,  
10 2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido fenilacético, P.F. 102-104°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido 3-metilbut-2-enoico,  
P.F. 118°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido butírico, P.F. 164-167°C,  
2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido 2-propenoico, P.F. 158°C, o  
15 2-(2,6-diclorofenil)hidracida del ácido but-3-enoico, P.F. 85°C,  
respectivamente.

EJEMPLO 2: 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido crotónico.

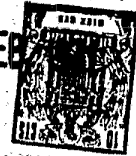
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 51,6 g  
de 2,6-dimetilfenilhidracina disueltos en 500 cc de éter, 280 cc de  
20 hidróxido de sodio 2 normal acuoso y 31,2 g de cloruro de crotonilo,  
se obtiene 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido crotónico.  
P.F. 158-160°C.

Cuando en el procedimiento de este Ejemplo se usa



3883086

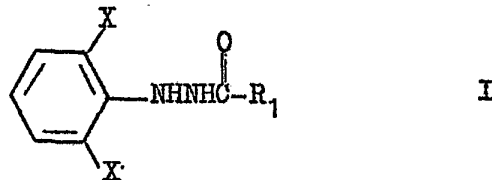
- cloruro de isobutirilo,
- cloruro de  $\gamma$ -hidroxibutirilo,
- cloruro de  $\gamma$ -clorobutirilo,
- cloruro de benzoilo,
- 5 cloruro de p-clorobenzoilo,
- cloruro de o-toluilo,
- cloruro de fenilacetilo,
- cloruro de 3-metilbut-2-enoilo,
- cloruro de butirilo,
- 10 cloruro de 2-propenoilo, o
- cloruro de but-3-enoilo
- en lugar de cloruro de crotonilo, se obtiene
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido isobutírico, P.F. 126°C,
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico (aceite),
- 15 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido  $\gamma$ -clorobutírico,
- P.F. 82-83°C,
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido benzoico, P.F. 134-135°C,
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido p-clorobenzoico,
- P.F. 167-169°C,
- 20 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido o-toluico, P.F. 151-153°C,
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido fenilacético, P.F. 101-103°C,
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido 3-metilbut-2-enoico (aceite),
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido butírico, P.F. 82-83°C,
- 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido 2-propenoico, P.F. 103-105°C, o
- 25 2-(2,6-dimetilfenil)hidracida del ácido but-3-enoico, P.F. 64-65°C,
- respectivamente.



N O T A

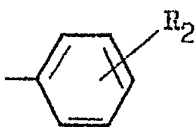
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 18 de febrero de 1970, bajo el número 12.472, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de fenilhidracidas 2,6-disubstituidas; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de fenilhidracidas 2,6-disubstituidas de fórmula I,

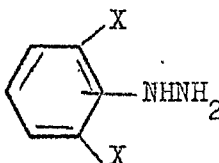


en donde los dos símbolos X son iguales y cada uno significa un átomo de flúor ó cloro ó un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R<sub>1</sub> significa un radical que es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, mono-hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, monocloroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 4 átomos de carbono, bencilo, ó:

*mE*



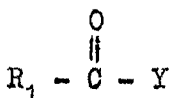
5 en donde R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro ó un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se reacciona una fenilhidracina de fórmula II,



II

10

en donde X tiene el significado arriba indicado, con un haluro de ácido de fórmula III,



III

15

en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, é Y significa un átomo de cloro ó bromo.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura entre -20° y 30°C, en presencia de un agente ligador de ácidos.

25. 3.- Procedimiento para la obtención de fenilhidracidas 2,6-disustituídas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 FEB. 1971

SANDOZ A.G.

ME

A. GOMEZ ACEBO Y MODT  
w. p. Firmador F. Hernández Ruiz