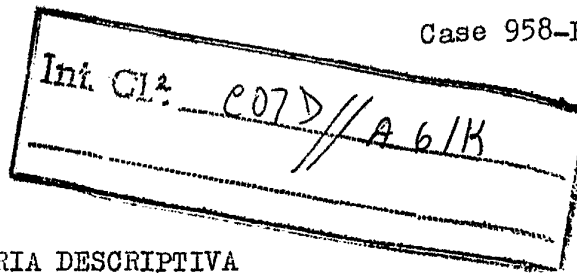


437712

P.- 60.480

Case 958-B



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de THE KENDALL COMPANY

entidad norteamericana

establecida en 95 West Street, Walpole, Massachusetts,  
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,3-BIS(CLOROMETIL)-  
FENOBARBITAL O 1,3-BIS(BROMOMETIL)FENOBARBITAL"

Los 1,3-bis(halometil) fenobarbitales son útiles como agentes anticolvulsivos, para tratar convulsiones y ataques en animales de sange caliente, Estos compuestos han sido preparados con anterioridad, según se describe en la Patente de EE.UU. Nº 3.711.607, sintetizando en primer lugar 1,3-bis(metoximetil)fenobarbital y haciéndole reaccionar después con un haluro de acilo, tal como, por ejemplo, el cloruro de acetilo, bromuro de acetilo o cloruro de benzofilo. Este procedimiento carece de interés comercialmente, a la vista del hecho de que el derivado bismetoximetilo debe ser preparado primeramente a partir de fenobarbital.

La invención proporciona un procedimiento para preparar 1,3-bis(clorometil)fenobarbital ó 1,3-bis(bromometil) fenobarbital, que comprende hacer reaccionar fenobarbital con formaldehido y una fuente de cloro o bromo a una temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}$  y  $200^{\circ}$ C, en presencia de un catalizador de ácido de Lewis, empleándose el formaldehido y la fuente de bromo o cloro en la cantidad de dos moles, por lo menos, por mol de fenobarbital.

El hecho de que puedan ser preparados 1,3-bis(halometil)fenobarbitales mediante este procedimiento, es sorprendente e inesperado a la vista de la descripción en la Patente de EE.UU. 3.767.798 de que pueden ser preparados 1,3-bis(metoximetil)fenobarbitales, haciendo reaccionar fenobarbital en metanol o dioxano, con formaldehido, en presencia de canti-

dades catalíticas de ácido clorhídrico. Sin embargo, se ha encontrado que empleando las cantidades molares de formaldehido y de la fuente de halógeno antes indicadas, los compuestos bis-halometil-fenobarbitales se obtienen directamente a partir de fenobarbital, eliminando la necesidad de preparar primeramente un 1,3-bis(metoximetil)fenobarbital.

Las fuentes de halógenos que pueden ser usadas en el procedimiento conforme a la invención, incluyen ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, tanto en forma gaseosa como acuosa; haluros de acilo tales como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de cloroacetilo, cloruro de benzóilo o cloruro de ftalóilo, y mezclas de cualesquiera de los compuestos anteriores. Las fuentes preferidas son los ácidos, el bromuro de acetilo y el cloruro de acetilo.

El formaldehido puede ser empleado en cualquiera de sus formas convencionales tales como formaldehido acuoso, paraformaldehido o trióximetileno. Preferentemente se usa paraformaldehido.

Puede ser empleado cualquier catalizador de ácido de Lewis, siendo ejemplos de catalizadores preferidos el cloruro estánnico, cloruro de aluminio, cloruro de zinc y bromuro estánnico, etc. Si bien la reacción tiene lugar a temperaturas comprendidas entre  $-10^{\circ}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ , la temperatura de reacción está comprendida, de preferencia, entre  $25^{\circ}$  y

100°C.

5 Cuando la fuente de halógeno es un líquido, no se necesita disolvente. No obstante, pueden ser empleados diluyentes tales como el ácido acético y el acetonitrilo, aun cuando se utilice una fuente de halógeno líquida.

Los bis-halometil-fenobarbitales deseados se obtienen con rendimiento elevado y con excelente pureza, y pueden ser aislados con facilidad mediante técnicas convencionales.

10 Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la práctica de esta invención.

#### EJEMPLO 1

15 Se colocó ácido acético (40 ml) en un matraz de tres bocas de 500 ml provisto de un agitador en la parte superior, un embudo de goteo, un condensador de reflujo, y una entrada para la introducción de gas. Al ácido acético se añadió cloruro de acetilo (20 ml; 0,28 moles), seguido por la adición, con agitación, de fenobarbital (23,2 g ; 0,1 moles).  
20 Después se añadió paraformaldehído (12,0 g ; 0,40 moles) a la suspensión resultante, con agitación. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y se saturó con ácido clorhídrico gaseoso. Después se añadieron a la mezcla de reacción 5,0 g de cloruro de zinc fundido. Una vez completada la adición del cloruro de zinc, se calentó la mezcla de reacción,  
25

con agitación, a 60-70°C; por calentamiento a esta temperatura durante 2 a 4 horas, se obtuvo una solución homogénea. La solución se mantuvo, con agitación, en 60-70°C durante un periodo de 50 horas. Después se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente, obteniéndose como resultado la precipitación de un producto sólido, se vertió en hielo (aproximadamente 200 gramos) y el producto sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto crudo resultante se purificó disolviéndole en una mezcla disolvente, a ebullición, de acetona y etanol absoluto (1:1 en volumen, 250 ml), añadiendo carbón activado (1g) a la solución hirviente, filtrando la solución hirviente a través de una capa densificada de sílice de diatomeas y evaporando la acetona mientras se la reemplazaba con etanol absoluto. El volumen total de la solución resultante era de unos 150 ml. Al enfriar, se separaron cristales de la solución. Se dejó el matraz en reposo durante la noche, se separaron los cristales por filtración, se lavaron con etanol y se secaron en un desecador de vacío a 50°C, obteniéndose 25 g (76% de rendimiento) de 1,3-bis(clorometil)fenobarbital, punto de fusión 150-151°C. Las aguas madres etanólicas se evaporaron, obteniéndose una cantidad adicional de 1,3-bis(clorometil)fenobarbital (5 g), punto de fusión 151-152°C, dando como resultado una cantidad total de 30 g de 1,3-bis(clorometil)fenobarbital (90,5% de rendimiento). En la cromatografía en capa delgada (en 100% de

benceno) resultó un  $R_f$  de 0,8 (con una cantidad muy ligera de impureza a 0,4).

Análisis. - Calculado para  $C_{14}H_{24}O_3N_2Cl_2$  : C, 51,08; H, 4,29;  
Cl, 21,54 N, 8,51

5

Encontrado : C, 51,26; H, 4,27;  
Cl, 21,44; N, 8,64;

### EJEMPLO 2

10

Siguiendo el procedimiento general y empleando el equipo descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar fenobarbital (23,2 g; 0,1 moles), con cloruro de acetilo (50 ml; 0,7 moles) y paraformaldehído (20 g; 0,67 moles) en presencia de 5 ml de cloruro estánnico. La única desviación del procedimiento del Ejemplo 1 fué que la solución de reacción se calentó a 60-70°C durante 72 horas, y no se empleó ni ácido clorhídrico gaseoso ni ácido acético. Después de purificación, se obtuvieron 29,2 g (88% de rendimiento) de 1,3-bis (clorometil)fenobarbital, punto de fusión 151-152°C.

15

20

El punto de fusión mixto de los productos de los Ejemplos 1 y 2 no descendió. El  $R_f$  obtenido de una cromatografía en capa fina del producto del Ejemplo 2 fué idéntico al obtenido en el Ejemplo 1, corroborando además, que se había obtenido el 1,3-bis(clorometil)fenobarbital.

25

### EJEMPLO 3

Se repitió el Ejemplo 1 con las excepciones siguientes: se emplearon 10,0 g (0,33 moles) de formaldehído; 50 ml de ácido acético y 5 g de cloruro de zinc anhidro. Se obtuvo la cantidad de 26,3 g (80% de rendimiento) de 1,3-bis(clorometil)fenobarbital, punto de fusión 151-152°C. La cromatografía en capa delgada y un punto de fusión mixto con el producto del Ejemplo 1, confirmaron la identificación del producto como 1,3-bis(clorometil)fenobarbital.

### EJEMPLO 4

Se colocó bromuro de acetilo (100 g; 0,81 moles) en un matraz de tres bocas de 500 ml, equipado con un agitador en la parte superior, un embudo de goteo y un condensador de reflujo. Al bromuro de acetilo se añadió fenobarbital (23,2 g; 0,1 moles), seguido por la adición, con agitación, de paraformaldehído (15,0 g; 0,5 moles). Después se añadió bromuro estánnico anhidro (10 g). La solución resultante se enfrió a 0°C y se mantuvo en tal temperatura mientras se añadió gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, 20,0 g de una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% (correspondiente a 9,6 g, 0,11 moles, de bromuro de hidrógeno). Después se calentó la solución a reflujo y se mantuvo a reflujo durante

20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, dando por resultado la precipitación de un producto sólido, y después se vertió en hielo (unos 200 g), y se agitó durante un periodo de 6 horas. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y se secó obteniéndose 1,3-bis(bromometil)fenobarbital (40 g, 95,5% de rendimiento), punto de fusión 160-161°C.

5

El producto se recrystalizó en cloroformo (300 ml) obteniéndose 1,3-bis(bromometil) fenobarbital purificado (38 g, 91% de rendimiento), punto de fusión 160-161,5°C.

10

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{24}Br_2N_2O_3$ : C, 40,22; H, 3,37; Br, 38,23; N, 6,70.

Encontrado: C, 40,09; H, 3,33; Br, 38,41; N, 6,80.

Tanto el producto obtenido inicialmente como el recrystalizado, dieron sólo una mancha detectable en un cromatograma en capa delgada (en 100% de benceno,  $R_f = 0,85$ ).

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 17 de Mayo de 1974, bajo el número 471042, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

## REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10                    1ª.- Un procedimiento para preparar 1,3-bis(clorometil)fenobarbital ó 1,3-bis(bromometil)fenobarbital, que comprende hacer reaccionar fenobarbital con formaldehído y una fuente de cloro o bromo, a una temperatura comprendida entre -10ª y 200ªC, en presencia de un catalizador de ácido  
15                    de Lewis, empleándose el formaldehído y la fuente de bromo o cloro en la cantidad de dos moles, por lo menos, por mol de fenobarbital.

                    2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la temperatura de reacción está comprendida entre  
20                    25ª y 100ªC.

                    3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que se emplea ácido clorhídrico como fuente de cloro.

                    4ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que se emplea cloruro de acetilo como fuente  
25

de cloro.

5ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones  
1ª ó 2ª, en el que se emplea bromuro de acetilo como fuente  
de bromo.

5

6ª.- Un procedimiento para preparar 1,3-bis(cloro-  
metil)fenobarbital o 1,3-bis(bromometil)fenobarbital.

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

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

10

Madrid, 17 JUN. 1975

P.A.

Fernando de Castro  
Por F. de Castro

15

20

25