

AÑO 1958

Expediente núm.



240529

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

240529

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

PARKE, DAVIS & COMPANY, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en Detroit, Michigan, Estados

~~de~~ Unidos de América ~~de~~

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS
"HETEROCICLICOS"

Nº 6428

Agente Sr. ELZABURU

P.- 16.700

Case Núm. 43.614
Rehecha I

7 JUN 1906

240529



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana,
establecida en Detroit, Michigan, Estados Unidos de América,
por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS
HETEROCICLICOS "

Este invento se relaciona con un proceso para la produc-
ción de ciertos compuestos heterocíclicos y con métodos para
producirlos. Más en particular, el invento se relaciona con
un proceso para producir compuestos heterocíclicos con ani-
5 llos de cinco componentes que tienen un substituyente básico
en la posición 2, y con sales de adición de ácidos de estos
compuestos, En la forma de la base libre, los compuestos del
presente invento tienen la fórmula

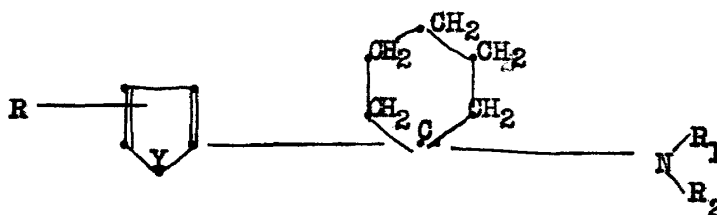
240529



halógeno. La fase inicial de la reacción es efectuada en un disolvente orgánico no hidroxílico tal como éter o un hidrocarburo tal como benceno, tolueno, xileno o éter de petróleo y a una temperatura de entre aproximadamente 0 y 100°C. Las cantidades relativas de ambos reactivos no son críticas pero resulta preferible utilizar cantidades aproximadamente equivalentes o un ligero exceso (de 10 a 20%) del compuesto de halogenuro de magnesio. La fase de descomposición de la reacción puede ser efectuada con agua únicamente, con un ácido acuoso, con cloruro de amonio acuoso, con hidróxido de amonio u otra sustancia similar.

Los compuestos en la forma de la base libre que corresponden con la primera fórmula arriba indicada, son convertidos en sus sales de adición de ácidos mediante la reacción con el correspondiente ácido inorgánico u orgánico. Algunos ejemplos de las sales que pueden ser preparadas en esta forma son las sales de ácidos minerales tales como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como el succinato, benzoato, acetato y p-toluenosulfonato; y sales con otros ácidos fuertes tal como el sulfamato.

Los productos del presente invento, al ser administrados ya sea por vía oral o parenteral a animales y seres humanos, producen un efecto similar al de los depresores sobre el sistema nervioso central. Son útiles, tanto en veterinaria como en medicina, como coadyuvantes en la anestesia, particularmente en la anestesia con barbitúricos, debido a que permiten utilizar cantidades mucho menores del agente anestésico eliminando o reduciendo así al mínimo los efectos secundarios indeseables que se producen tan a menudo cuando el agente anestésico es utilizado sin coadyuvante en la forma habitual.

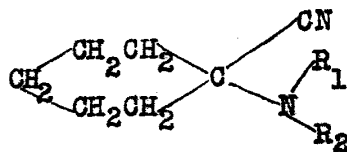


- donde R es hidrógeno o un grupo metilo, Y es -O- ó -S-; R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan radicales alcólicos inferiores o, conjuntamente con -N, un radical pirrolidino piperidino, pirrolidino sustituido con alcoilo inferior o piperidino sustituido con alcoilo inferior.

De acuerdo con la invención, compuestos heterocíclicos de la fórmula precedente pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de halogenuro de magnesio correspondiente con la fórmula.



- 10 con un compuesto 1-cianociclohexil amínico correspondiente con la fórmula



- bajo condiciones anhidras y descomponiendo al producto resultante con agua, donde R e Y tienen el mismo significado precedentemente indicado, R_1 y R_2 representan radicales alcólicos inferiores o conjuntamente con -N representan un radical pirrolidino, piperidino, pirrolidino sustituido con alcoilo inferior o piperidino sustituido con alcoilo inferior y X es

240529



Por ejemplo, en la cirugía de perros se requiere una dosis endovenosa de 20 mg/kg de ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico para producir una anestesia quirúrgica que dure por lo menos 30 minutos mientras que una dosis endovenosa de 10 mg/kg por lo general no produce señal alguna de anestesia. En cambio, puede obtenerse una anestesia quirúrgica que dura por lo menos 30 minutos mediante la administración endovenosa de 10 mg./kg de ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico si se administra anteriormente de 3 a 10 mg/kg de los productos del invento por vía intramuscular y, alrededor de 15 minutos después, se administran los 10 mg/kg del ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico. Así, los productos del invento permiten utilizar de la mitad a la tercera parte de la dosis habitual de ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico y eliminan en gran parte la depresión respiratoria a menudo asociada con la utilización normal de este agente anestésico. En los seres humanos pueden utilizarse dosis orales de entre 5 y 50 mg. para aumentar el efecto de los agentes anestésicos. Los productos del presente invento también son útiles en el tratamiento de la hiperexcitabilidad, tanto en animales como en seres humanos. Para los fines terapéuticos se prefieren las sales de adición de ácidos. Se las puede administrar en cualquiera de las formas farmacéuticas habituales, es decir en comprimidos, pociones, cápsulas, jarabes y soluciones parenterales.

El invento queda ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

100 gramos de 1-cianociclohexil dimetilamina en 300 ml. de éter son agregados lentamente con agitación a una solución

240529



de bromuro de 2-tienil magnesio (preparada con 163 gramos de 2-bromotiofeno y 24 gramos de magnesio en magnesio en 500 ml. de éter) y la mezcla es agitada con reflujo durante 3 horas. Después de quedar estacionada durante aproximadamente 16 horas se agrega una cantidad suficiente de solución acuosa saturada de cloruro de amonio e hidróxido de amonio concentrado para disolver el material inorgánico. La capa acuosa es descartada y la capa orgánica es extraída con varios volúmenes de ácido clorhídrico diluído. Los extractos acuosos ácidos son combinados, la solución es alcalinizada con solución de hidróxido de sodio y extraída con éter. Los extractos etéreos son secados, el éter es destilado y el residuo es sometido a una destilación al vacío para obtener el deseado 2-[1-(1-dimetilamino)ciclohexil] tiofeno que hierve a 100°C/1 mm.

Se prepara el clorhidrato disolviendo el producto precedente en un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico y precipitando con éter. Al recristalizar el producto precipitado en una mezcla de metanol y éter se obtiene el deseado clorhidrato de 2-[1-(1-dimetilamino)ciclohexil] tiofeno en forma pura; p.f. 172-3°C.

Ejemplo 2

139 gramos de 1-cianociclohexil distilamina en 300 ml. de éter son lentamente agregados, con agitación, a una solución de bromuro de 2-tienil magnesio (preparada con 24 gramos de magnesio y 163 gramos de 2-bromo-tiofeno en 1 litro de éter) y la mezcla es calentada bajo reflujo durante 4 horas. Después de quedar estacionada durante aproximadamente 16 horas, se agrega una cantidad suficiente de solución acuosa saturada de cloruro de amonio e hidróxido de amonio concentrado para disolver el material inorgánico. La capa acup-



240529

sa es descartada y la capa orgánica es lavada con tres porciones de 200 ml. de agua. Después de secar sobre hidróxido de sodio el éter destilado de la capa orgánica y el residuo es destilado al vacío para obtener el deseado 2-[1-(1-dietilamino)-ciclo-
5 hexil]tiofeno como un aceite incoloro que hierve a 89-91°C/
0,2 mm.

Puede prepararse el bromhidrato disolviendo la base libre en un exceso de bromuro de hidrógeno isopropanólico, precipitando el producto con éter y recristalizando en una
10 mezcla de metanol y éter.

Puede prepararse el clorhidrato en la misma forma que el bromhidrato. Después de ser recristalizado en una mezcla de acetona y éter, el clorhidrato se funde con des-
composición a 127-128°C.

15 Ejemplo 3

77 gramos de N-1-cianociclohexil piperidina en 500 ml. de éter son agregados lentamente con agitación a una solución de bromuro de 2-tienil magnesio (preparada con 163 gramos de 2-bromotiofeno y 24 gramos de magnesio en 1 litro
20 de éter) y la mezcla resultante es agitada y refluida durante 4 horas. Después de quedar estacionada durante aproximadamente 48 horas, la mezcla es tratada con una cantidad suficiente de cloruro de amonio acuoso saturado e hidróxido de amonio para disolver las sales inorgánicas. La capa acuosa es des-
25 cartada y la capa éterea es extraída varias veces con porciones de volúmenes iguales de ácido clorhídrico diluído, cada una de las cuales contiene 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Los extractos acuosos ácidos combinados son lavados con éter, el éter es descartado y la solución acuosa es alcalinizada.
30 La solución alcalina es extraída con éter, y el extracto etereo

240529



1958

es secado y el éter es destilado. Al destilar el residuo al vacío se obtiene el deseado 2-[1-(1-piperidino)-ciclohexil]-tiofeno en la forma de un aceite incoloro que hierve a 110-112 C/O, 2 mm.

5 Utilizando una cantidad equivalente de N-1-cianociclohexil betametilpiperidina en lugar de la N-1-cianociclohexil piperidina en el procedimiento precedente, se obtiene 2-[1-(1-beta-metilpiperidino)ciclohexil]tiofeno. En forma similar utilizando N-1-cianociclohexil pirrolidina se obtiene 2-[1-
10 (1-pirrolidino)ciclohexil]tiofeno.

Pueden prepararse los clorhidratos de la substancias precedentes, disolviendo la base libre en un exceso de cloruro de hidrógeno isopropanólico, precipitando la sal con éter y
15 acetona y éter. El clorhidrato de 2-[1-(1-piperidino)-ciclohexil]tiofeno preparado en esta forma se funde, con un punto de transición en 182-32C y un punto de fusión final de 233-62C.

Puede prepararse el sulfato de 2-[1-(1-piperidino)-
20 ciclohexil]tiofeno disolviendo la base libre en exactamente un equivalente de ácido sulfúrico etanólico y precipitando luego a la sal con éter. La sal bruta es recogida y purificada por recristalización en una mezcla de metanol y éter.

Puede prepararse el tartrato, el acetato y el sulfamato agregando una solución de 2-[1-(1-piperidino)ciclohexil]tiofeno en isopropanol a un exceso del ácido en isopropanol, precipitandola sal con éter y recristalizando el
25 producto en una mezcla de metanol y éter.

Ejemplo 4

30 108 gramos de 3-metil tiofeno en 200 ml. de éter son

240529



agregados lentamente con agitación a una solución de butil litio (preparada con 16 gramos de litio y 151 gramos de bromuro butílico en 500 ml. de éter). Después de aproximadamente una hora se agrega a la mezcla de reacción, durante 5 un periodo de 30 minutos, una solución preparada mediante la reacción de 26 gramos de magnesio con 207 gramos de bromuro de etileno en 400 ml. de éter. 116 gramos de N-(1-cianociclohexil)-piperidina en 500 ml. de éter son agregados a la mezcla de reacción con agitación y la mezcla es calentada bajo reflujo 10 durante 2 horas. Después de quedar estacionada durante 48 horas a la temperatura ambiente se agregan gota a gota 295 ml. de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y, una vez completada la adición, se quita la capa de éter. La solución etérea es extraída con 600 ml. de ácido clorhídrico 1N y el 15 extracto acuoso es alcalinizado con solución de hidróxido de sodio. La solución acuosa básica es extraída varias veces con un volumen igual de éter, los extractos etéreos son secados y el éter es destilado. Al destilar el residuo al vacío se obtiene el deseado 2- 1-(1-piperidilo)ciclohexil - 20 4-metil tiofeno; por ejemplo 117-9°C/0,2 mm; punto de fusión con solidificación 44-50°C.

Puede prepararse el clorhidrato 2- 1-(1-piperidino)-ciclohexil -4-metil tiofeno disolviendo la base libre en un exceso de cloruro de hidrógeno isopropanólico y precipitando 25 con éter. Después de ser recristalizada, la sal se funde con un punto de transición en 186-187°C y un punto de fusión final en 237-9°C.

Reemplazando la N-(1-cianociclohexil)piperidina en el procedimiento precedente con una cantidad equivalente de N- 30 (1-cianociclohexil)-beta-metil pirrolidina, se obtiene 2-



[1-(1-beta-metil-pirrolidino)-ciclonexil]-4-metil tiofeno y su clorhidrato

En forma similar, reemplazando el 3-metil tiofeno utilizado en el procedimiento precedente con una cantidad igual de 2-metil tiofeno, se obtiene 2-[1-(1-piperidino)-ciclohexil]-5-metil tiofeno (por ejemplo 118° - 92/0,2 mm.) y su clorhidrato que se funde con un punto de transición en 177-82C y un punto de fusión final de 237-402C.

Ejemplo 5

10 Se agregan 68 gramos de furano a una solución de butil litio preparada con 13,5 gramos de litio y 120 gramos de bromuro butílico en 700 ml. de éter y la solución es agitada durante una hora. Se agrega una solución en éter del producto de reacción de 20 gramos de magnesio y 150 gramos de bromuro
15 de etileno, y la mezcla resultante es agitada y refluída durante una hora. Se agregan 135 gramos de N-(1-cianociclohexil)piperidina en 400 ml. de éter y la mezcla es calentada bajo reflujo durante 6 horas. Se agrega una cantidad suficiente de solución acuosa saturada de cloruro de amonio para disolver las sales inorgánicas, la capa de éter es separada y
20 el éter es eliminado por destilación. Al destilar el residuo al vacío se obtiene el deseado 2-[1-(1-piperidino)ciclohexil]furano; por ejemplo 89-902C/0,3 mm.

Se prepara el clorhidrato de 2-[1-(1-piperidino)-ciclohexil]furano disolviendo la base libre en eter y tratando la
25 solución con un exceso de cloruro de hidrógeno. Al recristalizar el producto precipitado en una mezcla de acetato etílico y éter se obtiene la sal pura; p.f. 187-82 C. Con el estacionamiento, el punto de fusión disminuye a 167-82 C sin
30 cambio aparente en los valores de análisis o en el espectro

240529



1958

con rayos infrarrojos.

Reemplazando el furano utilizado en el procedimiento precedente con una cantidad equivalente de 2-metilfurano, se obtiene 2-[1-(1-piperidino)ciclohexil]-5-metil furano (por ejemplo, 93-5°C/0,15 mm.) y su clorhidrato que se funde con un punto de transición en 165-6°C y un punto de fusión final con descomposición en dos fases en 238-241°C.

Ejemplo 6

Se agregan 95 gramos de furano a una solución de butil litio preparada con 10 gramos de litio y 151 gramos de bromuro butílico en 500 ml. de éter y la mezcla es agitada y refluída durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agrega una solución preparada mediante la reacción de 26 gramos de magnesio y 207 gramos de bromuro de etileno en 400 ml. de éter y luego, después de agitar durante 45 minutos, se agregan 106 gramos de 1-cianociclohexil dimetilamina. La mezcla de reacción es estacionada durante 18 horas y luego se agrega una cantidad suficiente de hidróxido de amonio concentrado y de solución acuosa saturada de cloruro de amonio para disolver las sales inorgánicas. La capa orgánica es separada, secada y el éter es destilado. Al destilar el residuo al vacío se obtiene el deseado 2-[1-(1-dimetilamino)ciclohexil]furano; por ejemplo 60-2°C/0,35 mm.

Se prepara el clorhidrato de 2-[1-(1-dimetilamino)-ciclohexil] furano tratando a la base libre con un exceso de cloruro de hidrógeno isopropanólico y reprecipitando luego con éter. Una vez recristalizada, la sal se funde a 167-8°C.

Reemplazando el furano utilizado en el ejemplo precedente con 90 gramos de 2-metilfurano se obtiene 2-[1-(1-dimetilamino)ciclohexil] furano (por ejemplo 74-5°C/0,4 mm.) y

- 10 -

240529



su clorhidrato (p.f. 172-3°C con un punto de transición de 147-8°C).

Las l-cianociclohexil aminas que se utilizan como materiales iniciales para llevar el presente invento a la práctica, pueden ser preparadas haciendo reaccionar el compuesto de adición de bisulfito de ciclohexanona con un cianuro de un metal alcalino y la amina correspondiente en solución acuosa. Por ejemplo, la dimetilamina l-cianociclohexílica utilizada como el material inicial en el ejemplo 1 puede ser preparado de la siguiente manera:

Se agregan 196 gramos de ciclohexanona, con agitación a 200 gramos de metabisulfito de sodio en 750 ml. de agua y la solución es agitada durante 2 horas a 5°C. a la solución se agrega, gota a gota, una solución de 137 gramos de cianuro de potasio y 350 ml. de dimetilamina acuosa al 32,5%, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, y luego la mezcla resultante es agitada durante 2 1/2 horas a 0.10°C. Después de estacionar al producto durante aproximadamente 16 horas a una temperatura de 0 a 5°C, se aísla la dimetilamina l-cianociclohexílica que se precipita y se la lava con agua y seca. Al recrystalizar este producto en éter se obtiene el producto puro; p.f. aproximadamente 30°C. En caso deseado puede purificarse al producto destilándolo al vacío; por ejemplo 107-110°C/7-8 mm.

El procedimiento precedente es ligeramente modificado cuando se preparan las l-cianociclohexil aminas líquidas, tal como la l-cianociclohexil dietilamina, extrayendo al producto de la mezcla de reacción con éter, secando al extracto y sometiendo al residuo obtenido, después de la destilación del éter a una destilación bajo vacío.



240529

La presente solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el 19 de Septiembre de 1.957, bajo el número 684.847 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

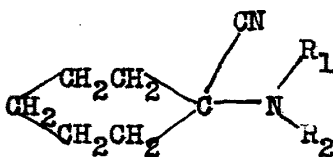
N O T A

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 siguientes:

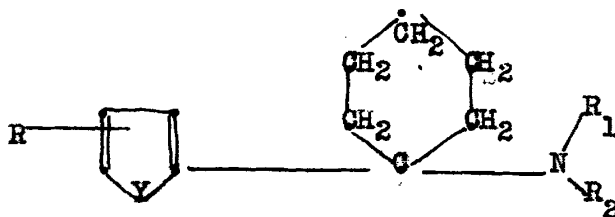
12.- Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos heterocíclicos, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de halogenuro de magnesio correspondiente con la fórmula.



con una 1-cianociclohexilamina correspondiente con la fórmula



15 bajo condiciones anhidras y se descompone con agua al producto resultante para producir un compuesto heterocíclico correspondiente con la fórmula



y, en caso deseado, se hace reaccionar a dicho compuesto heterocíclico con un ácido para producir la correspondiente sal de adición de ácido; donde R es hidrógeno o un grupo metilo; Y es -O- ó -S-; X es un átomo de halógeno y R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan radicales alcoilo inferiores o, conjuntamente, con -N¹, un radical pirrolidino, piperidino, pirrolidino substituido con alcoilo inferior o piperidino substituido con alcoilo inferior.

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual -N¹ es un radical piperidino e Y es -S-.

3^a.- Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos heterocíclicos.

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

15 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola hojas.

Madrid, - 7 JUN 1958

P.A.
 Ministerio de Hacienda
 Inspección de Aduanas