

AÑO 1958

Expediente núm.

240538



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

240538

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, Es-
tados Unidos de América.

núm.
XXXX

por:

« UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS
AMINICOS HETEROCICLICOS »

Nº 6426

Agente Sr. ELZABURU

R.

7 JUN 1953

P.- 16.709

Case número 43.654
Rehecha I



1953 240538

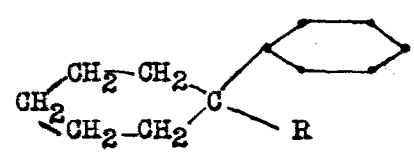
MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

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
 AMINICOS HETEROCICLICOS »

El presente invento se relaciona con un proceso para
 producir ciertos compuestos amínicos heterocíclicos. Más en
 particular, el invento se relaciona con un proceso para pro-
 ducir rocílicos que tienen, en la forma de su base libre, la
 fórmula

5



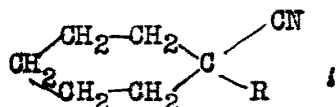
donde R representa un radical pirrolidino, piperidino o hexa-



240538

metilenoimino que puede contener substituyentes alcohólicos inferiores.

De acuerdo con el presente invento los compuestos aminicos heterocíclicos correspondientes con la fórmula precedente y sus sales pueden ser preparados reemplazando el grupo ciano en un compuesto amino-1-cianociclohexánico 1-N-heterocíclico correspondiente con la fórmula



donde R tiene el significado precedentemente indicado, con un grupo fenilo. Se logra este resultado haciendo reaccionar un compuesto de fenilo y un metal alcalino tal como fenil litio, fenil potasio o fenil sodio en la presencia de una cantidad equimolar de ciertos Acidos de Lewis o un halogenuro de fenil magnesio con el amino-1-cianociclohexano bajo condiciones anhidras y descomponiendo el producto resultante tratándolo con agua. Algunos ejemplos de los Acidos de Lewis que pueden usarse como coadyuvantes cuando se efectúa la reacción con el compuesto de fenilo y metal alcalino son el bromuro de magnesio cloruro de magnesio, trifluoruro de boro, cloruro férrico, cloruro de aluminio yoduro de magnesio y cloruro de cinc. La fase inicial de la reacción es efectuada en un disolvente orgánico inerte tal como éter, benceno, tolueno, xileno o éter de petróleo 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 halogenuro de fenil magnesio o del compuesto de fenilo y metal alcalino. La fase de



descomposición de la reacción puede ser efectuada usando agua únicamente, ácido acuoso, cloruro de amonio acuoso, hidróxido de amonio u otro disolvente similar.

5 Cuando se utilizan el procedimiento arriba descrito se obtiene generalmente los productos del invento en la forma de su base libre. Las sales de adición de ácidos pueden ser preparados con la base libre haciendola reaccionar con el correspondiente ácido inorgánico u orgánico. Algunos ejemplos de estas sales de adición de ácidos son las sales de ácidos mi-
10 nerales tales como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como el succinato, benzoato, acetato y p-tolueno-sulfonato; y sales con otros ácidos fuertes tal como el sulfamato.

Los productos del presente invento, al ser administra-
15 dos a animales o a seres humanos por vía ya sea oral, rectal o parenteral, producen un efecto similar al de los depresores sobre el sistema nervioso central. Son útiles en veterinaria y medicina, como agentes anestésicos usados individualmente y como coadyuvantes en anestesia. Como coadyuvantes en la
20 anestesia son particularmente útiles 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 presentan tan a menudo cuando se usa sólo el agente anestésico en la for-
25 ma habitual. Por ejemplo, en la cirugía de perros se precisa una dosis endovenosa de 20 mg./kg. de ácido 5-alil-5-(1-metil-butyl)-2-tiobarbitúrico para producir una anestesia quirúrgica que dure por lo menostreinta minutos, mientras que una dosis endovenosa de 10 mg./kg. no produce generalmente signo alguno
30 de anestesia. En cambio, puede producirse una anestesia qui-

240538



rúrgica que dure 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 antes de 3 a 10 mg./kg. de los productos del presente invento por la 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 presente invento permiten usar 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 que se asocia a menudo con la utilización normal de este agente anestésico. En los seres humanos pueden utilizarse dosis oral de entre 5 a 50 mg. para incrementar el efecto de los agentes anestésicos. Tal como se ha mencionado más arriba, los productos son útiles de por sí como agentes anestésicos. En los seres humanos, las dosis endovenosas en incrementos de 0,5 a 1 mg. hasta alcanzar una dosis total de aproximadamente 1 mg./kg. en un período de aproximadamente una hora producen un bloqueo relativamente completo de todos los tipos de precepción sensorial sin alterar significativamente la conciencia o los reflejos circulatorios y respiratorios normales, de modo que pueden efectuarse intervenciones de cirugía mayor en cualquier parte del organismo o en la cavidad abdominal o torácica. Los productos también son útiles para mitigar los dolores asociados con el parto. En bajas dosis, los productos producen un efecto calmante. En dosis orales de aproximadamente 1 mg., los seres humanos experimentan un efecto calmante. En dosis algo mayores, es decir, en dosis orales de hasta aproximadamente 5 mg., la sensación calmante se acompaña con una sensación de euforia y bienestar. Los productos del presente invento también son útiles en el tra-



240538

tamiento 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 terapéuticas habituales, es decir, en comprimidos, píldoras, cápsulas, jarabes, supositorios y soluciones de uso parenteral.

El invento queda ilustrado con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

3,46 kg. de 1-piperidinociclohexenocarbonitrilo en 9 litros de benceno son agregados con agitación a una solución refluente de bromuro de fenil magnesio preparada con 1,094 kg. de limaduras de magnesio y 7,065 kg. de bromo-benceno en 22,4 litros de eter. Una vez completada la adición, lo que tarda alrededor de media, hora, la mezcla de reacción es esta cionada a la temperatura ambiente durante 16 horas. El éter es eliminado por destilación, el residuo es enfriado y se agregan 22,5 litros de ácido bromhídrico 2 N al residuo. Se agregan alrededor de 20 litros de éter a la mezcla y ésta es estacionada a 0°C. durante aproximadamente 16 horas. El bromhidrato cristalino de 1-(1-fenilciclohexil)piperidina es aislado y suspendido en 4 litros de ácido bromhídrico 3 N. La mezcla es enfriada a 10°C y el bromhidrato cristalino de 1-(1-fenilciclohexil)-piperidina es aislado; p.f. 214-218°C. Puede aumentarse la purificación de este producto recristalizándolo en una mezcla de metanol y éter.

4,2 kg. de bromhidrato de 1-(1-fenilciclohexil)-piperidina son convertidos en una pasta líquida con agua a 60°C. y luego tratados con 770 g de hidróxido de sodio en 5 litros de agua. Se agregan con agitación 16 litros de benceno a la mezcla y luego se agregan 300 g. de tierra de diatomeas. La

240538



mezcla es filtrada y la capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída con un total de 8 litros de benceno y el extracto bencénico es agregado a la capa orgánica principal. Los extractos orgánicos son secados sobre sulfato de sodio anhidro, 5 tratados con carbón orgánico y filtrados. La mayor parte del disolvente es eliminada por destilación al vacío y el residuo es tratado con 2 litros de metanol. La mezcla es estacionada durante aproximadamente 16 horas y luego se aísla la 1-(1-fenilciclohexil)piperidina cristalina; p.f. 46-46,5° C.

10 2,3 kg de 1-(1-fenilciclohexil)piperidina son disueltos en 3,45 litros de una mezcla compuesta por una tercera parte de benceno y dos tercios de éter anhidro. La solución resultante es saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro, enfriada y el clorhidrato cristalino de 1-(1-fenilciclohexil)piperidina es aislado y lavado con éter anhidro; p.f. 15 243-244° C.

Ejemplo 2

Una solución que contiene un mol de eterato de bromuro de magnesio (preparada mediante la reacción de 25 gramos de 20 magnesio con 188 gramos de dibromuro de etileno en 400 ml de éter) es agregada a una solución de fenil litio preparada con 13,9 gramos de litio y 160 gramos de bromobenceno en 500 ml. de éter anhidro. La mezcla resultante es refluída con agitación durante varias horas y luego se le agrega una solución 25 de 154 g. de 1-(1-piperidino)ciclohexano carbonitrilo en 500 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción es refluída y agitada durante 18 horas y luego es tratada con una cantidad apenas suficiente de solución saturada de cloruro de amonio para producir una capa limpia de éter. Después de separar los in- 30 gredientes sólidos por filtración, el éter es destilado y la



240538

resultante 1-(1-fenilciclohexil)piperidina residual es destilada al vacío; p.e. 109° C. a 0,25 mm. Al frotar y agitar el destilado oleoso, se cristaliza el producto. Después de ser recristalizada en ligroína, la 1-(1-fenilciclohexil)piperidina se funde a 45-46° C.

Ejemplo 3.

Una mezcla que consiste en 62,5 g de cianohidrina de ciclohexanona, 50 ml de pirrolidina y 500 ml de benceno es sometida a una destilación azeotrópica hasta que ya no se desprende agua. La mezcla es sometida a una destilación al vacío para obtener el deseado carbonitrilo de 1-(1-pirrolidino)ciclohexano; p.e. 96-98° C. a 0,3 mm.

Una solución de 19,2 g de carbonitrilo de 1-(1-pirrolidino)ciclohexano en 100 ml de éter es agregada a 29 g de bromuro de fenil magnesio en 80 ml de benceno y 200 ml de éter. Al completarse la adición, la mezcla es calentada bajo reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción es enfriada y descompuesta con hidróxido de amonio concentrado y solución saturada de cloruro de amonio, cuidando de no precipitar las sales de magnesio. La capa de éter es separada y la capa acuosa es extraída con éter. Los extractos étereos son combinados con la solución éterea principal, y el total es secado y el éter es eliminado por destilación. La destilación del residuo al vacío brinda la deseada 1-(1-fenilciclohexil)pirrolidina; p.e. 114-123° C. a 0,14 mm. Después de ser recristalizado en isooctano, el producto se funde a 44-45° C.

Se prepara el clorhidrato de 1-(1-fenilciclohexil)pirrolidina disolviendo la base libre en éter y precipitando con cloruro de hidrógeno gaseoso; p.f. 235-237° C.



Ejemplo 4.

240538

Una mezcla que consiste en 62,5 g de cianhidrina de ciclohexanona, 57 gramos de 3-etil-3-metilpirrolidina (preparada con α -metil- α -etilsuccinimida mediante la reducción con hidruro de litio y aluminio) y 250 ml de benceno es sometida a una destilación azeotrópica hasta que ya no se desprende agua. La mezcla es sometida a la destilación al vacío para obtener el deseado carbonitrilo de 1-(3-etil-3-metilpirrolidino)ciclohexano; p.e. 116° C. a 0,39 mm.

33 g de carbonitrilo de 1-(2-etil-3-metilpirrolidino)-ciclohexano en 100 ml de éter son agregados a 120 ml de solución 3N de bromuro de fenil magnesio comercial y 400 ml de éter. La mezcla de reacción es refluída durante 3 horas, enfriada y luego descompuesta mediante la adición de amoníaco concentrado y solución saturada de cloruro de amonio. La fase de éter es separada y la fase acuosa es extraída con éter. Los extractos étereos son agregados a la capa éterea principal y los extractos combinados son secados. El éter es destilado y el residuo es sometido a una destilación al vacío para obtener la deseada 1-(1-fenilciclohexil)-3-etil-3-metilpirrolidina; p.e. 126-130 ° C. a 0,14 mm.

Se prepara el p-toluenosulfonato de 1-(1-fenilciclohexil)-3-etil-3-metilpirrolidina disolviendo 10 g. de 1-(1-fenilciclohexil)-3-etil-3-metilpirrolidina en un exceso de ácido p-toluenosulfónico isopropanólico. La sal es precipitada con éter y purificada por recristalización en una mezcla de metanol y éter.

Ejemplo 5.

Una mezcla de 75 g de cianhidrina de ciclohexanona,



240588

60 g de hexametilenoimina, y 350 ml de benceno es sometida a una destilación azeotrópica hasta que ya no se desprende agua. La solución es destilada al vacío para obtener el deseado carbonitrilo de 1-(1-hexahidro-1-azepinil)ciclohexano, p.e. 137-142° C. a 0,5 mm.

21,9 g de carbonitrilo de 1-(1-hexahidro-1-azepinil)ciclohexano en 100 ml de éter son agregados a 80 ml de solución de bromuro de fenilmagnesio 3 N y 200 ml de éter. La mezcla de reacción es calentada bajo reflujo durante 3 horas y luego estacionada durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es descompuesta mediante la adición de amoníaco concentrado y solución saturada de cloruro de amonio, la fase de éter es separada y la fase acuosa es extraída con un volumen igual de éter. El extracto étereo es agregado a la solución éterea principal y la solución combinada es extraída con ácido clorhídrico 3N. Los extractos acuosos son alcalinizados con solución de hidróxido de sodio 5 N y extraídos con éter. El extracto étereo es secado, el éter es destilado y el residuo es sometida a una destilación al vacío para obtener la deseada 1-(1-fenilciclohexil)hexametilenoimina; p.e. 137-140° C. a 0,23 mm.

Se prepara el clorhidrato de 1-(1-fenilciclohexil)-hexametilenoimina disolviendo la base libre en éter y tratando la solución resultante con un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro. El producto es aislado y recristalizado en una mezcla de metanol y éter; p.f. 205-206° C.

Se prepara el sulfato de 1-(1-fenilciclohexil)-hexametilenoimina disolviendo la base libre en exactamente un equivalente de solución etanólica de ácido sulfúrico y precipitando la sal por adición de éter. La sal bruta es aislada y pu-

240538



rificada por recristalización en una mezcla de metanol y éter.

Ejemplo 6.

Una mezcla compuesta por 62,5 g de cianhidrina de ciclohexanona, 55 g de 3-metilpiperidina y 250 ml de benceno es sometida a una destilación azeotrópica hasta que deja de desprender agua y luego la mezcla es destilada al vacío para obtener el deseado carbonitrilo de 1-(3-metil-1-piperidino)-ciclohexano; p.e. 110-113° C a 0,16 mm.

31 g de carbonitrilo de 1-(3-metil-1-piperidino)-ciclohexano en 100 ml de éter son agregados con agitación durante un período de 15 minutos a una mezcla de 120 ml de solución comercial 3 N de bromuro de fenil magnesio y 500 ml de éter. La mezcla de reacción es agitada durante una y media horas y luego es descompuesta con aproximadamente 400 ml de agua. La capa de éter es separada, la fase acuosa es extraída con éter y los extractos étereos son agregados a la solución eterea principal. La solución eterea es extraída con varios volúmenes de ácido clorhídrico 3 N y los extractos acuosos combinados son alcalinizados con solución de hidróxido de sodio 5N. La solución alcalina es extraída con éter, la solución eterea es secada y el éter es eliminado por destilación. Al destilar el residuo al vacío se obtiene la deseada 1-(1-fenilciclohexil)-3-metilpiperidina; p.e. 123-126° C. a 0,2 mm.

15 g de 1-(1-fenilciclohexil)-3-metilpiperidina son disueltos en éter y la solución resultante es tratada con un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro. El precipitado es aislado y recristalizado en una mezcla de metanol y éter para obtener el deseado clorhidrato de 1-(1-fenilciclohexil)-3-metilpiperidina; p.f. 210-211° C.

Reemplazando el carbonitrilo de 1-(3-metilpiperidino)-

240538



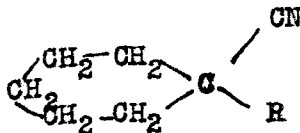
ciclohexano usado en el procedimiento precedente con carboni-
trilo de 1-(4-metilpiperidino)ciclohexano (p.e. 116-118° C.
a 0,35 mm), se obtiene 1-(1-fenilciclohexil)-4-metilpiperi-
dina; p.e. 128° C. a 0,13 mm. El clorhidrato de 1-(1-fenil-
5 ciclohexil)-4-metilpiperidina, preparado mediante el metodo
descrito para el correspondiente derivado 3-metílico, se fun-
de a 215-216° C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada
en E.U.A., el 19 de Septiembre de 1.957, bajo el número
10 684.848, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigen-
te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan
para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Inven-
15 ción, en España por VEINTE años, son los siguientes:

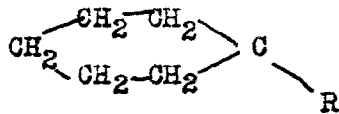
1ª.- Un procedimiento para la producción de nuevos com-
puestos amínicos heterocíclicos, caracterizado por el hecho
de que se reemplaza el grupo ciano de un compuesto amino-1-cia-
nociiclohexánico 1-heterocíclico correspondiente con la fórmu-
20 la.



con un radical fenílico, produciendo así un compuesto amínico
heterocíclico correspondiente a la fórmula.



240538



y, en caso deseado, se hace reaccionar luego a dicho compuesto amínico heterocíclico con un ácido para producir la correspondiente sal de adición de ácido del mismo; donde R es un radical pirrolidino, piperidino o hexametilencimino o un derivado alcohólico inferior del mismo.

2º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual se hace reaccionar un compuesto de fenilo y un metal alcalino en la presencia de ciertos Acidos de Lewis o un halogenuro de fenil magnesio, con el compuesto amino-1-ciano-10 ciclohexánico 1-heterocíclico y se descompone al producto resultante mediante su tratamiento con agua.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, y 2, donde R representa un radical piperidino y la 1-(1-fenilciclohexil)piperidina es tratada con un ácido mineral, preferiblemente con ácido clorhídrico, para producir la correspondiente sal de ácido mineral de la misma.

4º.- Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos amínicos heterocíclicos.

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

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

Madrid, 7 JUN 1958

P.A.
[Handwritten signature]