



324380

P - 31.453

PD-1206

324380

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

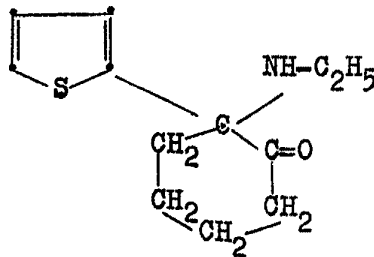
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-(ETILAMINO)-2-(2-TIENIL)CICLOHEXANONA Y SALES DE ADICION DE ACIDO DE LA MISMA"

=====

El presente invento se refiere a nuevos compuestos de tiofeno. Más particularmente, el invento se refiere a 2-(etilamino)-2-(2-tienil)ciclohexanona de la fórmula:



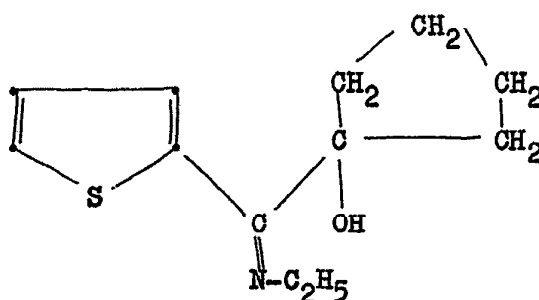
324380



a sales de adición de ácido de la misma y a métodos para la producción de los precedentes compuestos.

De acuerdo con el invento, los precedentes compuestos pueden ser producidos calentando 1-hidroxiciclopentil 2-tienil N-etilcetimina de la fórmula

10



15

20

25

30

o una sal de adición de ácido de la misma. Este procedimiento es una reacción de transposición térmica. Puede ser llevado a cabo, si se desea, en ausencia de un disolvente, pero es preferible emplear un disolvente. Algunos ejemplos de disolventes satisfactorios son hidrocarburos de alto punto de ebullición tales como hexacosano y bifenilo; éteres de alto punto de ebullición tales como difenil éter y pentil fenil éter; fracciones de petróleo neutras de alto punto de ebullición; aceites minerales; y mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es la mezcla eutéctica que contiene 73,5% de difenil éter y 26,5% de bifenilo. El procedimiento se lleva a cabo por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 175-275°C o si se desea algo mayor, durante 1 a 15 minutos. Se prefiere utilizar el material de partida en forma de su base libre y calentar en un disolvente a 250°C durante aproximadamente 5 minutos. El producto es aislado en forma de la base libre o en forma de la sal de adición de ácido por ajuste del pH en lo que se requiera.



La l-hidroxiciclopentil 2-tienil N-etilcetimina y las sales de adición de ácido de la misma, empleadas como materiales de partida en el precedente procedimiento pueden ser preparadas por una variedad de métodos. Por ejemplo, la ciclo-

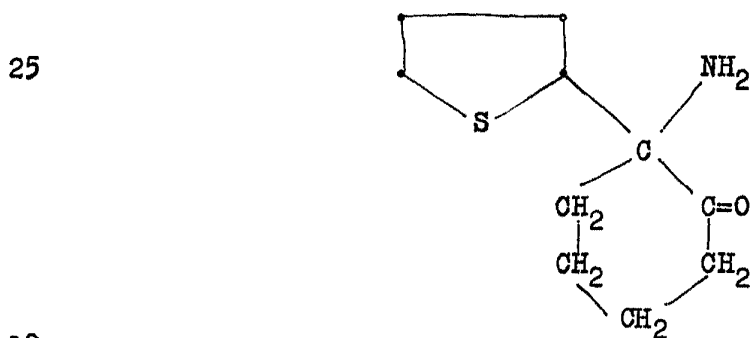
5      clopentil 2-tienilcetona es monobromada y la l-bromociclopentil 2-tienil cetona resultante es hecha reaccionar con etilamina para dar l-hidroxi ciclopentil 2-tienil N-etilcetimina. Alternativamente, el bromuro de 2-tienilmagnesio o 2-tienil-

10     litio es hecho reaccionar bajo condiciones anhidras con el tetrahidro-2-piranil éter de ciclopentanona cianohidrina y el producto es tratado con agua para dar el tetrahidro-2-piranil éter de l-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina. El tetrahidro-2-piranil éter de l-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina es hidrolizado por calentamiento con ácido mineral acuoso para

15     dar l-hidroxiciclopentil 2-tienil cetona. El último compuesto es convertido en l-hidroxiciclopentil 2-tienil N-etilcetimina por reacción con etilamina. Estos procedimientos están ilustrados más abajo con mayor detalle.

También de acuerdo con el invento, la 2-(etilamino)-

20     2-(2-tienil)ciclohexanona y las sales de adición de ácido de la misma pueden ser producidas haciendo reaccionar la 2-amino-2-(2-tienil)-ciclohexanona, que tiene en la forma de base libre la fórmula:



324380



con un agente etilante. Algunos ejemplos de agentes etilantes apropiados son ésteres de etanol, tales como halogenuros etilicos y sulfatos dietílicos. La reacción se lleva a cabo normalmente en la presencia de una base tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, un carbonato óxido o hidróxido de metal alcalino térreo o un amina orgánica terciaria. Se utiliza al menos aproximadamente un equivalente y preferiblemente hasta un moderado exceso del agente etilante. Algunos disolventes apropiados para la reacción son cetonas alifáticas inferiores tales como acetona, metil etil cetona, y dietil cetona; alcanoles inferiores tales como metanol, etanol, e isopropil alcohol; y otros disolventes relativamente no reactivos tales como tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, y dimetilformamida. El tiempo y temperatura requeridos para la reacción varían algo con el agente etilante y el disolvente utilizados, pero en general la reacción está sustancialmente completa cuando se lleva a cabo a una temperatura entre 15 y 100°C durante 1 a 96 horas, utilizándose los tiempos de reacción más largos con las temperaturas más bajas. Con acetona como disolvente, se acostumbra conducir la reacción a la temperatura de reflujo durante 12 a 18 horas. El producto de reacción es aislado directamente en forma de la base libre, o después de la acidificación, en forma de una sal de adición de ácidos.

La 2-amino-2-(2-tienil)ciclohexanona empleada como material de partida en el precedente procedimiento puede ser preparada por una variedad de métodos. Por ejemplo, la ciclo-pentil 2-tienil cetona es monobromada y la 1-bromociclopentil 2-tienil cetona resultante es hecha reaccionar con amoniaco para dar 1-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina. El último



compuesto es convertido por transposición térmica en 2-amino-2-(2-tienil)ciclohexanona. La 1-hidroxiciclopentil 2-tienil-cetimina puede ser obtenida también haciendo reaccionar el tetrahidro-2-piranyl éter de 1-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina con cloruro de hidrógeno anhidro seguido de basificación.

La 2-(etilamino)-2-(2-tienil)ciclohexanona del invento forma sales de adición de ácido con una variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman por reacción con ácidos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, maléico y pamóico. Las sales de adición de ácido son convertidas en la base libre por reacción con una base tal como hidróxido sódico, carbonato potásico, o bicarbonato potásico. La baselibre y sus sales de adición de ácido difieren en las propiedades de solubilidad pero en general son por lo demás equivalentes para los fines del invento.

Los compuestos del invento son valiosos como agentes farmacológicos y como productos intermedios químicos. Como agentes farmacológicos producen un efecto depresor sobre el sistema nervioso central. Son agentes anestésicos capaces de producir anestesia general y además son agentes anticonvulsivos. Su actividad como agentes anticonvulsivos puede ser medida determinando su capacidad para evitar la aparición de convulsiones después de un electrochoque. Los compuestos son activos por administración oral y parenteral, y muestra una potencia anestésica comparativamente alta con una duración de acción relativamente corta.

El invento es ilustrado por los siguientes ejemplos.

324380



EJEMPLO 1

Una solución de 20 g de l-hidroxíciclopentil 2-tienil N-etilcetimina en 200 ml de una mezcla de 73,5% de difenil éter y 26,5% de bi-fenilo es calentada a 250°C durante 5 minutos. La mezcla es enfriada a la temperatura ambiente y agitada con 200 ml de éter y 200 ml de ácido clorhídrico 0,5 N. La fase acuosa es separada, hecha básica con hidróxido sódico acuoso al 20% y extraída con éter. El extracto en éter es secado, filtrado y evaporado para dar un residuo de 2-(2-etilamino)-2-(2-tienil)ciclohexanona. El clorhidrato se obtiene disolviendo la base libre en éter y tratando la solución con cloruro de hidrógeno seco hasta que se completa la precipitación del producto; después de la cristalización a partir de alcohol isopropílico y éter, el clorhidrato tiene un p. de f. de 196-197°C. El bromhidrato y el sulfato se obtienen tratando la base libre con bromuro de hidrógeno seco o con ácido sulfúrico. Se obtiene una sal con ácido cítrico mezclando soluciones metanólicas de la base libre y ácido cítrico y concentrando la mezcla.

20

EJEMPLO 2

Una mezcla de 25 g de 2-amino-2-(2-tienil)-ciclohexanona, 21 g de yoduro etílico, 42 g de carbonato potásico y 150 ml de acetona es agitada y calentada a reflujo durante 14 horas. La mezcla es enfriada, diluída con un volumen igual de éter y filtrado. El filtrado es evaporado para dar un

25



324380

residuo de 2-(etilamino)-2-(2-tienil)ciclohexanona. Se obtiene el clorhidrato disolviendo la base libre en éter y añadiendo un ligero exceso de cloruro de hidrógeno seco. El clorhidrato tiene un p. de f. de 196-197°C después de la cristalización a partir de alcohol isopropílico-éter. El bromhidrato se obtiene haciendo reaccionar la base libre con bromuro de hidrógeno seco. Una sal con ácido cítrico se obtiene mezclando soluciones metanólicas de la base libre y de ácido cítrico y concentrando la mezcla.

10                    Materiales de partida: Una solución de 48,8 g del tetrahidro-2-piranyl éter de ciclopentanona cianohidrina en 200 ml de éter es añadida a una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio preparada a partir de 52,1 g de 2-bromotiofeno y 7,8 g de magnesio en 250 ml de éter. La mezcla es calentada a reflujo durante 16 horas después congelada, e hidrolizada por agitación con 200 ml de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico y agua. La fase acuosa es separada, calentada a 90-100°C durante 3 horas, enfriada, y extraída con éter. El extracto en éter es secado y evaporado para dar un residuo de 1-hidroxiciclopentil 2-tienilcetona en forma de un aceite; p. de eb. 116-118°C a 0,25 mm. de Hg.

25                    Se prepara una solución de 2-tienil lítico añadiendo 126 g de tiofeno a una solución de 90 g de butil litio en 440 ml de heptano y 700 ml de éter y agitando la mezcla durante 15 minutos. Se añaden entonces gota a gota 195 g del tetrahidro-2-piranyl éter de ciclopentanona cianohidrina y la mezcla es agitada durante 3 horas. La mezcla es agitada entonces con 350 ml de agua y la fase orgánica es separada, secada y evaporada para dar un residuo del tetrahidro-2-piranyl éter de 1-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina; p. de eb. 137-142°C a 0,1 mm de

30

324380



Hg.

Se hace pasar un exceso de cloruro de hidrógeno por una solución de 195 g del tetrahidro-2-piranyl éter de l-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina en 400 ml de alcohol isopropílico. La solución es diluída con éter hasta que la precipitación del producto, clorhidrato de l-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina, resulta completa. Este producto, p. de f. 163-167°C, es recogido y disuelto en metanol que contiene un equivalente de metóxido sódico. La mezcla resultante es tratada con carbón vegetal y filtrado, y el filtrado es evaporado hasta sequedad a presión reducida. El residuo es disuelto en éter y la solución en éter es lavada con hidróxido sódico acuoso diluido, después con agua, es secado, y evaporada para dar un residuo de l-hidroxiciclopentil 2-tienil cetimina.

Una solución de 116,8 g de bromo en 200 ml de tetracloruro de carbono es añadida a una solución de 131,5 g de ciclopentil 2-tienilcetona en 600 ml de tetracloruro de carbono. La solución resultante es evaporada bajo presión reducida a una temperatura menor de 45°C para dar un residuo de l-bromociclopentil 2-tienil cetona en forma de un aceite. Este producto puede ser utilizado en la siguiente preparación sin purificación.

Con agitación, se añaden gota a gota 100 g de l-bromociclopentil 2-tienil cetona a 400 ml de etilamina líquida mantenida por debajo de -57°C. La mezcla es mantenida a -65°C durante 10 minutos después que se completa la adición y después es dejada calentar a -5°C durante un período de 1 hora. Según se evapora la etilamina, se añade pentano para mantener el volumen de la mezcla aproximadamente constante. Un precipi-



tado de bromhidrato de etilamina es separado por filtración y el filtrado es evaporado hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo de l-hidroxíciclopentil 2-tienil N-etilcetimina en forma de un aceite que tiene máximos de absorción de infrarrojos a 1.640 y 1656  $\text{cm}^{-1}$ .

Una solución de 18 g de l-hidroxíciclopentil 2-tienil cetimina en 200 ml de una mezcla de 73,5% de difenil éter y 26,5% de bifenilo, es calentada a 250°C durante 5 minutos. La mezcla es enfriada a la temperatura ambiente y agitada con 200 ml de éter y 200 ml de ácido clorhídrico 0,5 N. La fase acuosa es separada, hecha basica con hidróxido sódico acuso al 20% y extraída con éter. El extracto en éter se secado, filtrado y evaporado para dar un residuo de 2-amino-2-(2-tienil)ciclohexanona; p. de eb. 116-118°C a 0,4 mm de Hg. El clorhidrato tiene un p. de f. de 218-219°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 19 de Marzo de 1.965, bajo el número 441.368, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

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:

324380



5 1.- Un procedimiento para la producción de 2-(etilamino)-2-(tienil)ciclohexanona y sales de adición de ácido de la misma, caracterizado porque se calienta 1-hidroxiciclopentil 2-tienil N-etilcetimina o una sal de adición de ácido de la misma.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en que la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 175 y 275°C.

10 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en que la reacción se lleva a cabo en un disolvente de alto punto de ebullición.

15 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en que el material de partida es calentado en la forma de su base libre y el producto es aislado, después de acidificación, en forma de una sal de adición de ácido.

5.- Un procedimiento para la producción de 2-(etilamino)-2-(2-tienil)ciclohexanona y sales de adición de ácido de la misma, caracterizado porque se hace reaccionar 2-amino-2-(2-tienil)ciclohexanona con un agente etilante.

20 6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en que la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base y el producto es aislado directamente en forma de la base libre.

25 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base y el producto es aislado, después de la acidificación, en forma de una sal de adición de ácido.

30 8.- Un procedimiento para la producción de 2-(etilamino)-2-(~~2~~tienil)ciclohexanona y sales de adición de ácido de la misma.

324380



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

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

5

Madrid, 10 de mayo de 1944

P. A.

Alberto de Eizola  
Por Poderes