

AÑO 1959

Expediente núm.

247170



247170

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

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, Esta-

dos Unidos de América.

núm.
XXX

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS
DE CICLOHEXILAMINA"

Nº 12645

Agente Sr. ELZABURU

P - 17.908

PD 824



247170

15 ABR. 1959

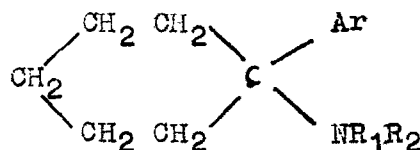
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COM-
PUESTOS DE 1-(ARILLO SUSTITUIDO) CICLOHEXILAMINA"

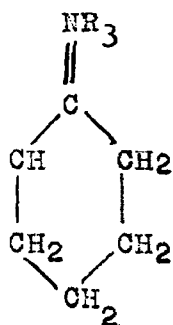
Este invento se refiere a nuevos derivados de 1-(arillo sustituido)-1-ciclohexilamina y sus sales no tóxicas por adición de ácido, a métodos para su producción y a composiciones farmacéuticas que contengan los mismos.

5 Los derivados de 1-(arillo sustituido)-1-ciclohexilamina comprendidos en este invento pueden representarse en forma de bases libres, por la fórmula estructural,



5 En esta fórmula, en la que los grupos Ar y NR_1R_2 se hallan unidos ambos a la posición 1 del núcleo del ciclohexano, Ar representa un radical arilo sustituido como, por ejemplo, un radical halofenilo, alcoxfenilo inferior, alquifenilo inferior, dialquilaminofenilo inferior o fenoxifenilo; y R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o radicales alquilo inferior o aralquilo, o están combinados en forma de cadena alquilénica y junto con el átomo de nitrógeno representan un radical pirrolidino, piperidino, alquil-inferior pirrolidino o alquil-inferior piperidino.

10
15 En uno de los métodos para la fabricación de los compuestos de este invento, una N-(ciclohexiliden)alquilamina o una N-(ciclohexiliden)aralquilamina de fórmula,



25 en la que R_3 es un grupo alquilo inferior o aralquilo, se hace reaccionar con un compuesto de metal alcalino de la fórmula,

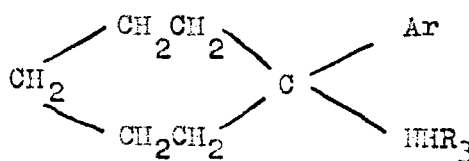
30 Ar-M

247170

- 8 AB 5



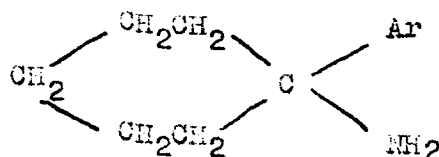
en la que Ar es un radical halofenilo, alcoxifenilo inferior, alquilfenilo inferior, dialquilaminofenilo inferior o fenoxifenilo y M es un metal alcalino, preferentemente litio. La fase inicial de la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras en un disolvente no hidroxílico, como un eter o un hidrocarburo; y mediante tratamiento de esta mezcla de reacción con agua para hidrolizar el producto, el compuesto obtenido es la amina secundaria de fórmula,



en la que Ar y R₃ tienen el significado antes indicado.

Las aminas primarias de este invento pueden prepararse sometiendo una amina secundaria apropiada de la fórmula anterior, particularmente una amina secundaria adecuada en la que R₃ sea un radical aralquilo como el bencilo, a la hidrogenación catalítica. La hidrogenación puede realizarse a la presión atmosférica o a presión superior a la atmosférica, con un catalizador de un metal noble como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal. Con disolventes ácidos, el producto de reacción se aísla convenientemente en forma de sal por adición; mientras que con disolventes neutros, se obtiene directamente la amina libre.

Estas aminas primarias tienen la fórmula,



en la que Ar tiene el significado antes indicado.

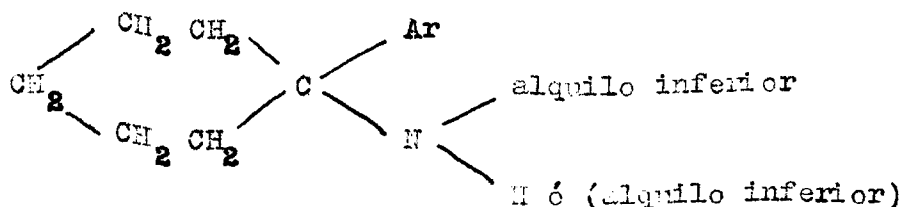
247170

- L A B



En otra forma de realización de este invento, las aminas secundarias y terciarias de fórmula,

5



10

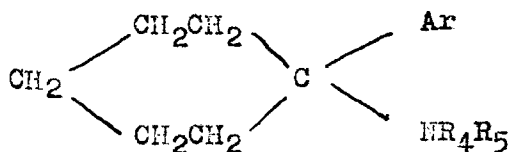
en la que Ar tiene el significado indicado anteriormente, se obtienen mediante la alquilación de las aminas primarias y secundarias anteriormente descritas. La alquilación puede realizarse utilizando métodos como la reacción con un halogenuro de alquilo, sulfato de dialquilo, o una mezcla de formaldehído y ácido fórmico. La alquilación puede realizarse asimismo en varias fases, acilando primeramente la amina primaria o secundaria con un anhídrido o halogenuro de ácido carboxílico y reduciendo el grupo carbonilo en el compuesto amídico así obtenido. La reducción se efectúa de preferencia utilizando un anhídrido, como por ejemplo el hidruro de litio y aluminio. La alquilación a derivados monoalquilamínicos puede conseguirse asimismo mediante alquilación reductora de los compuestos amínicos primarios. Esta alquilación reductora puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto amínico primario con un aldehído o cetona y sometiendo la mezcla de reacción a la hidrogenación catalítica.

20

25

En una nueva forma de realización de este invento se obtienen aminas de fórmula,

30



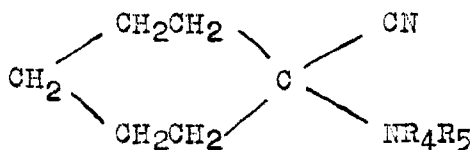


947170

por reacción de los halogenuros de arilmagnesio de fórmula,



con un ciclohexanocarbonitrilo de fórmula,



En estas fórmulas Ar tiene el significado anterior; X representa un átomo de halógeno; y R₄ y R₅ representan radicales alquilo inferior o se hallan combinados en forma de cadena alquilénica y junto con el átomo de nitrógeno amínico representan un radical pirrolidino, piperidino, alquil (inferior) pirrolidino o alquil (inferior) piperidino. La fase inicial de la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras en un disolvente no hidroxílico, como, por ejemplo, un eter o hidrocarburo, y el producto deseado se aísla después de hidrolizar la mezcla de reacción con agua, ácido mineral acuoso, u otros medios acuosos, como por ejemplo soluciones de cloruro amónico e hidróxido amónico. Para conseguir los mejores resultados, se prefiere utilizar cantidades aproximadamente equivalentes de los productos reaccionantes o bien hasta un 20% de exceso del halogenuro de arilmagnesio.

Para las aplicaciones de este invento, los compuestos pueden emplearse como bases libres o en forma de sales no tóxicas por adición de ácido formadas al mezclarlas con una gran variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre estos ácidos se encuentran

247170

- 6 A3



el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, acético, benzoico, cítrico, maleico, málico, glucónico, ascorbico y ácidos afines.

5 Los compuestos de este invento poseen efectos farmacológicos de utilidad sobre el sistema nervioso central y son, particularmente valiosos debido a su acción depresora y anti-convulsiva. Cuando se preparan dando formas de dosificación mediante la incorporación de excipientes o diluyentes sólidos o líquidos aceptables farmacéuticamente, son de utilidad como anestésicos, presentando una carencia de efectos secundarios perjudiciales como, por ejemplo, depresión respiratoria, como auxiliares en la anestesia, en el tratamiento de la hiper-excitabilidad, en la producción de tranquilización, y como agentes anti-convulsivos. Entre 10 las formas de dosificación en las que pueden incorporarse estos agentes se incluyen tabletas, cápsulas llenas de líquido y producto seco, soluciones acuosas y no acuosas para la administración oral y parenteral, grageas, supositorios para la administración rectal e inhalatorios, jales y pulverizaciones para la administración nasal. Algunos ejemplos de excipientes y diluyentes que pueden incorporarse en estas composiciones son los azúcares, como la lactosa y la sacarosa; derivados de celulosa, como la carboximetilcelulosa sódica, etil-celulosa, metil-celulosa y acetato ftalato de celulosa; gelatina; talco; estearato magnésico; aceites vegetales, como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; petrolato líquido; polietilenglicol; glicerina; sorbita; propilenglicol; etanol; agar-agar; agua y solución salina isotónica. Pueden incorporarse asimismo en dichas composiciones 25 agentes apropiados de conservación y que comuniquen sabor.

30 Estas composiciones farmacéuticas se formulan de modo que

247170



contengan cantidades terapéuticas del agente activo, que varían de acuerdo con la vía de administración, el sujeto tratado y el efecto farmacológico deseado. Las dosis orales de menos de 1 mg por kg son capaces de producir una euforia suave, mientras que las dosis grandes orales y parenterales producen un aumento en la catalepsia y anestesia.

El invento se aclarará mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Se enfrían separadamente a unos 5° C ciclohexanona (196 g) y etilamina anhidra (100 g) y a continuación se mezclan. La mezcla se enfría en un baño de hielo hasta que la reacción deja de ser exotérmica y a continuación se deja estar a 5° C durante 16 horas. Se añade hidróxido potásico sólido (100 g) y, después que la mezcla se ha agitado completamente, la fase orgánica se separa por decantación, se filtra y se destila, produciendo la N-(ciclohexiliden) etilamina, p. e. 64-67° C a 20 mm.

Mediante el procedimiento anterior, si se sustituye la etilamina por una cantidad equivalente de bencilamina, el compuesto obtenido es la N-(ciclohexiliden) bencilamina.

Una solución de p-tolil-litio preparada a partir de 18,2 g de litio y 148 ml de p-bromotolueno en 800 ml de eter anhidro se trata con 87 g de N-(ciclohexiliden)-etilamina en 100 ml de eter. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se descompone con agua. La solución etérea se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se lleva a sequedad por evaporación. El residuo se destila a 0,1 mm. La N-etil-1-(p-tolil)ciclohexilamina deseada se recoge como destilando que hierve aproximadamente a



247170

134-1352 C.

5 El clorhidrato se prepara tratando una solución etérea de la base libre aproximadamente con un equivalente de cloruro de hidrógeno en metanol y recogiendo el producto insoluble en un filtro. El clorhidrato funde aproximadamente a 209-2102 C. Sustituyendo un equivalente de cloruro de hidrógeno por bromuro de hidrógeno, el compuesto obtenido es el bromhidrato insoluble en éter.

10 Ejemplo 2

15 Una solución de o-tolil-litio preparada a partir de 18,2 g de litio y 148 ml de o-bromotolueno en 800 ml de eter se trata con una solución de 87 g de N-(ciclohexiliden)etilamina en 100 ml de eter. La mezcla se agita durante 2 horas y a continuación se descompone con agua. La solución etérea se lava dos veces con agua, se hace anhidra sobre sulfato magnésico y se lleva a sequedad por evaporación. Por destilación del residuo a 0,15 mm. se obtiene la N-etil-1-(o-tolil)ciclohexilamina que hierve aproximadamente a 121-1252 C. El clorhidrato, preparado por tratamiento de la base libre con cloruro de hidrógeno en metanol, como en el ejemplo 1, funde aproximadamente a 223-2242 C.

25 Ejemplo 3

30 A una solución de m-tolil-litio preparada a partir de 8,5 g de litio y 100 g de m-bromotolueno en 500 ml de eter, se le añaden 44 g de N-(ciclohexiliden)etilamina en 100 ml. de eter. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se descompone con agua. La solución eté-

947170



rea se lava con dos porciones de agua, se hace anhidra y se
lleva a sequedad por evaporación. La destilación del residuo a
presión reducida produce la N-etil-1-(m-tolil)ciclohexilamina,
p.e. aproximadamente 150-152°C a 0,2 mm. El clorhidrato, prepa-
5 rado a partir de la base libre y cloruro de hidrógeno en metanol
como en el ejemplo 1 funde aproximadamente a 236-237°C.

Ejemplo 4

10 A una solución de butil-litio preparada a -10°C a partir
de 18,2 g de litio y 118 ml de bromuro de butilo en 100 ml de
eter anhidro, se la añade una solución de 192 g de p-bromo-cloro-
benceno en 600 ml de eter. La mezcla de reacción se agita durante
15 minutos para efectuar la conversión a p-clorofenil-litio y a
15 continuación se añaden 93 g de N-(ciclohexiliden) etilamina en
200 ml de eter. La mezcla de reacción se agita durante dos horas
y a continuación se descompone con agua. La solución etérea se
lava con agua, se hace anhidra con sulfato magnésico y se lleva
a sequedad por evaporación. Por destilación del residuo en va-
20 cío, se obtiene la N-etil-1-(p-clorofenil) ciclohexilamina en
forma de destilado que hierve aproximadamente a 111-113°C a
0,2 mm. El clorhidrato, preparado por tratamiento de una solu-
ción etérea de la base libre con un equivalente de cloruro de
hidrógeno en metanol funde aproximadamente a 259-260°C.

Ejemplo 5

25 A una solución de butil-litio preparada a partir de 9 g
de litio y 69 g de bromuro de butilo en 500 ml de eter se le
añaden 100 g de m-bromoclorobenceno. Después de agitar esta so-
30

947170



lución durante 15 minutos, se añaden 50 g de N-(ciclohexiliden)-
etilamina en 100 ml de éter y se continúa durante dos horas más
la agitación a temperatura ambiente. Después de añadir una peque-
ña cantidad de agua, la solución etérea se lava con agua y se
seca. El éter se elimina por evaporación y el residuo se desti-
la en vacío dando la N-etil-1-(m-clorofenil)ciclohexilamina que
hierve aproximadamente a 98-103° C a 0,13 mm.

Por tratamiento de una solución etérea de la base libre
con cloruro de hidrógeno en metanol, el compuesto obtenido es
el clorhidrato, p.f. aproximadamente: 271-271,5° C.

Ejemplo 6

Se preparó una solución de N-butil-litio a partir de 9 g
de litio y 69 g de bromuro de butilo en 500 ml de éter. El litio
sin reaccionar puede separarse mediante una filtración rápida
a través de un tapón de lana de vidrio, después de lo cual se
añaden 187 g de p-bromoanisol. La mezcla de reacción se agita
durante 10 minutos y a continuación se añaden 93 g de N-(ciclo-
hexiliden)etilamina en 300 ml de éter. Se continúa la agitación
durante 3 horas más. Se añade una pequeña cantidad de agua y la
solución etérea se lava a continuación con agua, se hace anhidra
y se lleva a sequedad por evaporación. Cuando el residuo se des-
tila en vacío se obtiene la N-etil-1-(p-metoxifenil)ciclohexila-
mina que hierve aproximadamente a 90-92° C a 0,05 mm.

Ejemplo 7

A una solución de p-diethylaminofenil-litio preparada a
partir de 6,08 g de litio y 50 g de p-bromodietilanilina en 250
ml de éter anhidro se le añaden 25 g de N-(ciclohexiliden)etila-
mina en 200 ml de éter. Después de un periodo de 2 horas de re-

247170

- b AB



flujo, la mezcla de reacción enfriada se hidroliza con agua y la capa etérea se lava con agua, se hace anhidra sobre sulfato sódico, se lleva a sequedad por evaporación del éter. El residuo se destila a unas 25 micras de presión y se recoge una fracción que contiene la base libre deseada a una temperatura de destilación de 122-141° C. Si se desea, el compuesto puede purificarse más convirtiéndolo en clorhidrato, liberando la base libre por tratamiento con solución de hidróxido sódico, extrayendo la base libre con éter, eliminando el éter por evaporación y destilando el residuo a presión reducida. De este modo se obtiene la N-etil-1-(p-dietilaminofenil) ciclohexilamina que hierve aproximadamente a 145-146° C a 0,1 mm.

Ejemplo 8

A una solución de m-tolil-litio preparada a partir de 14 g de litio y 171 g de m-bromotolueno en 500 ml de éter anhidro se le añade una solución de N-(ciclohexiliden)-bencilamina en 500 ml de éter anhidro, durante un periodo de una hora, mientras la mezcla se mantiene a reflujo. Se continúa la calefacción a reflujo durante 3 horas más, después de lo cual, la mezcla de reacción enfriada se hidroliza por adición de 300 ml. de agua. La fase orgánica separada se combina con un extracto bencénico de 100 ml de la fase acuosa, se seca y se destila para eliminar los disolventes. Por destilación del residuo a presión reducida, se obtiene, después de separar una primera fracción de N-(ciclohexiliden)bencilamina sin reaccionar, la N-bencil-1-(m-tolil) ciclohexilamina deseada en forma de destilado que hierve aproximadamente a 134,5-140° C a 0,12-0,10 mm. Este compuesto presenta un índice de refracción, n_D^{25} de, aproximadamente, 1,5657 y

247170



máximos de absorción en el ultravioleta aproximadamente a 251, 273 y 285 milimicras.

Ejemplo 9

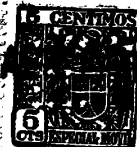
5 Una mezcla de 21,7 g de N-etil-1-(p-tolil)-ciclohexilamina, 100 ml de benceno y 10 ml de anhídrido acético se dejan esta a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lava con agua y la solución bencénica se evapora. El aceite residual se disuelve en 50 ml de éter anhidro y la solución se
10 añada lentamente sobre 10 g de hidruro de litio y aluminio en 800 ml de éter. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas y a continuación se descompone con agua, se lava con solución de hidróxido sódico y con agua, se filtra y se seca. Se añade un
15 exceso de cloruro de hidrógeno en isopropanol y en el precipitado se separa por filtración y se recristaliza de una mezcla de metanol y éter, dando el clorhidrato de N,N-dietil-1-(p-tolil)-ciclohexilamina, p.f. 170-171º C.

Ejemplo 10

20 Una mezcla de 22,5 g de N-etil-1-(p-clorofenil)-ciclohexilamina, 100 ml de benceno y 10 ml de anhídrido acético se deja estar a temperatura ambiente durante tres días. La solución bencénica se lava con agua y ácido clorhídrico diluido y a continuación se seca. La solución seca se añade sobre 10 g de hidruro de litio y aluminio en un litro de eter anhidro y se
25 agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se descompone con agua, se lava con solución de hidróxido sódico y con agua, se
30 filtra y se evapora. El residuo se destila en vacío dando la N,N-dietil-1-(p-clorofenil)-ciclohexilamina, p.e. 102-112º C a

247170

- 6



5 O,1 mm. Esta base libre en éter se convierte en el clorhidrato por medio de cloruro de hidrógeno en isopropanol y el precipitado se recristaliza de una mezcla de metanol y éter dando el clorhidrato de la N,N-dietyl-1-(p-clorofenil)ciclohexilamina, p.f. 177-179° C.

Ejemplo 11.

10 Una mezcla de 10,8 g de N-etil-1-(m-tolil)ciclohexilamina, 4,15 ml de ácido fórmico y 4,35 g de formaldehído al 38 % se calientan en un baño de vapor durante algunas horas hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla de reacción se enfría, se alcaliniza con 25 ml de solución de hidróxido sódico 5-normal y se extrae varias veces con éter. Las soluciones estereas se combinan, se secan y se evaporan. El residuo se destila en vacío dando la N-metil-N-etil-1-(m-tolil)ciclohexilamina, p.e. 97-98° C a 0,1 mm.

Ejemplo 12

20 Una mezcla de 11,7 g de N-etil-1-(p-metoxifenil)ciclohexilamina, 4,15 ml de ácido fórmico y 4,35 g de formaldehído al 38% se calienta en un baño de vapor durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría, se alcaliniza con 25 ml de solución de hidróxido sódico 5-normal y se extrae con éter. Los extractores estereos se combinan, se secan y se evaporan. El residuo se destila en vacío, dando la N-metil-N-etil-1-(p-metoxifenil)ciclohexilamina, p.e. 102-110° C a 0,1 mm.

Ejemplo 13

30 Una mezcla de 8,2 g de N-etil-1-(o-tolil)ciclohexilami-

247170



na, 4,15 ml de ácido fórmico y 4,35 g de formaldehído al 38% se calentó en un baño de vapor durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se alcalinizó con 25 ml de solución de hidróxido sódico 5-normal y se extrajo con éter. Los extractores etéreos se combinaron, se secaron y se evaporaron. El residuo se destiló en vacío, dando la N-metil-N-etil-1-(o-tolil)ciclohexilamina, p.e. 82-88° C a 0,1 mm.

Cuando una solución etérea de la base libre se trató con cloruro de hidrógeno en isopropanol, el producto precipitado fué el clorhidrato que, por recristalización, funde a unos 158-160° C.

El citrato soluble en agua se prepara por reacción de la base libre y ácido cítrico en metanol.

Ejemplo 14

Los derivados de ciclohexan-carbonitrilo necesarios como materiales de partida en este ejemplo y en los siguientes se preparan por la reacción de la cianhidrina de ciclohexanona y una amina heterocíclica apropiada. Así, una mezcla de 62,5 g cianhidrina de ciclohexanona, 50 ml de pirrolidina y 500 ml de benceno se somete a destilación azeotrópica hasta que cesa la generación de agua. La mezcla se somete a destilación en vacío obteniendo el 1-pirrolidino-ciclohexanocarbonitrilo deseado, p.e. 96-98° C a 0,3 mm.

De un modo análogo, una mezcla de 62,5 g de cianhidrina de ciclohexanona, 57 g de 3-metil-3-etilpirrolidina (preparada por reducción de la alfa-metil-alfa-etilsuccinimida por hidruro de litio y aluminio) y 250 ml de benceno se somete a la destilación azeotrópica hasta que cesa la separación de agua. La

247170 - 6



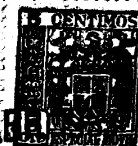
mezcla se somete a destilación en vacío, obteniendo el 1-(3-metil-3-etilpirrolidino)ciclohexancarbonitrilo deseado, p.e. 116°C a 0,39 mm.

5 Sustituyendo cantidades equivalentes de 3-metilpiperidina, 4-metilpiperidina y piperidina en el procedimiento anterior, los productos obtenidos son, respectivamente, 1-(3-metilpiperidino)ciclohexancarbonitrilo, p.e. 110-113°C a 0,16 mm; 1-(4-metilpiperidino)ciclohexancarbonitrilo, p.e. 116-118°C a 0,35 mm. y 1-piperidinociclohexancarbonitrilo.

10 A una solución de yoduro de o-clorofenilmagnesio, preparada a partir de 10,2 g de magnesio y 100 g de 1-cloro-2-yodobenceno en 550 ml de eter anhidro, se le añade durante un periodo de 30 minutos una solución de 53,6 g de 1-piperidinociclohexancarbonitrilo en 250 ml de benceno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y, después de enfriamiento, se agita con 25 ml de agua y, a continuación, una solución de 67 g de cloruro amónico en 170 ml de agua. La fase orgánica separada se combina con un extracto bencénico de la fase acuosa y después de separar los disolventes, el residuo se destila en vacío. Después de separar una fracción de cabeza de carbonitrilo sin reaccionar, la base libre deseada se obtiene como fracción que hierve en un intervalo de 101-117°C a 0,125-0,05 mm. La purificación posterior por conversión en el clorhidrato y nueva formación de la base libre y redestilación produce la 1-(1-(o-clorofenil)-ciclohexil)piperidina; p.e. aproximadamente 145°C a 0,55 mm, $n_D^{25} = 1,5612$.

25 Mediante el procedimiento anterior, sustituyendo el 1-piperidinociclohexancarbonitrilo por cantidades equivalentes de 1-pirrolidinociclohexancarbonitrilo, por 1-(3-metil-3-etilpirrolidino)ciclohexancarbonitrilo, 1-(3-metilpiperidino)ciclohexan-

247170-6



5 carbonitrilo y 1-(4-metilpiperidino)ciclohexancarbonitrilo, los compuestos obtenidos son respectivamente la 1-[1-(o-clorofenil)ciclohexil]-pirrolidina, 1-[1-(o-clorofenil)ciclohexil]-3-metil-3-etilpirrolidina, 1-[1-(o-clorofenil)ciclohexil]-3-metilpiperidina y 1-[1-(o-clorofenil)ciclohexil]-4-metilpiperidina.

Ejemplo 15

10 A una solución a reflujo de bromuro de p-tolilmagnesio, preparada a partir de 12,15 g de magnesio y 85,5 g de p-bromotolueno en 1100 ml de eter, se le añade durante un periodo de 15 minutos una solución de 38,4 g de 1-piperidinociclohexancarbonitrilo en 300 ml de benceno. Se continúa la calefacción a reflujo durante 2 horas más y, a continuación, la mezcla gelatinosa enfriada se agita con 100 ml de agua y después con una solución de 53,5 g de cloruro amónico en 300 ml de agua. Combinando la fase orgánica separada con un extracto bencénico de la fase acuosa, seguido de eliminación de los disolventes y destilación del residuo en vacío, se obtiene la 1-[1-(p-tolil)ciclohexil]piperidina que hierva a unos 117-122°C a 0,26-0,20 mm. El clorhidrato, p.f. aproximadamente 136-137°C, se obtiene tratando una solución etérea de la base libre con cloruro de hidrógeno en metanol.

25 Ejemplo 16

30 Una solución de yoduro de m-clorofenilmagnesio, preparada a partir de 6,08 g de magnesio y 5,6 g de 1-cloro-3-yodobenceno en 550 ml de eter, se trata durante un periodo de 20 minutos mediante la adición de 19,2 g de 1-piperidino-ciclohexancarbonitrilo en 150 ml de benceno. Una vez completa la adición, la mezcla

247170 - 6 A



se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se hidroliza por adición de 100 ml de agua, seguida de 250 ml de ácido clorhídrico 3-normal. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y se filtra con objeto de recoger el precipitado amarillo del yodhidrato de 1-[1-(m-clorofenil)ciclohexil] piperidina p.f. aproximadamente 220-223° C. Para el aislamiento de la base libre, la fase orgánica del filtrado se combina con un extracto etéreo de la fase acuosa. La fase orgánica se satura con cloruro de hidrógeno y se extrae con agua. El extracto acuoso al que, si se desea, se le añade el yodhidrato anteriormente obtenido, se alcaliniza con hidróxido sódico y la base libre obtenida se extrae con éter y se recupera por evaporación de éste. Se obtiene de este modo la 1-[1-(m-clorofenil)ciclohexil] piperidina que después de recristalizada desde metanol funde aproximadamente a 89,5-91° C.

El clorhidrato p.f. 222-224° C se prepara por tratamiento de una solución de la base libre en benceno y éter con cloruro de hidrógeno, recristalizando el producto precipitado de una mezcla de clorobenceno y éter.

Ejemplo 17

Magnesio (7,3 g) cubierto de 50 ml de éter, se trata, durante un periodo de 45 minutos, por adición de una solución de 56 g de p-bromoanisol en 250 ml de éter. La mezcla se mantiene a reflujo durante el periodo de la adición y durante una hora después. A la solución resultante de bromuro de p-metoxifenilmagnesio se le añade una solución de 19,2 g de 1-piperidinciclohexancarbonitrilo en 130 ml. de benceno. Se separan por destilación lenta unos 150 ml. de eter y se sustituyen por un

247170

- 6 A



volumen igual de benceno. A continuación, la mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se enfría, se hidroliza con 300 ml de ácido clorhídrico 3-normal, se alcaliniza con hidróxido sódico y se filtra. El filtrado se combina con los lavados bencénicos y la fase orgánica separada se concentra a presión reducida para eliminar los disolventes. Una solución etérea del aceite residual se trata con cloruro de hidrógeno y el producto precipitado se recoge y se recristaliza de una mezcla de metanol y éter, dando el clorhidrato de 1-[1-(p-metoxifenil)ciclohexil] piperidina que funde a unos 186-187° C.

Ejemplo 18

Una solución de 187 g de o-bromoanisol en 700 ml de éter se añade durante un periodo de aproximadamente una hora a una suspensión agitada de 24,3 g de magnesio y 100 ml de eter. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante el periodo de la adición y durante 3 horas después. Se añade una solución de 77 g de 1-piperidiniciclohexancarbonitrilo en 400 ml de benceno durante un periodo de media hora y se continúa la calefacción a reflujo durante esta adición y durante una hora más. Se lleva a cabo una destilación lenta durante un periodo de 3 horas, hasta que la temperatura de destilación alcanza 60° C. La mezcla enfriada se agita a continuación con 100 ml de agua, seguido de una solución de 106 g de cloruro amónico en 250 ml de agua, y se filtra con objeto de separar el precipitado inorgánico. La fase orgánica se separa del filtrado, se seca, y se concentra a presión reducida. La destilación fraccionada del residuo produce la 1-[1-(o-metoxifenil)-ciclohexil] piperidina, p.e. 141-142° C aproximadamente a 0,30 mm; por cristalización desde metanol esta base libre funde a 50-52° C. El clorhidrato, precipitado de una

247170 - 6 A



solución etérea por tratamiento con cloruro de hidrógeno, funde aproximadamente a 202-202,5° C.

Ejemplo 19

5
10
15
20
25
30

A una solución de bromuro de p-fenoxifenilmagnesio, preparada de 40 g de magnesio y 249 g de éter p-bromofenil-fenílico en 1000 ml de éter, se le añade una solución de 128 g de 1-piperidinociclohexancarbonitrilo en 500 ml de isooctano. La mezcla de reacción, que contiene ahora un precipitado gomoso, se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y se hidroliza por agitación con 300 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica separada se combina con 100 ml de extracto etéreo de la fase acuosa, se seca y se concentra a pequeño volumen. El sólido cristalino que se separa se recoge sobre un filtro; por concentración ulterior del filtrado pueden obtenerse recogidas adicionales. Este compuesto es la 1-(p-fenoxifenil)ciclohexilpiperidina que, después de recristalizada desde iso-octano, funde aproximadamente a 102-102,5° C.

El clorhidrato, punto de fusión 197-199° C, se prepara por tratamiento de una solución de 59,7 g de la base libre en 750 ml de éter con 21,6 ml de cloruro de hidrógeno, 8,24-molar en isopropanol.

Ejemplo 20

Una solución de bromuro de o-tolilmagnesio, preparada de 24 g de magnesio y 171 g de o-bromotolueno en éter anhidro, se calienta a reflujo durante 3 horas con 135 g de 1-piperidino-ciclohexancarbonitrilo. La mezcla de reacción se descompone por

247170

- 6 ABR



5 agitación con una solución saturada de cloruro amónico que contenga hidróxido amónico, la fase etérea separada se combina con un extracto etéreo de la fase acuosa, se hace anhidra y se lleva a sequedad por destilación del éter. Cuando el residuo se destila fraccionadamente en vacío, se obtiene la 1- \sqrt{I} -(o-tolil)ciclohexil \sqrt{I} piperidina deseada en forma de fracción que hierve a unos 144-146° C a un milímetro.

10 El tratamiento de una solución etérea de la base libre con cloruro de hidrógeno produce el clorhidrato que presenta un punto de transición a 196-197° C y funde a 237-240° C.

Ejemplo 21

15 Una solución de bromuro de m-tolilmagnesio, preparada a partir de 29 g de magnesio y 207 g de m-bromotolueno en 500 ml de éter, se calienta a reflujo durante una hora y media y se trata a continuación con una solución de 115 g de 1-piperidino-ciclohexancarbonitrilo en 400 ml de éter. Se continúan la agitación y la calefacción a reflujo durante otras tres horas. La 20 mezcla de reacción enfriada se agita después con solución de cloruro amónico saturada que contenga hidróxido amónico, y la fase etérea se separa y se combina con un extracto etéreo de la fase acuosa. La solución etérea combinada se lava con agua, se 25 seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. La cristalización del residuo de etanol al 95% produce la 1- \sqrt{I} -(m-tolil)ciclohexil \sqrt{I} piperidina, p.f. 64-66° C.

Ejemplo 22

30 Se disuelve N-bencil-1-(m-tolil)ciclohexilamina (30 g) en 200 ml de ácido acético y a continuación se hidrogena a tem-

247170 - 6



peratura ambiente con un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 20% a una presión de tres atmósferas de hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra dando un líquido viscoso. El producto bruto que cristaliza se purifica por ulterior cristalizaciones de isopropanol-éter y de isopropanol. Es el acetato de 1-(m-tolil)ciclohexilamina, p.f. 126-128° C. La base libre se obtiene disolviendo el acetato en agua, alcalinizando la solución con solución de hidróxido sódico, extrayendo con éter y concentrando a sequedad. El clorhidrato, p.f. 216-218° C, se prepara por tratamiento de una solución etérea de la base libre con cloruro de hidrógeno.

Ejemplo 23

A una solución a reflujo de yoduro de p-bromofenilmagnesio, preparada a partir de 12,15 g de magnesio, 141,5 g de 1-bromo-4-yodobenceno y 1500 ml de éter anhidro, se le añade una solución de 96,2 g de de 1-piperidinociclohexancarbonitrilo en 250 ml de benceno, durante un periodo de 2 horas. Se continua la calefacción a reflujo durante una hora más y a continuación la mezcla fría se agita con cloruro amónico acuoso saturado. La fase etérea separada se filtra a través de carbón vegetal, se seca sobre sulfato magnésico y se trata con cloruro de hidrógeno. El producto precipitado se cristaliza fraccionadamente desde isopropanol-éter dando, primero, el clorhidrato de 1-piperidinociclohexancarbonitrilo sin reaccionar que es relativamente insoluble y a continuación el clorhidrato de 1-(1-p-(bromofenil)ciclohexil)piperidina relativamente soluble. Después de recristalizado desde metanol-éter el último compuesto funde a 133-135° C.

247170 6 A



Ejemplo 24

5 El clorhidrato de N-etil-1-(m-clorofenil)ciclohexilamina
(12,5 g) se hace pasar a través de un tamiz de malla de acero
inoxidable del nº 60 y, a continuación, se mezcla completamente
con 215 g de lactosa y 215 g de sacarosa que contenga el 3% de
almidón. La mezcla se granula con 40 g de pasta de almidón obte-
nida de una parte de almidón y siete partes de agua. La mezcla
10 granulada se seca y se hace pasar por un tamiz del nº 20. A
continuación, se mezcla con 17,5 g de talco, 35 g de fécula de
maiz y 1 g de estearato de magnesio y la mezcla se comprime en
tabletas cóncavas de 6 mm. Rendimiento: 5000 tabletas que conte-
nían 2,5 mg de clorhidrato de N-etil-1-(m-clorofenil)ciclohexila-
mina.

15

Ejemplo 25

20 El clorhidrato de 1-[1-(p-metoxifenil)ciclohexil] piperi-
dina (100 g) se mezcló con 1275 g de almidón y 125 g de esteara-
to magnésico. Con la mezcla resultante se llenaron cápsulas de
gelatina dura conteniendo cada una 150 mg. Rendimiento: 10.000
cápsulas, conteniendo cada una 10 mg de clorhidrato de 1-[1-(p-
metoxifenil)ciclohexil] piperidina.

25

Ejemplo 26

30 Se disolvió N-etil-1-(m-clorofenil)-ciclohexilamina
(50 g) en 4950 g de aceite de semilla de algodón y la solución
resultante se utilizó para la producción de cápsulas de gelati-
na blanda, conteniendo cada una 5 mg de N-etil-1-(m-clorofenil)

947170-6 A



ciclohexilamina. Rendimiento: 10.000 cápsulas.

Ejemplo 27

5 Se disolvió clorhidrato de N-etil-1-(m-clorofenil)ciclohexilamina (20 g) en 8 litros de agua exenta de pirógenos para inyección, tamponada para un pH final de 5,5 con un amortiguador de ácido cítrico. La solución resultante se introdujo en ampollas en condiciones estériles. Cada ampolla se llenó para que contuviera 1,2 ml, de modo que pueda extraerse 1 ml conteniendo 2,5 mg de clorhidrato de N-etil-1-(m-clorofenil)ciclohexilamina.

Ejemplo 28

15 Se disolvió 1- \int -(o-clorofenil)ciclohexil \int piperidina (25 g) en 10 l de aceite de cacahuete que contenía 10 g de alcohol bencílico. La solución resultante se introdujo, en condiciones estériles, en ampollas para que contuvieran 1,2 ml, de modo que pueda extraerse un ml conteniendo 2,5 mg de 1- \int -(o-clorofenil)-ciclohexil \int piperidina.

Ejemplo 29

25 La N-metil-N-etil-1-(p-metoxifenil)ciclohexilamina (10 g) se mezcló con 1200 g de aceite de teobroma y la mezcla resultante se preparó para dar supositorios cada uno de los cuales contenía 25 ml de N-metil-N-etil-1-(p-metoxifenil)ciclohexilamina. Rendimiento: unos 400 supositorios.

247170



Ejemplo 30

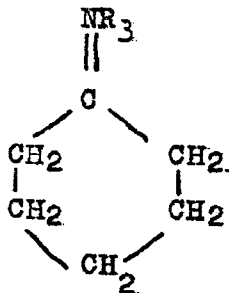
El clorhidrato de N-etil-1-(m-clorofenil)ciclohexilamina (1,5 g) se disolvió en 400 ml de agua, después de lo cual se disolvieron en la solución resultante 200 g de sacarosa y 100 g de sorbita. Se añadió a continuación aceite de naranja (1,5 ml) y benzoato sódico (1 g) y la solución se filtró. El filtrado se diluyó hasta 1000 ml con agua y se introdujo en frascos que contenían 20 ml. Cada mililitro de la solución contenía 1,5 mg de clorhidrato de N-etil-1-(m-clorofenil)-ciclohexilamina.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el día 6 de Marzo de 1.958, bajo el número 719.500, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

N O T A

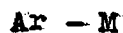
Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1a. - Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de 1-(arilo sustituido) ciclohexilamina y sales de los mismos por adición de ácido, caracterizado porque un compuesto N-ciclohexilidénico de fórmula,

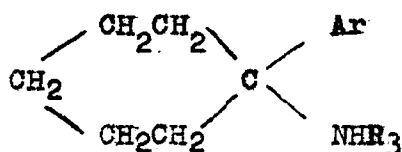




se hace reaccionar con un compuesto de metal alcalino de fórmula,



5 en condiciones anhidras, el producto resultante se descompone con agua produciendo así un compuesto de 1-(arilo sustituido) ciclohexilamina de fórmula,

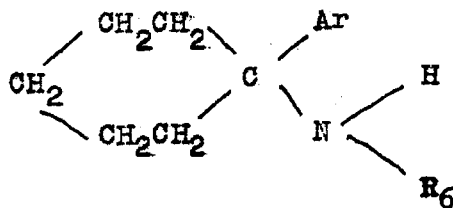


10 siendo M un metal alcalino, R₃ un grupo aralquilo o alquilo inferior y Ar un radical halofenilo, alcóxifenilo inferior, alquilfenilo inferior, dialquilamino-fenilo inferior o fenóxifenilo; y, si se desea, hacer reaccionar dicho derivado de 1-(arilo sustituido)ciclohexilamina con un ácido para producir una sal del mismo por adición de ácido o, si se desea, en el caso en que R₃ sea un grupo aralquilo, someter primeramente el citado compuesto de 1-(arilo sustituido)ciclohexilamina a hidrogenación catalítica separando así el sustituyente aralquilo del átomo de nitrógeno amínico.

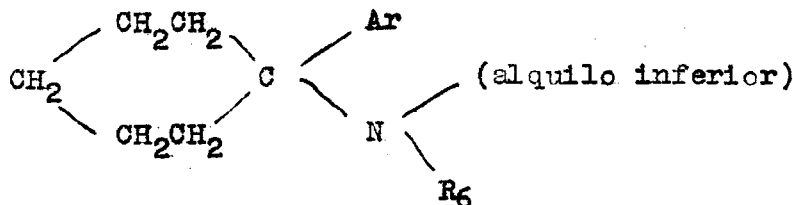
22. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es litio y la fase inicial del proceso se realiza en un disolvente orgánico no hidrofílico.

25 32. - Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de 1-(arilo sustituido)ciclohexilamina y sales de los mismos por adición de ácido, caracterizado porque el grupo amino alifático de un compuesto de fórmula,

247170



se alquila produciendo con ello un compuesto de 1-(arilo sustituido)ciclohexilamina de fórmula,



y, si se desea, el citado compuesto de ciclohexilamina se hace reaccionar con un ácido para producir una sal de adición del mismo; siendo R_6 hidrógeno o un radical alquilo inferior y Ar un radical halofenilo, alcoxifenilo inferior, alquilfenilo inferior, dialquilaminofenilo inferior o fenoxifenilo.

4a. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la alquilación se realiza acilando el material de partida con un anhídrido o halogenuro de un ácido carboxílico y reduciendo el grupo carbonilo en el compuesto amídico así obtenido.

5a. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la alquilación es una metilación que se lleva a cabo haciendo reaccionar el material de partida con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico.

6a. - Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de 1-(arilo sustituido)ciclohexilamina y sales de los mis-

247170 - 6 A



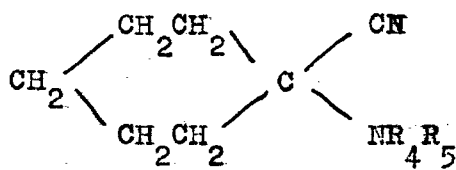
mos por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de arilmagnesio de fórmula,



5

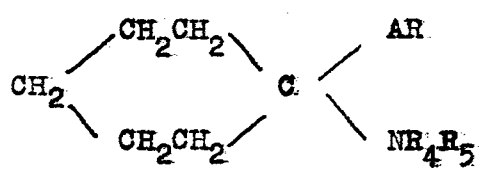
con un ciclohexancarbonitrilo de fórmula,

10



en condiciones anhidras, el producto resultante se descompone con agua para producir un compuesto de 1-(arilo sustituido) ciclohexilamina de fórmula

15



20

y, si se desea, el citado compuesto de ciclohexilamina se hace reaccionar con un ácido para producir una sal de adición del mismo; siendo Ar un radical halofenilo, alcoxfenilo inferior, alquilfenilo inferior, dialquilaminofenilo inferior o fenoxifenilo, R₄ y R₅ representan radicales alquilo inferior, o bien R₄ y R₅ junto con -N< representa un radical pirrolidino, piperidino, (alquilo inferior)-pirrolidino o (alquilo inferior)-piperidino y X es un átomo de halógeno.

25

30

72. - Un procedimiento para la producción de nuevos com-

247170

- D AB



puestos de 1-(arilo sustituido)ciclohexilamina.

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

Esta Memoria consta de veintisiete hojas y la presenta, escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid,

15 ABR. 1950

P. A.

Director de Investigaciones

del Consejo Superior de Investigaciones Científicas