



247.457

247457

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Bruning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M)-Hoechst (República Federal Alemana), por:

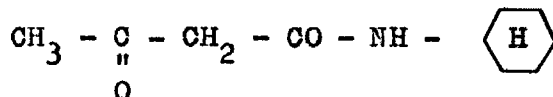
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CICLOHEXILAMIDA DE ACIDO  $\beta$ -OXIBUTIRICO"

- - - - -

Memoria descriptiva

Se ha comprobado que la ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico constituye un analgésico de buena eficacia. Constituye el objeto de la invención un procedimiento para la obtención de este compuesto, reduciendo de manera en sí conocida ciclohexilamida de ácido acetacético de la fórmula

5



o transformando ácido  $\beta$ -oxibutírico y respectivamente sus derivados funcionales capaces de reacción, que pueden también estar acilados en posición  $\beta$ , en la amida de la fórmula anterior, disocién

10



247457

dose de manera corriente un resto acilo eventualmente presente en el grupo  $\beta$ -oxi, o tratando ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -aminobutírico con la cantidad equivalente de ácido nitroso, o transformando  $\beta$ -butirolactona con ciclohexilamina.

15 Para la obtención del nuevo compuesto se emplea con particular ventaja la reducción de la ciclohexilamida de ácido acetacético. La obtención de la materia prima puede verificarse, por ejemplo, por adición de dicetena a la amina mencionada en disolventes orgánicos o en agua.

20 La ciclohexilamida de ácido acetacético puede de manera conocida ser reducida a la ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxi-butírico. La reducción del grupo ceto puede realizarse, por ejemplo, catalíticamente con ayuda de metales del VIII Grupo del sistema periódico, y preferiblemente con catalizadores de níquel, en presencia  
25 de disolventes corrientes para ello, por ejemplo alcoholes acuosos, alcoholes o agua. También pueden emplearse metales nobles o catalizadores Raney. Asimismo se puede reducir con hidrógeno nascente, por ejemplo con amalgama de aluminio y alcohol, amalgama de sodio o hidruro de boro sódico. La reducción puede realizarse también  
30 electrolíticamente.

La transformación de ácidos  $\beta$ -oxi- y respectivamente  $\beta$ -aciloxi-butíricos y respectivamente de sus derivados funcionales se verifica por métodos en sí conocidos. Como restos acilo son de considerar preferiblemente restos acilo alifáticos de bajo peso  
35 molecular, especialmente el resto acetilo. Como derivados funcionales son especialmente adecuados los ésteres de alquilo de bajo peso molecular o los ésteres de fenilo del ácido  $\beta$ -oxibutírico, que se hacen reaccionar con ciclohexilamina. Esta reacción se verifica de manera corriente mediante un prolongado calentamiento de los dos

247457



40 componentes. Un procedimiento también ventajoso, que parte de  
derivados funcionales del ácido  $\beta$ -oxibutírico, consiste en ha-  
cerse reaccionar con ciclohexilamina halogenuros de ácidos  $\beta$ -  
oxibutírico, y preferiblemente correspondientes cloruros o bro-  
muros, cuyo grupo hidroxilo está convenientemente sustituido por  
45 un resto acilo. Para la obtención de ciclohexilamida de ácido  
 $\beta$ -oxibutírico, se disocia este resto acilo, una vez concluida  
la reacción, de manera corriente, por ejemplo por saponificación  
con álcalis o ácidos diluidos. La transformación es realizada  
convenientemente en disolventes indiferentes, por ejemplo éter,  
50 benzol, toluol, cloruro de metileno o cloroformo, en presencia de  
un medio disociador de hidrácido de halógeno y, en general, puede  
ya tener lugar en frío. Especialmente ventajoso es emplear como  
medio disociador de hidrácido de halógeno una segunda mol de  
ciclohexilamina, pudiéndose filtrar directamente, por aspiración,  
55 de la sal separada del hidrácido de halógeno de la amina, o sepa-  
rar ésta mediante agitación con agua.

Además, el nuevo compuesto puede también ser obtenido de la  
ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -amino-butírico obtenible por los méto-  
dos corrientes. Esta amida es mezclada a gotas en presencia de un  
60 ácido mineral diluido, y preferiblemente de ácido clorhídrico o  
sulfúrico, con remoción y eventualmente enfriamiento, con la can-  
tidad equimolar de una solución acuosa concentrada de un nitrito  
alcalino, preferiblemente nitrito sódico. El desarrollo de nitró-  
geno, que indica la transformación del grupo amino en el grupo  
65 hidroxilo, empieza en general al calentarse a temperatura ambiente.  
Se remueve durante algún tiempo más la mezcla de reacción a tem-  
peratura ambiente, eventualmente a temperatura moderadamente ele-  
vada (por ejemplo de baño de vapor), hasta que ha concluido el

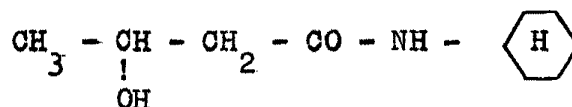


247457

desarrollo de gas y por tanto la transformación del grupo amino en el grupo hidroxil.

Como compuesto inicial puede también considerarse la  $\beta$ -butirolactona, que puede ser obtenida por procedimientos conocidos, por ejemplo por hidrogenación catalítica de dicetena. Por reacción con ciclohexilamina, se forma el compuesto deseado. Esta transformación se verifica por la acción de ambos componentes en ausencia o en presencia de disolventes, por ejemplo agua o disolventes orgánicos, como alcoholes, benzol, toluol, éter o acetonitrilo. La reacción es realizada convenientemente con enfriamiento exterior y concluye después de un prolongado reposo a temperatura ambiente y respectivamente después de un subsiguiente calentamiento. El producto del procedimiento puede ser aislado por cristalización de la mezcla de reacción.

El nuevo compuesto de la fórmula



constituye un valioso medicamento y revela favorables propiedades analgésicas al propio tiempo que una baja toxicidad. Particularmente importante, especialmente para la aplicación parenteral, es la solubilidad en agua del producto, que en frío es incluso mayor (un 10 % aproximadamente) que en caliente. El efecto analgésico fué valorado por el método de rayo quemador de Wolff-Hardy y Goodell, exponiéndose ratones al estímulo del calor hasta que mostraban una reacción defensiva. Primero se determinó el tiempo normal de reacción, reaccionando un grupo de 60 ratones en el ensayo de control al estímulo doloroso, después de un pro-



247457

95 medio de 7,2 segundos. La dosis de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -  
oxibutírico necesaria para la analgesia es de 750 mg/kg so., com-  
probándose en los ratones tratados, como valor medio, una prolon-  
gación a 28 segundos del tiempo de reacción. La toxicidad del com-  
puesto es relativamente baja, siendo de 600 mg/kg en caso de in-  
yección i.v.

100 El empleo puede verificarse en forma de tabletas o grajeas,  
eventualmente en combinación con otras sustancias activas corrien-  
temente empleadas en preparados analgésicos de combinación y con  
las materias auxiliares corrientes para la formación de tabletas,  
105 por ejemplo lactosa, almidón, estearato de magnesio o talco. El  
producto del procedimiento puede también ser administrado en sus-  
pensión o solución, por ejemplo en aceites o poliglicol, en forma  
de cápsulas, o ser inyectado en ampollas, preferiblemente en  
solución acuosa.

110 Ha sido sorprendente la comprobación de tan favorables pro-  
piedades analgésicas de la ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutíri-  
co, porque por ensayos propios se sabe que numerosas amidas pri-  
marias de ácidos  $\beta$ -oxicarboxílicos indicadas en la Tabla siguien-  
te, y comparables por su configuración química con el producto, no  
115 pueden utilizarse como analgésicos.

247457



Nº	Compuesto	P.eb.(mm) P.fusión	Efecto analgésico con aplicación subcutánea de 1 g/kg.	Dosis letal per os
120	1 Metilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	90º(0,1)	prácticamente ineficaz	-
	2 Etilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	92º(0,1)	ineficaz	-
125	3 Propilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	160º(4)	ineficaz	-
	4 n-butilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	106º(0,25)	prácticamente ineficaz	-
	5 Isobutilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	107º(0,25)	prácticamente ineficaz	-
130	6 Butilamida sec. del ácido $\beta$ -oxibutírico	104º(0,15)	ineficaz	-
	7 n-hexilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	129º(0,15)	muy moderado (1,5 g/kg per os)	1 g/kg
135	8 Alilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	98º(0,1)	Ineficaz	-
	9 2-metil-ciclohexilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	81º	ineficaz (1,5 g/kg per os)	-
	10 4-metil-ciclohexilamida del ácido $\beta$ -oxibutírico	105º	ineficaz (1,5 g/kg per os)	-

140

Los compuestos indicados anteriormente como "prácticamente ineficaces no poseen más que un indicio de eficacia analgésica que, sin embargo, no permite un empleo práctico de estos compuestos como medicamentos. Los compuestos indicados en correspondencia de los números 9 y 10 son tan difícilmente solubles que no pudieron ser inyectados, sino sólo ser suministrados por vía bucal.

145



# 247457

Para el compuesto nº 7 vale lo mismo; este compuesto tiene sólo un efecto analgésico muy moderado, que dura además sólo muy poco tiempo. Independientemente de su mala solubilidad, este compuesto puede tampoco utilizarse como analgésico por su relación entre la  
150 dosis activa y la dosis letal. La solubilidad de la ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico en agua de temperatura ambiente es del 10% aproximadamente; por el contrario, la solubilidad de la n-hexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico es sólo del 2% y la de la 2-metil-ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico, así como de la 4-metil-ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico, es inferior al 2%.

En comparación con la conocida ciclohexilamida del ácido hidracrílico, la nueva ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico es tanto considerablemente más eficaz desde el punto de vista analgésico, como menos tóxica también en caso de aplicación subcutánea.  
160 Con una administración subcutánea a ratones de soluciones al 5% en glicol de propileno al 50%, 500 mg/kg de ciclohexilamida de ácido hidracrílico revelan un efecto analgésico inferior al de 750 mg/kg de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico, que tienen un intenso efecto analgésico. Con una aplicación intravenosa en forma de so-  
165 luciones al 25% en glicol de propileno puro, también 500 mg/kg de ciclohexilamida de ácido hidracrílico fueron analgésicamente menos activos que 500 mg/kg de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico. Con una administración subcutánea de 750 mg/kg de ciclohexilamida de ácido hidracrílico, murió el 40% de los ratones tratados, mien-  
170 tras que todos los animales resisten 750 mg/kg de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico; sólo 1300 mg/kg de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico, administrados por vía subcutánea, resultaron mortales para un 40% de los ratones. A ello se añade que la ciclohexilamida del ácido hidracrílico es muy difícilmente soluble en agua,  
175 contrariamente a la ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico.



247457

Ejemplo 1

Se mezclan a gotas con 168 g de dicetena, removiendo, 200 g de ciclohexilamina en 200 cm<sup>3</sup> de benzol, a 30-40°. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se solidifica.

180 a) Se hidrogenan en matraz de presión 360 g de la ciclohexilamida de ácido acetacético bruto obtenida (punto de fusión 76° previa recristalización en acetato de etilo) en metanol, a 60°, en presencia de níquel-Raney o de un catalizador de níquel precipitado sobre tierra de infusorios. Después de la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada, se filtra y se concentra el producto de filtra-  
185 ción a presión reducida. Del residuo cristalino se obtienen, previa recristalización en acetato de etilo, unos 320 g de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico de punto de fusión 85 - 86°.

190 b) Se mezclan por porciones, con 23 g de hidruro de boro sódico, removiendo y enfriando, 350 g de ciclohexilamida de ácido acetacético, disueltos en 700 cm<sup>3</sup> de metanol y 35 cm<sup>3</sup> de agua. Después de neutralizar con ácido clorhídrico diluido, se concentra a presión reducida. Se le añade a la mezcla de reacción cloruro sódico hasta  
195 la saturación y se extrae con acetato de etilo. Se seca la solución de acetato de etilo y se evapora el disolvente, obteniéndose previa recristalización en acetato de etilo del residuo sólido 300 g de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico, de punto de fusión 85 - 86°.

Ejemplo 2

200 Se calientan de 6 a 8 horas en baño de 160° 40 g de metiléster de ácido  $\beta$ -oxibutírico y 33 g de ciclohexilamina. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se cristaliza. El punto de fusión de la ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico se encuentra a 85° (previa recristalización en acetato de etilo).



247457

205 Ejemplo 3

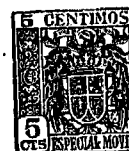
Se mezclan a gotas, removiendo, a 0°, con una solución de 22 g de ciclohexilamina en 50 cm<sup>3</sup> de éter, 20 g de  $\beta$ -butirolactona y 50 cm<sup>3</sup> de éter. Después de un reposo de 12 horas, la solución de color amarillo claro ha quedado completamente clara, en lo cual se  
210 conoce que no se ha formado prácticamente ácido  $\beta$ -ciclohexilamino-butírico como producto secundario. Se evapora el éter, solidificándose el residuo. Después de recrystalizar en acetato de etilo, se obtienen unos 25 g de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico, de punto de fusión 85 - 86°.

215 Ejemplo 4

Se mezclan, con enfriamiento y remoción, 22 g de cloruro de ácido  $\beta$ -acetoxi-butírico en 100 cm<sup>3</sup> de éter con 27 g de ciclohexilamina en 100 cm<sup>3</sup> de éter. Después de filtrar por aspiración el clorhidrato de ciclohexilamina, se agita una vez con agua el producto de filtración. Previa ebullición y separación por destilación  
220 del éter, el residuo se solidifica. La ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -acetoxibutírico así obtenida es calentada con 100 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 2n y 75 cm<sup>3</sup> de alcohol, durante 30 minutos, en baño de vapor. Previa neutralización con ácido clorhídrico 2n, se concentra  
225 y se extrae con acetato de etilo. Se obtienen aproximadamente 20 g de ciclohexamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico de punto de fusión 85° (previa recrystalización en acetato de etilo).

Ejemplo 5

Se disuelven en 60 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2n 9,2 g de ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -aminobutírico. Enfriando con hielo, se añaden 3,8 g de nitrito de sodio, disueltos en un poco de agua. Previa calentamiento a temperatura ambiente, empieza un lento desarrollo de gas que concluye después de calentarse  $\frac{1}{2}$  horas en baño de vapor. Después de concentrar la solución acuosa, se agita con cloroformo.



247457

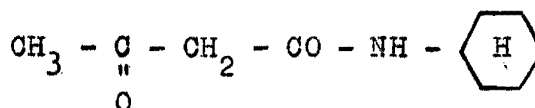
235 El residuo de cloroformo se cristaliza después de triturar con ácido acético glacial. Después de recristalizar en acetato de etilo, se obtiene la ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico de punto de fusión 84°.

240 Esta solicitud que corresponde a la presentada en 22 de Febrero de 1.958, bajo el número F 25 104 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

245 1). Procedimiento para la obtención de ciclohexilamida del ácido  $\beta$ -oxibutírico, caracterizado por obtenerse este compuesto por métodos que pueden ser utilizados en general para la producción de amidas de ácidos  $\beta$ -oxicarboxílicos.

250 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por tratarse con medios reductores ciclohexilamida de ácido acetacético de la fórmula



3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por hacerse reaccionar con ciclohexilamina ácidos  $\beta$ -oxibutíricos de la fórmula



donde R significa hidrógeno o un resto acilo, y respectivamente sus derivados funcionales susceptibles de reacción, y, de representar R un resto acilo, disociarse este último de manera corriente.

260 4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por tratarse ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -aminobutírico con la cantidad



247457

equivalente de ácido nitroso.

5). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por hacerse reaccionar con ciclohexilamina  $\beta$ -butirolactona.

265

6). Procedimiento para la obtención de preparados analgésicamente activos, caracterizado por dársele una forma de empleo terapéuticamente adecuada a ciclohexilamida de ácido  $\beta$ -oxibutírico, eventualmente en combinación con otras sustancias activas y eventualmente mezclada con sustancias-vehículo farmacéuticas corrientes.

270

7). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CICLOHEXILAMIDA DE ACIDO  $\beta$ -OXIBUTIRICO.

Esta Memoria consta de once hojas foliadas y mecanografías por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 21 de Febrero de 1.959