

287452

17 MA



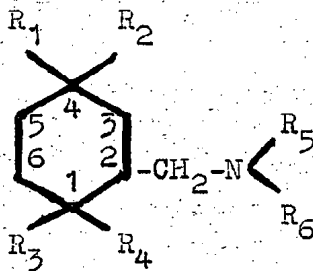
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CICLOHEXANO", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania) Frankfurterstrasse, 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que derivados del ciclohexano, no conocidos hasta el presente, de fórmula I siguiente, así como sus sales y compuestos amónicos cuaternarios, desarrollan un excelente efecto lenitivo de la tos.



I



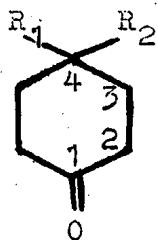
287452

en la que

- 5. R_1 = fenilo, ciclohexilo, o ciclohexenilo, cuyos radicales pueden estar substituidos una o dos veces por halogeno, OH, alkilo con a lo sumo 4 átomos de carbono, alcoxi con a lo sumo 3 átomos de C, $-O-CH_2-O-$ o benciloxi,
 - 10. R_2 = $-CN, COOR_7, -CH_2NHCOOR_7$ o CH_2N $\begin{matrix} \swarrow R_8 \\ \searrow R_9 \end{matrix}$
 - 15. R_3 = H, alcoxi con a lo sumo 6 átomos de C, alkilo con a lo sumo 4 átomos de C, bencilo, benciloxi, radical arilo con a lo sumo 8 átomos de C,
 - 20. R_4 = H, OH, alcoxi con a lo sumo 4 átomos de C, aciloxi con a lo sumo 10 átomos de C, cuyo efecto R_3 y R_4 juntamente también pueden significar $=O, =N-OH,$ o un grupo de cetal con a lo sumo 4 átomos de C,
 - 25. R_5 y R_6 significan H, alkilo con a lo sumo 6 átomos de C, hidroxialkilo con a lo sumo 3 átomos de C, radicales bencilo o alkilo con a lo sumo 7 átomos de C que están enlazados entre sí por CH_2, O o $N,$
 - 30. R_7 = radical alkilo o aralkilo con respectivamente a lo sumo 6 átomos de C,
 - 35. R_8 y R_9 = hidrógeno, radicales alkilo con a lo sumo 4 átomos de C, o radicales alkilo con a lo sumo 4 átomos de C que están enlazados entre sí por CH_2, O o $N.$
- Según la invención los nuevos compuestos pueden ser preparados de diversas maneras. Se puede
- a) transponer una ciclohexanona disubstituida en posición 4 de fórmula II.



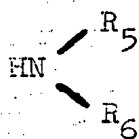
287452



R₁ y R₂ tienen el significado indicado

II

con formaldehído y amoníaco, o bien con una amina de fórmula III



III

R₅ y R₆ tienen el significado indicado.

5.

10.

15.

20.

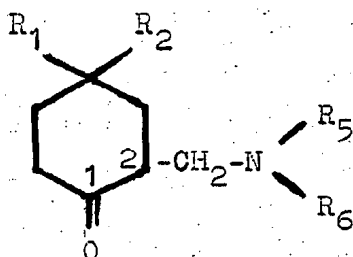
Esta condensación según Mannich es llevada a cabo ventajosamente en solución alcohólica acuosa, a cuyo efecto la cetona, la solución de formaldehído acuosa y el componente amínico son calentados con edición de ácido. También se puede operar de modo que se transpone 1 mol de la cetona con aproximadamente 1,1 a 1,2 moles de formaldehído en solución acuosa y alrededor de 1,1 mol de una sal de adición de ácido del componente amínico. Eventualmente es conveniente, preparar antes de la condensación según Mannich propiamente dicha el oximetilencompuesto a base del formaldehído y de la amina, incorporando éste en la reacción con la cetona. En lugar de una solución de formaldehído acuosa también pueden ser utilizados paraformaldehído, o la forma trímica del formaldehído, en solución alcohólica, preferentemente alcohólica anhidra. Como componente amínico son apropiadas además de amoníaco, por ejemplo las siguientes aminas secundarias o primarias, o sus sales de adición de ácido: metilamina, etil-



26 74 52

lamina, n-propilamina, n- o iso-butilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, di-n-butilamina, etilmetilamina, etilbutilamina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, pirrolidina, etc.

5. En la condensación según Mannich se obtiene una cetona de fórmula general IV



R₁, R₂, R₅ y R₆ tienen el significado indicado.

IV

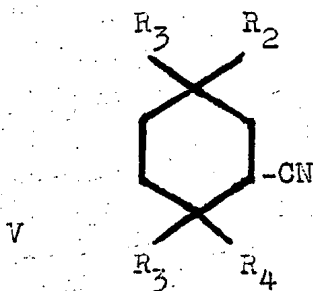
10. b) El oxígeno carbonílico de la cetona de fórmula IV puede ser transformado según métodos usuales en los substituyentes R₃ y R₄. Se puede por ejemplo convertir la cetona en presencia de catalizadores usuales, como por ejemplo níquel de Raney, y en presencia de un disolvente, como metanol, y ventajosamente bajo condiciones normales, o a presión aumentada, vg, a 6 ats. efectivas así como a temperatura aumentada, mediante hidrogenación en el alcohol secundario correspondiente.
15. El grupo carbonilo del compuesto de fórmula IV también puede ser transformado mediante transposición con compuestos organometálicos, por ejemplo con compuestos según Grignard, o alquilos de metal alcalino, en un grupo de alcohol terciario correspondiente. La grignardación puede ser llevada
20. a cabo, por ejemplo, de tal modo que se adiciona a gotas en una solución según Grignard etérea la solución etérea de la cetona de fórmula IV, ventajosamente bajo enfriamiento y que se calienta la mezcla reaccional seguidamente al refluo-

207459



- jo hasta la transposición completa. El grupo hidroxilo obtenido en un tratamiento con compuestos organometálicos, o en la hidrogenación del grupo carbonilo, a continuación puede ser esterificado o eterificado según métodos usuales. Se puede por ejemplo esterificar el alcohol obtenido con un halogenuro o anhídrido de ácido en un disolvente apropiado, como por ejemplo tolueno, así como en presencia de un fijador de ácidos, como piridina o carbonato potásico. La eterificación del grupo hidroxilo puede tener lugar por el compuesto de sodio que es transpuesto con halogenuros orgánicos reaccionables, por ejemplo con yoduro de etilo o cloruro de bencilo.
5. c) Los nuevos derivados de ciclohexano pueden ser preparados según la invención, además, mediante hidrogenación usual de un nitrilo de fórmula V
- 10.

15.



R_1 hasta R_4 tienen el significado indicado.

20.

25.

Al efecto, el grupo nitrilo del compuesto V es transformado según las condiciones reaccionales aplicadas, ya sea en un grupo aminometilo, ya sea en un grupo aminometilo sustituido. Si se opera bajo las usuales condiciones de hidrogenación, por ejemplo con hidrógeno en presencia de níquel de Raney, entonces se obtiene el grupo aminometilo. Si se lleva a cabo la hidrogenación análoga en presencia de una amina de fórmula III, entonces se obtiene directamente un grupo aminometilo sustituido con los radicales R_5 y R_6 . Tales hidrogenaciones son efectuadas ventajosamente a presión aumen-

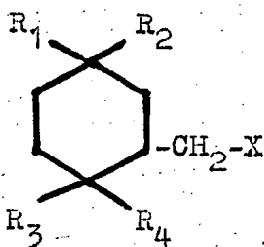
17 MAY



267452

tada y, eventualmente, a temperatura aumentada. Como disolventes se utiliza por ejemplo un alcohol, como metanol, o un hidrocarburo, como ciclohexano, etc.

5. El nitrilo de fórmula V que se necesita como material de partida puede ser preparado, por ejemplo, mediante alfa-halogenación de una cetona de fórmula II y subsiguiente transposición de la 2-halogenocetona con cianuro alcalino. Un nitrilo de fórmula V puede ser preparado, asimismo, a base de un dinitrilo de ácido pimélico gamma, gamma-disustituido mediante cierre de anillo según Ziegler. Al efecto es obtenido el 1-imino-compuesto correspondiente al nitrilo V, en el cual los radicales R_3 y R_4 significan un grupo =NH- que puede ser continuado hidrolizado en el grupo carbonilo, según métodos usuales.
10. d) Según la invención los nuevos derivados del ciclohexano pueden ser obtenidos también, substituyendo el radical X de un ciclohexanderivado de fórmula VI
- 15.



R_1 hasta R_4 tienen el significado indicado

X significa OH, Cl, o Br,

20.

según métodos usuales, por un grupo $R_5 >$ N. Si se parte de un compuesto de fórmula VI en la que R_6 significa halógeno, entonces la reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente inerte, como por ejemplo tolueno, y bajo la adición de un fijador de ácido, como por ejemplo carbonato potásico, transponiendo el halógenocompuesto con aproximadamente 1 - 2 moles

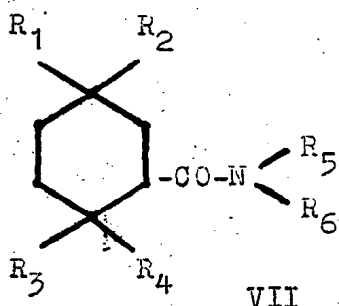
25.



267452¹⁷

de una amina de fórmula III, o con amoníaco. No es necesario un exceso mayor de amina, si bien tampoco es perjudicial. La transposición es efectuada ventajosamente en el punto de ebullición del disolvente utilizado.

- 5. e) Un método ulterior para la preparación de los nuevos derivados del ciclohexano consiste según el invento en reducir el grupo -CO de una amida de ácido de fórmula VII.



R₁ hasta R₆ tienen el significado indicado

- 10. La reducción tiene lugar, ventajosamente, por hidruros metálicos complejos, por ejemplo hidruro de litio-aluminio. Los complejos organometálicos primarios, formados al efecto, son disociados a continuación de modo usual con agua, o cloruro de amonio. Como disolventes para la transposición puede ser utilizado por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, o dioxano. En tanto que esté presente en posición 1 un grupo carbonilo no protegido éste es transformado por el hidruro metálico complejo en un grupo hidroxilo secundario. Por esta razón se recomienda, en caso de que el grupo carbonilo haya de quedar conservado, proteger éste antes de la reacción, por ejemplo mediante cetalización. En la disociación del hidruro metálico que entonces tiene lugar han de evitarse condiciones ácidas, si el grupo de cetal debe quedar conservado. Por otra parte, el grupo carbonilo puede ser regenerado ya en la diso-
- 15.
- 20.

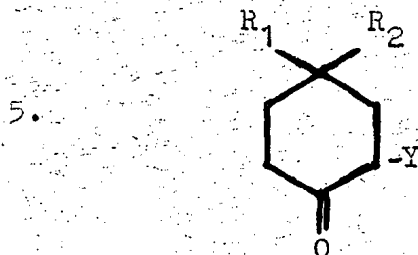


26 74 52

17

ciación ácida, preparando de este modo un compuesto de fórmula I en la que los substituyentes R₃ y R₄ juntamente significan oxígeno.

Las amidas de ácido de fórmula VII son accesibles con arreglo a métodos conocidos a base de ésteres de fórmula



Y significa un grupo de ésteres

mediante transposición con una amida.

f) Según el invento resulta posible, además, transformar un compuesto de fórmula I, según métodos de por sí conocidos, en la correspondiente sal de adición de ácido, por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fumérico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido caprónico, ácido propiónico, etc.

10.

También es posible, cuaternizar en el nitrógeno un compuesto de fórmula I, según métodos usuales, por ejemplo mediante tratamiento con halogenuros de alquilo.

15.

La preparación de sales de adición de ácido es ventajosa particularmente entonces, cuando hayan de ser producidos compuestos apropiados para finalidades de inyección.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento presentan eminentes propiedades lenitivas de la tos. Se han mostrado como particularmente eficaces tales compuestos de fórmula I en los que significan R₁ fenilo o ciclohexenilo,

20.



26 7452

R₂ un grupo de ésteres, R₃ hidrógeno, R₄ O-acilo, y R₅ y R₆ juntamente con el nitrógeno, un radical de morfolina o piperidina.

5. Según la invención pueden ser obtenidos por ejemplo los productos finales siguientes, o bien sus sales de adición de ácido y cuaternarias:

10. Clorhidrato de 2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona, 2-pirrolidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona, clorhidrato de 2-piperidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona, bromhidrato de 2-octahidroindolinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona, clorhidrato de 2-dietilaminometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona, 2-piperidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ol, 2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ol, acetato de 15. (2-piperidinometil-4-carbometoxi-4-fenil)-ciclohexilo-1, acetato de (2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-fenil)-ciclohexilo-1, propionato de (2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-fenil)-ciclohexilo-1, propionato de (2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-ciclohexenil)-ciclohexilo-1, acetato de 2-morfolinometil-4-fenil-4-carbooctiloxi-ciclohexilo-1, propionato de 20. 2-piperidinometil-4-fenil-4-carbobutiloxi-ciclohexilo-1, acetato de 2-piperidinometil-4-ciclohexenil-4-carbobutiloxi-ciclohexilo-1, 2-morfolinometil-4-(3',4'-dimetoxifenil)-4-carbometoxi-ciclohexan-1-ol, propionato de 2-morfolinometil-4-25. (3',4'-dimetoxifenil)-4-carbometoxi-ciclohexilo-1.

30. Los nuevos derivados del ciclohexano obtenidos según la invención han sido verificados con arreglo al método de Konzett y Rothlin (Experientia, Tomo X, página 472 (1954)) con respecto a su efecto lenitivo de la tos. En ensayos de comparación ha sido establecido que los nuevos compuestos superan



17

237452

- en su efecto remedios contra la tos conocidos. Así, por ejemplo, el acetato de 2-piperidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexilo-1, obtenidos según la invención y el clorhidrato de 2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona es tres veces más eficaz que el citrato de 2-dimetilamino-4-ciano-4-fenil-5-metil-hexano. El bromhidrato de 2-octahidroindolinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona, preparado según la invención presenta 1,5 veces, y la 2-pirrolidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona 3 veces, el efecto lenitivo de tos del piperidinoetoxietiléster tio-fenilpiridilamino-(10)-carbónico.

- También el 2-piperidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ol, obtenido según el procedimiento del invento y el clorhidrato de 2-dietilaminometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona, igualmente desconocido eran 2 veces más intensamente inhibidores de la tos que el clorhidrato de 1-fenil-1-o-clorofenil-3-dimetilaminopropanol-1. Se ha encontrado, además, que los nuevos compuestos, obtenidos según la invención: acetato de 2-dimetilaminometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexilo-1, 2-piperidinometil-4-ciano-4-fenil-ciclohexan-1-ona, y clorhidrato de 2-piperidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona desarrollan 2,5 a 3,5 veces el efecto inhibidor de la tos del 1,1-difenil-2-piperidino-propanol-1.

- Una ventaja importante de las nuevas substancias consiste particularmente en el hecho de que no son estimulantes morbosos y que no ejercen ningún efecto en la circulación. La aplicación de los nuevos compuestos en la medicina humana presenta, por lo tanto, esencialmente menos peligro que la de los compuestos del tipo de la codeína.

- Las nuevas substancias pueden ser elaboradas en todas



26 7450

las formas de preparación usuales para finalidades farmacéuticas. A base de las mismas se puede preparar, por ejemplo píldoras, grages, comprimidos, emulsiones, soluciones, soluciones de inyección, sprays de inhalación, etc.

5. EJEMPLO 1.

23,3 g de 4-fenil-4-carbometoxi-ciclohexan-1-ona, 17 g de formaldehído acuoso al 35%, y 9 g de clorhidrato de dimetilamina son calentados al reflujo durante 4 horas en 300 cc de alcohol. Se evapora el disolvente, se mezcla el residuo con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éter. La fase acuosa es alcalinizada con lejía de sosa bajo enfriamiento y extraída a fondo con éter. Después del secado y de la evaporación del disolvente es obtenida la 2-dimetilaminometil-4-fenil-4-carbometoxi-ciclohexan-1-ona. La base puede ser transformada según métodos usuales en el clorhidrato del punto de fusión de 158 - 160°.

15. EJEMPLO 2.

10 g de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona son disueltos en 600 cc de agua y la solución es sacudida con 1 g de óxido de platino prereducido bajo hidrógeno hasta la absorción de 0,05 moles de hidrógeno. A continuación el disolvente es ampliamente evaporado, el residuo es alcalinizado y extraído mediante éter. Después de secado y de la evaporación del disolvente es obtenido el 2-dimetilaminometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ol, punto de ebullición 157°/0,2 Torr. El clorhidrato obtenido a base del mismo con arreglo a métodos usuales funde a 199 - 200° punto de fusión del 3,5-dinitro-benzoato: 250°.

25. EJEMPLO 3.

30. 6,6 g de clorhidrato de 2-dimetilaminometil-4-fenil-4-

17



12-207452

carbometoxi-ciclohexanol son disueltos en 50 cc de cloroformo y calentados al reflujo durante dos horas con 1,6 g de cloruro de acetilo y 1,6 g de piridina. El residuo remanente después de la evaporación del disolvente es disuelto en poca agua, la solución es alcalinizada con lejía de sosa y extraída a fondo con éter. El residuo remanente después de la evaporación del éter es recristalizado de 8 cc de alcohol absoluto. Se obtiene acetato de 2-dimetilaminometil-4-fenil-4-carbometoxi-ciclohexilo-1 del punto de fusión 93 - 94°.

10. EJEMPLO 4.

7,4 g de clorhidrato de 2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexan-1-ona son disueltos en 50 cc de ácido acético glacial y sacudidos con 0,5 g de óxido de platino prerreducido bajo hidrógeno hasta la absorción de 0,08 moles de H₂. A continuación es decantado el disolvente, el residuo es mezclado con lejía de sosa diluída y extraído con éter. Después del secado y de la evaporación del éter es obtenido 2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-ciclohexil-ciclohexan-1-ol del punto de fusión 104 - 105°. El clorhidrato preparado con arreglo a métodos usuales funde a 172 - 173° (de isopropanol).

20. EJEMPLO 5.

2,96 g de 2-piperidinometil-4-ciano-4-fenil-ciclohexan-1-ona son disueltos en 30 cc de ácido clorhídrico 1-n y sacudidos con 0,5 g de óxido de platino prerreducido en 20 cc de agua bajo hidrógeno hasta la absorción de 0,03 moles de H₂. Se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con éter. Después del secado y de la evaporación del disolvente se obtiene 2-piperidinometil-4-aminometil-4-fenil-ciclohexan-1-ol del punto de fusión 104°; clorhidrato punto de fusión 152°.

30.

EJEMPLO 6.

267452

5. A una solución de Grignard preparada a base de 17,2 g de monobromobenceno en 100 cc de éter, se adiciona a gotas a temperatura ambiente una solución de 20,3 g de 2-dimetilaminometil-4-fenil-4-ciano-ciclohexanona en 50 cc de éter. Después de terminada la adición se calienta durante una hora al reflujo. La mezcla reaccional enfriada es vertida en 300 cc de agua helada y mezclada con 150 cc de solución de cloruro de amonio al 25% y 16 cc de solución de hidróxido amónico concentrado. Se extrae a fondo con éter, se seca sobre sulfato sódico, y se elimina el disolvente mediante evaporación. Se obtiene el 1,4-difenil-2-dimetilaminometil-4-ciano-ciclohexan-1-ol que puede ser transformado de modo usual en el clorhidrato del punto de fusión 250 - 251°.

15. EJEMPLO 7.

20. 7,35 g de 2-morfolinometil-4-fenil-4-carbometoxi-ciclohexanona, 4,2 g de clorhidrato de hidroxilamina y 30 cc de piridina son calentados con adición de 40 cc de alcohol durante dos horas en el baño de vapor. El clorhidrato de 2-morfolinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexanon-oxima que se va cristalizando después de mezclar la solución fría con poca agua, es recrystalizado de metanol, punto de fusión 208°.

EJEMPLO 8.

25. 12,1 g de 2,4-diciano-4-fenil-ciclohexan-1-ona son disueltas en 3 l de metanol caliente, e hidrogenados con adición de 36 g de ácido clorhídrico en presencia de 6 g de óxido de platino. Después de la absorción de 2 moles de hidrógeno es interrumpida la hidrogenación, el filtrado liberado del catalizador es evaporado a presión disminuída, y el residuo oleaginoso es mezclado con 200 cc de agua. Se alcaliniza con le-
- 30.



26 7452

jía de sosa y potasa y se extrae a fondo con éter. mediante destilación del residuo obtenido después del secado y de la evaporación del disolvente, es obtenido 2,4-diaminometil-4-fenil-ciclohexan-1-ol del punto de ebullición 124 - 128°/0,05

5. Torr que puede ser transformado según métodos usuales en el dihidrocloruro del punto de fusión 305°.

E J E M P L O 9.

10. 26,3 g de 2-hidroximetil-4-fenil-4-carbometoxi-ciclohexan-1-ona y 24,3 g de clorhidrato de piperidina son calentados en 250 cc de alcohol durante 5 horas al reflujo. A continuación se elimina el alcohol ampliamente por evaporación, se mezcla el residuo con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éter. La fase acuosa es alcalinizada bajo enfriamiento, y se extrae a fondo con éter. Después del secado y de la evaporación del disolvente se separa mediante destilación al alto vacío la piperidina no transpuesta y se recristaliza de isopropanol la 2-piperidinometil-4-carbometoxi-4-fenil-ciclohexanona obtenida. Punto de fusión 105°.

E J E M P L O 10.

20. Una solución de 12,8 g de metilamida de ácido 2-oxo-5-fenil-5-ciano-ciclohexan-1-carboxílico en 150 cc de tetrahidrofurano es incorporada a gotas bajo agitación a 25 - 30° en 30,4 g de alanato de litio en 150 cc de tetrahidrofurano. Después de terminada la adición es calentado durante 5 horas al reflujo, y se descompone después del enfriamiento con agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa a fondo con cloroformo, se seca y se evapora el disolvente. Se obtiene 2-metilaminometil-4-fenil-4-aminometil-ciclohexan-1-ol del punto de ebullición 174 - 179°/0,01 Torr.

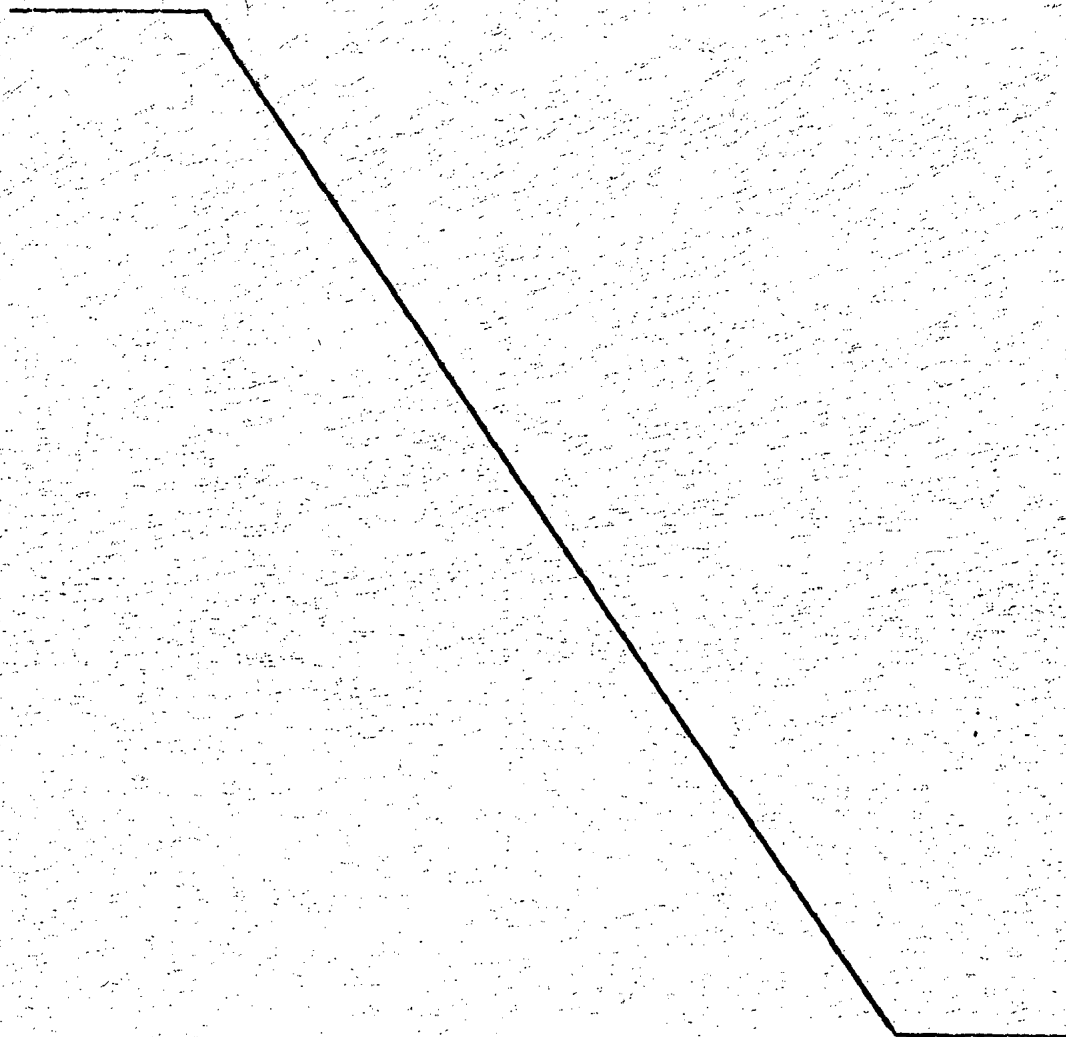


EJEMPLO 11.

267450

5. 2,1 g de 2-dimetilaminometil-4-fenil-4-carbometoxi-ciclohexan-1-ol son disueltos en 10 cc de acetonitrilo, mezclados con 5,0 g de bromuro de octilo, manteniendo la solución durante 20 días a 60°. Se evapora y se recristaliza el bromuro de N-(2-hidroxi-5-fenil-5-carbometoxi)-ciclohexilmetil-N,N-dimetil-N-octilamonio obtenido de acetona.

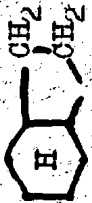
10. De modo análogo a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores han sido preparados los compuestos siguientes.



17 MAY




207452

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	
1	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	=O		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	-	-	Clorhidrato punto de fusión 140-142°
2	"	"	"		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-	"	-	-	Punto de fusión 105° clorhidrato punto de fusión 136°
3	p-Dx-C ₆ H ₄	"	"		"	-	"	-	-	clorhidrato punto de fusión 137-138°
4	C ₆ H ₅	"	"		-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	-	"	-	-	clorhidrato punto de fusión 152°
5	"	"	"		-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ -CH ₂ -OH	"	-	-	clorhidrato punto de fusión 105°
6	"	"	"		-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	-	"	-	-	clorhidrato punto de fusión 144°
7	"	"	"		"		"	-	-	bromhidrato punto de fusión 177°
8	"	"	"		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-	"	-	-	clorhidrato punto de fusión 148-150°
9	"	CN	"		CH ₃	CH ₃	-	-	-	bromhidrato punto de fusión 157-158°
10	"	"	"		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-	-	-	-	punto de fusión 93 - 95°



287452



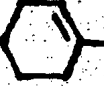
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
11	C ₆ H ₅	H	OH	-(CH ₂) ₅ -		CH ₃	-	-
								Punto de ebullición 1820/0,2 Torr; 5,5-dinitrobenzoato punto de fusión 245°; clorhidrato punto de fusión 185°; fumarato punto de fusión 151-155°
12	"	"	O-COCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		CH ₃	-	-
								punto de ebullición 190-192°/0,4 Torr
13	"	"	OH	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -		"	-	-
								punto de ebullición 178-180°/0,1 Torr
14	"	"	O-COCH ₃	"		"	-	-
								punto de ebullición 194-195°/0,2 Torr
15	"	"	OH	-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	-	-
								punto de ebullición 160-162°/0,1 Torr
16	"	"	O-COCH ₃	"	"	"	-	-
								punto de ebullición 196-198°/0,05 Torr
17	"	"	OH	-(CH ₂) ₅ -		"	-	-
								punto de ebullición 172-173°/0,1 Torr
18	"	"	"	-CH ₃	CH ₃	"	-	-
								punto de ebullición 168-170°/0,05 Torr

17

267452

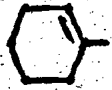
17




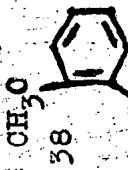
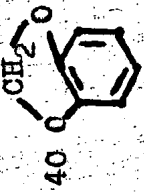


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
19 C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	H	O-CO-C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ -	CH ₃	-	- punto de fusión 75°
20 "	CO ₂ -i-C ₄ H ₉	"	"	"	"	i-C ₄ H ₉	-	- punto de ebullición 203-205°/0,3 Torr
21 	"	"	"	"	"	CH ₃	-	- punto de ebullición 188-190°/0,3 Torr
22 C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	"	O-COC ₅ H ₁₁	"	-(CH ₂) ₅ -	"	-	- punto de ebullición 197-199°/0,01 Torr
23 p-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO ₂ C ₂ H ₅	"	OH	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	-	- punto de ebullición 163-165°/0,1 Torr
24 	CO ₂ CH ₃	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	-	- punto de ebullición 179-181°/0,05 Torr
25 o-OHC ₆ H ₄	CO ₂ CH ₃	"	"	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	- punto de ebullición 194-196°/0,05 Torr
26 	CO ₂ C ₂ H ₅	"	O-COCH ₃	"	"	-C ₂ H ₅	-	- punto de ebullición 174-178°/0,05 Torr
27 "	CO ₂ CH ₃	"	O-COC ₂ H ₅	"	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	-	- punto de ebullición 176-178°/0,1 Torr

267452



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	
28	C ₆ H ₅	-CH ₂ -NH-CO ₂ -C ₂ H ₃	H	OH	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-	-	punto de ebullición 202-204 0,05 Torr
29	"	"	"	-O-COCH ₃	CH ₃	"	"	-	-	punto de ebullición 198-200 0,05 Torr
30	"	-CH ₂ -N ^{CH₃} / _{CH₃}	"	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	CH ₃	CH ₃	punto de ebullición 155-157 0,01 Torr
31	"	-CH ₂ -NH-C ₂ H ₅	"	"	-(CH ₂) ₅	-	-	H	C ₂ H ₅	punto de ebullición 165-166 0,05 Torr
32	"	"	"	"	H	-C ₂ H ₅	-	"	"	punto de ebullición 159-163 0,1 Torr
33	"	CN	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	"	-(CH ₂) ₅	-	-	-	-	punto de ebullición 194-196 0,01 Torr
34		CO ₂ CH ₃	H	O-CO-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -C-CH ₂ -CH ₂ -	-	-	-	-	punto de ebullición 174-176 0,05 Torr
35	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₈ H ₁₇	"	O-COCH ₃	"	-C ₈ H ₁₇	-	-	-	punto de ebullición 204-206 0,05 Torr
36	"	-CO ₂ -C ₄ H ₉	"	O-CO-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-C ₄ H ₉	-	-	-	punto de ebullición 201-203 0,1 Torr



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
37		-CO ₂ -C ₄ H ₉	H	O-COOCH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-C ₄ H ₉	-	-	punto de ebullición 191-194 / 0,05 Torr
38		CO ₂ CH ₃	H	OH	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-	-	-	punto de ebullición 204-206 / 0,05 Torr
39	"	"	"	O-CO-C ₂ H ₅	"	"	"	-	punto de ebullición 206-208 / 0,05 Torr
40		"	"	OH	CH ₃	CH ₃	"	-	punto de ebullición 170-172 / 0,05 Torr
41	C ₆ H ₅	"	-C ₂ H ₅	OH	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	-	punto de ebullición 188-191 / 0,1 Torr
42	"	-CH ₂ -N 	H	"	CH ₃	CH ₃	-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	punto de ebullición 165-167 / 0,01 Torr
43	"	-CH ₂ -N 	"	"	"	"	-	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	punto de ebullición 166-168 / 0,01 Torr

20 - 207452

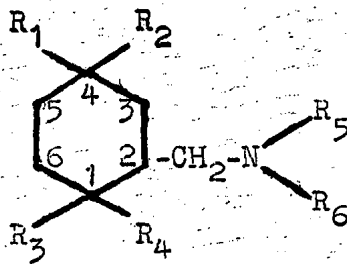


NOTA

267452

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad alemana núm. M 45 342 IVb/12 o del 18 de Mayo de 1960:

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ciclohexano, de fórmula



en la que

- 10. R_1 = fenilo, ciclohexilo, o ciclohexenilo, a cuyo efecto estos radicales pueden estar substituídos una o dos veces por halógeno, OH, alkilo con a lo sumo 4 átomos de Carbono, alcoxi con a lo sumo 3 átomos de C, $-O-CH_2-O-$ o benciloxi,
- 15. R_2 = $-CN$, $COOR_7$, $-CH_2NHCOOR_7$ o CH_2N $\begin{matrix} \swarrow R_8 \\ \searrow R_9 \end{matrix}$
- R_3 = H, alcoxi con a lo sumo 6 átomos de C, alkilo con a lo sumo 4 átomos de C, bencilo, benciloxi, radical arilo con a lo sumo 8 átomos de C,



22-287452

17

$R_4 = H, OH, \text{alcoxi con a lo sumo 4 átomos de C, aciloxi con a lo sumo 10 átomos de C, a cuyo efecto } R_3 \text{ y } R_4 \text{ también pueden significar juntamente } =O, =N-OH, \text{ o un grupo de cetral cíclico con a lo sumo 4 átomos de C, significan H, alkilo con a lo sumo 6 átomos de C, hidroxialkilo con a lo sumo 3 átomos de C, bencilo o radicales alkilo con a lo sumo 7 átomos de C que están enlazados entre sí por } CH_2, O \text{ o } N,$

5.

$R_5 \text{ y } R_6$

$R_7 = \text{ radical alkilo o aralkilo con respectivamente a lo sumo 8 átomos de C,}$

$R_8 \text{ y } R_9 = \text{ hidrógeno, radicales alkilo con a lo sumo 4 átomos de C, o radicales alkilo con a lo sumo 4 átomos de C que están enlazados entre sí por } CH_2, O \text{ o } N,$

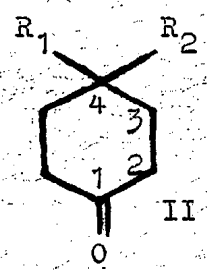
10.

15.

así como sus sales de adición de ácidos y compuestos de amonio cuaternarios, caracterizado porque

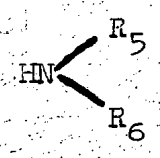
a) se transpone una cetona de fórmula II disubstituída en posición 4

20.



$R_1 \text{ y } R_2 \text{ tienen el significado indicado}$

con formaldehído y una amina de fórmula III



III

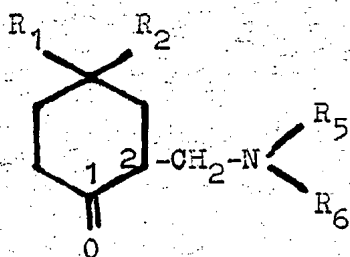
$R_5 \text{ y } R_6 \text{ tienen el significado indicado o porque}$

26 74 52



1961

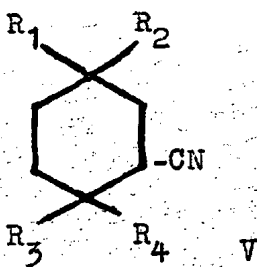
b) se introduce en una cetona de fórmula IV



IV R_1, R_2, R_5 y R_6 tienen el significado indicado

en posición 1 los sustituyentes R_3 y R_4 , o porque

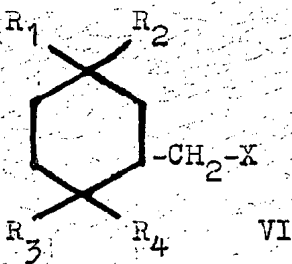
5. c) se convierte el grupo nitrilo de un compuesto de fórmula V



en la que R_1 hasta R_4 tienen el significado indicado

10. por hidrogenación en el grupo aminometilo, o en presencia de una amina de fórmula III, en un grupo aminometilo sustituido, así como porque se substituye eventualmente uno o ambos átomos de hidrógeno del grupo amino formado por los radicales R_5 y/o R_6 , o porque

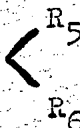
d) se transforma en un compuesto de fórmula VI



en la que R_1 hasta R_4 tienen el significado indicado y

X = OH, Cl, o Br

15. el radical X mediante aminación en el grupo N

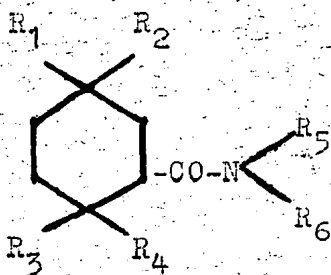


, o porque



26 745 Q 17

e) se convierte el grupo CO de una amida de ácido de fórmula VII:



R₁ hasta R₆ tienen el significado indicado

5. mediante reducción, eventualmente bajo protección intermedia-
 ria del grupo 1-carbonilo, en un grupo CH₂, o porque
 f) se transforma un compuesto de fórmula I según métodos de
 por si conocidos en su sal de adición de ácidos, o en su
 compuesto de amonio cuaternario.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos
 derivados de ciclohexano.

Según se describe y reivindica en la presente memo-
 ria que consta de veinticuatro hojas foliadas y escritas a
 máquina por una sola cara.

15. Madrid, a 17 de Mayo de 1961.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.

ANTE INGENIEROS
 (S) *Lucas*

tr:jpt
 R/rm.