

307484

13 FEB. 1965

P - 28.264

JF/SPC/



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 23 de Diciembre de 1.964, con el núm. 307.484

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

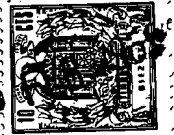
a nombre de DAIICHI SEIYAKU CO., LTD., entidad japonesa, establecida en 2 de 1, 3- Chome, Nihombashi Edobashi, Chuo-ku, Tokyo, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ACIDO TRANS-4-AMINOMETIL-CICLOHEXANO-1-CARBOXILICO"

Esta invención se refiere a un procedimiento para producir un nuevo compuesto, ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

El ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico ha sido conocido como una valiosa sustancia para uso farmacéutico y, en la patente belga Nº 617.216, se indica que el compuesto tiene un efecto antiplasmático y que es eficaz para los desórdenes originados por la plasmina o fibrinolisisina activada in vivo.

Por otra parte, la estereoquímica indica que pue-



den existir estereoisómeros cis y trans del compuesto.

Sin embargo, esto no ha sido confirmado por ningún artículo publicado hasta ahora, y ha sido hasta ahora desconocido a cuáles de estos isómeros es atribuible el efecto farmacéutico del compuesto.

5

El ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico ha sido producido, hasta ahora, por reducción del ácido 4-ciano benzoico o del ácido 4-aminometilbenzoico con óxido de platino como catalizador. Sin embargo, el producto resultante de esta conocida reacción química se considera que es una mezcla de estereo-isómeros cis y trans. Por otra parte, en un artículo (Liebig's Annalen der Chemie, volumen 301, pág. 194 (1900)) que informaba sobre la síntesis del ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico por hidrogenación del ácido 4-aminometilbenzoico con sodio y alcohol amílico, el producto resultante fue separado por diferencia de solubilidad en metanol en dos tipos de sustancias que fueron denominadas, respectivamente, alfa y beta. Estas dos sustancias, sin embargo, se cree que son impuras desde el punto de vista de estereoquímica.

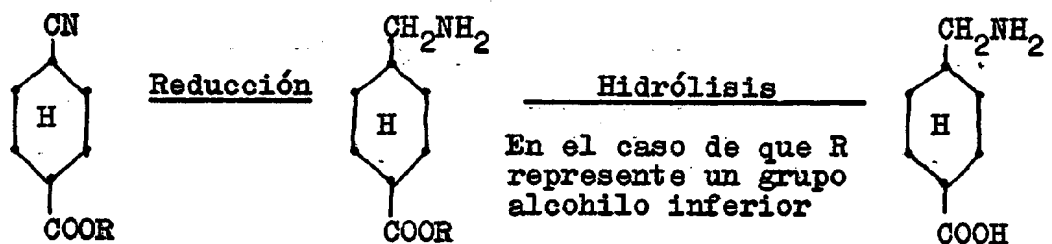
10

15

20

El procedimiento de la presente invención se representa por la siguiente fórmula de reacción:

25



30

307484

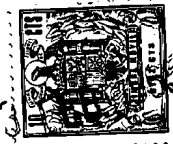


5 en donde R representa un grupo alcohol inferior o un átomo de hidrógeno, y la relación estérica entre el grupo ciano o el grupo aminometilo en la posición C₄ del anillo de ciclohexano y el grupo carboxílico o su grupo éster de alcohol inferior en la posición C₁ del mismo anillo, indica una conformación trans.

10 En el presente estudio de los inventores sobre los estereoisómeros del ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, el grupo ciano del ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico o su éster alcohílico inferior, fueron reducidos catalíticamente a un grupo aminometilo y, en el caso de que el grupo carboxílico hubiera sido esterificado, fue hidrolizado posteriormente, produciéndose así ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico. El ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico fue producido de manera similar utilizando como material de partida ácido cis-4-cianociclohexano-1-carboxílico o su éster alcohílico inferior. Estos dos estereoisómeros son nuevos compuestos descritos por primera vez por los presentes inventores. El ácido cis-4-cianociclohexano-1-carboxílico o el ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico o sus esteres metílicos utilizados aquí como material de partida, se describen en el Journal of the American Chemical Society, volumen 82, página 2547 (1960). El cis-4-cianociclohexano-1-carboxilato de etilo o el trans-4-cianociclohexano-1-carboxilato de etilo son nuevos compuestos y se producen de acuerdo con el procedimiento análogo al descrito en dicha bibliografía. Sin embargo, no se ha publicado ningún artículo que sugiera la posibilidad de preparar derivados aminometílicos a partir de los compuestos ciano.

15
20
25
30

307484



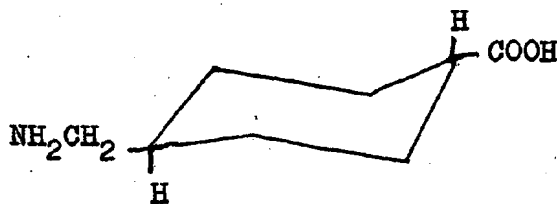
5 En la presente invención, el ácido trans-4-amino-
metilciclohexano-1-carboxílico o su éster alcohílico infe-
rior se producen con facilidad por hidrogenación del ácido
trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico o de su éster alcohí-
lico inferior, en un disolvente seleccionado del grupo que
consta de agua, alcohol inferior alifático, tal como meta-
nol o etanol, y una mezcla de los mismos a una temperatura
ambiente o a una temperatura elevada, bajo una presión nor-
mal o incrementada, en presencia de un catalizador seleccio-
10 nado de un grupo que consta de óxido de platino, carbón pa-
ladiado, negro de paladio, cobalto de Raney y níquel. En
esta reacción, la solución se neutraliza o alcaliniza pre-
feriblemente mediante la adición de amoníaco o de una alco-
hilamina tal como monoalcohilamina, dialcohilamina o trial-
cohilamina, para evitar la formación de una amina secunda-
ria como subproducto. En cambio, en el caso de que se uti-
lice como material de partida el ácido trans-4-cianociclo-
hexano-1-carboxílico, la solución de reacción se puede ha-
cer pasar, después de separar el catalizador, a través de
20 una columna de resina cambiadora de iones para purificar el
producto, pero esta operación no es esencial. Aunque en el
caso de que se utilice como material de partida el trans-4-
cianociclohexano-1-carboxilato de alcohol inferior, el
trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato de alcohol in-
25 ferior producido puede ser convertido en la práctica en
ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico con faci-
lidad, mediante hidrólisis inmediata del primero con ácido
mineral diluído, tal como ácido clorhídrico diluído o solu-
ción diluída de álcali, tal como solución de hidróxido só-
30 dico o potásico, sin aislar ni purificar el mismo. La so-



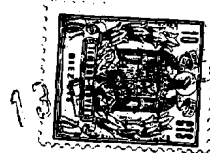
lución resultante se hace pasar a continuación, a través de una columna de resina cambiadora de iones, siendo esta operación esencial en este caso con el fin de separar los iones inorgánicos. Cuando se utiliza ácido mineral como agente de hidrólisis, la resina cambiadora de iones es una resina débilmente básica, mientras que, cuando se utiliza una solución alcalina como agente de hidrólisis, la resina cambiadora de iones es una resina débilmente ácida.

Con el fin de realizar la reacción ventajosamente a escala industrial, se hidrogena el ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico a la temperatura ambiente, bajo presión, en metanol acuoso alcalinizado mediante la adición de agua amoniacal en presencia de níquel de Raney, se filtra seguidamente el catalizador, y se separa el disolvente por destilación. Cuando se utiliza como material de partida un trans-4-cianociclohexano-1-carboxilato de alcohol inferior se somete éste a la misma reacción y tratamiento que arriba, y el residuo se hidroliza con ácido clorhídrico diluído en un baño de agua caliente para producir clorhidrato de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico. La solución de reacción se hace pasar a través de una columna de una resina cambiadora de iones débilmente básica para obtener ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico con un rendimiento de 85 a 95 por ciento.

El ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico que tiene la conformación estereo:



307484



es un polvo incoloro que tiene el punto de fusión de 380 a 390°C (con descomposición, sin corregir, en un baño de aire) y tiene bandas de absorción infrarroja características a 1637, 1535 y 1383 cm^{-1} .

5

Las sales del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico tienen los siguientes puntos de fusión.

Sal de HCl ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) 238 - 240°C (descomposición)

10

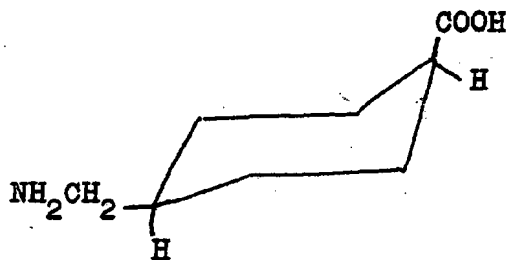
Sal de HBr ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HBr}$) 227 - 229°C (descomposición)

Sal de Au ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$) 204 - 206°C (descomposición)

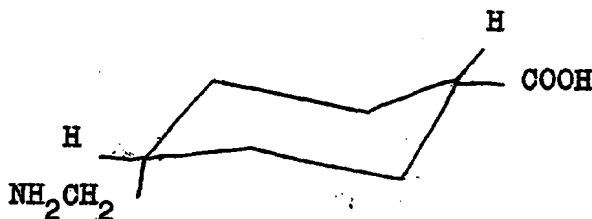
Sal de Pt ($(\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl})_2 \cdot \text{PtCl}_4$) 254 - 255°C (descomposición)

15
20
25
30

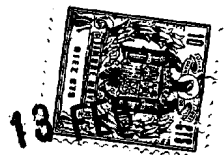
El isómero cis que tiene la conformación estereo:



or



307484



es un polvo incoloro que tiene el punto de fusión de 238-242°C (con descomposición) y que tiene bandas de absorción infrarroja características a 1640, 1565, 1515, 1415 y 1310 cm^{-1} .

5

El ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es soluble en seis veces su volumen de agua a la temperatura ambiente, pero es insoluble en metanol. Además, la sal del ácido clorhídrico del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es más soluble en metanol que la del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

10

Para confirmar la conformación estérea de ambos isómeros, se determinan los espectros de absorción por resonancia magnética nuclear de soluciones de las muestras en agua pesada, utilizando dioxano como material normalizado interno a la temperatura ambiente. En este espectro, el ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico muestra nítidas señales de dobletes a 51 y 56 cps (ciclos por segundo) en el lado del campo magnético más alto que el del dioxano, las cuales son señales del grupo metileno del grupo aminometilo, una amplia señal que tiene 30 cps de anchura de valor a la mitad a 95 cps aproximadamente, la cual se considera una señal de un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono que une el grupo carboxílico debido a que es trasladada en unos cps hasta el lado del campo magnético más bajo mediante la adición de ácido clorhídrico, y una amplia señal que tiene 60 cps de anchura de valor a la mitad a 130 cps aproximadamente, que es una señal del grupo metileno del anillo. El ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico muestra nítidas señales de dobletes a 45 y 51 cps sobre el lado del campo magnético más

15
20
25
30

307484



5

que el del dioxano, las cuales son señales del grupo metileno del grupo aminometilo, una amplia señal que tiene aproximadamente un valor a la mitad de 15 cps de anchura a 85 cps aproximadamente, que se considera una señal del átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono que une al grupo carboxilo desde el punto de vista de que éste es trasladado en aproximadamente 20 cps hasta el lado inferior del campo magnético mediante la adición de ácido clorhídrico, y una amplia señal que tiene aproximadamente 25 cps de anchura de valor a la mitad a 130 cps aproximadamente, que es una señal del grupo metileno del anillo.

10

En comparación con los espectros de ambos isómeros, la señal del grupo metileno del anillo del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico tiene una anchura de valor a la mitad doble que la del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico. Y la señal del átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono que une el grupo carboxilo del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico mencionado arriba existe en el lado más elevado del campo magnético y tiene una anchura de valor a la mitad más amplia que la del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico mencionado arriba. Por consiguiente, se supone que el átomo de hidrógeno está unido axialmente al anillo de ciclohexano del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico descrito arriba.

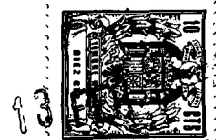
20

25

Se deduce que el ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico mencionado arriba es verdaderamente un trans-isómero del ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, por las razones siguientes:

30

(1) El ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico



xílico supuesto se prepara por hidrogenación del ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico.

5 (2) El ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto se oxida por el permanganato potásico para dar el conocido ácido trans-hexahidrotereftálico, mientras que el ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto proporciona el conocido ácido cis-hexahidrotereftálico por el mismo procedimiento.

10 (3) El punto de fusión del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto es superior al del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto.

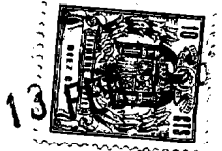
15 (4) En los espectros de resonancia magnética nuclear, la señal del grupo metileno del anillo del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto tiene una anchura de valor a la mitad doble de la del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto.

20 (5) La señal del átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono que une el grupo carboxílico del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto existe en el lado más elevado del campo magnético y tiene una anchura de valor a la mitad más amplia que la del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto.

25 (6) El espectro infrarrojo del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto es más simple que el del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico supuesto.

30 El examen del efecto de los ácidos trans- y cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico sobre el proceso de activación del sistema de plasmina in vitro, fue realizado por medio del ensayo de activación con estreptoquinasa. Para

307484



5 el trabajo de la determinación de la actividad antiplasmática, los presentes inventores utilizaron un ensayo basado en el método de Norman (Journal of Experimental Medicina, Vol. 106, página 423 (1957)) en el que se utilizó la caseinólisis. Sin embargo, la determinación de la actividad antiplasmática, utilizando la fibrinolisis, fue realizada por medio del sistema diseñado por los presentes inventores. En los dos métodos anteriores, se midió la velocidad de hidrólisis de los substratos mediante el aumento de la extinción a 280 m después de precipitar la proteína con ácido perclórico. Además, los presentes inventores utilizaron un ensayo de acuerdo con el método de Okamoto (Sogo Igaku (Japón), Vol. 17, página 665 (1960)), es decir, se midió el tiempo requerido para la lisis completa de los coágulos formados. En los ensayos antiplasmáticos anteriormente descritos para la caseinólisis y la fibrinolisis, la dosis DI_{50} (dosis de inhibición del 50 por ciento) fue estimada de acuerdo con el método de Trefferer (Journal of Bacteriology, Vol. 72, página 108 (1956)) en el que son suficientes 2 ó 3 diluciones de una droga. La dosis DI_{50} puede ser leída a partir de los gráficos obtenidos tomando como abscisa la concentración de droga representada a escala logarítmica, y como ordenada la unidad de probabilidad (probit) del porcentaje de inhibición.

10
15
20
25

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla I'



367484

TABLA I

Actividad antiplasmática relativa del ácido
 ϵ -aminocaproico, del ácido trans- y cis-amino
 hexano-1-carboxílico

Compuesto	Caseinolisis		Fibrinolisis			
	DI ₅₀ (10 ⁻³ moles)	Actividad relativa	*		**	
			DI ₅₀ (10 ⁻⁴ moles)	Actividad relativa	DI ₅₀ (10 ⁻⁶ moles)	Actividad relativa
Acido ϵ -amino caproico	7,0	1	40,0	1	40,0	1
Acido trans-4- aminociclohexano-1-carboxílico	1,0	7	5,0	8	1,5	26
Acido cis-4-amino- ciclohexano-1-carboxílico	45,0	0,16	280,0	0,14	200,0	0,2

* La velocidad de hidrólisis fue medida por el aumento de la extinción a 280 m μ

** Se midió el tiempo de lisis de los coágulos de fibrina.



Como se muestra en la Tabla I, la acción inhibidora del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es más de siete veces tan potente como la del ácido ξ -amino caproico. Los resultados de los experimentos anteriores indican que la actividad antiplasmática del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es débil y, por lo tanto, la actividad antiplasmática del ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es atribuible, en su mayor parte, al ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico contenido en él.

Además, se efectuó también el examen de la toxicidad aguda y crónica del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico y se puso en claro que el ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico de la presente invención tenía una toxicidad muy baja. A saber, la DL_{50} del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico por inyección intravenosa, fue de 1,4 g por kilogramo de peso de un ratón, y la DL_{50} por administración por vía oral, fue mayor de 10 g por kilogramo de peso de un ratón. Para determinar la toxicidad crónica se examinó histológicamente la anormalidad de los órganos de las ratas. Los resultados indican que se vió una perturbación pequeña o ninguna.

De acuerdo con la presente invención, el ingrediente activo, el ácido trans-4-aminobencilciclohexano-1-carboxílico, puede ser mezclado con un vehículo que puede ser o bien un líquido parenteral estéril o un material sólido. Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, polvos, cápsulas u otras formas de dosis que sean particularmente utilizables para ingestión oral. Los diluyentes líquidos se emplean en condición estéril para uso parenteral, es

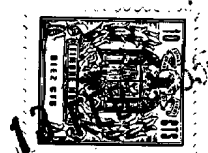
307484



5 decir, por inyección. Un medio de este tipo puede ser un disolvente estéril, tal como agua. Las composiciones pueden tomar la forma de un material activo, a saber su ingrediente activo, mezclado con diluyentes sólidos y/o coadyuvantes de la formación de tabletas, tales como almidón de maíz, lactosa, talco, ácido esteárico, estearato magnésico, gomas o similares. Cualquiera de los materiales para la formación de tabletas utilizados en la práctica farmacéutica, pueden ser empleados cuando no exista incompatibilidad con dicho ingrediente activo. El material puede ser formado en tabletas con o sin coadyuvantes. Alternativamente, el ingrediente activo con su material coadyuvante, puede ser colocado en una cápsula habitual o material reabsorbible, tal como una cápsula de gelatina habitual, y administrado en esta forma. Aún en otra realización, la composición puede ser preparada en forma de suspensión en un material en el que el ingrediente activo no sea soluble. El ingrediente activo puede ser empleado, también, como unguento, mezclando el mismo con cualquier unguento utilizado en la práctica farmacéutica, por ejemplo, una crema del tipo de aceite en agua o del tipo de agua en aceite.

15 En estas preparaciones farmacéuticas, el ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico puede tomar la forma, también, de una sal con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico; una sal con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maléico o ácido ascórbico; o una sal con un metal alcalino, tal como sodio o potasio, con un metal alcalino-térreo, tal como calcio o magnesio, o

307484



con una base orgánica, tal como alcoholamina o ciclohexilamina.

5 El ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es eficaz clínicamente para los mismos desórdenes que en el caso del ácido épsilon-aminocaproico o del ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico. Los detalles de las aplicaciones clínicas de la droga se resumen de la manera siguiente:

(1) Ginecología y obstetricia:

10 La droga de la presente invención fue administrada por vía oral (0,5 - 2 g por día en cuatro dosis separadas) o inyectada por vía intravenosa (0,25 - 0,5 g por día en una dosis única) durante 2 a 7 días consecutivos, a 33
15 pacientes que sufrían de hemorragia uterina, principalmente hemorragia uterina funcional, cuyas hemorragias tenían una duración de 4 a 30 días. En 26 casos de administración por vía bucal, la droga fue notablemente eficaz en 16 casos, eficaz en 9 casos e ineficaz en un caso, mientras que en 6
20 casos de inyección intravenosa, la droga fue notablemente eficaz en 3 casos e ineficaz en 3 casos.

La disminución de la cantidad de hemorragia fue observada en un 80% aproximadamente de las pacientes un día después de la administración, y la interrupción completa de la hemorragia fue observada en un 60% aproximadamente de las pacientes, a los 2 días de la administración.
25

El activador de los tejidos de plasminógeno y plasmina en el endometrio fue estimado en 5 pacientes. La normalización del activador fue observada en 5 pacientes en el espacio de 1 a 4 días, y la activación de la plasmina que había sido observada en 3 pacientes, desapareció en
30

307484



el espacio de 1 a 3 días.

Estos efectos de la droga eran aparentemente superiores a los del ácido épsilon-aminocaproico dosificado por vía oral en 8 g por día.

5

(2) Urología :

La droga fue administrada 4 veces por día en dosis separadas de 1,5 g, a 4 pacientes graves que sufrían de hemorragia renal esencial, los cuales necesitaban más de 40 g de ácido épsilon-aminocaproico por día (20 g por vía oral y 20 g por inyección intravenosa).

10

La suspensión completa de la hemorragia fue observada en el espacio de 1 a 7 días. La droga fue administrada 4 veces por día en dosis separadas de 0,5 g, a 5 pacientes, los cuales necesitaban de 8 a 12 g de ácido épsilon-aminocaproico por vía oral y por día, observándose la desaparición de la hematuria en el espacio de 2 a 3 días en todos los pacientes.

15

En todos los casos anteriores, el activador de plasminógeno en la orina fue estimado durante el período de observación, y el importante incremento de actividad del activador existente llegó a no ser observado concurrentemente con la desaparición de la hematuria.

20

(3) Cirugía bucal :

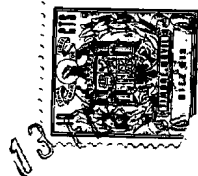
La droga fue inyectada por vía intramuscular en una sola dosis de 250 mg a 21 pacientes que iban a ser sometidos a operaciones, y fue eficaz para evitar la hemorragia anormal durante las operaciones.

25

En cambio, en estos casos, era necesaria una inyección intravenosa de 2 g de ácido épsilon-aminocaproico por día.

30

307484



(4) Otras enfermedades :

La droga fue eficaz sobre las hemorragias anormales en las enfermedades hemorrágicas tales como la púrpura, la anemia aplásica, leucemia.

5 Además, la droga fue notablemente eficaz sobre las enfermedades alérgicas, inflamatorias y exudativas, tales como el eczema agudo, el eczema crónico, la dermatitis, la rinitis alérgica, la estomatitis aftosa, la faringitis, la laringitis, y la ulceración por rayos X.

10 No se observó ningún efecto secundario en los casos anteriores.

En conclusión, la droga de la presente invención es notablemente eficaz sobre los desórdenes relacionados con y/o originados por la plasmina activada in vivo, tales como hemorragias anormales en diversas enfermedades hemorrágicas y durante las operaciones, enfermedades alérgicas, inflamatorias o exudativas, sin ir acompañada por ninguna toxicidad apreciable. Los efectos de la droga son de 10 a 15 veces más enérgicos que los del ácido épsilon-aminocaproico.

20 La presente invención se describe, además, en los siguientes ejemplos, los cuales son ilustrativos pero no limitativos de la misma.

EJEMPLO 1

25 En 75 ml de metanol se disolvieron 5 g de ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico. A esta solución se añadieron 5 ml de agua amoniacal concentrada (aproximadamente 28%) y 1 g de níquel de Raney producido por un método conocido.

30 La mezcla fue colocada en un autoclave y agitada

307484



a la temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno, cuya presión inicial fue de 20 kilogramos/cm². Después de completada la reacción, se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en agua y la solución se hizo pasar por una columna de resina cambiadora de iones fuertemente ácida (del tipo NH₄) y concentrado bajo presión reducida. El residuo final, después de recristalización en una solución mixta de agua y acetona, dió 4,72 g (rendimiento 92%) de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico en forma de agujas finas, punto de fusión 380 - 390°C (con descomposición, sin corregir, en baño de aire).

Análisis para C₈H₁₅O₂N

Calculado (%)	C 61,12,	H 9,62,	N 8,91
Encontrado (%)	C 61,20,	H 9,65,	N 8,63

EJEMPLO 2

En 75 ml de metanol se disolvieron 5 g de trans-4-cianociclohexano-1-carboxilato de metilo. La solución fue adicionada con 5 ml de agua amoniacal concentrada (aproximadamente un 28%) y sometida a la reacción de hidrogenación de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

El catalizador fue separado por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue adicionado con 100 ml de ácido clorhídrico 2N y se hidrolizó con calentamiento en un baño maría mantenido a 95°C durante 30 minutos. La solución de reacción fue concentrada.

307484



bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. Los iones cloro fueron eliminados haciendo pasar la solución a través de una columna de una resina IR-4B cambiadora de iones ligeramente básica (del tipo OH). La solución acuosa resultante fue concentrada y el residuo se recristalizó en una solución mixta de agua y acetona, para obtener, 4,3 g (rendimiento 92%) de agujas finas de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, punto de fusión 380 - 390°C (descomposición, sin corregir, en baño de aire).

En este Ejemplo se obtiene el mismo resultado utilizando ácido sulfúrico en lugar de dicho ácido clorhídrico.

EJEMPLO 3

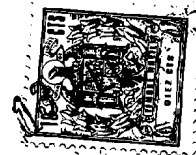
Se trataron 5,0 g de trans-4-cianociclohexano-1-carboxilato de etilo (punto de ebullición 113 - 115°C/5 mm Hg) de la misma manera como se ha descrito en el Ejemplo 2. Después de recristalización el producto resultante dió 4,0 g (rendimiento 85%) de finas agujas de punto de fusión 380 - 390°C (con descomposición).

EJEMPLO 4

En 75 ml de metanol acuoso al 70%, se disolvieron 5 g de trans-4-cianociclohexano-1-carboxilato de metilo. La solución, con la adición de 3 g de trietilamina, fue sometida a la misma reacción y tratamiento descritos en el Ejemplo 2. El producto resultante, después de recristalización en una mezcla de agua y acetona, dió 4 g de finas agujas de ácido trans-4-amino-metilciclohexano-1-carboxílico.

EJEMPLO 5

307484



En 75 ml de agua amoniacaal que contenían 0,033 moles de amoniaco, se disolvieron 5 g de ácido trans-4-ciano-
5 ciclohexano-1-carboxílico. A esta solución se añadieron 0,5 g de cobalto de Raney producido por un método conocido. La mezcla fue sometida a la misma reacción y tratamiento descritos en el Ejemplo 1, y se obtuvieron 4 g de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

10

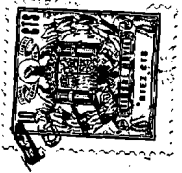
EJEMPLO 6

En 75 ml de agua amoniacaal que contenían 0,033 moles de amoniaco, se disolvieron 5 g de ácido trans-4-ciano-
15 ciclohexano-1-carboxílico. A esta solución se añadieron 0,5 g de níquel de Raney producido por un método conocido. La mezcla entera se agitó en una atmósfera de hidrógeno bajo presión normal, durante unas 5 horas, hasta que se hubieron absorbido 0,066 moles de hidrógeno. El producto de la reducción fue tratado como se ha descrito en el Ejemplo 1,
20 y se obtuvieron 4,1 g de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

Ejemplo 7

Se disolvieron 5 g de ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico en 130 ml de metanol. A esta solución
25 se añadieron 5 g de carbón 10% Pd y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno bajo la presión normal, durante unas 8 horas, hasta que se hubieron absorbido 0,066 moles de hidrógeno. El producto de la reducción fue tratado como se ha
30 descrito en el Ejemplo 1, y se obtuvieron 3,5 g de ácido

307484



trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón el 24 de Diciembre de 1.963, bajo el número 69.632/1.963, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

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:

15

1.- Un procedimiento para producir ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico caracterizado porque se hidrogena ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico o su éster alcohílico inferior bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso en un disolvente en presencia de un catalizador y del producto así obtenido se separa ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico.

20

2.- Un procedimiento según el punto 1 caracterizado porque se hidrogena ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico o su éster alcohílico inferior bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso en un disolvente en presencia de un catalizador y el producto resultante se hidroliza además con un ácido mineral o con una solución alcalina en el caso de que sea un éster, para producir el deseado ácido trans-4-amino-metilciclohexano-1-carboxílico.

25

30

307484



5 3.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2 caracterizado porque se hidrogena ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso en un disolvente en presencia de un catalizador y la solución resultante se hace pasar a través de una columna de permutación iónica.

10 4.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2 caracterizado porque se hidrogena ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso en metanol acuoso alcalinizado con agua amoniacal en presencia de un catalizador a temperatura ambiente y bajo presión aumentada.

15 5.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2 caracterizado porque se hidrogena trans-4-cianociclohexano-1-carboxilato de alcohol inferior bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso en un disolvente en presencia de un catalizador para producir trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato de alcohol inferior, se hidroliza el éster resultante con un ácido mineral o una solución alcalina y la solución
20 producida se hace pasar por una columna de resina de permutación iónica.

25 6.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2 caracterizado porque se hidrogena trans-4-cianociclohexano-1-carboxilato de alcohol inferior bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso en metanol acuoso alcalinizado con agua amoniacal en presencia de catalizador de níquel de Raney a temperatura ambiente bajo presión aumentada para producir trans-4-aminometil ciclohexano-1-carboxilato de metilo o de etilo, el éster
30 producido se hidroliza con ácido clorhídrico y la solución resultante se hace pasar por una columna de permutación iónica.

307484



7.- Un procedimiento según los puntos 1, 2, 3, 5 y 6, caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo bajo presión aumentada.

5 8.- Un procedimiento según los puntos 1, 2, 3, 5 y 6, caracterizado porque el disolvente es agua, alcohol alifático inferior o una mezcla de ellos

9.- Un procedimiento según los puntos 1, 2, 3, 5, 6, y 8, caracterizado porque al disolvente se le añade amoníaco o alcoholamina.

10 10.- Un procedimiento según los puntos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, caracterizado porque el catalizador es óxido de platino, carbón paladiado, negro paladiado, cobalto de Raney o níquel de Raney.

15 11.- Un procedimiento para producir ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico.

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

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

20

Madrid,

P. A.

13 FEB 1955

ANEXO de Memoria
Por Poder
[Handwritten signature]

M. Elv