

CH/M



'14 MAR 1965

3126+3'

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

una Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

1) Daiichi Seiyaku Company, Ltd.
2) Mitsubishi Chemical Industries Limited
(sociedades japonesas)

RESIDENCIA Y DOMICILIO

1) 2, No. 1, 3-chome, Edobashi, Nihonbashi, Tokyo (Japón)
2) No. 4, 2-chome, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo (Japón)

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO TRANS-4-AMINO-METILCICLOHEXANO-1-CARBOXILICO".

- -x- - - -

INVENTORES:

Takeo Naito, Atsuji Okano y Tosaku Miki, todos de nacionalidad japonesa.

- - - - -

PRIORIDAD:

Solicitud Patente japonesa nº 27.137/1964 del 15-5-1964

"

"

"

"

nº 39.319/1964 del 9-7-1964.

- - - - -

14 MAY 1955



- 1 -

312946

1 El presente invento se refiere a un procedimiento para la producción de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

5 Un objeto del presente invento es crear un procedimiento mejorado y económico para producir ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, que tiene valor significativo como agente antiplásmico.

Otros objetos y características ventajosas del presente invento aparecerán en la siguiente descripción detallada.

10 Hasta ahora el ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico ha sido conocido como sustancia valiosa para uso farmacéutico, y se indica específicamente en la patente belga No. 617,216 y en la patente británica No. 949,512 que el compuesto tiene una actividad antiplásmica y un excelente efecto terapéutico sobre desórdenes causados por la plasmina activada en vivo. Sin embargo, los inventores de la presente solicitud hallaron que existen dos estereoisómeros del compuesto y que el trans-isómero tiene una actividad antiplásmica mucho más fuerte que el cis-isómero.

20 En la reacción al preparar ácido 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico reduciendo el núcleo de benceno de ácido 4-aminometilbenzónico, es mucho más conveniente el níquel de Raney, tal como cualquier níquel de Raney de W-1 a W-7 (citados en las siguientes referencias: The Journal of the American Chemical Society, vol. 68, p. 1471 (1946), vol. 69, p.3040 (1947) y vol. 25 70, p.695 (1948) y Organic Syntheses, vol. 21, p. 15 (1941), que el platino como un catalizador a utilizar industrialmente. Se ha reconocido, sin embargo, que si la reducción se ejecuta utilizar-



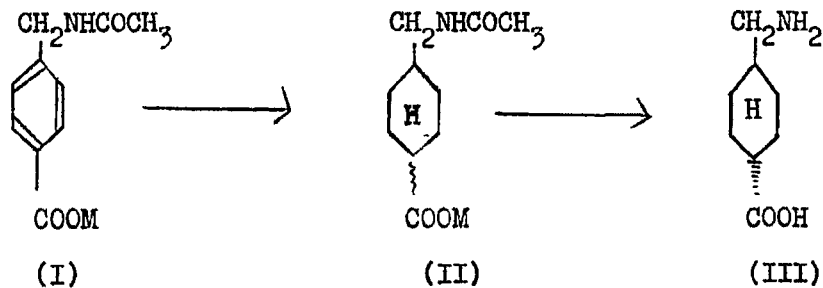
312946

do níquel de Raney sobre ácido 4-aminometilbenzónico con su grupo amino y grupo carboxilo sin proteger, la reacción diverge del propósito principal para dar solamente una pequeña cantidad del producto deseado.

Los inventores de la presente solicitud han ejecutado además numerosos experimentos y estudios y ahora han desarrollado un beneficioso procedimiento según el presente invento, para producir ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

En el procedimiento del presente invento, el grupo amino del ácido-4-amino-metilbenzónico está protegido con el grupo acetilo, y el grupo de carboxilo del mismo está en la forma de un álcali o de una sal metálica alcalino térrea, es decir una sal de álcali o una sal de metal alcalino térreo de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico, se emplea como material de partida.

El procedimiento del presente invento puede representarse por la siguiente fórmula de reacción:



en que M está en lugar de un metal de álcali, tal como sodio o potasio o como un metal alcalino térreo tal como calcio o bario.

El procedimiento comprende el reducir una sal



312946

1 de metal de álcali o de metal alcalino térreo de ácido 4-N-ace-
tamidometilbenzónico (I) con calentamiento a presión, en presen-
cia de catalizador de níquel de Raney en una atmósfera de hidró-
geno para producir un sal de metal de álcali o de metal alcalino
5 térreo de ácido 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxílico (II),
y sometiendo después el producto, bien sea aislándole como el
ácido libre con punto de fusión 130 160°C, o no aislándole, a
una reacción de conversión de hidrólisis calentándole a 160
250°C con un hidróxido de metal de álcali, un óxido o hidróxido
10 de metal alcalino térren para producir ácido trans-4-aminometil-
ciclohexano-1-carboxílico (III), realizando, tanto la desaceti-
lación, como la transformación de la conformación estereo simul-
táneamente.

La fase de reducción catalítica del presente
15 invento se ejecuta agitando en un autoclave el compuesto (I) y
el catalizador de níquel de Raney, tal como cualquier níquel de
Raney de W-1- a W-7, en un disolvente tal como agua, un alcohol
alifático inferior teniendo de 1 a 2 átomos de carbono o una mez-
cla de ello, de 120 a 200°C, preferentemente de 160 a 180°C du-
20 rante 1-5 horas en una atmósfera de hidrógeno, siendo la presión
inicial de ello 40 - 100 de presión atmosférica, por lo que se
absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. Entonces la sal de me-
tal de álcali o de metal alcalino térreo de ácido 4-N-acetamido-
metilciclohexano-1-carboxílico (II) o bien se aísla como su áci-
25 do libre, o no se aísla, sometándose a la siguiente reacción.

La segunda fase del procedimiento del presen-
te invento se ejecuta calentando a 180 - 250°C en un autoclave
el producto aislado o la mezcla de reacción obtenida arriba, du-



312946

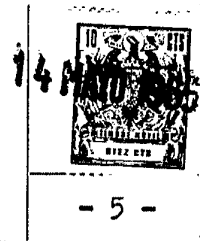
1
5
10
15
20
25

rante 8 - 16 horas con una solución acuosa de un hidróxido de metal de álcali tal como hidróxido de sodio o potasio; un óxido de metal alcalino térreo tal como óxido de calcio u óxido de bario; o un hidróxido de metal alcalino térreo tal como hidróxido de calcio o hidróxido de bario, por lo que se efectúan simultáneamente, tanto la desacetilación como la transformación de la conformación estereo, para producir el deseado ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico. La cantidad de un hidróxido de metal de álcali o de óxido o hidróxido de metal alcalino térreo deberá ser tanto como sea necesario y suficiente para hidrolizar el grupo de acetilo, por ejemplo, alrededor de 1 - 1,2 mol equivalente de la cantidad del compuesto (II).

Después de esto, el tratamiento se ejecuta como sigue, con el fin de eliminar los iones inorgánicos:

(I) Cuando se utiliza como material de partida una sal de metal de álcali de ácido 4-N-acetamidometilbenzóico y/o se utiliza un álcali cáustico como agente hidrolizador-transformador:

La mezcla de reacción, conteniendo ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, se hace pasar a través de una columna de una fuerte resina catiónica intercambiadora de iones, por ejemplo, Diaion KS nº 1 (tipo H) (marca comercial de Mitsubishi Chemical Industries Limited, Japón). Después se vierte 5% de amoniaco acuoso dentro de la columna para eluir ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico. En este caso, cuando se usa como material de partida la sal potásica de ácido 4-N-acetamidometilbenzóico y cuando se emplea hi-



312946

1 dróxido de potasio como el agente hidrolizador-transformador, el
 procedimiento puede simplificarse convenientemente como sigue,
 No es necesario el tratamiento arriba citado con una resina in-
 5 tercanbiadora de iones. Esto es que puede utilizarse la diferen-
 cia de solubilidad entre el acetato de potasio producido y la
 sal de potasio del producto deseado, y el acetato de potasio pue-
 de eliminarse por disolución en metanol.

(2) Cuando una sal de metal alcalino térreo de
 ácido 4-N-acetamidometilbenzóico es empleada como material de
 10 partida y/o un óxido o hidróxido de metal alcalino térreo es em-
 pleado como agente hidrolizador-transformador,

Antes del tratamiento con la resina de inter-
 cambio de iones, es necesario el siguiente procedimiento. Una can-
 15 tidad equivalente de un ácido que sea capaz de formar una sal de
 metal alcalino térreo escasamente soluble con el metal alcalino
 térreo se añade a la mezcla de reacción para eliminar el ion
 de metal alcalino térreo contenido en la misma. Como el ácido,
 por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido oxálico es empleado y el
 20 ión de metal alcalino térreo contenido en la mezcla de reacción
 es eliminado como, por ejemplo, sulfato de bario o bien oxalato
 de calcio.

En este caso, cuando se emplea la sal de metal
 25 alcalino térreo de ácido 4-N-acetamidometilbenzóico y el óxido o
 hidróxido de metal alcalino térreo, puede omitirse la fase del
 tratamiento con la resina de intercambio de iones.

El filtrado se concentra y el residuo se recrís-
 30 taliza desde agua-acetona o desde agua-acetona-metanol para dar
 cristales de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

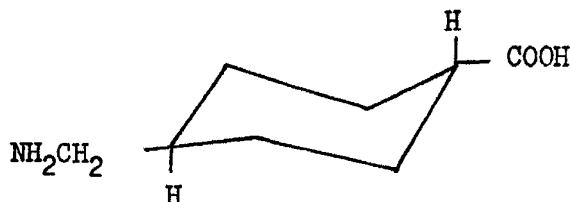
El ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-car-
 boxílico que tiene la conformación estereo:

312946



14 MAY 1965

1



es un polvo incoloro teniendo el punto de fusión de 380-390°C (descomposición incorrecta, en baño de aire) y tiene absorciones infra-rojas características a 1637, 1535 y 1383 cm^{-1}

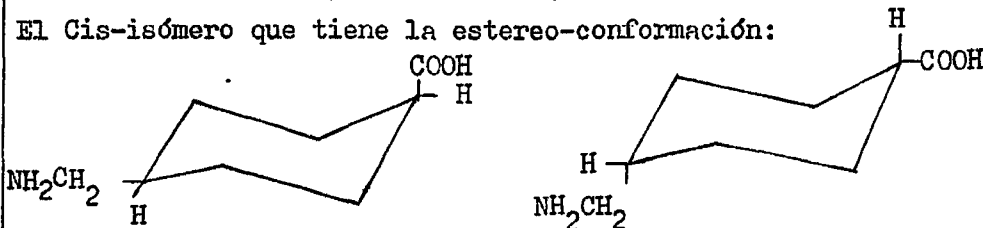
5

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

10	Sal de HCl ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$)	238-240°C (descomp.)
	Sal de HBr ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HBr}$)	227-229°C (descomp.)
	Sal de Au ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$)	204-206°C (descomp.)
	Sal de Pt ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) ₂ PtCl ₄)	254-255°C (descomp.)

El Cis-isómero que tiene la estereo-conformación:

15



es un polvo incoloro teniendo el punto de fusión de 238-242°C (descomp.) y tiene absorciones infra-rojas características a 1640, 1565, 1515, 1415 y 1310 cm^{-1} .

20

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

25

Para confirmar la estereo-conformación de ambos isómeros, los espectros de absorción de resonancia magnética nuclear se toman de una solución de agua pesada de muestras

14



- 7 -

312946

1

utilizando dioxano como material patrón interno a temperatura ambiente. En este espectro el ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico muestra fuertes señales agudas de doblete a 51 y 56 cps en el lado más alto del campo magnético que él del dioxano, que son señales de un grupo de metileno en un grupo de aminometilo, teniendo una señal ancha alrededor de 30 cps de la amplitud de medio valor aproximadamente a 95 cps, que se considera una señal de átomo de hidrógeno enlazado al átomo de carbono enlazando el grupo de carboxilo, porque se transfiere por alrededor de 10 cps al lado inferior del campo magnético por la adición de ácido clorhídrico, y una señal ancha teniendo alrededor de 60 cps del lado del semi-valor a alrededor de 130 cps, que es una señal de grupo de anillo de metileno. El ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico muestra agudas señales de doblete a 45 y 51 cps en el lado superior del campo magnético al del dioxano, que son señales del grupo de metileno en un grupo de aminometilo, teniendo la señal ancha alrededor de 15 cps en la amplitud de semi-valor a alrededor de 85 cps que se considera una señal de átomo de hidrógeno enlazado al átomo de carbono enlazando el grupo de carboxilo desde el punto de vista de que el mismo se transfiere por alrededor de 20 cps al lado inferior del campo magnético por la adición de ácido clorhídrico y una señal ancha teniendo alrededor de 25 cps de amplitud de semi-valor de alrededor de 130 cps, que es una señal del grupo de anillo de metileno.

5

10

15

20

25

En comparación con los espectros de ambos isómeros, la señal del grupo de anillo de metileno del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico tiene dos veces la



312946

- 8 -

1

amplitud de semi-valor que la del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico. Y la señal de átomo de hidrógeno enlazado al átomo de carbono enlazando el grupo de carboxilo del ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico arriba mencionado, existe en el lado superior del campo magnético y tiene una amplitud mayor de semi-valor que la del ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, arriba mencionado. Según esto, el átomo de hidrógeno se supone que está enlazado axialmente al anillo de ciclohexano de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico arriba mencionado.

10

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

15

(1) Suponiendo que el ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico se prepara por hidrogenación de ácido trans-4-cianociclohexano-1-carboxílico.

20

(2) Suponiendo que ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es oxidado por permanganato de potasio para dar el conocido ácido trans-hexahidrotereftálico, mientras que se supone que el ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico da el conocido ácido cis-hexahidrotereftálico por el mismo procedimiento.

25

(3) El punto de fusión del supuesto ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico es más alto que el supuesto ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

(4) En los espectros nucleares magnéticos de resonancia, la señal del grupo de anillo de metileno del supues-

14 MAY 1965

- 9 -

312946

1 to ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico tiene dos veces la amplitud del semi-valor que el del ácido supuesto cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

5 (5) La señal de átomo de hidrógeno enlazado al grupo de carboxilo, que enlaza al átomo de carbono del supuesto ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico existe en el lado superior del campo magnético, y tiene una amplitud más ancha de semi-valor que la del supuesto ácido cis-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

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

15 El ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico producido por el procedimiento del presente invento tiene una potente acción inhibitoria sobre el sistema de plasmina, y también un excelente efecto terapéutico sobre trastornos asociados y/o causados por la plasmina activada en vivo, sin toxicidad notable acompañante cuando se aplica.

20 Algunas ejecuciones preferidas del presente invento se describirán en detalle, en que los ejemplos dados son con el propósito de ilustrar solamente realizaciones preferentes y no para el fin de limitarlas.

Ejemplo 1.

25 En una solución acuosa preparada disolviendo 0,8 g (0,02 mol) de hidróxido sódico en 20 ml de agua, 3,9 g (0,02 mol) de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico se disolvieron para hacer una solución neutra. En esta solución se suspendió 1 g de catalizador de níquel de Raney, y la suspensión se agitó



312946

- 10 -

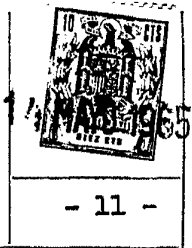
1 en un autoclave a 170°C durante dos horas en una atmósfera de hidrógeno, cuya presión inicial es 82 de presión atmosférica (a temperatura ambiente), por lo que se absorbió la cantidad
5 teórica de hidrógeno. Después de enfriar, el catalizador se separó por filtración. Al filtrado, se añadió 0,96 g (0,024 mol) de hidróxido de sodio, y en un autoclave la solución se calentó a 190 - 200°C durante 16 horas. La solución de reacción se vertió en una columna de 150 ml de una fuerte resina catiónica de intercambio de iones, Diaion SK. La columna se lavó con agua,
10 y después se eluyó ácido trans-4-amino-metilciclohexano-1-carboxílico con 5% de amoníaco acuoso. Esta elución amoniacal (positiva en la reacción de ninhidrina) se concentró a sequedad, y el residuo se recrystalizó desde agua-acetona o agua-alcohol para dar 2,25 g (rendimiento: 71%) de cristales de ácido trans-
15 4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, que se funden a 380 - 390°C (descomp.).

Análisis para $C_8H_{15}O_2N$

Calculado (%)	C 61,12	H 9,62	N 8,91
Hallado (%)	C 61,10	H 9,52	N 8,58

20 Ejemplo 2.

En una solución acuosa preparada disolviendo
1,1 g (0,02 mol) de hidróxido potásico en 30 ml de agua, se disolvió 3,9 g (0,02 mol) de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico para hacer una solución neutra. En esta solución acuosa se suspendió 1 g de catalizador de níquel de Raney, y la suspensión se agitó en un autoclave a 170 - 180°C durante alrededor de 2
25 horas en una atmósfera de hidrógeno, cuya presión inicial fue



312946

1 de 90 de presión atmosférica, por lo que se absorbió la canti-
 dad teórica de hidrógeno. Después de enfriar, el catalizador se
 eliminó por filtración. Al filtrado se añadió, 1,35 g (0,024 mol)
 de hidróxido potásico, y en un autoclave la solución se calentó
 5 a 190 - 200°C durante 18 horas. Después de enfriar, se añadió
 a la solución de reacción para neutralizarla 1,45 g (0,024 mol)
 de ácido acético glacial, y después se concentró a presión redu-
 cida. Al residuo se añadió 15 ml de metanol para emiminar por
 disolución el acetato de potasio producido. El residuo se trató
 10 ulteriormente dos veces con metanol para dar un polvo cristali-
 no. Este polvo, después de recristalización desde agua-acetona,
 da 2,36 g (rendimiento: 73%) de cristales incoloros de ácido
 trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, que se funden a
 380 - 390°C aminometilciclohexano-1-carboxílico, que se funden
 15 a 380 - 390°C (descomp.). Este producto coincidió bien con una
 muestra auténtica, tanto respecto al espectro infra-rojo, como
 al punto de fusión.

Ejemplo 3.

En 30 ml de agua se suspendieron 3,9 g (0,02
 20 mol) de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico y 3,15 g (0,11 mol) de
 hidróxido de bario, 1 g de catalizador de níquel de Raney se aña-
 dió a esta suspensión, y la reducción se ejecutó hasta que se
 absorbió la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se ex-
 trajo por filtración desde la mezcla de reacción y el filtrado
 25 se concentró a sequedad. Al residuo se añadió 1,2 mol de agua
 y 0,96 g (0,024 mol) de hidróxido de sodio, y la mezcla se ca-
 lentó en un autoclave a 190 - 200°C durante 16 horas. A la solu-
 ción de reacción se añadieron 100 ml de agua y, estando calien-



14 MAR 1965

312946

- 12 -

1 te, se añadió la cantidad teórica de ácido sulfúrico para precipitar sulfato bórico. Después de enfriar se filtró el sulfato bórico, y el filtrado se trató con una fuerte resina de catión intercambiadora de iones de la misma manera que en el Ejemplo 1 para dar 2,55 g (rendimiento: 81%) de cristales incoloros de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico que se funden a 380-390°C (descomposición).

5 Ejemplo 4.

10 En 50 ml de agua se suspendieron 3,9 g (0,02 mol) de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico y 0,74 g de hidróxido cálcico, y a ello se añadió 1 g de catalizador de níquel de Raney. La mezcla fue agitada en un autoclave a 180°C durante una hora en una atmósfera de hidrógeno, siendo la presión inicial de la misma 99 de presión atmosférica. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió a ello 1,35 g (0,024 mol) de hidróxido de potasio y se calentó la mezcla en un autoclave a 190-200°C durante 18 horas. A la solución de reacción se añadieron 50 ml de agua, y después se añadió a ello la cantidad teórica de ácido oxálico. El oxalato de calcio precipitado se eliminó por filtración y el filtrado fue tratado con una fuerte resina de intercambio de iones de la misma manera que en el Ejemplo 1 para dar 2,08 g (rendimiento 66%) de cristales incoloros de ácido trans-4-amino-metilciclohexano-1-carboxílico, que se funden a 380-390°C (descomp.).

20 Ejemplo 5.

25 En 30 ml de agua se suspendieron 3,9 g (0,20 mol) de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico y 3,15 g (0,01 mol) de hi-



312946

1 dróxido de bario. En un autoclave, se añadió a ello 1 g de cata-
lizador de níquel de Raney, y la mezcla se agitó a 170-180°C du-
rante una hora en una atmósfera de hidrógeno, siendo la presión
inicial de ello 98 de presión atmosférica, por lo que se absor-
5 bió la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se eliminó
por filtración, y el filtrado fue concentrado a presión reduci-
da a sequedad. Al residuo se añadieron 12 ml de agua y 4,7 g
(0,015 mol) de hidróxido de bario, y la mezcla se calentó en un
autoclave a 200°C durante 15 horas. A la solución de reacción se
10 añadió 100 ml de agua y, estando caliente, se añadió a ella la
cantidad teórica de ácido sulfúrico diluido para precipitar sul-
fato de bario. Después de enfriar, el precipitado fue eliminado
por filtración. El filtrado fue condensado y los cristales pre-
cipitados fueron recristalizados desde agua-acetona. Fueron de
15 nuevo recristalizados desde agua-metanol-acetona para dar 2,55 g
(rendimiento: 81%) de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-car-
boxílico que se funde a 380 - 390°C (descomp.). El producto coin-
cidió bien con una muestra auténtica respecto al espectro infra-
rojo, al punto de fusión y a las características de sus deriva-
20 dos.

Ejemplo 6.

En 50 ml de agua se suspendieron 3,9 g (0,02 mol) de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico y 0,74 g de hidróxido cálcico. En un autoclave se añadió a ello 1 g de níquel de Ra-
25 nay y la mezcla fue agitada a 180°C durante una hora en una at-
mósfera de hidrógeno, siendo su presión inicial de 99 de presión
atmosférica. La mezcla de reacción fue concentrada a 20 ml, y
se suspendieron en la misma 0,85 g (0,015 mol) de óxido cálcico,



14

- 14 -

312946

1

y la mezcla se calentó en un autoclave a 200°C durante 15 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción, y después se añadió a ello la cantidad teórica de ácido oxálico para precipitar oxalato cálcico. El precipitado fué eliminado por filtración, y el filtrado fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 1 para dar 1,6 g (rendimiento : 51%) de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico y que se funde a 380 - 390°C (descomp.).

10

N O T A

=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

15

1.- Procedimiento para la producción de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, caracterizado porque comprende las operaciones de reducir catalíticamente una sal seleccionada del grupo consistente en una sal de metal de álcali y de metal alcalino térreo de ácido 4-N-acetamidometilbenzónico calentando a 120 - 200°C en un autoclave en un disolvente seleccionado del grupo consistente en agua, en un alcohol alifático inferior y en una mezcla de los mismos en presencia de catalizador de níquel de Raney en una atmósfera de hidrógeno, siendo su presión inicial de 40 - 100 de presión atmosférica, para producir una sal correspondiente de ácido 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxílico; calentando en un autoclave el producto obtenido por encima de 180 - 250°C durante 8 - 16 horas con una solución acuosa de un álcali seleccionado del grupo consistente en

25



312946

1

un hidróxido de metal de álcali, un óxido e hidróxido de metal alcalino térreo; y recuperar ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico desde la mezcla de reacción.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un metal de álcali es un miembro seleccionado del grupo consistente en sodio y potasio.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un metal alcalino térreo es un miembro seleccionado del grupo consistente en bario y calcio.

10

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la fase intermedia, una sal de ácido 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxílico, sin ser aislada, es sometida directamente a la reacción siguiente.

15

5.- Procedimiento para producir ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, caracterizado por comprender las operaciones de reducir catalíticamente 4-N-acetamidometilbenzoato de potasio calentando a 120 - 200°C en un autoclave en agua en presencia de catalizador de níquel de Raney en una atmósfera de hidrógeno, siendo su presión inicial de 40 - 100 de presión atmosférica, para producir 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxilato de potasio; de calentar en un autoclave el producto arriba obtenido a 180 - 250°C durante 8 - 16 horas con una solución acuosa de hidróxido de potasio; añadiendo ácido acético glacial a la mezcla de reacción para neutralizarla; concentrando la mezcla y añadiéndole metanol para disolver el acetato de potasio producido, por lo que queda sin disolver ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

20

25

6.- Procedimiento según la reivindicación 5,



14 MAR 1955

- 16 -

312946

1

caracterizado porque el 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxilato potásico intermedio, sin ser aislado, es sometido directamente a la reacción siguiente.

7.- Procedimiento para producir ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, caracterizado por comprender las operaciones de reducir catalíticamente 4-N-acetamidometilbenzoato de sodio calentando a 120 - 200°C en un autoclave en agua en presencia de catalizador de níquel de Raney en una atmósfera de hidrógeno, siendo su presión inicial de 40 - 100 de presión atmosférica, para producir 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxilato de sodio; de calentar en un autoclave el producto obtenido arriba a 180 - 250°C durante 8 - 16 con una solución acuosa de hidróxido de sodio; haciendo pasar la mezcla de reacción a través de una columna de una fuerte resina catiónica de intercambio de iones; y eluyendo ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico con un amoniaco acuoso.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el ácido 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxílico de sodio intermedio, sin ser aislado, es sometido directamente a la siguiente reacción.

9.- Procedimiento para producir ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico, caracterizado por comprender las operaciones de reducir catalíticamente un miembro seleccionado del grupo consistente en ácido 4-N-acetamidometilbenzónico de bario y calcio calentando a 120 - 200°C en un autoclave en agua en presencia de catalizador de níquel de Raney en una atmósfera de hidrógeno, siendo su presión inicial de 40 - 100 de presión atmosférica, para producir una correspondiente sal de metal



312946

1
5
10
15
20
25

alcalino térreo de ácido 4-N-acetamidometilciclohexano-1- carboxílico; calentando en un autoclave el producto arriba obtenido a 180 - 250°C durante 8 - 16 horas con una solución acuosa de un miembro seleccionado del grupo consistente en óxido de bario, óxido de calcio, hidróxido de bario e hidróxido de calcio; añadiendo un ácido seleccionado del grupo consistente en ácido sulfúrico y ácido oxálico a la mezcla de reacción para precipitar una correspondiente sal de metal alcalino térreo del ácido; filtrando la sal y obteniendo ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico desde el filtrado.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la sal intermedia de metal alcalino térreo de ácido 4-N-acetamidometilciclohexano-1-carboxílico, sin ser aislada, se somete directamente a la reacción siguiente.

11.- Procedimiento para producir ácido trans-4-aminometil ciclohexano -1-carboxílico, caracterizado por comprender las operaciones de preparar una solución en un disolvente seleccionado del grupo consistente en agua, alcohol inferior alifático y mezcla de los mismos, de una sal seleccionada del grupo de sal de metal de álcali y de metal alcalino térreo de ácido 4-acetamidometilbenzónico; calentando dicha solución en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación a presión super-atmosférica; por lo que se forma una sal de dicho ácido; introduciendo después en dicha solución un álcali; seleccionado del grupo consistente en hidróxido de metal de alcalí y óxido e hidróxido de metal alcalino térreo, calentando dicha masa a presión superatmosférica durante un periodo de tiempo



14 MAY 1965

312946

1

po suficientemente prolongado para formar dicho ácido trans-carboxílico.

5

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la presión en la primera fase es de alrededor de 40 - 100 atmósferas.

13.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el catalizador es níquel de Raney.

10

14.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la temperatura en la primera fase es de alrededor de 120-200°C.

15.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la temperatura en la segunda fase es de alrededor de 180 - 250°C.

15

16.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el tiempo de calentamiento en la segunda fase es de alrededor de 8 - 16 horas.

17.- Procedimiento para la producción de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico.

20

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

25

Madrid, 14 MAYO 1965

CARLOS ROEB
P P *[Signature]*