

325574

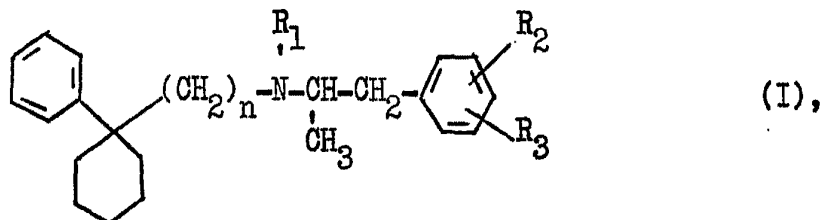


325574

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-  
cionalidad alemana, domiciliada en  
MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PRO-  
CEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS FE-  
NIL-CICLOHEXILALQUILAMINAS Y DE SUS SA-  
LES".

-----ooo000ooo-----

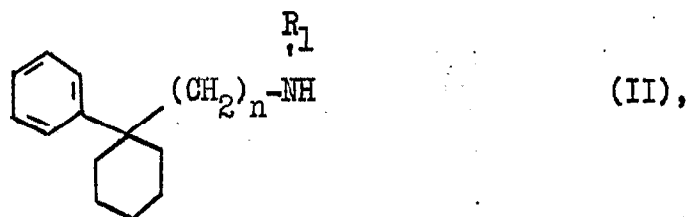
La patente 296.859 tiene por objeto la fabricación de nuevas fenil-ciclohexilalquilaminas de la fórmula general I



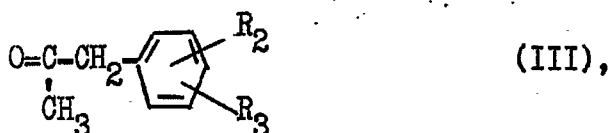
en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior,  $R_2$  y  $R_3$  hidrógeno, restos hidroxilo, alcoxi, metilendioxi o aralcoxi y  $n$  es igual a 2 ó 3, así como de sus sales, caracterizado porque o bien



a) se reducen aminas de la fórmula general II

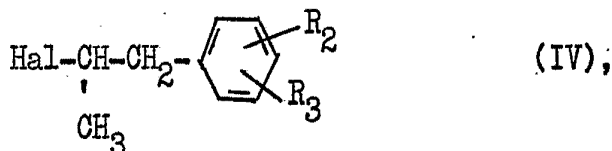


5 en la que  $\text{R}_1$  y  $n$  tienen el significado anterior, juntamente con fenilpropanonas de la fórmula general III



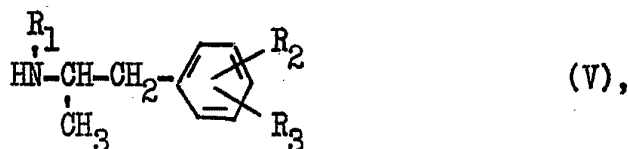
en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado anterior, o bien

b) se hacen reaccionar aminas de la fórmula general II con un  
10 halogenuro de la fórmula IV

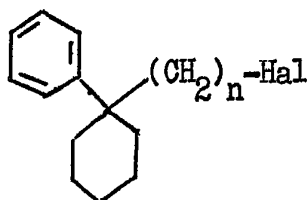


en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado anterior, eventual-  
mente en presencia de medios ancladores de hidrácido,

15 c) se hacen reaccionar aminas de la fórmula general V



en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado anterior, con  
un halogenuro de la fórmula general VI

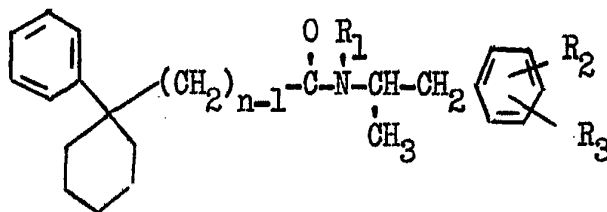


(VI),

en la que n tiene el significado anterior, eventualmente en presencia de medios enlazadores de hidrácido, o bien

d) se reducen aminas de ácido carboxílico de la fórmula general

5 VII



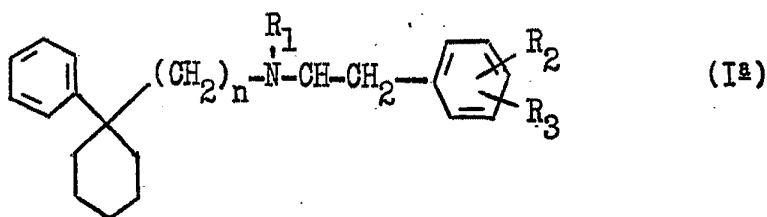
(VII)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n tienen el significado anterior

10 al estado de las aminas correspondientes, después de lo cual, en caso dado, los compuestos obtenidos - siempre que R<sub>1</sub> signifique un átomo de hidrógeno - se alcohilan posteriormente como de costumbre en el nitrógeno y - siempre que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> signifiquen grupos alcoxi o aralcoxi - se traspasan como de costumbre a los correspondientes compuestos hidroxí y, si interesa, a sus sales.

15

La 1ª solicitud adicional 310.642 tiene por objeto la fabricación de nuevas fenil-ciclohexilalquilaminas de la fórmula general Iª



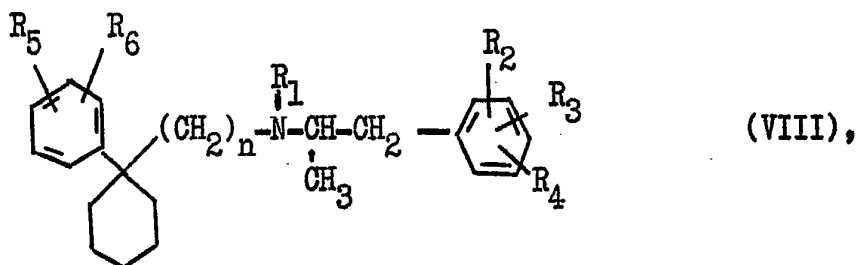
en la que  $R_1$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior,  
 $R_2$  y  $R_3$  restos alquilo inferiores o halógeno, en donde uno de  
 estos dos restos puede ser también hidrógeno, y n es igual a  
 2 ó 3,

5

y de sus sales, para lo cual se recurre a los procedimientos de  
 fabricación mencionados en la patente principal.

La 2ª solicitud adicional 312.018 tiene por objeto la  
 fabricación de nuevas fenil-ciclohexilalquilaminas de la fórmula  
 general VIII

10



15

en la que n es igual a 2 ó 3, y  $R_1$  significa hidrógeno o un  
 resto alquilo inferior y  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  hidrógeno, ha-  
 lógeno, restos alquilo inferiores o restos hidroxí, aralcoxi,  
 y alcoxi, en donde en este último caso dos grupos contiguos  
 pueden formar también juntos un grupo metilendioxi, y  $R_5$  y  
 $R_6$  no son hidrógeno al mismo tiempo,

20

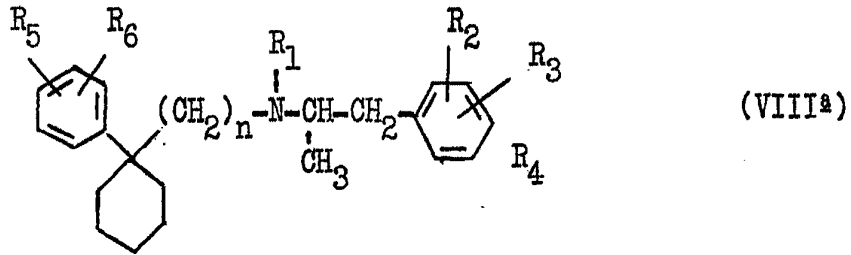
y de sus sales, para lo cual se recurre asimismo a los proce-



dimientos de fabricación mencionados en la patente principal.

La 3ª solicitud adicional 324.858 tiene por objeto otro procedimiento de fabricación de estos compuestos, los cuales se pueden agrupar en la siguiente fórmula general (VIIIª)

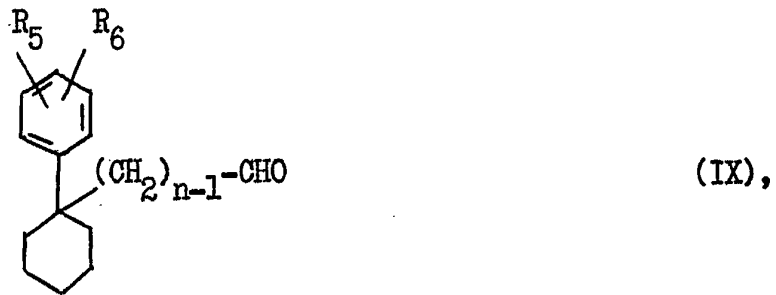
5



10

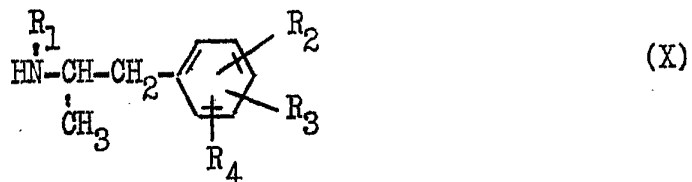
en la que n es igual a 2 ó 3, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un resto alquilo inferior y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> hidrógeno, halógeno, restos alquilo inferiores o restos hidroxilo, aralcoxi y alcoxi, en donde en este último caso dos grupos contiguos pueden formar también juntos un grupo metilendioxi, caracterizado porque a aldehidos de la fórmula general IX

15



en la que n, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado anterior, se les reduce juntamente con l-fenilisopropilaminas de la fórmula general X

20

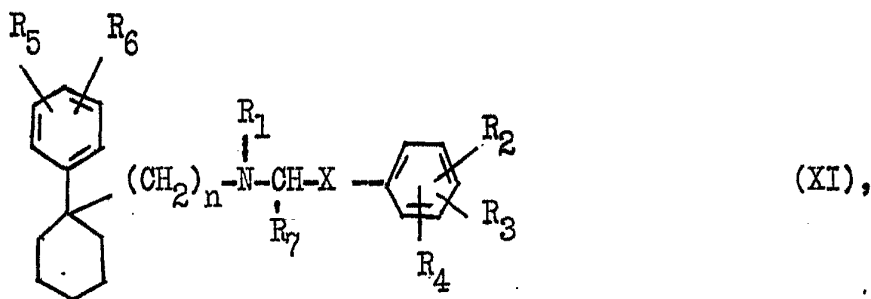




en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado anterior, después de lo cual, en caso dado, los compuestos obtenidos - siempre que  $R_1$  signifique un átomo de hidrógeno - se alcoholan posteriormente como de costumbre en el nitrógeno, o bien - siempre que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  signifiquen grupos alcoxi o aralcoxi - se transforman como de costumbre en los compuestos hidroxí correspondientes y, si se desea, se traspasan a las sales.

Los compuestos de las anteriores solicitudes de patente tienen efectos dilatadores de los vasos coronarios.

En el perfeccionamiento del procedimiento de la solicitud de patente 296.859 así como de la solicitud adicional 324.858 se halló que también tienen un valioso efecto dilatador de los vasos coronarios las fenil-ciclohexilalquilaminas de la fórmula general XI



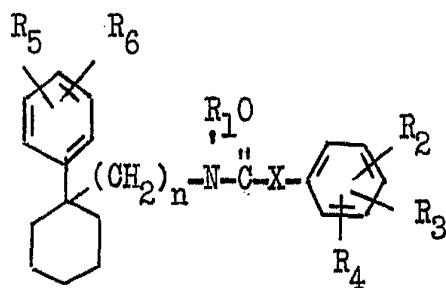
en la que  $n$  es igual a 2 ó 3,  $R_1$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  hidrógeno, halógeno, restos alquilo inferiores o restos hidroxí, aralcoxi y alcoxi, en donde en este último caso dos grupos contiguos pue-



den formar también un grupo metilendioxi, X representa un resto alquileno inferior, de cadena recta o ramificado, el cual puede en caso dado estar sustituido todavía por grupos hidroxilo y/o cetona y/o estar interrumpido por un heteroátomo, R<sub>γ</sub> significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, en donde en caso de que X represente un grupo CH<sub>2</sub>, R<sub>γ</sub> no debe ser un grupo metilo.

El presente invento tiene por objeto la fabricación de estas nuevas fenil-ciclohexilalquilaminas y de sus sales, para lo cual se pueden utilizar los procedimientos citados en la solicitud de patente principal 296.859 y en la solicitud adicional 324.858. En el caso particular de que R<sub>γ</sub> signifique hidrógeno, los compuestos de la fórmula general XI pueden prepararse también reduciendo amidas de ácido de la fórmula general XII

15



(XII),

en la que n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y X tienen los significados anteriores,

20

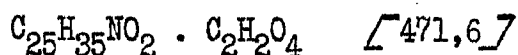
al estado de las aminas correspondientes.



E J E M P L O 1

N- $\beta$ -(1'-fenilciclohexil)-propil- $\gamma$ -homoveratrilamina

21,4 g de N- $\beta$ -(1-fenilciclohexil)-propionil- $\gamma$ -homove-  
 ratrilamina (aceite viscoso, incoloro) se disuelven en 200 ml de  
 5 éter absoluto, bajo remoción simultánea se añaden a gotas a una  
 suspensión de 3,3 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de  
 éter, y se calientan durante 2 horas bajo reflujo. Después de la  
 descomposición del exceso de hidruro de litio y aluminio con agua,  
 la solución etérea filtrada suministrada 20,6 g de aceite incolo-  
 10 ro, que con ácido oxálico en éter es traspasado al oxalato; és-  
 te funde a 205-206° después de la recristalización a partir de  
 metanol.



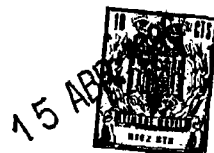
calculado	C	68,76	H	7,91	N	2,97 %
15 hallado	C	68,69	H	7,84	N	3,06 %.

El maleinato ( $C_{25}H_{35}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ ) obtenido en forma  
 análoga funde a 109-111° después de la recristalización a partir  
 de acetato de etilo, y el nitrato ( $C_{25}H_{35}NO_2 \cdot HNO_3$ ) a 123-125°  
 después de la recristalización a partir de acetato de etilo.

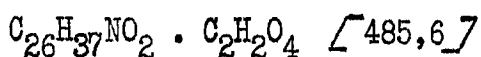
20

E J E M P L O 2

N-metil-N- $\beta$ -(1'-fenilciclohexil)-propil- $\gamma$ -homoveratrilamina



4 g de N- $\alpha$ -(1'-fenilciclohexil)-propil- $\gamma$ -homoveratri-  
 lamina se disuelven en 100 ml de metanol, y después de añadir 3  
 ml de solución de formalina al 30 % a través de 150 mg de óxido  
 de platino se hidrogenan hasta que termina la absorción de hi-  
 5 drógeno. A continuación se destila el metanol, el residuo se re-  
 coge en cloruro de metileno y se lava sucesivamente con solución  
 amoniacal y agua, se seca a través de sulfato sódico y se desti-  
 la el cloruro de metileno. El residuo (4,2 g) se disuelve en  
 éter, y con ácido oxálico se traspara al oxalato que, después  
 10 de la recristalización a partir de isopropanol funde a 159,5-161,5°.



calculado	C	69,25	H	8,10	N	2,88 %
hallado	C	69,14	H	8,32	N	2,95 %

E J E M P L O 3

15

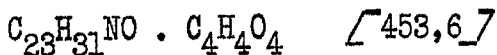
N- $\alpha$ -(1'-fenilciclohexil)-propil- $\gamma$ -fenoxietilamina

20

17,6 g de N- $\beta$ -(1-fenilciclohexil)-propionil- $\gamma$ -fenoxie-  
 tilamina  $\alpha$  aceite incoloro, preparado a partir de fenoxietilamina  
 y cloruro de ácido  $\beta$  -(1-fenilciclohexil)-propiónico  $\gamma$  se disuel-  
 ven en 250 ml de éter absoluto, se añaden a gotas a una suspen-  
 sión de 3,2 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter  
 absoluto, se calientan 5 horas al reflujo y se terminan de tra-  
 tar análogamente al ejemplo 1. Se obtienen así 15,5 g de base



oleosa incolora, que con ácido maleico en éter se traspassa a la sal. Después de la recristalización a partir de acetato de etilo el maleinato (16,5 g) funde a 147-149°.



5	calculado	C	71,50	H	7,78	N	3,09 %
	hallado	C	71,50	H	7,98	N	3,06 %

E J E M P L O 4

N-[3'-(1"-fenilciclohexil)-propil]-1-fenil-aminoetanol

7,9 g de N-[β-(1-fenilciclohexil)-propionil]-ω-amino-  
 10 acetofenona (cristales incoloros de éter diisopropílico, punto  
 fusión 109-110°) se disuelven en 100 ml de éter absoluto, bajo  
 remoción simultánea se añaden a gotas a una suspensión de 1,8 g  
 de hidruro de litio y aluminio en 70 ml de éter absoluto y se ca-  
 15 lientan 2 horas al reflujo. Después de la descomposición del ex-  
 ceso de hidruro y de acabar el tratamiento corriente, se obtie-  
 nen 7,1 g de un residuo cristalino, incoloro, que después de la  
 recristalización a partir de diisopropiléter suministra unos  
 cristales incoloros que funden a 115-116°.



20	calculado	C	81,85	H	9,26	N	4,15 %
	hallado	C	82,23	H	9,21	N	4,12 %



15

E J E M P L O 5

N- $\gamma$ -3'-(1''-fenilciclohexil)-propil- $\gamma$ -1-(3''', 4'''-diclorofenil)-aminoetanol

5 Análogamente al ejemplo 4, 14,2 g de N- $\gamma$ - $\beta$ -(1'-fenilciclohexil)-propionil- $\omega$ -amino-3,4-dicloroacetofenona (cristales casi incoloros del punto de fusión de 112-115° a base de éter diisopropílico) se reducen con 3,5 g de hidruro de litio y aluminio en éter y se terminan de tratar. El residuo etéreo cristalino obtenido de esta manera (14,1 g) se traspasa al clorhidrato, el cual es recristalizado a partir de acetato de etilo; los

10 cristales incoloros funden a 180-182°.



calculado	C	62,37	H	6,83	N	3,16	Cl	24,01 %
hallado	C	62,77	H	6,84	N	3,16	Cl	24,03 %

15

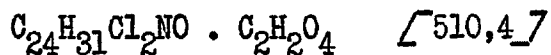
E J E M P L O 6

N-metil-N- $\gamma$ -3'-(1''-fenilciclohexil)-propil- $\gamma$ -1-(3''', 4'''-diclorofenil)-aminoetanol

20 Análogamente al ejemplo 2, 8,5 g de N- $\gamma$ -3'-(1''-fenilciclohexil)-propil- $\gamma$ -1-(3''', 4'''-diclorofenil)-aminoetanol se hidrogenan con 10 ml de formalina al 30 % en 200 ml de metanol a través de 100 mg de óxido de platino hasta que termina la absorción de hidrógeno. El residuo en bruto (8,6 g) obtenido de este modo



se traspasa con ácido oxálico a la sal, la cual después de la recristalización a partir de acetato de etilo funde a 144-146°.

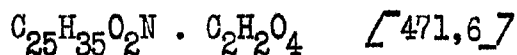


	calculado	C	61,18	H	6,51	N	2,74	Cl	13,89 %
5	hallado	C	61,44	H	6,52	N	2,84	Cl	13,51 %

E J E M P L O 7

N-[3'-(1"-fenilciclohexil)-propil]-1-amino-2-hidroxi-3-(m-metilfenoxi)-propano.

18,2 g de N-[β-(fenilciclohexil)-propionil]-1-amino-2-hidroxi-3-(m-metilfenoxi)-propano [aceite viscoso, incoloro, preparado a partir de 1-amino-2-hidroxi-3-(m-metilfenoxi)-propano y cloruro de ácido β-(1-fenil-ciclohexil)-propiónico] se reducen análogamente al ejemplo 1 con 3 g de hidruro de litio y aluminio en 400 ml de éter, y se terminan de tratar. El residuo en bruto (16,2 g) se traspasa con ácido oxálico a la sal, la cual después de la recristalización a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno suministra cristales incoloros, y funde a 140-143°.



	calculado	C	68,76	H	7,91	N	2,97 %
20	hallado	C	68,93	H	7,98	N	3,07 %



E J E M P L O 8

N- $\alpha$ -(1'-fenilciclohexil)-propil-D-nor-efedrina

17,1 g de N- $\beta$ -(1-fenilciclohexil)-propionil-D-nor-efedrina en bruto (aceite viscoso, incoloro) se reducen análogamente al ejemplo 1 con 6,1 g de hidruro de litio y aluminio en éter, y se terminan de tratar. El residuo en bruto (15,65 g) suministra con ácido maleico la sal, la cual después de la recristalización suministra cristales incoloros que funden a 165-167°.

$C_{24}H_{33}NO \cdot C_4H_4O_4$   $\Delta$ 467,67. Peso molar de la titulación : 465.

calculado	C	71,99	H	7,98	N	2,99 %
hallado	C	71,42	H	7,97	N	3,07 %

$\Delta$  $\alpha$  $\Delta$ <sup>25</sup><sub>D</sub> - 18,6°  $\pm$  0,5° (en CHCl<sub>3</sub>; c 1 %)

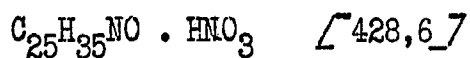
E J E M P L O 9

N- $\alpha$ -(1'-fenilciclohexil)-propil-D-pseudoefedrina

16,5 g de N- $\beta$ -(1-fenilciclohexil)-propionil-D-pseudoefedrina en bruto (aceite viscoso, incoloro) se reducen análogamente al ejemplo 1 con 5,4 g de hidruro de litio y aluminio en 250 ml de éter, y se acaban de tratar. El residuo en bruto (15,6 g) es traspasado al nitrato, el cual después de la recristalización a partir de acetato de etilo suministra cristales



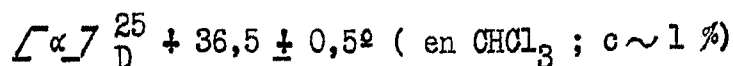
incoloros que funden a 122-124°.



Peso molar de la titulación : 427.

calculado : C 70,06 H 8,47 N 6,54 %

5 hallado : C 69,97 H 8,47 N 6,60 %



E J E M P L O 10

N-[3-(1'-fenilciclohexil)-propil]-efedrina

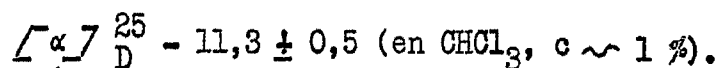
10 13,6 g de N-[3-(1-fenilciclohexil)propionil]-efedrina en bruto (aceite viscoso, incoloro) se reducen análogamente al ejemplo 1 con 4,4 g de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter, y se acaban de tratar. El producto en bruto obtenido de esta manera (12,3 g) se traspasa al nitrato, el cual después de la recristalización a partir de acetato de etilo suministra cristales incoloros que funden a 132,5-134°.



Peso molar de la titulación : 425.

calculado : C 70,06 H 8,47 N 6,54 %

hallado : C 69,74 H 8,60 N 6,64 %



325574

- 15 -

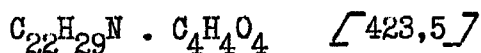


15

E J E M P L O 11

N-2'-(1'-fenil-ciclohexil)-etil-β-feniletilamina

10 g de 2-(1'-fenil-ciclohexil)-etilamina y 9 g de  
 fenilacetaldehido se disuelven en 250 ml de metanol y después  
 5 de una hora se mezclan con 1,45 g de hidruro borosódico. Después  
 de otra hora se deslíe la mezcla reaccionante con 100 ml de agua,  
 el metanol se destila al vacío y se extrae con éter. La solu-  
 ción etérea secada a través de sulfato sódico se acidula con  
 ácido maleico y se aspira el maleinato precipitado. Rendimiento:  
 10 unos 14 g ; después de la recristalización a partir de acetato  
 de etilo/cloruro de metileno, los cristales incoloros funden a  
 134-136°.



calculado : C 73,73 H 7,85 N 3,30 %

15 hallado : C 73,45 H 8,01 N 3,42 %

E J E M P L O 12

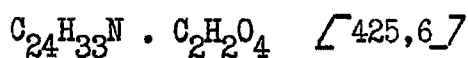
N-etil-N-2-(1'-fenil-ciclohexil)-etil-β-feniletilamina

17,2 g de amida de ácido N-etil-N-2-(1'-fenil-ciclohexil)-etil-β-fenilacético [aceite viscoso, incoloro, preparado  
 20 a partir de cloruro de ácido fenilacético y de N-etil-1-(1'-fenil-ciclohexil)-etilamina] se disuelven en 150 ml de éter, y a gotas



15 AD

se añaden a una suspensión de 2,83 g de hidruro de litio y aluminio en éter. Después de 3 horas de calentamiento al reflujo se terminan de tratar como de costumbre, Se obtienen 15,6 g de base en bruto como aceite incoloro que, disuelto en éter, es tratado con ácido oxálico. Después de la recristalización a partir de acetato de etilo, el oxalato forma cristales incoloros que funden a 139-140°.



calculado : C 73,38    H 8,29    N 3,29 %

10 hallado : C 73,29    H 8,56    N 3,29 %

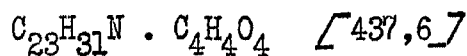
E J E M P L O 13

---

N-[3-(1'-fenil-ciclohexil)-propil]-β-feniletilamina

42 g de N-[β-(1-fenil-ciclohexil)-propionil]-β-feniletilamina (cristales incoloros del punto de fusión de 95,5-97°, de éter diisopropílico) se disuelven en una mezcla de 100 ml de tetrahidrofurano absoluto y 300 ml de éter absoluto, y a gotas se añaden a una suspensión de 7 g de hidruro de litio y aluminio en 200 ml de éter absoluto. Después de terminar el tratamiento análogamente al ejemplo 1 se traspasa la base en bruto al maleinato ; rendimiento : 48 g. Después de la recristalización a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, los cristales incoloros funden a 135-137°.

- 17 - 325574



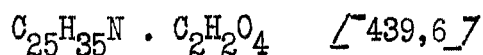
calculado : C 74,11    H 8,06    N 3,20 %

hallado : C 74,15    H 8,21    N 3,22 %

#### E J E M P L O 14

5 N-etil-N-[3-(1'-fenil-ciclohexil)-propil]-β-feniletilamina

14,55 g de N-[3-(1'-fenil-ciclohexil-propil)-β-fenile-  
tilamina (preparada por tratamiento del maleinato, obtenido con  
arreglo al ejemplo 13, con una base) se disuelven en 100 ml de  
cloruro de metileno y se deslién con 10 ml de anhídrido acético+ 10  
10 ml de piridina. Se deja reposar la mezcla reaccionante por la  
noche y después del tratamiento acostumbrado suministra 16 g del  
compuesto N-acetil en forma de aceite viscoso, incoloro, el cual  
sin purificación ulterior es disuelto en 200 ml de éter absolu-  
to y añadido a gotas a una suspensión de 2,4 g de hidruro de li-  
15 tio y aluminio en 100 ml de éter absoluto. Después de 3 horas de  
calentamiento al reflujo se termina de tratar la mezcla reaccio-  
nante. Se obtienen 14,25 g de residuo, el cual es traspasado co-  
mo de costumbre al oxalato. Después de la recristalización a  
partir de acetato de etilo, la sal forma cristales incoloros que  
20 funden a 123-125° ; rendimiento : 16,6 g.



calculado : C 73,77    H 8,49    N 3,18 %

hallado : C 73,50    H 8,52    N 3,25 %

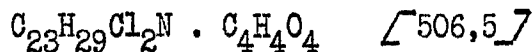


15 AB

E J E M P L O 15

N- $\gamma$ 3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil $\gamma$ - $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etilamina

28,7 g de N- $\gamma$ 3'-(1-fenil-ciclohexil)-propionil $\gamma$ - $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etilamina (aceite incoloro) se reducen análogamente al ejemplo 1 con 4,2 g de hidruro de litio y aluminio, y se acaban de tratar. Se obtienen 25,7 g de aceite incoloro como residuo etéreo, que con ácido maleico en éter es traspasado al maleinato. La sal incolora (22,6 g), después de la recristalización a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, funde a 164-165°.



calculado :	C	64,02	H	6,57	N	2,76	Cl	14,00 %
hallado :	C	63,79	H	6,61	N	2,79	Cl	14,02 %

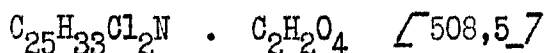
E J E M P L O 16

15 N-etil-N- $\gamma$ 3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil $\gamma$ - $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etilamina

Análogamente al ejemplo 14 se acetila la base preparada a partir de 11,7 g del maleinato de N- $\gamma$ 3'-(1-fenil-ciclohexil)-propil $\gamma$ - $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etilamina, y luego se reduce con hidruro de litio y aluminio. Se obtiene de este modo 9,76 g de base, que disuelta en éter es traspasada al oxalato. Después



de la recristalización a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, el oxalato suministra cristales incoloros que funden a 129°.



5	calculado :	C 63,77	H 6,93	N 2,76	Cl 13,94 %
	hallado :	C 63,63	H 6,98	N 2,82	Cl 13,87 %

E J E M P L O 17

N- $\angle$ 2'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-etil $\gamma$ - $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etilamina

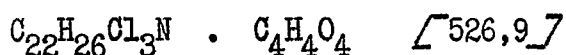
10                   24,9 g de amida de ácido N- $\angle$ 2'-(1"-clorofenil-ciclohexil)-etil $\gamma$ -3,4-diclorofenil-acético (cristales incoloros, punto de fusión 115-118°), se disuelven en 150 ml de éter absoluto, se añaden a gotas a una suspensión de 3,35 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter absoluto y se calientan 2 horas al

15                   reflujo. Después de la descomposición del exceso de hidruro de litio y aluminio con agua y de separar el hidróxido de aluminio se obtienen 24,68 g de residuo etéreo, que disuelto en éter se deslie con ácido maleico en exceso. Rendimiento: 12,5 g ; del agua madre puede recuperarse el material de partida no reducido.

20                   Después de la recristalización a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, el maleinato suministra cristales incoloros que funden a 163-164°.



15 ABR. 1936



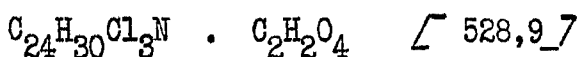
calculado : C 59,26 H 5,74 N 2,66 Cl 20,18%

hallado : C 59,20 H 5,86 N 2,71 Cl 20,13%

E J E M P L O 18

5 N-etil-N- $\lceil$ 2'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-etil $\rceil$ - $\beta$ -(3,4-dicloro-  
fenil)-etilamina.

10 Análogamente al ejemplo 14 se acetilan 6,4 g de N- $\lceil$ 2-  
(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-etil $\rceil$ - $\beta$ -(3,4-diclorofenil)-etilamina  
en forma de base libre y se reducen con hidruro de litio y alumi-  
nio en éter. Se obtienen 6,1 g de producto en bruto, que con áci-  
do oxálico en éter se traspasa a la sal. Después de la recrista-  
lización a partir de isopropanol, el oxalato funde a 149° y  
forma cristales incoloros.



15 calculado : C 59,04 H 6,10 N 2,65 %

hallado : C 59,13 H 6,21 N 2,61 %

E J E M P L O 19

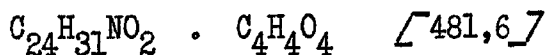
N- $\lceil$ 3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil $\rceil$ - $\beta$ -(3,4-metilendioxfenil)-  
etilamina

20

Análogamente al ejemplo 1, 28 g de N- $\lceil$  $\beta$ -(1-fenil-  
ciclohexil)-propionil $\rceil$ - $\beta$ -(3,4-metilendioxfenil)-etilamina



(aceite viscoso, incoloro) se reducen con 5,62 g de hidruro de litio y aluminio en éter y se terminan de tratar. Se obtienen 25,9 g de aceite incoloro, que con ácido maleico en éter es traspasado a la sal. El maleinato (23,6 g) forma, después de la  
 5 recristalización a partir de isopropanol, cristales incoloros que funden a 157°.



calculado : C 69,83 H 7,32 N 2,91 %

hallado : C 69,89 H 7,42 N 3,03 %

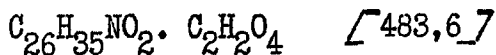
10

E J E M P L O 20

N-etil-N-[3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil]-β-(3,4-metilendioxi-fenil)-etilamina

15

Análogamente al ejemplo 14 se acetila la base obtenida de 11,7 g de maleinato de N-[3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil]-β-(3,4-metilendioxi-fenil)-etilamina y se reduce con hidruro de litio y aluminio en éter. Se obtienen 9,78 g de residuo, que como de costumbre es traspasado al oxalato ; cristales incoloros del punto de fusión de 130° (a partir de acetato de etilo).



calculado : C 69,54 H 7,71 N 2,89 %

hallado : C 68,99 H 7,66 N 2,91 %

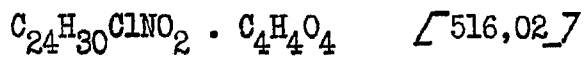
20



E J E M P L O 21

N- $\gamma$ -3'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-propil $\beta$ -(3,4-metilendioxi-  
fenil)-etilamina

5 Análogamente al ejemplo 1, 19 g de N- $\beta$ -(1"-p-clorofe-  
nil-ciclohexil)-propionil $\beta$ -(3,4-metilendioxifenil)-etilamina  
(aceite viscoso, incoloro) se reducen con 3,5 g de hidruro de  
litio y aluminio en éter y se terminan de tratar. Se obtienen de  
esta manera 17,7 g de aceite incoloro, que con ácido maleico en  
éter es traspasado a la sal. Después de la recristalización a  
10 partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, el maleinato in-  
coloro funde a 154°.



calculado :	C	65,17	H	6,64	Cl	6,87	N	2,71 %
hallado :	C	65,34	H	6,67	Cl	7,01	N	2,67 %

15

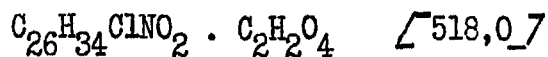
E J E M P L O 22

N-etil-N- $\gamma$ -3'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-propil $\beta$ -(3,4-metilen-  
dioxifenil)-etilamina

20 Análogamente al ejemplo 14 se acetila la base obteni-  
da de 10,4 g de maleinato de N- $\gamma$ -3'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-  
propil $\beta$ -(3,4-metilendioxifenil)-etilamina y se reduce con hi-  
druro de litio y aluminio en éter. El residuo oleoso (8,34 g) ob-  
tenido de ahí se traspasa con ácido oxálico en éter a la sal, la  
cual a partir de acetato de etilo suministra cristales incoloros



del punto de fusión de 90-100<sup>o</sup>



calculado : C 64,92 H 7,01 N 2,70 Cl 6,84 %

hallado : C 64,73 H 7,16 N 2,80 Cl 6,90 %

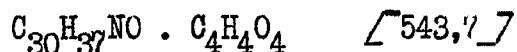
5

E J E M P L O 23

N- $\lceil 3'-(1''-fenil-ciclohexil)-propil \rceil -\beta-(4-benciloxilfenil)-etilamina$

Análogamente al ejemplo 1, 40 g de N- $\lceil \beta-(1'-fenil-ciclohexil)-propionil \rceil -\beta-(4-benciloxifenil)-etilamina$  (cristales incoloros del punto de fusión de 111<sup>o</sup>, a partir de éter diisopropílico) se reducen con 5,2 g de hidruro de litio y aluminio en una mezcla de éter y tetrahidrofurano (1:1) y se acaban de tratar. Se obtienen 38,5 g de residuo, que disuelto en éter es traspasado al maleinato. El maleinato (29,3 g), después de la recristalización a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, forma cristales incoloros que funden a 172<sup>o</sup>.

15



calculado : C 75,10 H 7,61 N 2,58 %

hallado : C 74,90 H 7,79 N 2,66 %

20

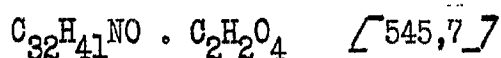
E J E M P L O 24

N-etil-N- $\lceil 3'-(1''-fenil-ciclohexil)-propil \rceil -\beta-(4-benciloxifenil)-etilamina$ .



Análogamente al ejemplo 14 se acetila la base obtenida de 16,9 g de maleinato de N-[3'-(1"-fenil-ciclohexil)-β-(4-benciloxifenil)-etilamina y se reduce con hidruro de litio y aluminio. El residuo oleoso (13,9 g) obtenido de esta manera se disuelve en éter y se traspasa al oxalato. Después de la recristalización a partir de acetato de etilo se obtienen 15,95 g de cristales incoloros del punto de fusión de 88-89°.

5



calculado : C 74,83    H 7,94    N 2,57 %

10

hallado : C 74,20    H 7,98    N 2,54 %    Peso equivalente hall.: 546.

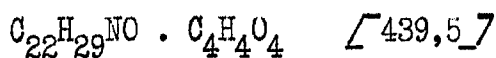
E J E M P L O 25

N-[2'-(1"-fenil-ciclohexil)-etil]-1-fenil-2-aminoetanol

23,7 g de amida de ácido N-[2-(1'-fenil-ciclohexil)-etil]-O-acetil-mandélico (cristales incoloros del punto de fusión de 128°, a partir de éter diisopropílico) se calientan análogamente al ejemplo 1 durante 5 1/2 horas al reflujo con 3,8 g de hidruro de litio y aluminio en 600 ml de éter/tetrahidrofurano (1:1), y se acaban de tratar. Se obtienen 23,2 g de producto bruto, parte del cual se compone no obstante de amida de ácido N-[2-(1'-fenil-ciclohexil)-etil]-mandélico. El producto deseado se separa como maleinato en éter. Después de la recristalización a partir de isopropanol, el maleinato incoloro funde a 170-171°.

15

20



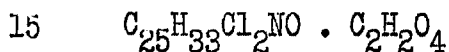
calculado : C 71,05 H 7,57 N 3,18 %

hallado : C 70,90 H 7,72 N 3,19 %.

E J E M P L O 26

5 N-etil-N-[3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil]-1-(3"', 4"'-diclorofenil)-2-aminoetanol

Análogamente al ejemplo 14 se acetilan 18,7 g del N-[3-(1'-fenil-ciclohexil)-propil]-1-(3"', 4"'-diclorofenil)-2-aminoetanol (cristales incoloros del punto de fusión de 80°, a partir de éter diisopropílico) preparado conforme al ejemplo 5, y se reducen con 2,8 g de hidruro de litio y aluminio en éter. Se obtienen 18,6 g de residuo etéreo que es traspasado al oxalato. El oxalato suministra a partir de isopropanol cristales incoloros que funden a 134-136°.



calculado : C 61,82 H 6,72 N 2,67 Cl 13,52 %

hallado : C 62,31 H 7,04 N 2,72 Cl 13,56 %

E J E M P L O 27

20 N-[3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil]-1-(3"', 4"'-metilendioxfenil)-2-aminoetanol.



26 g de N- $\gamma$ -(1'-fenil-ciclohexil)-propionil-1-(3'',  
 4''-metilendioxifenil)-2-aminoetanol (cristales incoloros del pun-  
 to de fusión de 106-108°, a partir de éter diisopropílico) se ca-  
 lientan análogamente al ejemplo 1 durante 4 horas al reflujo con  
 4 g de hidruro de litio y aluminio en 500 ml de éter y 100 ml de  
 tetrahidrofurano, y se acaban de tratar. Se obtienen 24,7 g de  
 residuo, que se vuelve cristalino después de la recristalización  
 a partir de éter diisopropílico; los cristales incoloros funden  
 a 100-102°.

10

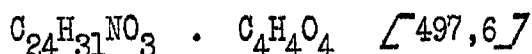


calculado : C 75,55 H 8,19 N 3,67 %

hallado : C 75,85 H 8,31 N 3,77 %

15

El maleinato preparado como de costumbre a partir de la  
 base en bruto funde a 129-131° después de la recristalización a  
 partir de acetato de etilo/cloruro de metileno.



calculado: C 67,58 H 7,09 N 2,81 %

hallado : C 67,71 H 7,29 N 2,86 %

E J E M P L O 28

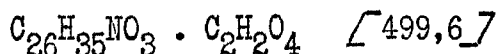
20

N-etil-N- $\gamma$ -(1''-fenil-ciclohexil)-propil-1-(3''',4'''-metilendio-  
xifenil)-2-aminoetanol

Análogamente al ejemplo 14 se acetilan 10,1 g de



N-[3'-(1"-fenil-ciclohexil)-propil]-1-(3'',4''-metilendioxfenil)-  
 2-amino-etanol en forma de base libre y se reducen con 1,7 g de  
 hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter. El residuo eté-  
 reo (10,6 g) se traspasa al oxalato. Después de la recristali-  
 zación a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, la sal  
 suministra cristales incoloros que funden a 104-110°.



calculado: C 67,31 H 7,46 N 2,80 %

hallado : C 67,41 H 7,59 N 2,80 %

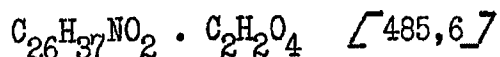
10

E J E M P L O 29

N-etil-N-[2'-(1"-fenil-ciclohexil)-etil]-1-amino-2-hidroxi-3-  
(m-metil-fenoxi)-propano

4,8 g de N-[2-(1"-fenil-ciclohexil-etil)-etilamina (aceite  
 incoloro, punto ebullición<sub>0,4</sub> 135-138°) y 4,5 g de 3-(m-metilfe-  
 noxi)-1,2-óxido de propileno se dejan reposar juntamente duran-  
 te 12 horas a temperatura ambiente. Después de agregar 50 ml de  
 éter se añade ácido oxálico en exceso y se aspira el oxalato.  
 Después de la recristalización a partir de isopropanol se obtie-  
 nen 8,9 g de cristales incoloros que funden a 120-122°.

20



calculado : C 69,25 H 8,10 N 2,88 %

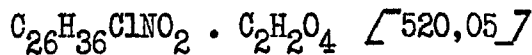
hallado : C 69,30 H 8,14 N 2,94 %



E J E M P L O 30

N-etil-N-[2'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-etil]-1-amino-2-hidroxi-3-(m-metilfenoxi)-propano

5 Análogamente al ejemplo 29, 10,4 g de N-[2-(1'-p-clorofenil-ciclohexil)-etil]-etilamina (aceite incoloro, punto ebullición<sub>0,5</sub> 155-162°) se hacen reaccionar con 7 g de 3-(m-metilfenoxi)-1,2-óxido de propileno. La mezcla reaccionante se recoge en 50 ml de éter y se acidula con ácido oxálico. El oxalato obtenido  
10 isopropanol, suministra cristales incoloros que funden a 143-145°.



calculado : C 64,66 H 7,37 N 2,69 Cl 6,82 %

hallado : C 64,52 H 7,46 N 2,62 Cl 6,84 %

E J E M P L O 31

15

N-etil-N-[2'-(1"-fenil-ciclohexil)-etil]-β-(3,4-dimetoxifenil)-etil-amina

20 Análogamente al ejemplo 12, 13 g de N-etil-N-[2'-(1"-fenil-ciclohexil)-etil]-3,4-dimetoxifenilacetamida [aceite viscoso, incoloro; preparado a partir de cloruro de ácido 3,4-dimetoxifenil-acético y N-etil-2-(1'-fenilciclohexil)-etilamina] se disuelven en 100 ml de éter absoluto, se reducen con 1,8 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter y se acaban de tratar. El



residuo etéreo (unos 12 g) se traspara con la cantidad calculada de ácido oxálico el cual, después de la recristalización a partir de acetato de etilo/cloruro de metileno, forma cristales incoloros que funden a 140-142°.

5  $C_{26}H_{37}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$   $\angle$  485,67

calculado : C 69,25    H 8,10    N 2,88 %

hallado    : C 69,05    H 8,20    N 3,11 %

Peso equivalente hallado : 478.

E J E M P L O 32

10 N- $\angle$ 3'-(1"-p-cloro-fenilciclohexil)-propil7- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-amina

Análogamente al ejemplo 1, 30,6 g de N- $\angle$  $\beta$ -(1'-p-clorofenil-ciclohexil)-propionil7- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamina (aceite incoloro) se disuelven en 350 ml de tetrahidrofurano absoluto, se reducen con 5,5 g de hidruro de litio y aluminio en 350 ml de tetra-  
 15 hidrofurano absoluto y se terminan de tratar. La base en bruto se traspara como de costumbre al maleinato (27,8 g) el cual, después de la recristalización a partir de acetato de etilo forma cristales incoloros que funden a 122°.

20  $C_{25}H_{34}ClNO_2 \cdot C_4H_4O_4$   $\angle$  532,07

calculado : C 65,47    H 7,20    N 2,63    Cl 6,66 %

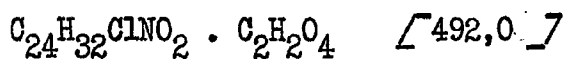
hallado    : C 64,99    H 7,13    N 3,01    Cl 6,68 %



E J E M P L O 33

N-[2'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-etil]-β-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina

5 Análogamente al ejemplo 12, 42 g de amida de ácido  
 N-[2'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-etil]-3,4-dimetoxifenil-acé-  
 tico (aceite incoloro) se disuelven en 300 ml de tetrahidrofura-  
 no absoluto, se reducen con 8,1 g de hidruro de litio y aluminio  
 en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto y se acaban de tratar.  
 La base en bruto obtenida de esta manera (40,5 g) se traspasa  
 10 con ácido oxálico en éter al oxalato el cual, después de la re-  
 cristalización a partir de etanol, suministra cristales incolo-  
 ros que funden a 186°.



calculado : C 63,47    H 6,97    Cl 7,21    N 2,85 %

15 hallado : C 62,93    H 7,03    Cl 7,30    N 2,83 %

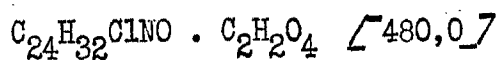
E J E M P L O 34

N-etil-N-[2'-(1"-p-clorofenil-ciclohexil)-etil]-1-fenil-2-aminoe-  
tanol

20 5,3 g de óxido de estírol y 8,7 g de N-etil-2-(1"-p-clo-  
 rofenil-ciclohexil)-etilamina (aceite incoloro; punto de ebu-



llición<sub>0,5</sub> 155-162°) se mezclan con 3 gotas de agua y se dejan reposar 4 días a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se recoge en éter, se seca a través de sulfato sódico y se mezcla con la cantidad calculada de ácido oxálico en éter. El oxalato obtenido de esta manera (14,6 g ) es recristalizado a partir de isopropanol/cloruro de metileno. Se obtienen cristales incoloros que funden a 145-149°.



	calculado :	C	65,06	H	7,98	N	2,92	Cl	7,39 %
10	hallado :	C	65,47	H	7,59	N	3,18	Cl	7,65 %

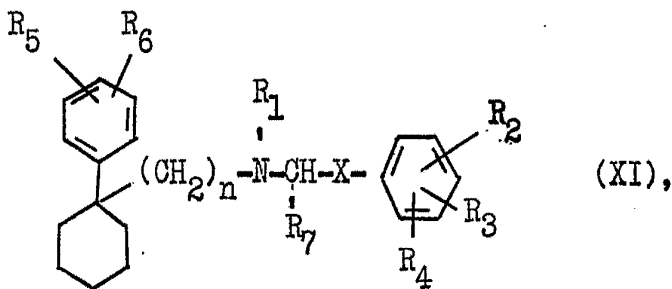


N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento de fabricación de nuevas fenil-ciclohexilalquilaminas de la fórmula general XI

5.



10.

en la que n es igual a 2 ó 3, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> hidrógeno, halógeno, restos alquilo inferiores o restos hidroxilo, aralcoxi y alcoxi, en donde en este último caso dos grupos contiguos pueden formar también un grupo metilendioxi, X representa un resto alquilenos

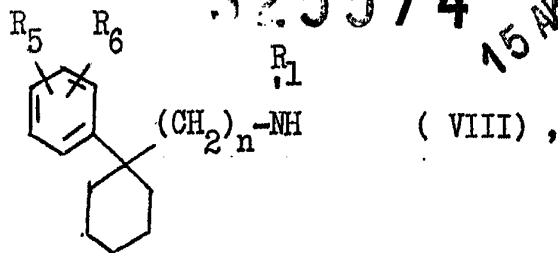
15.

inferior, de cadena recta o ramificado, el cual en caso dado puede estar sustituido todavía por grupos hidroxilo y/o cetona, y/o estar interrumpido todavía por un heteroátomo, R<sub>7</sub> significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, en donde en caso de que X represente un grupo CH<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> no debe ser un grupo metilo,

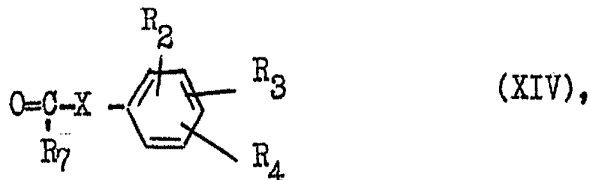
20.

así como de sus sales caracterizado porque en el perfeccionamiento del procedimiento de la solicitud de patente 296.859 y de la solicitud adicional 324.858, o bien

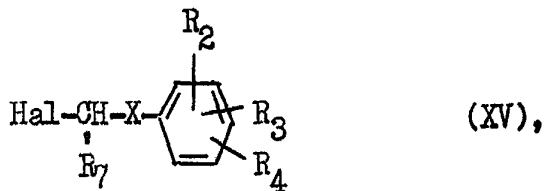
a) se reducen aminas de la fórmula general VIII



5. en la que  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $n$  tienen el significado anterior, juntamente con compuestos carbonilo de la fórmula general XIV

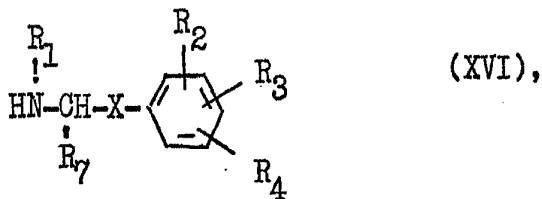


10. en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $X$  tienen el significado anterior, o b) aminas de la fórmula general XIII se hacen reaccionar con un halogenuro de la fórmula XV



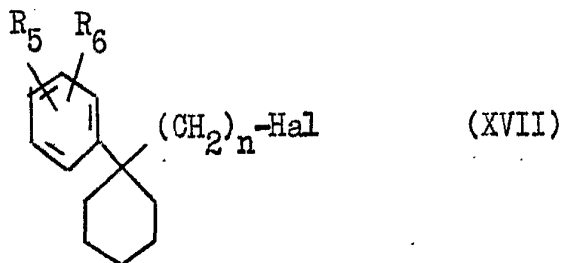
15. en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $X$  tienen el significado anterior, o con el epóxido correspondiente, eventualmente en presencia de medios enlazadores de hidrácido, o

- c) aminas de la fórmula general XVI

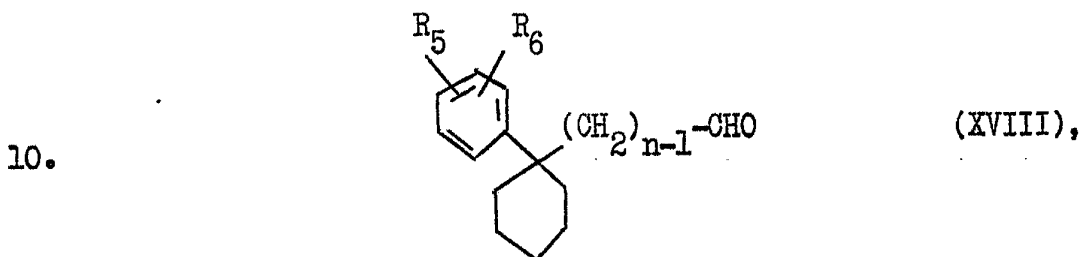




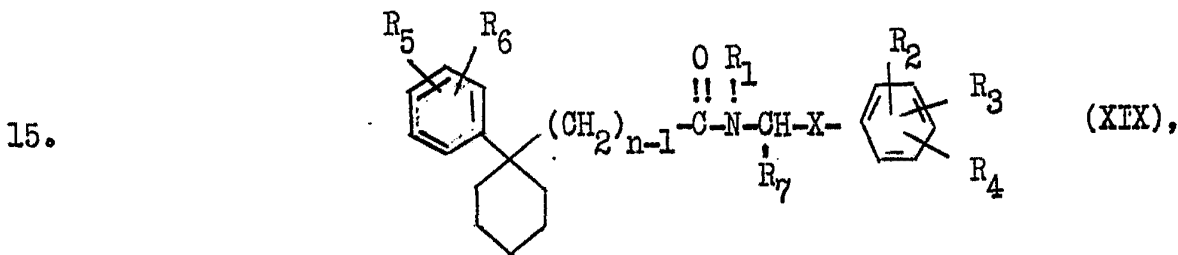
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y X tienen el significado anterior, se hacen reaccionar con un halogenuro de la fórmula general XVII



5 en la que R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n tienen el significado anterior, eventualmente en presencia de medios enlazadores de hidrácido, o d) se reducen aldehidos de la fórmula general XVIII



en la que n, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado anterior, juntamente con aminas de la fórmula general XVI, o bien e) amidas de ácido carboxílico de la fórmula general XIX

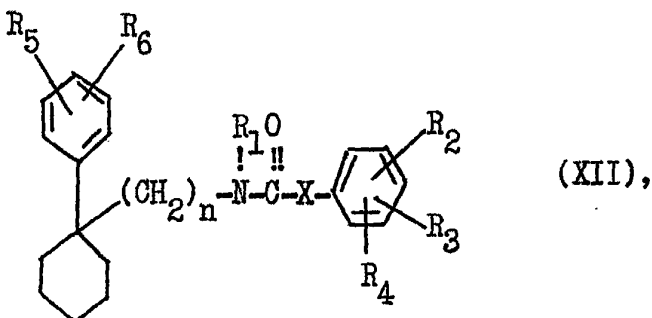




15 ABR 1966

o en caso de que  $R_7$  signifique hidrógeno, de la fórmula general XII

5.



en las que  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X$  y  $n$  tienen el significado anterior,

se reducen al estado de las aminas correspondientes,

después de lo cual, en caso dado, se alcoholan los compuestos

10. obtenidos siempre que  $R_1$  signifique un átomo de hidrógeno - posteriormente como de costumbre en el hidrógeno, -o que  $R_2, R_3, R_4, R_5$  y  $R_6$  signifiquen grupos alcoxi o aralcoxi- se transforman como de costumbre en los compuestos hidroxilo correspondientes, y si se desea se traspasan a sus sales.

15

2.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS FENIL-CICLOHEXILALQUILAMINAS Y DE SUS SALES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 ABR. 1966  
CARLOS FERRAZ DE CÁDIZ  
P. P.