

328493

28



RAN 4002/11-02

328493

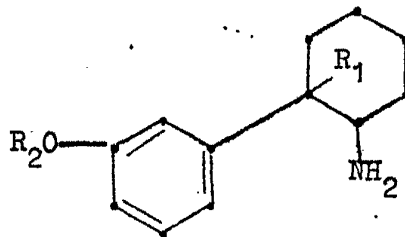
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE CICLOHEXILAMINA SUBSTITUIDA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN LA ROCHE & CIE., A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas ciclohexilaminas substituidas, de la fórmula general



5.

(I)



328493

- en la que R_1 representa un grupo alquílico inferior, un grupo alquénfílico inferior o un grupo cicloalquilalquílico inferior y R_2 es hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo hidroxialquílico inferior o un grupo alcoxialquílico inferior,
- 5.

y a sus sales de adición de ácido, así como a un procedimiento para la síntesis de las ciclohexilaminas de la fórmula I y de sus sales de adición de ácido.

- Las expresiones "alquilo inferior" y "cicloalquilalquilo inferior" que se usan en la definición de los símbolos R_1 y R_2 se refieren a grupos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo; ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo y análogos.
- 10.

- La expresión "alquénilo inferior" se refiere a grupos alquénfílicos con 4 átomos de carbono a lo sumo, particularmente a alilo.
- 15.

- Las expresiones "hidroxialquilo inferior" y "alcoxialquilo inferior" se refieren a grupos cuya porción alquímica y/o alcoxílica contiene a lo sumo 4 átomos de carbono; por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo; metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo y análogos.
- 20.

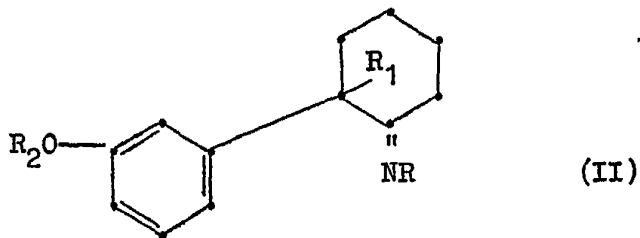
- Según el procedimiento establecido por este invento, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido
- 25.



328493

se obtienen reduciendo un compuesto de la fórmula general

5.



10.

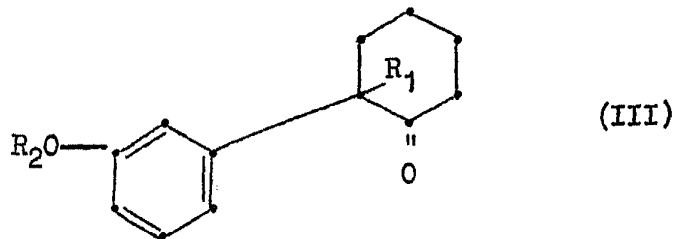
en la que R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes, mientras que R representa hidrógeno o el grupo hidroxílico,

convirtiéndolo una base resultante en una sal de adición de ácido, si se desea, y resolviendo un racemato resultante en los antipodas ópticos, si se desea.

15.

Las iminas usadas como materiales de partida en el procedimiento antes expuesto, o sea los compuestos de la fórmula II en que R representa hidrógeno, pueden obtenerse haciendo reaccionar una cetona de la fórmula general

20.



25.



328493

con amoníaco.

Los materiales de partida de la fórmula II en los que R representa el grupo hidroxílico, son oximas que pueden obtenerse por reacción de una cetona de la fórmula III anterior con un

5. hidroxilamina.

La preparación de las cetonas de la fórmula III se describe a continuación por medio de un ejemplo, a saber, la síntesis de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona:

Se hace reaccionar *n*-metoxi-beta-nitro-estireno con

10. 1,3-butadieno, para formar 4-(3'-metoxi-fenil)-5-nitro-ciclohexano. Se hace reaccionar este compuesto con alcoholato sódico, lo que forma 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexenona, y se hidrogena ésta con empleo de un catalizador de carbón paladiado, convirtiéndola en 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona. Este compuesto hexanónico
15. se hace reaccionar con yoduro de metilo, lo que da 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona. Las otras cetonas de la fórmula VI pueden obtenerse de manera análoga.

- La reducción de las iminas, o sea de los materiales de partida de la fórmula II en que R es un átomo de hidrógeno, se
20. lleva a cabo de preferencia por medio de un catalizador, particularmente por medio de un catalizador de platino o de paladio. En alternativa, esta reducción puede efectuarse por medio de un hidruro complejo de metal alcalino, de preferencia hidruro de litio-aluminio.

25. Igualmente, la reducción de las oximas, o sea de los



328493

compuestos de la fórmula II en que R representa el grupo hidroxílico, puede llevarse a cabo catalíticamente, en especial con empleo de un catalizador de níquel de Raney o de paladio, o bien por medio de un hidruro complejo de metal alcalino, de preferencia hidruro de litio-aluminio.

Las aminas de la fórmula II obtenidas por el procedimiento anterior pueden ser convertidas en sales de adición de ácido por tratamiento con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, etc., o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido toluensulfónico, etc.

Además, los productos racémicos de la fórmula II pueden resolverse en los antípodas ópticos por métodos convencionales, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sus sales con ácidos ópticamente activos, como el ácido D-tartárico.

Los productos de este invento despliegan actividad estimulante del sistema nervioso central y antiinflamatoria. Por lo tanto, se los puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, acei-

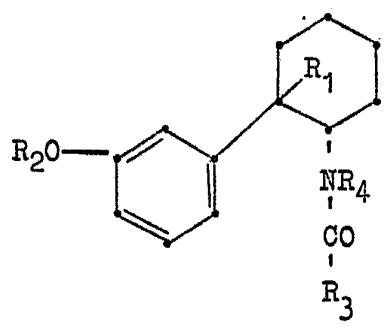
28 JUN 1964

328493

tes vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

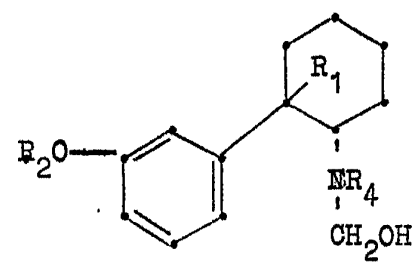
Por otra parte, los compuestos de este invento son útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de las fórmulas generales

15.



(IV)

y



(V)

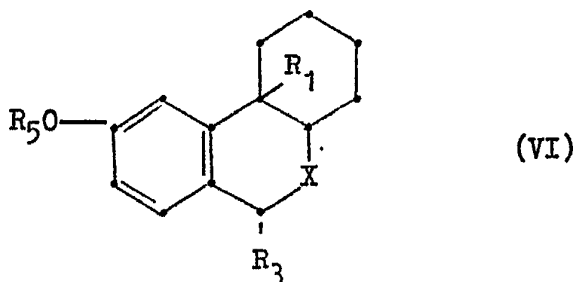
25. en las que R₃ y R₄ representan hidrógeno, grupos



alquílicos inferiores o grupos cicloalquíalquílicos inferiores.

Los compuestos de las fórmulas IV y V pueden ser convertidos en derivados de fenantridina de la fórmula general

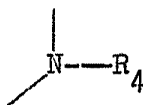
5.



10.

en la que R_1 y R_3 tienen el significado expuesto antes, R_5 representa hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo hidroxialquílico inferior o un grupo alcoxialquílico inferior y X representa la agrupación

15.



20.

o la agrupación



Los compuestos de la fórmula VI tienen valiosas propiedades farmacéuticas, en especial analgésicas.

25.



328493

Una ciclohexilamina proforida de la fórmula I es el compuesto en que tanto R₁ como R₂ son grupos metílicos, en particular el antípoda ópticamente activo que es dextrógiro en solución metanólica. Esta 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina

- 5. dextrógiro pueda ser convertida, pasando por el correspondiente intermediario de la fórmula IV o V, en la 9-metoxi-10b-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-fenantridina levógiro y sus sales de adición de ácido, compuestos que tienen particular interés por su valiosa actividad analgésica.

10.

E J E M P L O 1.

Se disuelven en 150 cc de metanol 13 g de oxina de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona y luego

- 15. se añade a esta solución una solución de 3 g de hidróxido potásico en 5 cc de agua. A continuación se hidrogena a unos 40°C, en presencia de 20 g de níquel de Raney. La absorción de hidrógeno se produce aquí muy rápidamente. Después de separar el catalizador y de evaporar el metanol bajo presión
- 20. reducida, se recoge el residuo en éter, se lava con agua la solución etérea y se la evapora hasta sequedad. El residuo se purifica a través del clorhidrato de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, que cristaliza espontáneamente del etanol y funde a 245-246°C. El tratamiento de esta sal
- 25. con un agente alcalino da la base libre.



- 9 -

328493

La oxima de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona empleada aquí como material de partida puede obtenerse así:

- Se calientan a 140°C en una autoclave, en atmósfera de
5. nitrógeno, con presión de 20 atmósferas y durante 24 horas, 150 g de m-metoxi-beta-nitro-estireno junto con una solución de 150 g de 1,3-butadieno en 1500 cc de cloroformo y 750 cc de hidroquinona. Se filtra el producto de la reacción, y bajo presión reducida, se evapora hasta sequedad el filtrado limpio.
 10. Se recoge en éter el residuo de la evaporación, y la solución etérea se lava consecutivamente con lejía de sosa cáustica diluida, ácido clorhídrico y agua. Después de secar sobre sulfato sódico y evaporar el éter, se cristaliza de una mezcla de éter isopropílico y éter de petróleo de ebullición baja el
 15. residuo obtenido, lo que da 4-(3'-metoxi-fenil)-5-nitro-ciclohexeno-(1), que funde a 74-75°C.

- En una solución de 282 g del 4-(3'-metoxi-fenil)-5-nitro-ciclohexeno-(1), obtenido según las indicaciones anteriores, en 1500 cc de etanol anhidro se instala,
20. en atmósfera de nitrógeno, una solución etanólica de etilato sódico, preparada a base de 51 g de sodio y 1200 cc de etanol absoluto. Al añadir la solución de etilato sódico, se precipita una papilla espesa, a la que se agita bien durante 15 horas. A continuación se añade la mezcla reaccional,
 25. despacio y bajo nitrógeno, a una mezcla, enfriada



328493

- 10 -

- hasta -5°C , de 15 kg de hielo, 12 litros de etanol y 1500 cc de ácido clorhídrico, mientras se agita enérgicamente. Después de proseguir la agitación a 0°C , durante una hora, y a la temperatura ambiente durante el ascenso de la temperatura de la mezcla reaccional, se diluye ésta con agua y se la extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo de la evaporación se recoge en metanol y se hidrogena a unos 40°C , en presencia de 50 g de un catalizador de carbón paladiado. Después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se libera el filtrado por evaporación del metanol. El residuo se destila en alto vacío, con lo cual se obtiene 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de ebullición $125-130^{\circ}\text{C}/0.1$.
- 11,6 g de una suspensión al 50 % de amida sódica en benceno se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, en 100 cc de benceno absoluto. Luego se añaden 30,6 g de la 2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona (obtenida según las indicaciones anteriores) en 100 cc de benceno absoluto y se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 5 horas. Después del enfriamiento, se trata la mezcla reaccional con 40 g de yoduro de metilo y se la calienta 15 horas a 50°C . Tras la adición lenta de agua, se lava la solución bencénica, consecutivamente, con lejía diluida de sosa cáustica,



328493

- con agua, con ácido clorhídrico y otra vez con agua. Luego de evaporar el benceno, se destila el residuo en alto vacío, con lo que se obtiene 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona (punto de ebullición: 116-117° / 0,1).
5. 11 g de la 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona así obtenida, en 15 cc de etanol, se calientan durante 30 minutos a 40° C junto con 6 g de clorhidrato de hidroxilamina, 7 g de acetato sódico y 14 cc de agua. Se segrega entonces una sustancia oleosa, que se solidifica lentamente. Mediante recristalización de esta sustancia en etanol acuoso, se obtiene oxina de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de fusión 89-90°.

E J E M P L O 2.

15. Una solución de 4,4 g de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina racémica (obtenida según el Ejemplo 1) en 80 cc de etanol se trata con una solución de 3 g de ácido D-tartárico en 20 cc de alcohol. De la mezcla cristaliza el tartrato de (+)-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina (el tartrato dextrógiro en solución metanólica); punto de fusión, 173-175° C, $[\alpha]_D^{25} = +46,1^\circ$ (c% 1,26 en metanol). La sal obtenida después de recristalización en etanol funde a 184° C; $[\alpha]_D^{25} = +59,1^\circ$ (c = 1,22 en metanol).
25. Concentrando las aguas madres, cristaliza el



328493

antípoda (-); punto de fusión = 120-130°, $[\alpha]_D^{21} = -24,8^\circ$
(c = 1,39 en metanol).

E J E M P L O 3.

5.

Se suspenden en una mezcla de 100 cc de éter anhidro y 200 cc de tetrahidrofurano anhidro 21 g de hidruro de litio-aluminio y la suspensión obtenida se trata luego a gotas con una solución de 39 g de oxina de 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona en 150 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de hervir en reflujo durante 24 horas, de añadir éter y de descomponer con agua el exceso de hidruro de litio-aluminio, se separan por filtración las sales inorgánicas. Luego se concentra el filtrado bajo presión reducida y se destila el residuo en alto vacío, lo que hace que, con presión de 0,01 mm, pase a 120-122° C la 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina. El clorhidrato de esta base funde a 210-211°C.

La oxina de 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona empleada aquí como material de partida, puede obtenerse así:

Se hace reaccionar 3-metoxi-fenil-ciclohexanona con bromuro de alilo, en presencia de anida sódica, para formar la 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de ebullición 109 C / 0,005. Este compuesto se hace re-

**328493**

accionar con hidroxilamina para formar la oxima de 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de fusión 103-104°C.

5. EJEMPLO 4.

Se hidrogenan 52 g de oxima de 2-alil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona en metanol, en presencia de níquel de Raney y de una solución de 11,2 g de hidróxido potásico en 11 cc de agua. Una vez absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en éter y se lava con agua la solución etérea, hasta neutralidad. El residuo oleoso que queda después de la evaporación del éter se trata con ácido clorhídrico alcohólico. Se obtiene clorhidrato de 2-propil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, de punto de fusión 239-240°C. El tratamiento de esta sal con un agente alcalino da la base libre.



E J E M P L O 5.

Se calientan conjuntamente a 190°C, durante 6 horas, 76,7 g de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona y 203 g de clorhidrato de piridina, con lo cual se obtiene 57,8 de 2-metil-2-(3'-hidroxi-fenil)-ciclohexanona bruta.

64,7 g de este compuesto ciclohexanónico, 59,4 g de etilen-bromhidrina y 50 cc de etanol anhidro se añaden a una solución de 7,3 g de sodio en 250 cc de etanol anhidro. Se obtienen 72,5 g de una sustancia oleosa, que, después de destilada a 164-165°C/0,2 mm, da 56 g de 2-metil-2-(3'-hidroxietoxi-fenil)-ciclohexanona. Se disuelve esta cetona en 300 cc de etanol y la solución resultante, junto con 23,5 g de hidroxilamina, 25 cc de agua y 45 g de hidróxido sódico, se calienta a 40°C durante 30 minutos. El residuo (62,5 g) obtenido al concentrar la mezcla reaccional se cristaliza de una mezcla de acetona y éter de petróleo, y se obtiene de este modo oxina de 2-metil-2-(3'-hidroxietoxi-fenil)-ciclohexanona, de punto de fusión 108-109°C.

2,6 g de la oxina anterior se disuelven en 100 cc de metanol y después se trata con una solución de 0,56 g de hidróxido potásico en 6 cc de agua la solución resultante. A continuación se hidrogena la mezcla reaccional a 40°C, empleando níquel de Raney como catalizador de la hidrogenación. El residuo obtenido después de separar el catalizador por filtración y eva-



328493

porar bajo presión reducida el metanol existente en el filtrado, se recoge en éter, y la solución etérea resultante se lava con agua y se evapora hasta sequedad, lo que da 2-metil-2-(3'-hidroxictoxi-fenil)-ciclohexilamina. La sal de ácido clorhídrico de esta base funde a 251-252°C.

E J E M P L O 6.

Por cromatografía en gel de sílice de las aguas madres que quedan de la preparación de la 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, se obtiene una 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina isómera, con disposición axial del átomo de hidrógeno en la posición 1. El clorhidrato de esta base funde a 216-217°C.

E J E M P L O 7.

La reducción de oxina de 2-metil-2-(3'-hidroxi-fenil)-ciclohexanona de manera análoga a la del Ejemplo 1 da 2-metil-2-(3'-hidroxi-fenil)-ciclohexilamina, cuyo clorhidrato funde a 251-252°C.

28 JUN



- 16 -

328493

EJEMPLO 8.

- La reducción de oxina de 2-etil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona (punto de fusión, 96°C) de manera análoga a la del Ejemplo 1 da 2-etil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina, cuyo clorhidrato funde a 213-214°C.

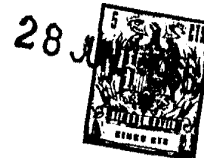
EJEMPLO 9.

10. La reducción de oxina de 2-ciclopropilmetil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona (punto de fusión, 112-113°C) de manera análoga a la del Ejemplo 1 da 2-ciclopropilmetil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina. El clorhidrato de esta base funde a 245-246°C, y el oxalato, a 93-95°C.

15.

EJEMPLO 10.

- La hidrogenación catalítica de 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilina da 2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexilamina. El clorhidrato de esta base es idéntico al clorhidrato de punto de fusión 245-246°C obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1.



328493

E J E M P L O 11.

Se preparan de manera convencional comprimidos de la composición siguiente:

5.	Clorhidrato de (-)-2-metil-2-(3'-metoxi-fenil)- -ciclohexilamina	25 mg
	Lactosa	79 mg
	Almidón de maiz	43 mg
	Estearato de magnesio	0,30 mg
	Talco	<u>2,70 mg</u>
10.		150,00 mg

= . =

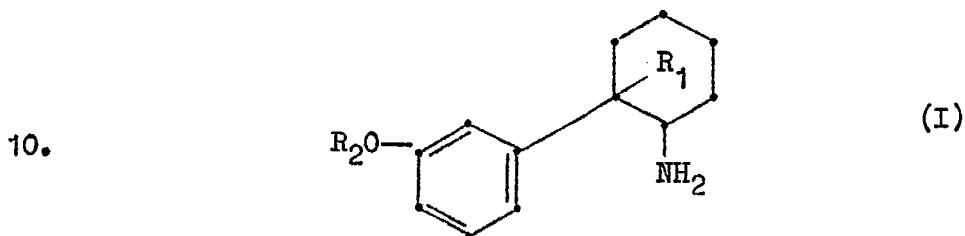


328493

N O T A

Descrito el objeto de la invención, lo que se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm.9168/65, depositada el 30 de Junio de 1.965.

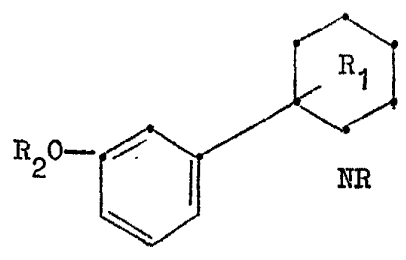
5. 1. Procedimiento para la síntesis de ciclohexilamina substituída, de la fórmula general



15. en la que R₁ representa un grupo alquílico inferior, un grupo alquenílico inferior o un grupo cicloalquilalquílico inferior y R₂ es hidrógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo hidroxialquílico inferior o un grupo alcoxialquílico inferior, y sus sales de adición de ácido, el cual consiste en reducir un compuesto de la fórmula general



328493



(II)

5. en la que R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes, mientras R representa hidrógeno o el grupo hidroxílico,

convertir una base resultante, si se desea, en una sal de adición de ácido y resolver en los antipódas ópticos, si se desea,
10. un racemato resultante.
 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la reducción de un compuesto de la fórmula II en el que R representa el grupo hidroxílico se efectúa catalíticamente, de preferencia empleando un catalizador de níquel de Rancy o de paladio.
 - 15.
 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la reducción de un compuesto de la fórmula II en el que R representa hidrógeno se efectúa catalíticamente,
 20. de preferencia con empleo de un catalizador de platino o de paladio.
 4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la reducción de un compuesto de la fórmula
 25. II se efectúa por medio de un hidruro complejo de metal alcalino,



328493

de preferencia por medio de hidruro de litio-aluminio.

5. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula II en el que tanto R_1 como R_2 son grupos metílicos.

6. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, y 5, caracterizado por usarse como material de partida oxina de 2-netil-2-(3'-metoxi-fenil)-ciclohexanona.

10. 7. Procedimiento para la síntosis de ciclohexilamina substituída.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 JUN. 1966

p. a. JAIME ISERN

R. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA