

331643



PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: 5781/1+2

# Memoria Descriptiva

sobre:

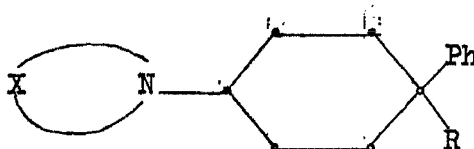
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL  
1-FENILCICLOHEXANO".

=====

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la invención es la preparación  
de compuestos ciclohexánicos de fórmula:





en la cual X significa un resto alquilénico, en caso dado interrumpido por un átomo de oxígeno, Ph un resto fenílico y R un radical ciano o un resto carbalcoxi.

5. El resto alquilénico, en caso dado interrumpido por un átomo de oxígeno, es, ante todo, un resto alquileno inferior o oxaalquileno, tal como un resto propileno-(1,3), butileno-(1,4), butileno-(1,3), pentileno-(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(1,6), hexileno-(2,5), heptileno-(1,7), 2-metil-pentileno-(1,5), 3-etil-pentileno-(1,5), heptileno-(2,7), heptileno-(2,6), 3-oxa-pentileno-(1,5), 3-oxa-hexileno-(1,6), 3-oxa-hexileno-(1,5) ó 2-metil-3-oxa-pentileno-(1,5).

15. El resto Ph puede estar sin sustituir o contener uno, dos ó más sustituyentes. Como sustituyentes entran aquí en consideración, ante todo, los restos de alquilo inferior, los radicales hidroxil libres o sustituidos, por ej. los radicales de alcoxi inferior, los átomos de halógeno o los radicales de trifluorometilo.

20. Los restos de alquilo inferior son por ej. los radicales metilo, etilo, propilo o isopropilo, los radicales butilo, pentilo o hexilo rectos o ramificados, enlazados en cualquier posición arbitraria. Los radicales de alcoxi inferior son especialmente los radicales metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o pentiloxi y como átomos de halógeno entran especialmente en consideración los átomos de fluor, cloro ó bromo.

25. El resto carbalcoxi R es, ante todo, un resto de carbalcoxi inferior, por ej. un resto de carbobu-

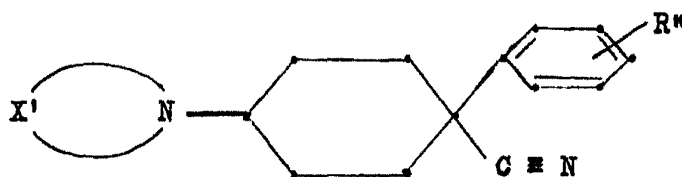
30.

27 SEP. 

toxi, carbopropoxi ó carboatoxi o especialmente un resto carbometoxi.

5. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Además de una destacada inhibición de la transmisión polisináptica de los reflejos muestran un efecto calmador de la tos, tal y como de muestra en ensayos con animales, por ej. en el gato. Además poseen, por ej. en el ensayo con animales, por ej. en el conejo, un fuerte efecto antimorfinico. Los nuevos compuestos de ciano son además antagonistas a la mezcalina. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como antitosivos o analgésicos. Asimismo pueden servir como productos intermedios para la preparación de otros compuestos de eficacia farmacológica.
- 10.
- 15.

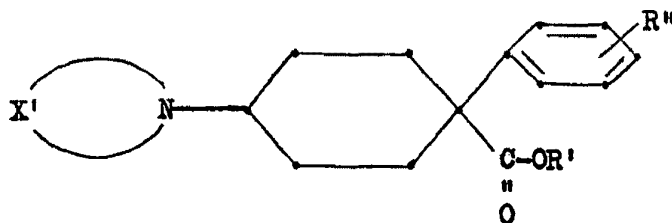
Son especialmente de destacar los compuestos de fórmula



- en la cual  $X'$  N- significa un resto piperidino, pirrolidino, hexametenimino o morfolino y  $R''$  significa un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo inferior, un radical hidroxil, un radical alcoxi inferior, un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo, así
- 20.



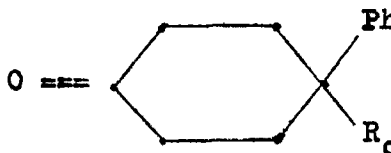
como los compuestos de fórmula



5. en la cual X' N- y R'' tienen los significados antes indicados y R' significa un resto alquilo inferior, por ej. el resto etilo o ante todo el resto metilo, y especialmente el 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo, que, por ejemplo, en forma de su hidrocloreuro en los gatos en dial-narcosis, en administración intravenosa, en dosis de 3 hasta 10 mg/kg muestra un destacado efecto antitiosivo y en los conajos en uretano-narcosis, en administración intravenosa, en dosis de 1 - 3 mg/kg un claro efecto anti-morfínico.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

15. Preferentemente se procede condensando una ciclohexanona de fórmula





en la cual Ph tiene el significado indicado y  $R_0$  significa el resto R definido al principio o un sustituyente transformable en R, con un compuesto de fórmula

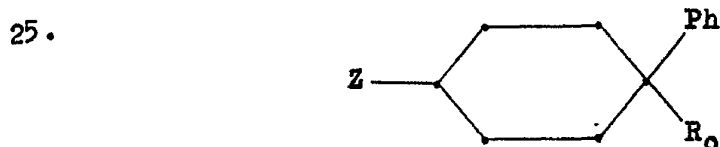


5. en la cual X tiene el significado indicado, y el producto de condensación obtenido se reduce y en caso de un sustituyente  $R_0$ , transformable en R, se transforma en R.

10. La condensación y la reducción se efectúan en la forma usual. La reducción se puede realizar por ejemplo con transmisiones de iones de hidruro, por ej. con ácido fórmico o con hidruros de metal complejo, tal como borohidruro de sodio, o con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de platino o paladio, por ej. óxido de platino o carbón de paladio.

15. La ciclohexanona se puede emplear también en forma de sus derivados oxo funcionales, capaces de reacción, que bajo las condiciones de reacción se transforman en la cetona libre, tal como por ej. las oximas o las iminas.

20. Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en intercambiar en un compuesto de fórmula





en la cual Ph tiene el significado indicado, R significa el resto R definido al principio, o un sustituyente transformable en R, y Z un resto intercambiable por un radical amino, Z por un radical de fórmula



5. en la cual X tiene el significado indicado, y, en caso dado, un sustituyente  $R_0$ , transformable en el radical R, se transforma en R.

El intercambio se efectúa en la forma usual, por ej. mediante reacción con un compuesto de fórmula



10. en la cual X tiene el significado indicado.

Un resto Z intercambiable es especialmente un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, por ej. un radical hidroxilo esterificado con un ácido orgánico fuerte o inorgánico, por ej. un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, o un radical aril-sulfoniloxi, tal como un radical p-toluenosulfoniloxi, un radical p-bromobencenosulfoniloxi ó un radical benzenosulfoniloxi.

20. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente en presencia de agentes básicos.

Un resto  $R_0$  transformable en el resto R es por ej. un resto transformable en un radical carbalcoxi,



- tal como un radical carboxilo, una agrupación haluro o anhídrido de ácido o una agrupación de azida de ácido. Como agrupaciones de haluro de ácido entran ante todo en consideración los radicales clorocarbonilo o bromo carbonilo y como agrupaciones de anhídrido de ácido los grupos correspondientes de anhídridos puros o mixtos, por ej. los anhídridos mixtos con carbonatos de monoalquilo, tales como los carbonatos de monoetilo o de isobutilo.
- 5.
10. La transformación de  $R_0$  en un radical carbalcoxi se efectúa en la forma usual, por ej. mediante reacción con un alcohol, en caso dado en presencia de un catalizador adecuado. Los radicales carboxilo libres se hacen reaccionar con el alcohol ventajosamente en presencia de un ácido, tal como un ácido mineral, por ej, el ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Las agrupaciones de haluro o anhídrido de ácido se hacen reaccionar con el alcohol en la forma usual, si se desea en presencia de agentes aceptores de ácido, tales como bases orgánicas o inorgánicas. Los radicales carboxilo se pueden transformar también en radicales carbalcoxi mediante reacción con diazoalcanos.
- 15.
- 20.
25. Los radicales carboxilo libres se pueden por ejemplo transformar también en la forma usual en agrupaciones de haluro o anhídrido de ácido, por ej. mediante reacción con haluros del fósforo o del azufre, tal como cloruro tionílico, pentacloruro fosfórico o tribromuro fosfórico, o con haluros de ácido, tales como ésteres del ácido clorofórmico. Los radicales anhídrido o haluro de ácido se pueden transformar entonces, por ej.
- 30.



como arriba indicado en los radicales carbalcoxi.

En los compuestos obtenidos se pueden transformar entre sí los sustituyentes R. Así se pueden transformar por ej. los radicales ciano en radicales car-

5. balcoxi, por ejemplo mediante alcanólisis, es decir mediante reacción con un alcohol en presencia de un ácido fuerte, por ej. un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico y ventajosamente en presencia de cloruro amónico.

10. Otra posibilidad para la transformación de los radicales ciano en radicales carbalcoxi consiste por ej. en hidrolizar el radical ciano al radical carbamilo, por ej. en presencia de una base fuerte, tal como un hidróxido alcalino, por ej. hidróxido sódico ó potásico, y hidrolizar el radical carbamilo al radical carboxilo. La hidrólisis del radical carbamilo se efectúa preferentemente en presencia de ácidos fuertes, por ej. ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ventajosamente en presencia de un agente de oxidación, tal como ácido nítrico. El radical carboxilo libre se puede entonces, por ej. como descrito más arriba, transformar en un radical carbalcoxi.

15. Según las condiciones de reacción y los materiales de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en las bases en forma en sí conocida, por ej. con álcalis o intercambiadores de iones. De estas últimas se pueden obtener sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente

20.

25.

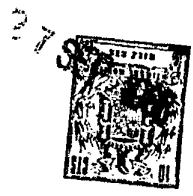
30.



- aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados por ejemplo: los hidrácidos de halógeno, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólivo, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidro
5. ximaleico o purúvico; el ácido fenilacético, benzoico, 10. p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencénico, tolueno 15. sulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, la metionina o el triptofano.

- Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ej. los picratos, pueden servir asimismo para la limpieza de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando 20. éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en su forma libre y en la forma de sus sales se deben entender, en lo anterior y a continuación, bajo 25. las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

- Según los materiales de partida y la forma del procedimiento se pueden presentar los nuevos compuestos como mezclas de sus formas cis y trans ó como 30. formas cis o trans puras. Las mezclas de las formas



cis y trans se pueden separar debido a sus diferencias físico-químicas de los componentes, en forma en sí conocida, en las formas cis y trans puras, por ej. mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5. En la condensación de la ciclohexanona y la hidrogenación catalítica del producto de condensación se obtienen prácticamente los compuestos trans exclusivamente (véase ej. 1-10), mientras que en la reducción con transmisores de iones de hidruro, tal como ácido fórmico o borohidruro sódico en presencia de ácidos, se obtiene una mezcla de ambos isómeros. En la reacción de las formas trans de un ciclohexanol esterificado, capaz de reacción, tal como de un ciclohexanol tosilizado, se forman prácticamente solo los compuestos cis (véase ej. 11-13).
- 10.
15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o en las cuales los componentes de reacción se presentan en forma de sus sales.
- 20.
25. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba mencionados.
30. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida.



- Los nuevos compuestos se pueden emplear por ej. en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o en forma de sus sales en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran a aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ej. agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cápsulas, cremas, ungüentos o en forma líquida como soluciones, suspensiones ó emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, agentes facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tamponas. Asimismo pueden contener otras substancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se preparan según los métodos usuales.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

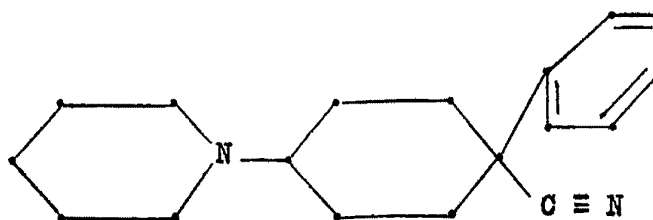
- Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ej. en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o aditivos a los piensos. Aquí se emplean por ej. los materiales de carga y diluyentes o bien los piensos usuales.
- 25.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- 30.



EJEMPLO 1 -

5. 20,0 g de 4-ciano-4-fenil-ciclohexanon (0,1 Mol) se disuelven en 600 ml de benceno absoluto y se hierve al reflujo durante 15 horas con 18 ml de piperidina (0,18 Mol) y 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico, separándose el agua que se forma durante la reacción con ayuda de un separador de agua. Seguidamente se evapora el benceno, primeramente bajo presión normal, y a continuación en vacío al chorro de agua. El
10. 1-piperidino-4-ciano-4-fenil-ciclohexano, que queda como aceite, se destila y pasa a 163-165° (0,05 Torr). La base libre así obtenida se disuelve en 500 ml de etanol y después de agregar 1,0 g de óxido de platino se hidrogena bajo presión normal. Se separa por filtración del catalizador y el filtrado se evapora. El
15. residuo se disuelve en un poco de etanol y se cromatografía sobre 200 g de óxido de aluminio (Actividad II, neutro). Las primeras fracciones eluidas con 3,0 litros de tolueno dan el 1-ciano-1-fenil-4-piperidino-
20. -ciclohexano de fórmula



La base libre es unitaria en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco)

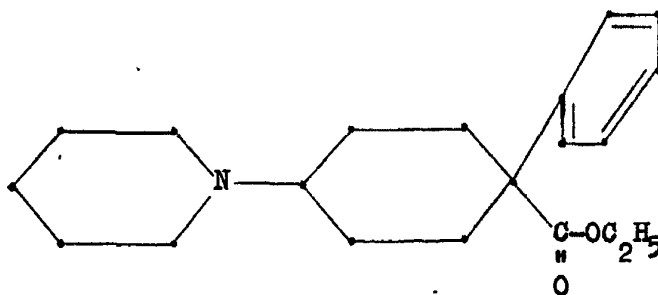


niaco; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).

5. Mediante esterificación de una solución de 8 g de la base libre en 100 ml de isopropanol con la cantidad calculada de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol se obtiene el hidrocloruro del 1-ciano-1-fenil-4-piperidino-ciclohexano del p.f. 317-319°.

EJEMPLO 2 -

10. 18,0 g de 1-fenil-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano se disuelven en 27,6 g de etanol, se mezcla con 18,0 g de ácido sulfúrico al 96%, 0,46 ml de agua y 3,24 g de cloruro amónico y se calienta durante 8 horas en el autoclave a 160°. La mezcla de reacción se disuelve en 1,0 litros de agua, la solución acuosa se extrae dos veces, cada una con 200 ml de tolueno y a 0° se ajusta con solución de sosa saturada a un valor
15. pH de 11-12 y se extrae tres veces, cada una con 500 ml de cloroformo. Las fases orgánicas se lavan ulteriormente dos veces, cada una con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra en vacío y el filtrado se evapora. El residuo da, después de la destilación en alto vacío, el 1-fenil-4-piperidino-ciclohexan
20. carboxilato de etilo de fórmula



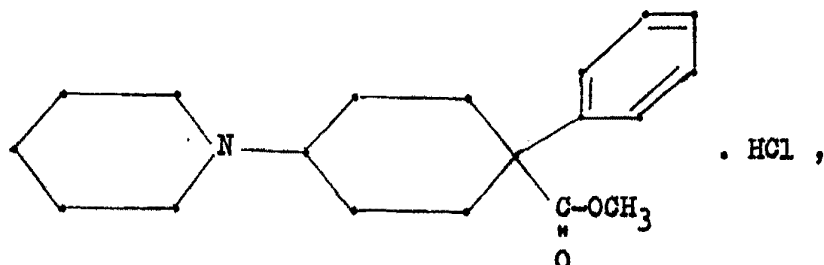


que pasa a 156-164° (0,15 Torr). El hidrocloreuro del 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarbonato de etilo, obtenido en la forma usual, se recristaliza en isopropanol y funde a 218-220°.

5. La base libre es unitaria en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco y tolueno 1:3; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).

EJEMPLO 3 -

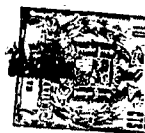
10. 24,2 g de 1-fenil-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano se disuelven en 65 ml de metanol y se mezcla con 36,5 g de ácido sulfúrico al 96%, 5,0 ml de agua y 5,5 g de cloruro amónico y se calienta durante 8 horas a 150°. La mezcla de reacción se diluye con 500 ml de agua y se extrae dos veces, cada una con 250 ml de tolueno. La solución acuosa se ajusta a continuación, a 0°, mediante adición de solución de sosa saturada a un valor pH de 11-12 y se extrae tres veces, cada una con 300 ml de cloroformo. La solución cloroformica se lava dos veces, cada una con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra en vacío y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se disuelve en un poco de tolueno y se cromatografía sobre 160 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). Las primeras fracciones eluidas con 3,5 litros dan el 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo puro. Este compuesto se disuelve en 100 ml de éster acético y se mezcla con una solución de ácido clorhídrico en éster acético. Se obtiene así el hidrocloreuro del 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo de fórmula
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



del p.f. 236-237°. El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoniaco y tolueno 1:1; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).

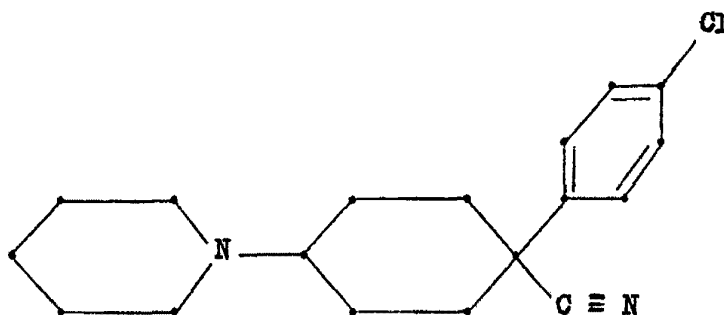
5. EJEMPLO 4 -

10. 10,0 g de 4-ciano-4-(p-clorofenil)-ciclohexano se disuelven en 300 ml de benceno absoluto, se hierve con 8 ml de piperidina y 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico durante 15 horas, bajo reflujo, separándose el agua que se forma durante la reacción con ayuda de un separador de agua. Seguidamente se evapora el benceno primeramente bajo presión normal y a continuación en vacío al chorro de agua. El 1-piperidino-4-ciano-4-(p-clorofenil)-ciclohexeno, que queda
15. en forma de aceite, se destila en alto vacío y pasa a 182-185° (0,06 Torr). La base libre así obtenida se disuelve en 500 ml de etanol y después de agregar 1,0 g de óxido de platino se hidrogena bajo presión normal. Se separa por filtración del catalizador y
20. el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en un



poco de tolueno y se cromatografía sobre 150 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). Las primeras fracciones eluidas con 3,0 litros de tolueno dan el 1-(p-clorofenil)-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano de fórmula

5.



La base libre es unitaria en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco y tolueno 1:2; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).

10.

Mezclando una solución de 7,8 g de la base libre en 90 ml de éster acético con la cantidad calculada de una solución de ácido clorhídrico en éster acético se obtiene el hidrocloreuro del 1-(p-clorofenil)-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano del p.f. 322-

15.

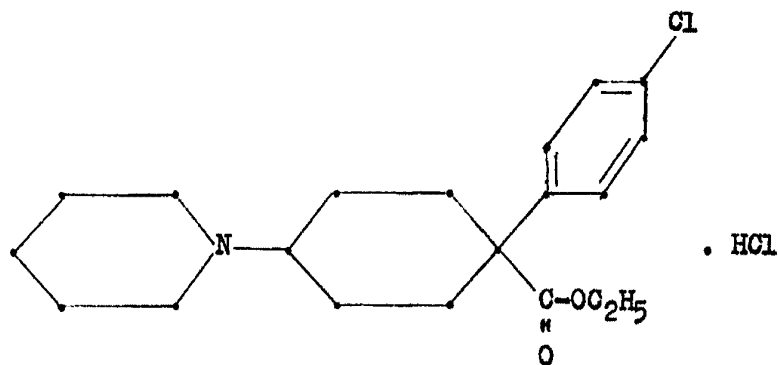
325°.

EJEMPLO 5 -

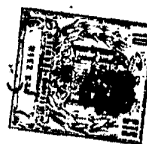
12,0 g de 1-(p-clorofenil)-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano se disuelven en 20,8 ml de etanol y se mezcla con 16,2 g de ácido sulfúrico al 96%, 2,16 ml



- de agua y 2,118 g de cloruro amónico, y se calienta durante 8 horas a 150°. Seguidamente se disuelve la mezcla de reacción aceitosa en 400 ml de agua y la solución acuosa se extrae dos veces, cada una con 150 ml de tolueno, y a 0° se ajusta con solución de sosa saturada a un pH de 11-12. El aceite precipitado se extrae tres veces, cada una con 300 ml de cloroformo, los extractos orgánicos se lavan ulteriormente dos veces, cada una con 200 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra en vacío y se evapora. El residuo se disuelve en 60 ml de éster acético, se separa por filtración y el filtrado claro se mezcla con una solución de ácido clorhídrico en éster acético. Se obtiene así el hidrocloreuro del 1-(p-clorofenil)-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de etilo de fórmula
- 5.
- 10.
- 15.



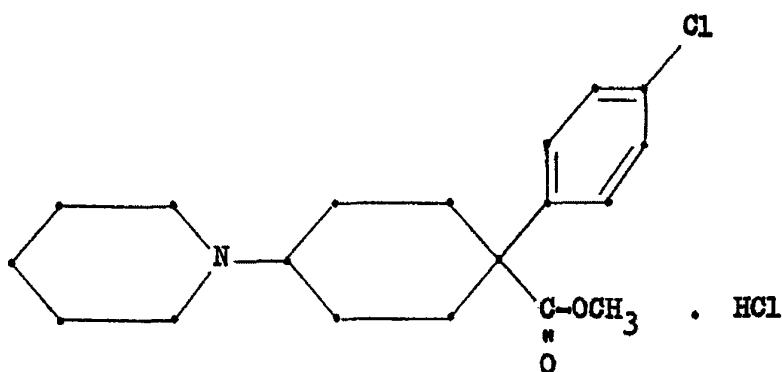
del p.f. 221-223°. El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco y tolueno 1:3; Vehículo: gel de



silíce; Indicador: yodo).

EJEMPLO 6 -

- 20,0 g de 1-(p-clorofenil)-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano se disuelven en 45 ml de metanol y se mezcla con 27,1 g de ácido sulfúrico al 96%, 3,6 ml de agua y 4,13 g de cloruro amónico y se calienta durante 8 horas a 150°. La mezcla de reacción se disuelve en 1500 ml de agua, la solución acuosa se extrae dos veces, cada una con 150 ml de tolueno y, a 0°, se ajusta mediante adición de solución de sosa saturada a un valor pH de 11-12, y se extrae tres veces, cada una con 1 litro de cloroformo. Las fases orgánicas se lavan ulteriormente dos veces, cada una con 800 ml de solución de sal común al 17%, se seca sobre sulfato sódico, se filtra en vacío y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en 50 ml de acetona, se separa por filtración y el filtrado claro se mezcla con una solución de ácido clorhídrico en éster acético. Se obtiene así el hidrocloreto del 1-(p-clorofenil)-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo de fórmula
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



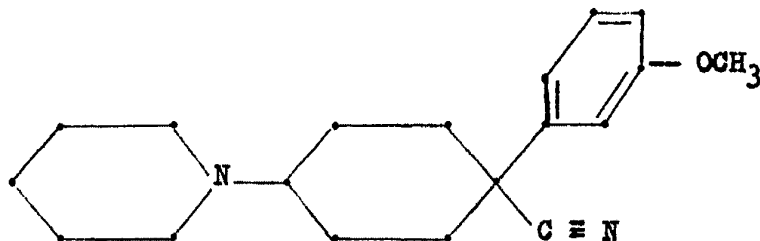
del p.f. 239-241°.



El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoniaco y tolueno 1:3; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).

5. EJEMPLO 7 -

- 20,0 g de 4-ciano-4-(meta-metoxifenil)-ciclohexanona se disuelven en 400 ml de benceno absoluto, se hierve al reflujo durante 15 horas con 20 ml de piperidina y 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico, separándose el agua que se forma durante la reacción con ayuda de un separador de agua. Seguidamente se evapora el benceno, primeramente bajo presión normal y a continuación en vacío al chorro de agua. El 1-piperidino-4-ciano-4-(m-metoxifenil)-ciclohexano, que queda en forma de aceite, se destila en alto vacío y pasa a 184-187° (0,04 Torr). La base libre así obtenida se disuelve en 500 ml de etanol absoluto y después de agregar 2,0 g de óxido de platino se hidrogena bajo presión normal. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora. El 1-(m-metoxifenil)-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano que queda como residuo, de fórmula





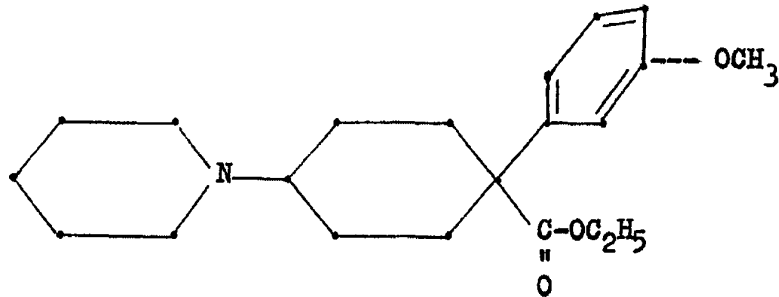
es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoniaco + tolueno 1:3; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo) y hierve en alto vacío a 0,045 mm Hg a 176-177°.

5. El hidrocloreuro del 1-(m-metoxifenil)-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano, obtenido en la forma usual, funde, después de recristalizar en isopropanol, a 270-274° o bien, después de recristalizar en éster acético, a 290-292°.

10. EJEMPLO 8 -

13,4 g de 1-(m-metoxifenil)-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano se mezclan con 30,7 g de etanol, 13,5 g de ácido sulfúrico al 96%, 1,8 ml de agua y 2,4 g de cloruro amónico y se calienta durante 7 horas a 150°.

15. La mezcla de reacción se disuelve en 400 ml de agua. La solución acuosa se extrae dos veces, cada una con 200 ml de tolueno y a 0° se ajusta mediante adición de solución de sosa saturada a un valor pH de 11-12 y se extrae tres veces, cada una con 300 ml de cloroformo. Las fases orgánicas se lavan ulteriormente dos veces, cada una con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra en vacío y se evapora. El residuo se disuelve en un poco de mezcla de disolventes cloroformo-tolueno 1:4 y se cromatografía sobre 120 g de óxido de aluminio (Actividad II, neutro). Las primeras fracciones eluidas con 3 litros de cloroformo-tolueno 1:4 dan el 1-(m-metoxifenil)-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de etilo de fórmula
- 20.
- 25.



5. El hidrocloreuro del 1-(m-metoxifenil)-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de etilo obtenido en la forma usual se recristaliza en éster acético y funde a 203-206°. El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco + tolueno 1:3; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).

EJEMPLO 9 -

10. 10 g de 1-ciano-1-fenil-4-piperidino-ciclohexano y 10 g de hidróxido potásico se hierven en una mezcla de 120 ml de celosolve metílico y 25 ml de agua durante 36 horas bajo reflujo. Después se destila el disolvente en vacío, el residuo de la evaporación se disuelve en 1 litro de agua y la fase acuosa
15. se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se lavan ulteriormente con 500 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene así el amida del ácido 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxílico en bruto
20. en forma de cristales amarillo claro que, sin ulterior limpieza, se siguen elaborando directamente.

27 SEP. 

El compuesto es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo). El hidrocloreto obtenido en la forma usual funde a

5. > 300°.

10 g de amida del ácido 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxílico se disuelven en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y se reacciona con una solución de 30 g de nitrito sódico en 400 ml de agua.

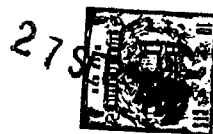
10. La solución de nitrito sódico se gotea por debajo de la superficie de la solución ácido clorhídrica; tiempo del goteo: 60 minutos. La reacción es ligeramente exotérmica y la temperatura interior sube a 40°.

15. A continuación se sigue dejando reaccionar durante una hora a temperatura ambiente y durante 3 horas a 100°. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se suspende nuevamente dos veces, cada una en 100 ml de etanol y se seca mediante destilación azeotrópica en vacío. El residuo de evaporación se hierve entonces tres veces con 350 ml de etanol absoluto, al reflujo, durante 10 minutos y la solución caliente se filtra en vacío. Los filtrados combinados dan, después de evaporar en vacío, el hidrocloreto del ácido 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxílico en bruto.

20. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se suspende nuevamente dos veces, cada una en 100 ml de etanol y se seca mediante destilación azeotrópica en vacío. El residuo de evaporación se hierve entonces tres veces con 350 ml de etanol absoluto, al reflujo, durante 10 minutos y la solución caliente se filtra en vacío. Los filtrados combinados dan, después de evaporar en vacío, el hidrocloreto del ácido 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxílico en bruto.

25. 15,0 g de hidrocloreto del ácido 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxílico en bruto se disuelven bajo reflujo en 500 ml de metanol, la solución caliente y clara se enfría a 20° y se hace reaccionar con 100 ml de una solución etérea de diazometano. La so-

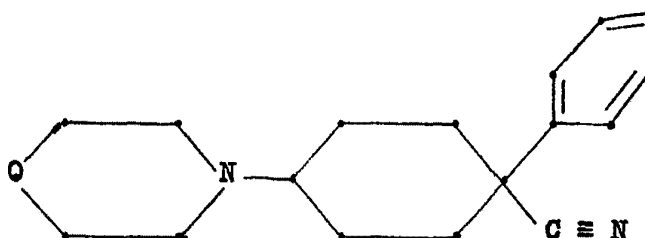
30. 100 ml de una solución etérea de diazometano. La so-



- lución amarilla se deja reposar durante 30 minutos a 0° y a continuación durante 30 minutos a 20°. Después se evapora el disolvente en vacío a 50°. El residuo de evaporación se disuelve en 300 ml de solución 2N
5. de ácido clorhídrico fría y las partes neutras se extraen con 200 ml de tolueno, la solución ácido clorhídrica se ajusta con solución saturada de sosa, a 0°, a un valor pH de 11-12 y se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo da, después de la destilación en alto vacío, el 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo puro que pasa a 162-168° (0,17 Torr). El hidrocloruro obtenido en la forma usual funde a
10. 236-237° y resulta ser según el punto de fusión, punto de fusión mixto y cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco y tolueno: 1:1; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo) idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 3.
15. EJEMPLO 10 -
20. 20,0 g de 4-ciano-4-fenil-ciclohexanona (0,1 Mol) se disuelven en 500 ml de benceno absoluto y se hierve al reflujo durante 15 horas con 18 ml de morfina (0,2 Mol) y 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico, separándose el agua que se forma durante la reacción con ayuda de un separador de agua. Seguidamente se evapora el benceno, primeramente bajo presión normal, y a continuación en vacío al chorro de agua. El 1-morfolino-4-ciano-4-fenil-ciclohexeno, que queda como
25. aceite, se destila en alto vacío y pasa a 175-181°
- 30.

27 SEP 1960

5. (0,07 ÷ 0,1 Torr). La base libre, así obtenida, se disuelve en 500 ml de etanol y después de agregar 1,0 g de óxido de platino se hidrogena bajo presión normal. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en poco tolueno y se cromatografía sobre 200 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro), Las primeras fracciones eluidas con 3,0 litros de tolueno dan, después de evaporar el disolvente, el 1-ciano-1-fenil-4-morfolino-ciclohexano de fórmula
- 10.



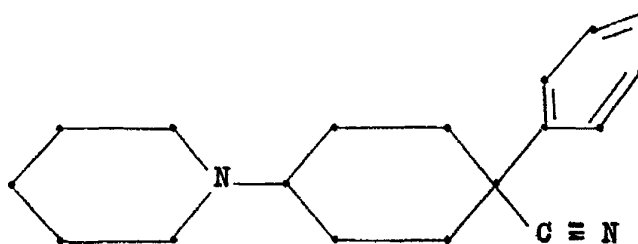
- que es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco y tolueno 1:1; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).
15. Mezclando una solución de este compuesto en 400 ml de éster acético con una solución de ácido clorhídrico en éster acético se obtiene el hidrocloreuro del 1-ciano-1-fenil-4-morfolino-ciclohexano del p.f. 303-305°.

EJEMPLO 11 -

20. 7,1 g (0,02 Mol) de 1-ciano-1-fenil-4-(p-tolue



5. nosulfoniloxi)-ciclohexano se disuelven en 10 ml de piperidina y la solución clara se hierve durante 4 horas al reflujo. Después de enfriar a 40° se evapora la solución en vacío a una temperatura del baño de 50°. El aceite así obtenido se disuelve en 250 ml de tolueno y se extrae tres veces con 250 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. Las soluciones ácido clorhídricas se lavan ulteriormente con 250 ml de tolueno, se pone fuertemente alcalino con solución 6N de sosa caustica y se extrae tres veces con 500 ml de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo da, después de destilar en alto vacío, el 1-fenil-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano de fórmula
- 10.
- 15.



20. El hidrocloreuro del 1-fenil-1-ciano-4-piperidino-ciclohexano, obtenido en la forma usual, se recristaliza en acetona y funde a 216-218°. Según el cromatograma de capa delgada y el espectro infrarrojo no es idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.



El 1-ciano-1-fenil-4-(p-tolueno-sulfoniloxi)-ciclohexano empleado como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

5, 9,99 g (0,05 Mol) de 4-ciano-4-fenil-ciclohexanona se disuelven en 100 ml de éster acético y después de agregar 0,5 g de óxido de platino se hidrogena bajo presión normal. Se separa por filtración del catalizador y el filtrado se evapora. El 4-ciano-4-fenil-ciclohexanol que queda en forma de aceite se destila en alto vacío y pasa a 132-136° (0,07 Torr). El destilado se recristaliza en éter y suministra el 4-ciano-4-fenil-ciclohexanol en cristales del p.f. 112-114°.

15, 5,0 g (0,025 Mol) de 4-ciano-4-fenil-ciclohexanol se disuelven en 30 ml de piridina absoluta y la solución amarillo clara se enfría a 0°. Después se agregan en porciones 7,2 g de cloruro del ácido p-toluenosulfónico finamente molturado y la solución se deja reposar durante 20 horas a temperatura ambiente. Para su elaboración se vierte la solución piridínica sobre 500 g de hielo y los cristales precipitados se extraen dos veces con 400 ml de éster acético. Las fases orgánicas se lavan tres veces con 400 ml de solución 1N de ácido clorhídrico y tres veces con 400 ml de agua. Las soluciones éster acético reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora a una temperatura del baño de max. 40°. El residuo da, después de recristalizar en éter, el 1-ciano-1-fenil-4-(p-tolueno-sulfoniloxi)-ciclohexano del p.f. 115-117°.

30.

27 SEP.



EJEMPLO 12 -

5. En forma análoga a como descrito en el ejemplo 11 se obtiene del 1-ciano-1-fenil-4-(p-toluenosulfoni-loxi)-ciclohexano, más abajo descrito, y piperidina el hidrocioruro del 1-ciano-1-fenil-4-piperidino-ciclohexano, que es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 11.

10. El 1-ciano-1-fenil-4-(p-toluenosulfoniloxi)-ciclohexano, empleado como material de partida, se obtuvo de la manera siguiente:

15. 10 g (0,05 Mol) de 4-ciano-4-fenil-ciclohexano se disuelven en 100 ml de dioxano y a la solución clara se agregan, en porciones, 5 g de borohidruro sódico. Seguidamente se hierve durante 1 hora al reflujo. Para la elaboración se enfría a 20°, se vierte sobre 100 ml de hielo y el dioxano se retira en vacío. El residuo aceitoso se disuelve en 250 ml de cloroformo y la fase orgánica se lava consecutivamente con 250 ml de agua, 250 ml de solución 2N de ácido clorhídrico, 20. 250 ml de agua, 250 ml de solución saturada de carbong to sódico y otras dos veces con 250 ml de agua. Las soluciones acuosas se extraen ulteriormente con 250 ml de cloroformo, las fases orgánicas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Para la ulterior 25. limpieza se disuelve el residuo aceitoso en 100 ml de éster acético y se cromatografía sobre 100 g de óxido de aluminio (Actividad II, neutro). Las primeras fracciones eluidas con 1,0 litros de éster acético dan una mezcla de los isómeros cis y trans del 4-ciano-4-fenil-ciclohexanol en forma de un aceite que no crig 30.



taliza.

5. 10 g de esta mezcla se disuelven en 50 ml de piridina absoluta, la solución se enfría a 0°, en porciones se agregan 15,0 g de cloruro del ácido p-toluenosulfónico finamente molturado y la solución se deja reposar durante 20 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se vierte la solución piridínica sobre 500 g de hielo y los cristales precipitados se extraen dos veces con 600 ml de éster acético. Las fases orgánicas se lavan tres veces con 500 ml de solución 1N de ácido clorhídrico y tres veces con 500 ml de agua. Las soluciones éster acéticas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a una temperatura del baño no superior a 40°. Se obtiene un residuo aceitoso cuya cristalización en éster da cristales que funden a 114-116° y no muestran ninguna depresión con el tosilato descrito en el ejemplo 11. Ambos compuestos muestran espectros infrarrojos idénticos (3% solución en cloruro metilénico) y son asimismo idénticos en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo y tolueno 1:1; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).
- 10.
- 15.
- 20.

25. Si el p-toluenosulfonato existente en la lejía madre se hace reaccionar con piperidina se obtiene el hidrocioruro del 1-ciano-1-fenil-4-piperidino-ciclohexano que no es idéntico con el producto arriba descrito, sino con el obtenido según el ejemplo 1.

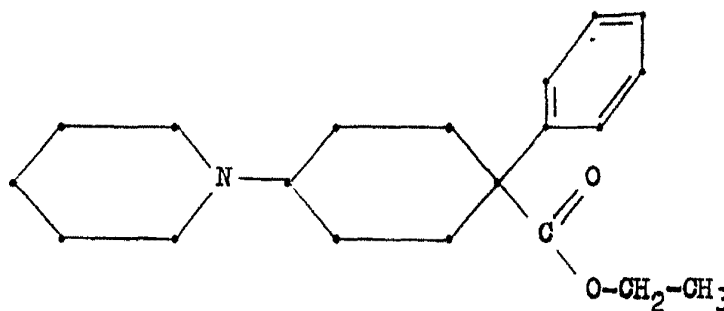
EJEMPLO 13 -

30. 12,3 g de 1-ciano-1-fenil-4-piperidino-ciclohexano (obtenido según el ejemplo 11) se disuelven en

27 SEP. 1954



- 21,2 g de etanol, se mezcla con 13,8 g de ácido sulfúrico al 96% y 2,8 g de cloruro amónico y se calienta durante 7 horas en el autoclave a 160°. La mezcla de reacción se vierte en 200 g de hielo y 200 ml de agua y a 0° se ajusta con solución concentrada de sosa cáustica a un valor pH de aprox. 11-12. A continuación se extrae inmediatamente tres veces, cada una con 500 ml de cloroformo. Las fases orgánicas se lavan ulteriormente dos veces, cada una con 300 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra en vacío y se evapora. El 1-fenil-4-piperidino-ciclohexanocarboxilato de etilo, que queda como residuo, de fórmula
- 5.
- 10.



- es unitario en el cromatograma de capa delgada (Sistema: cloroformo saturado con amoníaco y tolueno 1:3; Vehículo: gel de sílice; Indicador: yodo).
- 15.
- El hidrocloreuro del 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de etilo, preparado de la manera usual, se recrystaliza en acetona y funde a 204-206°.
- 20.
- Una mezcla de este compuesto y del compuesto

27 SEP



isómero (véase ejemplo 2) funde a 190-193°.

EJEMPLO 14 -

5.           Tabletas conteniendo 25 mg de hidrocioruro del 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo se pueden preparar por ej. en la composición siguiente:

Hidrocioruro del 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo	25,0 mg
Fécula de trigo	40,0 mg
Lactosa	45,0 mg
Acido silícico coloidal	5,0 mg
Fécula de maranta	15,0 mg
Talco	9,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
	<hr/>
	140,0 mg

Preparación:

10.           El hidrocioruro del 1-fenil-4-piperidino-ciclohexancarboxilato de metilo se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. La fécula de trigo restante se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla en polvo se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

15.           La masa plástica se pasa a través de un tamiz de aprox. 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se vuelve a pasar a través de un tamiz. Se agregan entonces la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa

20.

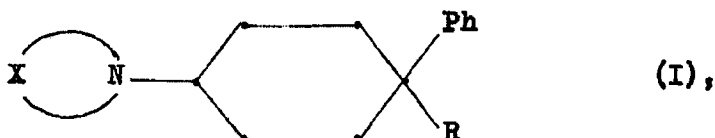


a tabletas de 140 mg de peso.

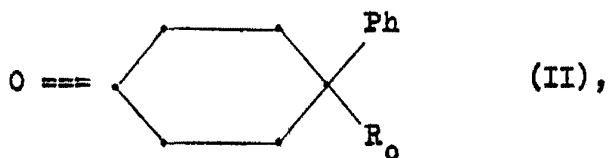
NOTA

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente presentadas en Suiza
10. con fechas 29 de septiembre de 1965 nº 13439/65 y el 19 de agosto de 1966 nº 12030/66; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
15. Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "Procedimiento para la preparación de derivados del 1-fenilciclohexano"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados del 1-fenilciclohexano" de fórmula



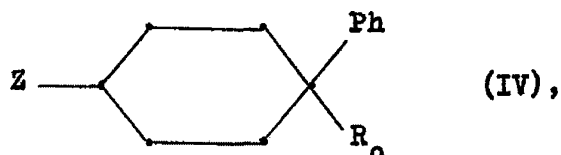
20. en la cual X significa un resto alquilénico, en caso dado interrumpido por un átomo de oxígeno, Ph un resto fenílico y R un radical ciano o un resto carbalcoxi, caracterizado porque una ciclohexanona de fórmula



en la cual Ph tiene el significado arriba indicado y  $R_o$  significa el resto R arriba definido o un sustituyente transformable en R, se condensa con un compuesto de fórmula



5. en la cual X tiene el significado indicado y el producto de condensación obtenido se reduce, o en un compuesto de fórmula



10. en la cual Ph y  $R_o$  tienen los significados indicados y Z significa un resto intercambiable, Z se intercambia por el radical de fórmula



en la cual X tiene el significado indicado, y, en los

27 SEP. 

5. compuestos obtenidos que poseen un sustituyente  $R_0$ , transformable en R, éste se transforma en R y, si se desea, en los compuestos obtenidos los sustituyentes R se transforman entre sí y/o se separan las mezclas de compuestos cis y trans, en caso dado obtenidas, y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.
10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción del producto de condensación se efectúa con transmisores de iones de hidruro o catalíticamente.
15. 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el producto de condensación se reduce con ácido fórmico.
20. 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el producto de condensación se hidrogena en presencia de un catalizador de platino o de paladio.
25. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula IV se ha ce reaccionar con una amina de fórmula



en la cual X tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª.

25. 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula IV en la cual Z significa un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción.



- 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula IV en la cual Z significa un átomo de halógeno.
5. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula IV en la cual Z significa un radical arilsulfoniloxi.
10. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 5-8, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de agentes básicos.
15. 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula II ó IV, en la cual R<sub>0</sub> significa un radical ciano.
- 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula II ó IV, en la cual R<sub>0</sub> significa un radical carbalcoxi.
20. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula II ó IV en la cual R<sub>0</sub> significa un resto transformable en un radical carbalcoxi.
25. 13<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-9 y 12, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula II ó IV en la cual R<sub>0</sub> significa un radical carboxilo.
30. 14<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque la transformación de R<sub>0</sub> en el radical carbalcoxi se efectúa median



te reacción con un alcohol.

5. 15<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12-14, caracterizado porque un compuesto de fórmula II ó IV, en la cual  $R_0$  significa un radical carboxilo, se hace reaccionar con un alcohol en presencia de un ácido fuerte.
10. 16<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12-14, caracterizado porque en un compuesto de fórmula II ó IV, en la cual  $R_0$  significa un radical carboxilo libre, éste se transforma en una agrupación de haluro o anhídrido de ácido y la agrupación hidruro o anhídrido de ácido se hace reaccionar con un alcohol.
15. 17<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque la reacción se efectúa con un alcohol en presencia de una base.
20. 18<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, caracterizado porque un compuesto de fórmula II ó IV, en la cual  $R_0$  significa un radical carboxilo libre, se hace reaccionar con diazoalcano.
20. 19<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque, en los compuestos obtenidos, los radicales ciano se transforman en radicales carbalcoxi.
25. 20<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 19, caracterizado porque un compuesto obtenido, en el cual  $R_0$  significa un radical ciano, se hace reaccionar con un alcohol en presencia de un ácido fuerte.
30. 21<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque como ácido fuerte se emplea ácido

27 SEP 1966

sulfúrico y la reacción se efectúa en presencia de cloruro amónico.

5. 22ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque el radical ciano se hidroliza al radical carbamilo, éste último se hidroliza al radical carboxilo y este último se transforma en un radical carbalcoxi.

10. 23ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o porque un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o porque los componentes de reacción se emplean, en caso dado, en forma de sus sales.

15. 24ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados del 1-fenilciclohexano"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

27 SEP 1966

Madrid

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODEP  
P. P. Firmador F. Hernandez Ruiz