

349034



PATENTE DE INVENCIÓN

Le A 10 280-Sp.

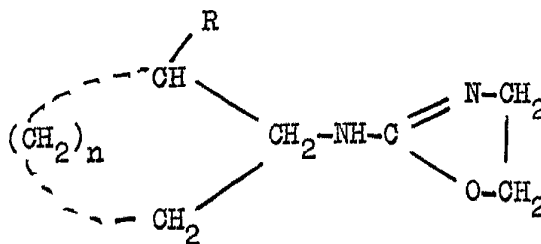
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de 2-cicloalquil-aminooxazolinás"

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

Se ha encontrado que las 2-cicloalquilaminooxazolinás de fórmula general

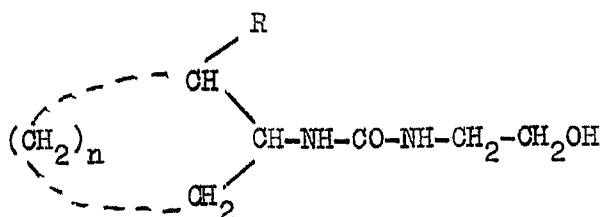




5. en la que R significa un radical alquilo de bajo peso molecular con 1 a 3 átomos de carbono y n un número entero de 2 a 4, pudiendo el radical cicloalquilo estar sustituido por radicales alquilo ulteriores de bajo peso molecular con 1 a 5 átomos de carbono y pudiendo el radical cicloalquilo contener un enlace doble, pero no en la posición α, β , tienen valiosas propiedades farmacodinámicas.

10. De las 2-aminooxazolinas, hasta ahora, se conocen efectos localmente anestésicos, sedativos y vasoconstrictores (aplicación para la desinchazón de la mucosa). Además de estos efectos, las sustancias preparadas según el invento, ejercen una fuerte acción hipotensora y una acción represiva de la secreción de jugo gástrico, por ello, son valiosas para el tratamiento de diversas formas de hipertonia y para el tratamiento de la úlcera. Además, una parte de estos compuestos, gracias a su actividad hiperglu-
 15. cemiante, puede encontrar aplicación para determinadas enfermedades en la medicina huma y veterinaria.
 20.

25. La preparación de las 2-cicloalquilaminoxazolinas, de acuerdo con el invento, se lleva a cabo de tal manera que ésteres capaces de reacción de N-cicloalquil-N'- β -hidroxietilúreas de fórmula general





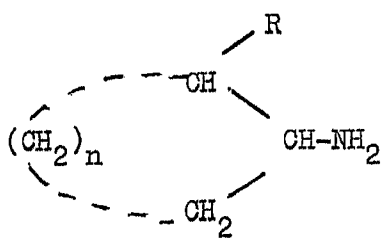
en la que R y n tienen los significados arriba indicados, pudiendo el radical cicloalquilo estar sustituido por grupos alquilo ulteriores de bajo peso molecular con 1 a 5 átomos de carbono y pudiendo

- 5. el radical cicloalquilo contener un enlace doble, pero no en la posición α, β , se someten a ciclización por calentamiento en agua, en caso dado, a temperaturas superiores a 100°C bajo presión, y de la solución acuosa obtenida de las sales de 2-cicloalquilamino-oxazolininas se precipitan las bases con amoníaco o con un álcali.

Bajo ésteres capaces de reacción de las precipitadas N-cicloalquil-N'- β -hidroxietilúreas, han de entenderse preferiblemente ésteres con ácidos

- 15. halohídricos, así como con ácidos alquil y arilsulfónicos. Estos ésteres pueden ser preparados según métodos operativos en sí conocidos, por ejemplo, por reacción de isocianatos de β -haloetilo con cicloalquilaminas de fórmula general

20.

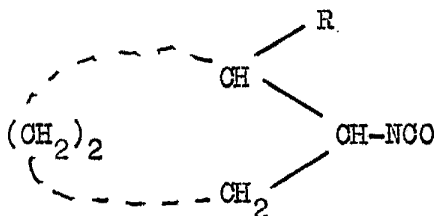


Además, isocianatos de cicloalquilo de fórmula general

9 ENE. 1969

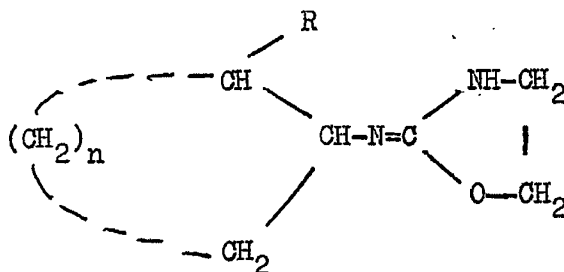


-4-



- se pueden hacer reaccionar con etanolamina y las N-cicloalquil-N'-(β -hidroxietil)úreas obtenidas se transforman en los precitados ésteres capaces de reacción, no siendo necesario aislar los productos de las etapas intermedias. Así, por ejemplo, por reacciones sucesivas de un isocianato de cicloalquilo correspondientemente sustituido con etanolamina y cloruro de tionilo y por subsiguiente cocción del producto de reacción en solución acuosa puede llegarse a la correspondiente 2-cicloalquilamino-oxazolina.
- 5.
- 10.

- Las 2-cicloalquilamino-oxazolidinas sustituidas, preparadas según el procedimiento arriba indicado, pueden estar presentes también en su forma tautómera como 2-cicloalquilimino-oxazolidinas de fórmula general
- 15.





Además, según el número y la posición de los sustituyentes en el anillo cicloalquilo, pueden estar presentes varios isómeros geométricos que, en los casos en que no puede trazarse un eje de simetría por el anillo de cicloalquilo, pueden desdoblarse en isómeros ópticos.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- La eficacia farmacodinámica de estos diferentes isómeros puede presentar diferencias tanto cualitativamente en la naturaleza de la eficacia, como también cuantitativamente en cuanto a la intensidad de la acción. Pueden presentarse también diferencias en cuanto a la toxicidad de los isómeros se refiere. Para la preparación de 2-cicloalquilamino-oxazolinas estéricamente uniformes alquil-sustituídas en el radical cicloalquilo, convenientemente se parte de cicloalquilaminas alquil-sustituídas en el anillo estéricamente uniformes o ampliamente uniformes que son obtenidas por modos operativos conocidos a partir de mezclas de isómeros estéricos formadas en la mayoría de los casos en la preparación de cicloalquilaminas, por ejemplo por destilación fraccionada, por cromatografía preparativa a gas o por distribución líquida-líquida. En caso dado, las cicloalquilaminas estéricamente uniformes, subsiguientemente pueden ser desdobladas en sus isómeros ópticos según procedimientos en sí conocidos.

Por lo general, las 2-cicloalquilamino-oxazolinas constituyen bases bien cristalizantes que con ácidos inorgánicos u orgánicos farmacológicamente inofensivos pueden ser transformadas en sales cris-

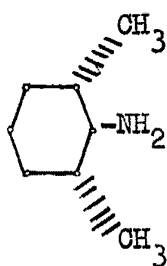


- talizadas que en la mayoría de los casos son fácilmente solubles, Además de ácido clorhídrico, para ello son apropiados particularmente los ácidos débiles inorgánicos u orgánicos, tales como ácido fosfórico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido tartárico.

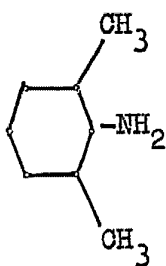
5.

A. Preparación de las 2,6-dimetilciclohexilaminas isómeras.

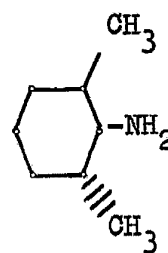
10. Existen tres 2,6-dimetilciclohexilaminas isómeras de fórmulas



I



II



III

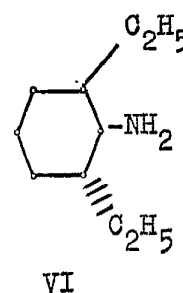
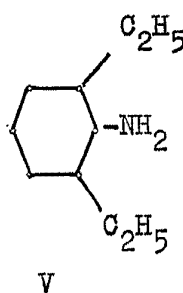
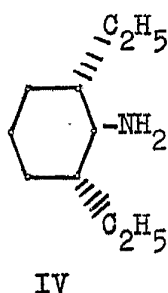
15. de las cuales la última III, como forma asimétrica, constituye un racemato y puede ser desdoblada en isómeros ópticos. Cada uno de los isómeros puede presentarse como mezcla de dos conformaciones, lo que aquí no se tiene en cuenta. Para aislar los isómeros, convenientemente se parte de una mezcla de las 2,6-dimetilciclohexilaminas que puede obtenerse por hidrogenación catalítica de 2,6-dimetilanilina y cuya composición puede ser determinada por cromatografía a gas. La mezcla aquí empleada contenía un 44% de I, un 24% de II y un 32% de III.
- 20.



- La destilación cuidadosamente fraccionada de la mezcla sobre una columna de relleno, después de un predestilado, dá una mezcla de I y II no separable por destilación ulterior. Después de un destilado intermedio que contiene los tres isómeros, la amina III pura destila al P.e.₃₀ de 76°C. Punto de fusión del compuesto benzóico: 150°C. La estructura se conoce en base al espectro NMR. La precitada mezcla de I y II es transformada con acetona en una mezcla de las correspondientes cetiminas que puede ser descompuesta mediante distribución por contra-corriente en el sistema de ligroina dimetilsulfóxido/metanol. La subsiguiente hidrólisis de la cetiminas aisladas dá la base I, P.e.₇₀ = 70°C., punto de fusión del compuesto benzóico: 186°C, y la base II, P.e.₃₀ = 71°C, punto de fusión del compuesto benzóico: 113°C. También aquí la estructura resulta terminantemente de los espectros NMR.
- 5.
- 10.
- 15.

B. Preparación de las 2,6-dietilciclohexilaminas

20. isómeras de fórmulas

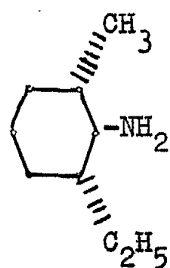




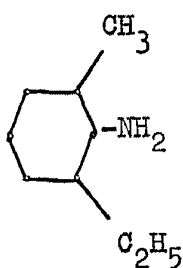
- para cuya estereoquímica vale correspondientemente lo mencionado bajo A. Una mezcla de isómeros obtenida por hidrogenación catalítica de 2,6-dietilciclohexilamina, de composición: 43% de IV, 34% de V y 23% de VI, determinada por cromatografía a gas, es desdoblada como se ha descrito bajo A, por destilación fraccionada, en una mezcla de IV y V y la base pura VI del P.e.₃₀ = 110,5°C, punto de fusión del compuesto benzóilico de VI: 138°C. De la precitada mezcla se obtienen directamente mediante distribución por contracorriente en el sistema de éter de petróleo/metanol/agua las bases puras IV, P.e.₃₀ = 107°C, punto de fusión del compuesto benzóilico: 183°C, y V, P.e.₃₀ = 108°C, punto de fusión del compuesto benzóilico: 62°C. Para todas las tres aminas, la estructura resulta de los espectros NMR.

C. Preparación de las 2-metil-6-etilciclohexilaminas isómeras.

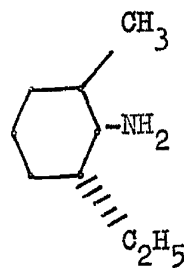
- En contraposición con las 2,6-dialquilciclohexilaminas simétricamente sustituidas, descritas bajo A y B, la 2-metil-6-etilciclohexilamina existe en cuatro formas estereoisómeras VII a X, todos los cuales se presentan como racematos y pueden ser descompuestos en ocho isómeros ópticamente activos.



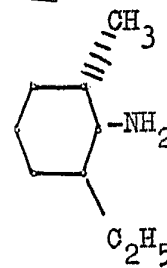
VII



VIII



IX



X

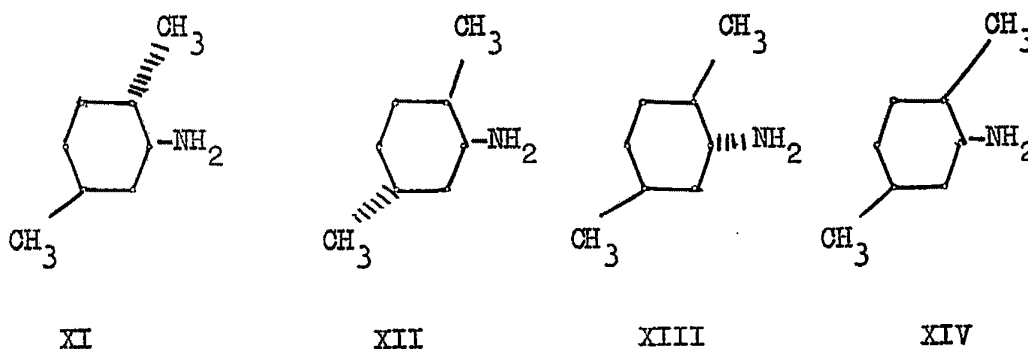
- En la hidrogenación catalítica de la 2-metil-6-etilanilina son producidas las cuatro formas. El análisis por cromatografía a gas de tal mezcla dió los siguientes valores: VII = un 46%, VIII = un 17%, IX = un 22% y X = un 15%. Por destilación fraccionada pueden obtenerse dos fracciones que constituyen una mezcla de VII y VIII y una mezcla de IX y X, respectivamente. La primera mezcla puede ser descompuesta en VII y VIII mediante distribución por contra-corriente en el sistema de éter de petróleo/metanol/agua. VII: P.e.₃₀ = 88°C, P.f. del compuesto benzóico = 182°C; VIII: P.e.₃₀ = 89°C, P.f. del compuesto benzóico = 79°C. La segunda mezcla de IX y X es transformada, según lo descrito bajo A, con acetona en una mezcla de correspondientes cetiminas, de la cual por destilación fraccionada puede obtenerse en forma pura un isómero que por hidrólisis dá la forma IX en condición estéricamente pura: P.e.₃₀ = 93°C. Mediante los espectros NMR pueden determinarse las estructuras de VII y VIII, mientras que para el tercer isómero una determinación
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



exacta y terminante no puede hacerse. Hasta ahora no se logró el aislamiento del cuarto isómero.

D. Preparación de las 2,5-dimetilciclohexilaminas isómeras.

5. La 2,5-dimetilciclohexilamina existe en cuatro formas estereoisómeras XI a XIV, todas las cuales se presentan como racematos y pueden ser descompuestos en ocho isómeros ópticamente activos



10. En la hidrogenación catalítica de la 2,5-dimetilanilina son producidas las cuatro formas. El análisis por cromatografía a gas de tal mezcla dió los siguientes valores: XI = un 22%, XII un 10%, XIII un 37% y XIV un 31%.

15. Se logra la descomposición por destilación y distribución en contra-corriente.

XI: P.e.₃₀ = 71°C, n_D²⁰ 1,4495,

P.f. del compuesto benzóilico = 169°C.

XII: P.e.₃₀ = 74°C, n_D²⁰ 1,4533,

P.f. del compuesto benzóilico = 97°C.

20. XIII: P.e.₃₀ = 76°C, n_D²⁰ 1,4583,

P.f. del compuesto benzóilico = 132-133°C.

9 ENE 1966



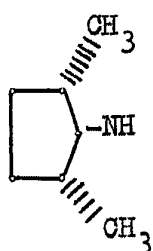
XIV: P.e.₃₀ = 78°C, n_D²⁰ 1,4587,

P.f. del compuesto benzóico = 158°C.

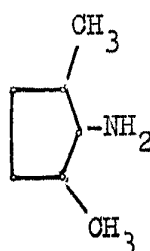
Todas las estructuras pueden ser determinadas mediante los espectros NMR.

5. E. Preparación de las 2,5-dimetilciclopentilaminas isómeras.

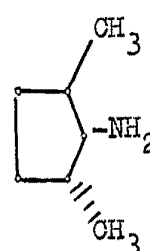
Para la estereoquímica de las 2,5-dimetilciclopentilaminas vale lo mencionado bajo A.



XV



XVI



XVII

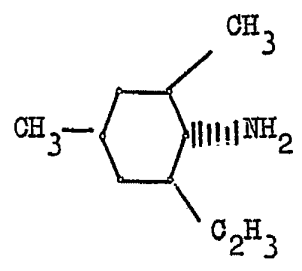
10. Se somete a hidrogenación catalítica la 2,5-dimetilciclopentanoxima, P.e.₁₂ = 96°C, obtenida a partir de la 2,5-dimetilciclopentanona (preparada según la Patente Norteamericana N^o 2.875.249), formándose una mezcla de las tres 2,5-dimetilciclopentilaminas isómeras.

15. Por destilación son preparadas en condición pura XV: P.e. = 130-132°C y XVII: P.e. = 141-142°C. Sus estructuras pueden ser determinadas mediante los espectros NMR. Hasta ahora no se logró el aislamiento del compuesto totalmente cis puro XVI.

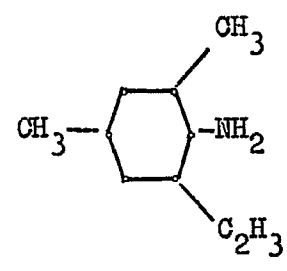
20. F. Preparación de las 2,4-dimetil-6-etilciclohexilaminas isómeras.



De las ocho posibles formas de racematos de la 2,4-dimetil-6-etilciclohexilamina, hasta ahora, pudieron aislarse mediante destilación y distribución por contra-corriente tan solo los dos isómeros



XVIII



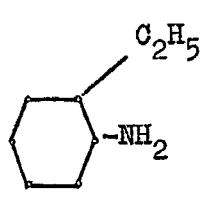
XIX

- 5. cuyas estructuras pueden ser determinadas mediante los espectros NMR. XVIII: P.e.₁₂ = 79°C, n_D²⁰ = 1,4585, P.f. del compuesto benzóico = 188°C. XIX: P.e.₁₂ = 79°C, n_D²⁰ 1,4588, P.f. del compuesto benzóico = 51°C.

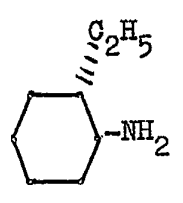
G. Preparación de las 2-etil y 2-isopropilciclohexilaminas isómeras.

10.

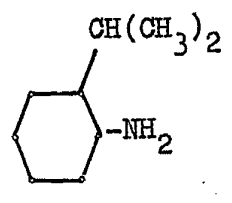
La hidrogenación catalítica de 2-etil y 2-isopropil-anilina dá una mezcla de cis y trans-2-etilciclohexilamina y de cis y trans-2-isopropilciclohexilamina, respectivamente.



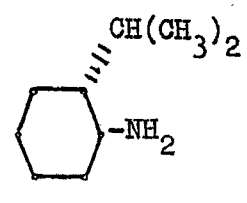
XX



XXI



XXII



XXIII



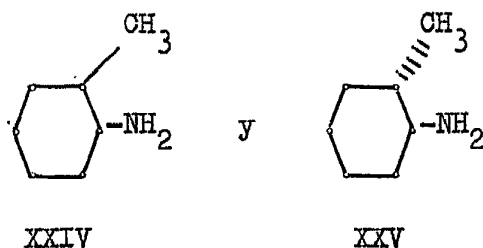
Los respectivos isómeros cis y trans pueden ser aislados en forma pura por destilación de sus isobutiraldiminas.

5. XX : n_D^{20} 1,4637, P.f. del compuesto benzóilico = 94°C.
XXI: n_D^{20} 1,4613, P.f. del compuesto benzóilico = 156°C.
XXII: P.e.₂₈ = 92°C, n_D^{20} 1,4661, P.f. del compuesto benzóilico = 98°C.
XXIII: P.e.₂₈ = 92,5°C, n_D^{20} 1,4657, P.f. del compuesto benzóilico = 186°C.

10. Las estructuras pueden ser determinadas mediante los espectros NMR.

H. Preparación de las 2-metilcicloheptilaminas isómeras.

Para la preparación de cis y trans-2-metilcicloheptilamina de fórmulas



15. se somete a hidrogenación catalítica la 2-metilcicloheptanoxima que puede ser obtenida a partir de la 2-metilcicloheptanona. De la mezcla de aminas así formada del P.e.₁₂ = 58-61°C pueden aislarse en forma pura mediante distribución por contra-corriente las cis y trans-2-metilcicloheptilaminas.

- XXIV: n_D^{20} 1,4712, P.f. del compuesto benzóilico = 109-110°C.
XXV: n_D^{20} 1,4684, P.f. del compuesto benzóilico = 159°C.

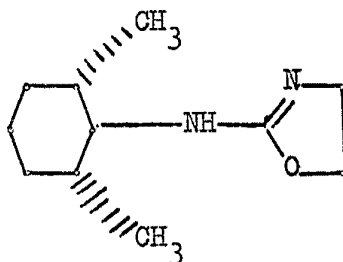
Las estructuras fueron determinadas median-



te espectroscopia NMR.

EJEMPLO 1-

5. En una solución de 50,9 g de la 2^{tr},6^{tr}-dimetilciclohexilamina, descrita bajo A como amina I, en 150 ml de tetrahidrofurano seco, bajo agitación y enfriamiento a una temperatura interior de 0 a 5°C se introduce gota a gota una solución de 44 g de isocianato de β-cloroetilo en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Luego se agita todavía durante 2 horas a la temperatura ambiente, subsiguientemente se recoge por succión el precipitado y se lo lava con tetrahidrofurano. Se obtienen 48 g de N-β-cloroetil-N'-(2^{tr},6^{tr}-dimetilciclohexil)-úrea de P.f. = 166°C. 35 g de esta úrea son reducidos a un polvo fino y suspendidos en 500 ml de agua. Después de la adición de 0,5 ml de una solución de agepon (como agente humectante) se calienta durante 2 horas a la temperatura de ebullición en el condensador de reflujo. Después del enfriamiento de la solución obtenida, por filtración a succión, se eliminan los pocos componentes insolubles y del filtrado se precipita la base con amoníaco. Se recoge por succión el precipitado, se lo lava con agua y se seca en el secadero. Se obtienen 25 g de 2-(2^{tr},6^{tr}-dimetilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula





que después de la redisolución en acetato funde a 153°C. El hidrocioruro tiene el P.f. = 170°C.

EJEMPLO 2 -

5. 50,9 g de la mezcla de 2,6-dimetilciclohexilaminas isómeras descrita bajo A y obtenida por reducción catalítica de 2,6-dimetilanilina, con un contenido de aproximadamente un 44% de amina I, se hacen reaccionar, según se ha descrito en el Ejemplo 1, con 44 g de isocianato de β -cloroetilo, separándose un compuesto cristalizado incoloro que después del reposo durante la noche se recoge por succión. Rendimiento: 24,3 g. Por su P.f. = 166°C y su espectro IR, el compuesto comprueba ser idéntico con la N-(β -cloroetil-N'-(2^{tr},6^{tr}-dimetilciclohexil)-úrea.
10. Por cocción con agua se obtiene de la misma, operándose en la forma descrita en el Ejemplo 1, 17,8 g de la 2-(2^{tr},6^{tr}-dimetilciclohexil)-amino-2-oxazolina descrita en el Ejemplo 1, de P.f. = 153°C.

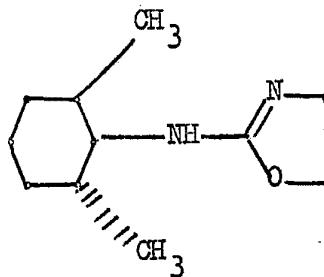
EJEMPLO 3 -

20. A una solución de 42,3 g de la 2^c,6^{tr}-dimetilciclohexilamina descrita bajo A como amina III en 150 ml de tetrahidrofurano seco, bajo agitación y enfriamiento a una temperatura de 0°C se agrega gota a gota una solución de 33 g de isocianato de
25. β -cloroetilo en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Se agita todavía durante 2 horas a la temperatura ambiente y se concentra la mezcla de reacción por evaporación en el vacío, produciéndose en parte una cristalización. Una prueba redisuelta en una mezcla
30. de acetato y éter de petróleo tiene un punto de fu-



sión de 90-92°C.

5. Se suspende el total del residuo sin purificación ulterior en 450 ml de agua y se calienta la suspensión, después de la adición de 0,5 ml del agente humectante Agepon durante media hora en el condensador de reflujo. Después del enfriamiento se agita la solución acuosa turbia con éter y se separa la capa acuosa. Después de la eliminación del éter todavía presente en la solución acuosa, se precipita la base con amoníaco. Se recoge en éter, se seca la solución etérea con carbonato de potasio y se elimina el éter en el vacío. Se obtienen 31 g de 2-(2^c,6^{tr}-dimetilciclohexil)-amino-2-oxazolina cristalizada de fórmula
- 10.



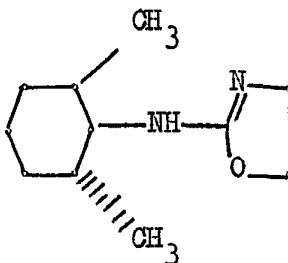
15. que después de la redisolución en éter de petróleo funde a 97-99°C. El hidrocloreuro tiene el P.f. de 137°C.

EJEMPLO 4 -

20. Según el modo operatorio descrito en el Ejemplo 3, por reacción de 16,6 g de la 2,6-dimetilciclohexilamina totalmente cis, descrita bajo A como amina II, con 14,4 g de isocianato de β-cloroetilo, se obtienen 30 g de un producto siruposo que por coc-



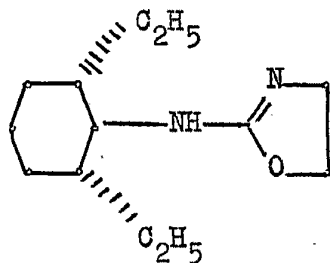
ción con agua dá 16,5 g de 2-(total-cis-2,6-dimetil-ciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula



y, después de la redisolución en ligroina, funde a 135-137°C. El hidrocloreuro tiene el p.f. de 121-123°C.

5. EJEMPLO 5 -

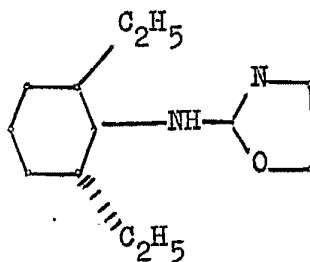
- Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, por reacción de 50 g de la 2^{tr},6^{tr}-dietilciclohexilamina, descrita bajo B como amina IV, con 32 g de isocianato de β-cloroetilo en 150 ml de tetra-
10. hidrofurano seco, se obtienen 40,4 g de N-β-cloroetil-N'-(2^{tr},6^{tr}-dietilciclohexil)-úrea que, después de la redisolución en acetato, funde a 177-179°C.
15. 11 g de esta úrea son micronizados y, después de la adición de 0,5 ml de una solución de Agepon, son suspendidos en 400 ml de agua. Se calienta durante 4 horas a la temperatura de ebullición en el condensador de reflujo y, después del enfriamiento, se eliminan por filtración a succión pequeñas cantidades de componentes insolubles. Del filtrado se precipita la
20. base con amoníaco y se obtienen 7,3 g de la 2-(2^{tr},6^{tr}-dietilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula



que, después de la redisolución en ligroína, funde a 140-141°C.

EJEMPLO 6 -

5. 38,7 g de la 2^c,6^{tr}-diethylciclohexilamina descrita bajo B como amina VI, se hacen reaccionar según el modo operativo descrito en el Ejemplo 3, con 27,4 g de isocianato de (3-cloroetilo en tetrahidrofurano seco como para formar una úrea siruposa que se suspende en 400 ml de agua. La cocción durante una hora dá 36,6 g de la 2-(2^c,6^{tr}-diethylciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 10.



que, después de la redisolución en un poco de éter de petróleo, funde a 84-86°C. El fumarato ácido tiene el P.f. de 218-220°C.

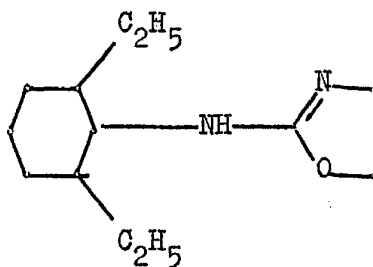
15. EJEMPLO 7 -

A partir de 21 g de la total-cis-diethylciclohexilamina, descrita bajo B como amina V, y de 16 g



de isocianato de β -cloroetilo, por el modo operativo descrito en el Ejemplo 3, se obtiene una úrea si-
ruposa que, por cocción con 300 ml de agua, dá 12 g
de la 2-(total-cis-2,6-dietilciclohexil)-amino-2-
oxazolina de fórmula

5.



Después de la redisolución en éter de
petróleo, P.f. = 128-130°C.

EJEMPLO 8 -

Según el modo operativo descrito en el
Ejemplo 3, por reacción de 23,4 g de cis-2-metil-
ciclohexilamina con 22,7 g de isocianato de β -cloro-
etilo en tetrahidrofurano seco, se obtienen 38 g de
un producto siruposo que, por cocción con agua, dá
24,6 g de 2-(cis-2-metilciclohexil)-amino-2-oxazo-
lina de P.f. = 86-88°C (después de la redisolución
en un poco de acetato). El fumarato ácido tiene el
P.f. de 154-155°C.

15.

EJEMPLO 9 -

De la misma manera que la descrita en el
Ejemplo 8, a partir de 33,9 g de trans-2-metilciclo-
hexilamina y de 33 g de isocianato de β -cloroetilo,
se obtienen 52,2 g de una úrea cristalizada (P.f. =
106-108°C). 26 g de este producto por concentración

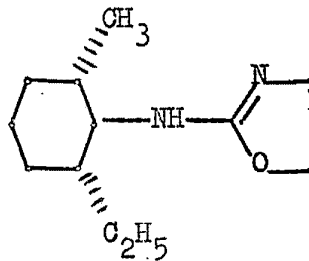
20.



mediante calentamiento con 260 ml de agua dan 17,5 g de 2-(trans-2-metilciclohexil)-amino-2-oxazolina de P.f. = 142°C. El fumarato tiene el P.f. de 205-207°C.

5. EJEMPLO 10 -

Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 5, a partir de 25,4 g de la 2^{tr}-metil-6^{tr}-etilciclohexilamina, descrita bajo C como amina VII, y de 19,7 g de isocianato de β-cloroetilo se obtienen 31,5 g de N-β-cloroetil-N⁺-(2^{tr}-metil-6^{tr}-etilciclohexil)-úrea de P.f. = 146-148°C que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan 20,4 g de 2-(2^{tr}-metil-6^{tr}-etilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula

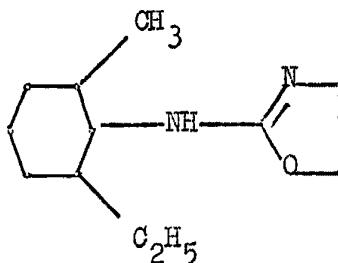


15. de P.f. = 130-131°C. Hidrocloruro P.f. = 111-113°C.
Fumarato P.f. = 205-207°C.

EJEMPLO 11 -

Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 3, a partir de 14,1 g de la total-cis-2-metil-6-etilciclohexilamina, descrita bajo C como amina VIII, y de 11 g de isocianato de β-cloroetilo se obtienen 24,9 g de un producto siruposo que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan

12,5 g de la 2-(total-cis-2-metil-6-etilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula



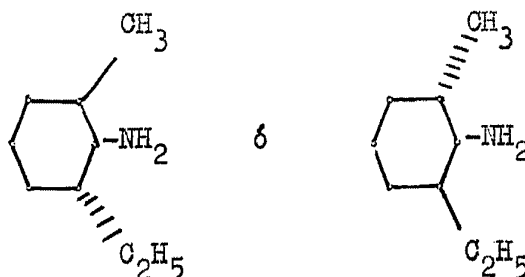
que, después de la redisolución en éter de petróleo, funde a 104-105°C. El fumarato ácido tiene el P.f. de 204-206°C.

5.

EJEMPLO 12 -

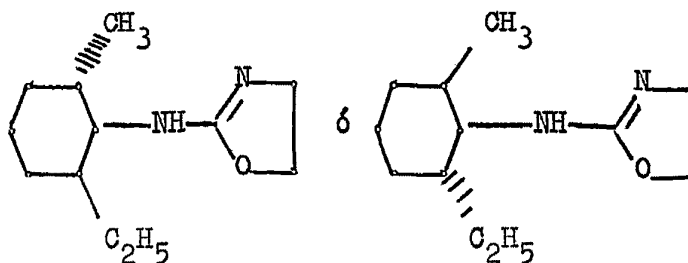
Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 3, a partir de 3,8 g de una amida estéricamente uniforme, a la cual según C corresponde una de las dos fórmulas

10.



y de 3 g de isocianato de β-cloroetilo se obtienen 6,6 g de un producto siruposo que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan 3,7 g de una 2-(2-metil-6-etilciclohexil)-amino-2-oxazolina de P.f. = 71-73°C, a la cual debe corresponder una de las dos siguientes fórmulas

15.



El hidrocloreuro tiene el P.f. = 103-105°C.

EJEMPLO 13 -

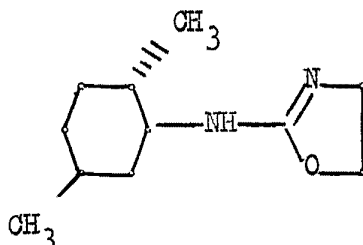
- Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 5, por reacción de 41,2 g de la mezcla de
5. 2-metil-6-etilciclohexilaminas isómeras, descrita bajo C y obtenida por hidrogenación catalítica de 2-metil-6-etil-ciclohexilamina y que contiene aproximadamente un 47% de la amina VII, con 32,1 g de isocianato de β -cloroetilo, se obtienen 30,6 g
10. de una úrea del P.f. = 146-148°C. El punto de fusión mixto y el espectro IR comprueban su identidad con la N-(β -cloroetil-N'-2-(2^{tr}-metil-6^{tr}-etilciclohexil)úrea descrita en el Ejemplo 10. La concentración por calentamiento con agua dá 21,4 g de la
15. 2-(2^{tr}-metil-6^{tr}-etilciclohexil)-amino-2-oxazolina de P.f. = 130-131°C.

EJEMPLO 14 -

- Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, por reacción de 18,0 g de la 2^{tr}-5^{tr}-dimetil-
20. ciclohexilamina, descrita bajo D como amina XI, con 15,0 g de isocianato de β -cloroetilo en 70 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 19,0 g de N-(β -cloroetil)-N'-(2^{tr},5^c-dimetilciclohexil)-úrea que, por



concentración mediante calentamiento con agua, dan 13,3 g de la 2-(2^{tr},5^c-dimetilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula



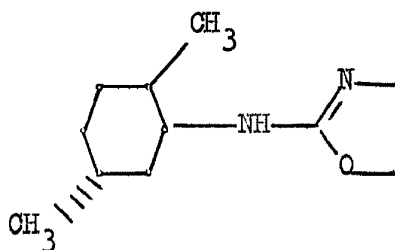
de P.f. = 108-109°C. El hidrocioruro tiene el P.f. = 118-121°C.

5.

EJEMPLO 15 -

31,7 g de la 2^c,5^{tr}-dimetilciclohexilamina, descrita bajo D como amina XII, se hacen reaccionar según el modo operativo descrito en el Ejemplo 3 con 27,5 g de isocianato de β-cloroetilo como para formar 55 g de una úrea sirupsosa que, por concentración mediante calentamiento con 400 ml de agua, dá 31 g de la 2-(2^c,5^{tr}-dimetilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula

10.



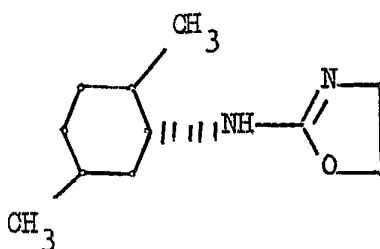
15.

que, después de la redisolución en éter de petróleo, funde a 107-110°C. El hidrocioruro tiene el P.f. de 134-136°C.



EJEMPLO 16 -

5. 68,9 g de la 2^{tr},5^{tr}-dimetilciclohexilamina, descrita bajo D como amina XIII, se hacen reaccionar según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1 con 59,5 g de isocianato de β-cloroetilo como para formar 107 g de N-(β-cloroetil)-N'-(2^{tr},5^{tr}-dimetilciclohexil)-úrea que, después de la redisolución en una mezcla de acetato y éter de petróleo, funde a 84-86°C. 23,2 g de esta úrea, por concentración mediante calentamiento con 200 ml de agua, dan 15,3 g de la 2-(2^{tr},5^{tr}-dimetilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 10.

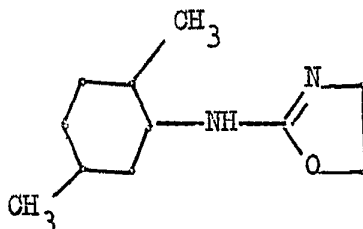


- que, después de la redisolución en ligroina, funde a 125-127°C.
15. EJEMPLO 17 -
- Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, 41,6 g de la total cis-2,5-dimetilciclohexilamina descrita bajo D como amina XIV, dan con 32,8 g de isocianato de β-cloroetilo 62,3 g de N-(β-cloroetil)-N'-(total-cis-2,5-dimetilciclohexil)-úrea de P.f. = 106-108° (después de la redisolución en acetato/éter de petróleo) que, por concentración mediante calentamiento con 600 ml de agua, dan 38 g
- 20.



de 2-(total-cis-2,5-dimetilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula

1968



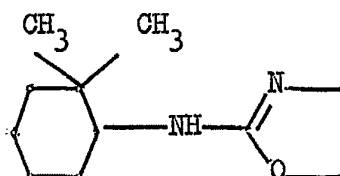
P.f. = 122-124°C (después de la redisolución en ligroina).

5. EJEMPLO 18 -

25,5 g de 2,2-dimetilciclohexilamina en 200 ml de tetrahidrofurano se hacen reaccionar con 22 g de isocianato de β -cloroetilo bajo enfriamiento con hielo. Se sigue agitando durante 2 horas y

10. subsiguientemente se concentra en el vacío; la N-(β -cloroetil)-N'-(2,2-dimetilciclohexil)-úrea que queda, es sometida a la ciclización por calentamiento durante una hora con 250 ml de agua como para formar la 2-(2,2-dimetilciclohexil)-amino-2-

15. oxazolina de P.f. = 126-127°C (después de la redisolución en acetato). Rendimiento: 18,8 g .



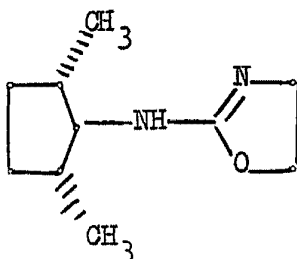
La 2,2-dimetilciclohexilamina (P.e. 90 = 94°C) es obtenida por hidrogenación catalítica de 2,2-dimetilciclohexanon-oxima (P.f. = 89,5-90,5°C).

20.



EJEMPLO 19 -

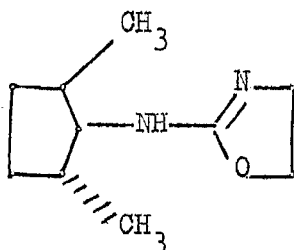
5. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 3, por reacción de 12 g de la 2^{tr},5^{tr}-dimetilciclopentilamina descrita bajo E como amina XV, con 11,2 g de isocianato de β-cloroetilo se obtienen 12 g de N-(β-cloroetil)-N'-(2^{tr},5^{tr}-dimetilciclopentil)-úrea de P.f. = 116-118°C que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan 8,2 g de la 2-(2^{tr},5^{tr}-dimetilciclopentil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 10.



de P.f. = 127-128°C (en éter de petróleo).

EJEMPLO 20 -

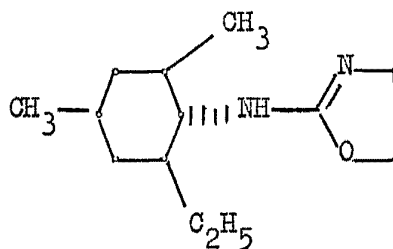
15. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 3, por reacción de 22,4 g de la 2^c,5^{tr}-dimetilciclopentilamina descrita bajo E como amina XVII, con 22,2 g de isocianato de β-cloroetilo se obtienen 24,5 g de N-(β-cloroetil)-N'-(2^c,5^{tr}-dimetilciclopentil)-úrea de P.f. = 78-80°C que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan 15,2 g
20. de la 2-(2^c,5^{tr}-dimetilciclopentil)-amino-2-oxazolina de fórmula



de P.f. = 102-103°C (en éter de petróleo).

EJEMPLO 21 -

5. Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 20,2 g de la 2^{tr},4^{tr}-dimetil-6^{tr}-etilciclohexilamina descrita bajo F como amina XVIII, con 14,3 g de β-cloroetilúrea se obtienen 27,5 g de N-(β-cloroetil)-N'-(2^{tr},4^{tr}-dimetil-6^{tr}-etilciclohexilamin)-úrea de P.f. = 169-171°C (en acetato/éter de petróleo) que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan 16,4 g de la
10. 2-(2^{tr},4^{tr}-dimetil-6^{tr}-etilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula



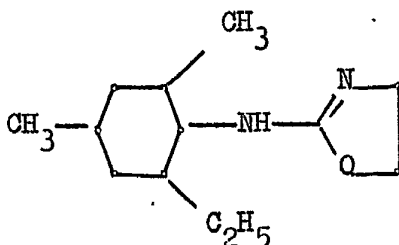
de P.f. = 126 - 128°C.

EJEMPLO 22 -

15. Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 10,5 g de la total-cis-



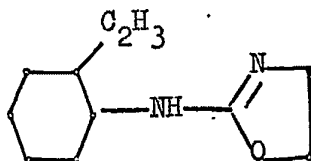
- 2,4-dimetil-6-etilciclohexilamina descrita bajo E como amina XIX, con 7,5 g de isocianato de β -cloroetilo se obtienen 15,9 g de N-(β -cloroetil)-N'-(total-cis-2,4-dimetil-6-etilciclohexil)-úrea siruposa que, por concentración mediante calentamiento con agua, dán 9,5 g de la 2-(total-cis-2,4-dimetil-6-etilciclohexilamino-2-oxazolina de fórmula
- 5.



de P.f. = 108 - 109°C.

EJEMPLO 23 -

10. Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 25,4 g de la cis-2-etilciclohexilamina descrita bajo G como amina XX, con 22 g de isocianato de β -cloroetilo se obtienen 30,1 g de N-(β -cloroetil)-N'-(trans-2-etilciclohexil)-úrea siruposa que, por concentración mediante calentamiento con agua, dán 27,3 g de la 2-(trans-2-etilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 15.



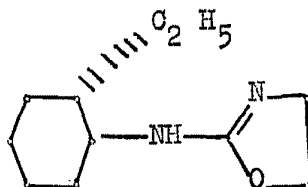
de P.f. = 79 - 82°C.

9 ENE 1950



EJEMPLO 24 -

5. Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 25,4 g de la trans-2-etilciclohexilamina descrita bajo G como amina XXI, con 22 g de isocianato de β -cloroetilo se obtienen 35,5 g de N-(β -cloroetil)-N'-(trans-2-etilciclohexil)-úrea de P.f. = 111-113°C que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan 23,6 g de la 2-(trans-2-etilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 10.



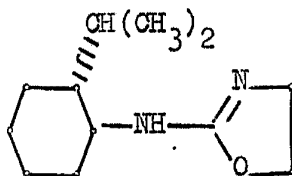
de P.f. = 105-106°C.

EJEMPLO 25 -

15. Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 28,1 g de la cis-2-isopropilciclohexilamina descrita bajo G como amina XXII, con 22 g de isocianato de β -cloroetilo, se obtienen 55 g de N-(β -cloroetil)-N'-(cis-2-isopropilciclohexil)úrea siruposa que, por concentración mediante calentamiento con agua, dan 33 g de la 2-(cis-2-isopropilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 20.



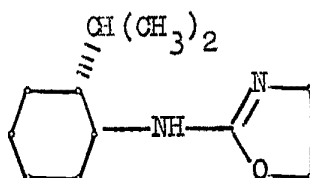
9 ENE. 1968



de P.f. = 98 - 100°C.

EJEMPLO 26 -

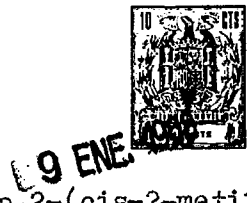
- Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 28,1 g de la trans-2-isopropilciclohexilamina descrita bajo G como amina XXIII, con 22 g de isocianato de β -cloroetilo se obtienen
5. 40 g de N-(β -cloroetil)-N'-(trans-2-isopropilciclohexil)-úrea de P.f. = 98-100°C (en acetato/éter de petróleo) que, por concentración mediante calentamiento con agua, dán 20 g de la 2-(trans-2-isopropilciclohexil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 10.



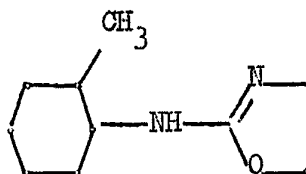
de P.f. = 108 - 110°C.

EJEMPLO 27 -

- Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 2,3 g de la cis-2-metilcicloheptilamina descrita bajo H como amina XXIV, con 2,1 g de isocianato de β -cloroetilo se obtienen 4,2 g de N-(β -cloroetil)-N'-(cis-2-metilcicloheptil)-úrea siruposa que, por concentración mediante calenta-
- 15.



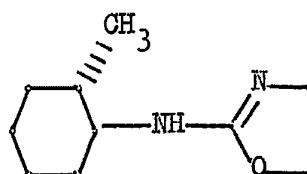
miento con agua, dan 2,5 g de la 2-(cis-2-metilcicloheptil)-amino-2-oxazolina de fórmula



de P.f. = 84,5 - 85,5°C (en éter de petróleo).

EJEMPLO 28 -

5. Según el modo operativo indicado en el Ejemplo 3, por reacción de 3,95 g de la trans-2-metilcicloheptilamina descrita bajo H como amina XXV, con 3,6 g de isocianato de β -cloroetilo se obtienen 7,4 g de N-(β -cloroetil)-N'-(trans-2-metilcicloheptil)-úrea siruposa que, por concentración mediante calentamiento con agua, dán 5,1 g de la 2-(trans-2-metilcicloheptil)-amino-2-oxazolina de fórmula
- 10.



de P.f. = 101 - 102°C (en éter de petróleo).

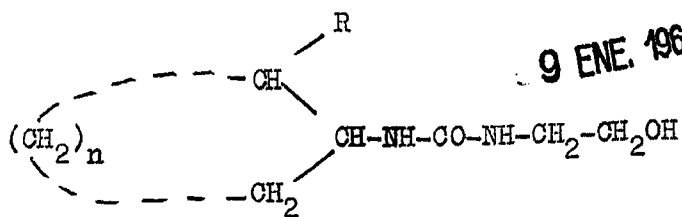
15.

N O T A

- 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 in-
- 20.



9 ENE. 1968



en la que R y n tienen los significados arriba indicados, se someten a ciclización con agua.

5. 2ª - Procedimiento para la preparación de 2-cicloalquilaminooxazolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

9 ENE. 1968

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

GOMEZ ACEBO Y MODEI

p. e. Firmado: F. Hernández Rufy