

P.- 41.607

366913

B 9534

Case TI-II

LH/MK(WMP)

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>B</u>

16 JUN 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CICLOHEXANOS SUSTITUIDOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS"

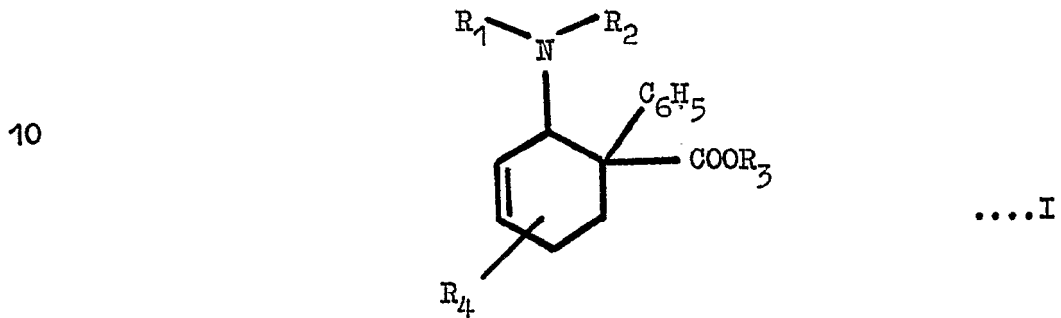
(Clase Internacional C07c)

9.6.69.



La presente invención se refiere a ciclohexenos sustituidos terapéuticamente activos y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al procedimiento para preparar estos compuestos.

5 Los nuevos compuestos de la invención son compuestos cis y/o trans de fórmula:



15 donde  $R_1$  es hidrógeno o alcoholo inferior de hasta 6 átomos de carbono,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son alcoholo inferior de hasta 6 átomos de carbono, o  $R_1$  y  $R_2$ , considerados conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico; y las sales farmacéuticamente aceptables de los

20 mismos.

En la fórmula, cada símbolo  $R_1$  y  $R_2$  representa un radical alcoholo inferior de cadena rectilínea o ramificada, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc. Los radicales alcoholo inferior representados por los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes, y tales radicales, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un sistema de anillo heterocíclico tal como radicales pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, etc. El

25 símbolo  $R_3$  representa un radical alcoholo inferior de ca-

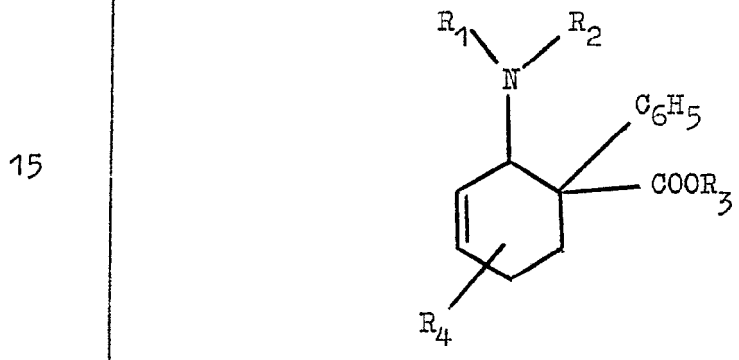
30  
30.1.71.



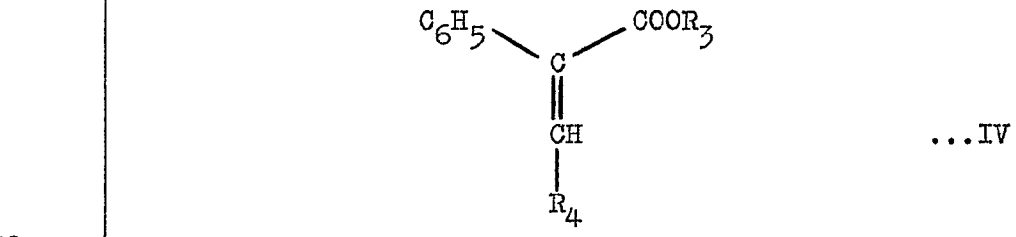
dena rectilínea o ramificada, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc, y el símbolo  $R_4$  representa un radical alcohilo inferior de cadena rectilínea o ramificada, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc.

En el ámbito de esta invención se incluye el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son según se han definido antes, y  $R_4$  es también hidrógeno, es decir;

Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula:



20 donde  $R_1$  y  $R_4$  son iguales o diferentes, y son hidrógeno o alcohilo inferior de hasta 6 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$  son alcohilo inferior de hasta 6 átomos de carbono, o  $R_1$  y  $R_2$ , considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:

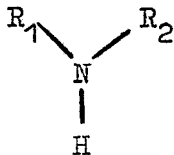


30  
9.6.69.



donde  $R_3$  y  $R_4$  son según se han definido antes, con un compuesto formado por reacción de 0,5 a 2 moles de una amina de fórmula II:

5



...II

donde  $R_1$  y  $R_2$  son según se han definido antes, y 1 mol de un aldehído de fórmula III:

10



...III

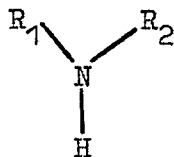
15

donde  $R_4$  es según se ha definido antes; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

Más específicamente, los compuestos de fórmula I en los que  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes, y  $R_4$  es hidrógeno o alcohol, se pueden preparar también por reacción de 2 moles de una amina de fórmula:

25



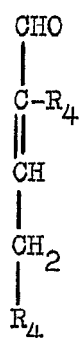
...II

y 1 mol de un aldehído de fórmula:

9.6.69.



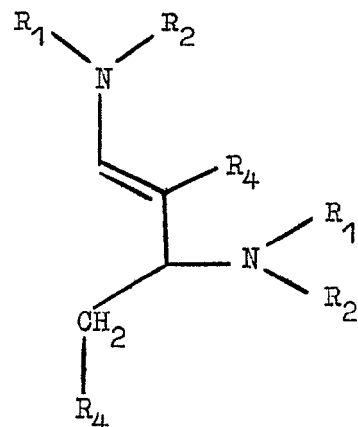
5



...III

dando un compuesto intermedio de fórmula:

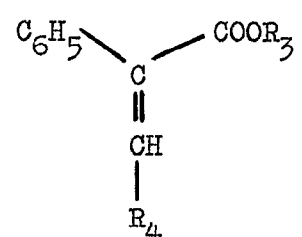
10



15

que se hace reaccionar, una vez aislado o in situ, con un compuesto de fórmula IV:

20



...IV

25

donde R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> son según se han definido antes; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Este procedimiento implica la operación de hacer reaccionar, en un hidrocarburo líquido, bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1 y el éster etílico del ácido atropico,

30  
9.6.69.



efectuándose la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80 y aproximadamente 150°C. En general, se puede emplear cualquier hidrocarburo líquido, de naturaleza aromática o alifática, que tenga un punto de ebullición de al menos aproximadamente 80°C. Así, por ejemplo, se pueden usar hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, etc, o hidrocarburos alifáticos tales como aceite mineral. En la realización preferida de la invención, el éster etílico del ácido atrópico, disuelto en un hidrocarburo líquido, se mezcla con bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1, también disuelto en un hidrocarburo líquido, y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo hasta que la reacción transcurre hasta completarse.

En general, en el procedimiento se puede emplear bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1 preparado por cualquier método apropiado. Sin embargo, en la realización preferida de la invención, el material de partida buteno se obtiene haciendo reaccionar dimetilamina con crotonaldehido, en un hidrocarburo líquido, ya sea de naturaleza aromática o alifática, en presencia de un agente higroscópico adecuado. Se usa una cantidad suficiente de dimetilamina para proporcionar una relación de 2,0 moles de dicha amina por cada mol de crotonaldehido presente. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10 y aproximadamente 35°C. En general, en esta operación del procedimiento se puede usar cualquier agente absorbente de agua. Sin embargo, son especialmente adecuados para su uso el carbonato potásico, cloruro cálcico, óxido de aluminio básico o tamices moleculares.

30  
9.6.69.



969

El bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1 producido por el método descrito en el párrafo precedente, se obtiene en forma de solución en el hidrocarburo líquido. Si se desea, el compuesto de buteno puede ser separado del hidrocarburo, por cualquier método apropiado. El compuesto de buteno así aislado se puede hacer reaccionar subsiguientemente con el éster etílico del ácido atrópico, de la manera antes descrita. Sin embargo, en la realización preferida de la invención, el compuesto de buteno no se separa del hidrocarburo líquido. En vez de ello, la solución en hidrocarburo del bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1 obtenida por el método aquí descrito, tras eliminar el agente absorbedor de agua no disuelto, por ejemplo por filtración, se mezcla con el éster etílico del ácido atrópico, también disuelto en un hidrocarburo líquido, y la mezcla así obtenida se calienta a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80 y aproximadamente 150°C, hasta que se completa la reacción.

La mezcla de isómeros que se obtiene por el procedimiento de la invención se puede recuperar por cualquier método usual. En uno de tales métodos, se enfría hasta temperatura ambiente el producto de reacción, que es una solución de la mezcla de isómeros en el hidrocarburo líquido. La fase de hidrocarburo líquido de la mezcla de reacción se somete a extracción, primero con un álcali acuoso diluido, por ejemplo una solución acuosa diluida de cloruro sódico, y luego con un ácido mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido. La fase ácida es separada y tratada con carbón orgánico activado. Después se filtra la fase ácida, para separar el carbón

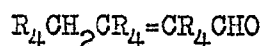
30  
9.6.69.

16 JUN



activado, y se hace alcalina la solución, usando algún álcali adecuado. La mezcla de isómeros que se separa de la solución alcalina es recuperada y recogida en un disolvente adecuado. Para este fin se puede emplear un hidrocarburo alifático. Luego se seca la solución, tras lo cual se elimina el disolvente, por ejemplo por destilación.

Los compuestos de fórmula I que tienen sustituyente alcohólico en el anillo de ciclohexeno se preparan condensando una amina de fórmula II con un aldehído de fórmula:



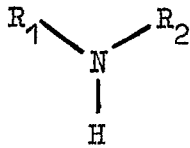
por ejemplo trans-2-hexenal y tiglaldehído, en presencia de un agente de deshidratación, y haciendo reaccionar el producto así obtenido con un éster de fórmula:



donde  $R_3$  y  $R_4$  son según se han definido anteriormente, con la salvedad de que al menos un  $R_4$  es un grupo alcohol inferior, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I en que  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes, y  $R_4$  es hidrógeno o alcohol, se pueden preparar también por reacción de 0,5 a 1 moles de una amina de fórmula II:

9.6.69.



...II

5 y 1 mol de un aldehído de fórmula III:

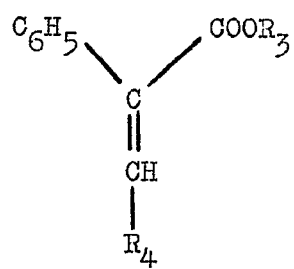


10

...III

cuyo producto se hace reaccionar in situ con un compuesto de fórmula IV:

15



...IV

20

donde  $R_1$  a  $R_4$  son según se han definido antes; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

Para efectuar la primera fase del procedimiento, es decir, la reacción de la amina de fórmula II con el aldehído de fórmula III, es opcional el uso de un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, éter, etc. Sin embargo, en la práctica preferida de la invención se emplea un disolvente, particularmente benceno. Además, la reacción se efectúa en presencia de un agente deshidratante, y, opcional pero preferiblemente, en presencia de una

30  
9.6.69.



cantidad catalítica de un catalizador de quinona. En general, se puede usar cualquier agente deshidratante usual. Sin embargo, se emplea preferiblemente el carbonato potásico. El agente deshidratante sirve para eliminar el agua que se forma por reacción de los compuestos de fórmulas II y III, ayudando así a reducir la formación de impurezas indeseadas de propionato. Como catalizador de quinona se usa preferiblemente la fenantrenoquinona o crisenoquinona. Sin embargo, si se desea se pueden emplear otros catalizadores de quinona conocidos.

La reacción de la amina de fórmula II con el aldehído de fórmula III se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $-25$  y aproximadamente  $+30^{\circ}\text{C}$ . Se han de usar unas cantidades de amina de fórmula II y aldehído de fórmula III suficientes para proporcionar una reacción que contenga una relación de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 moles de amina por cada mol de aldehído presente en ella. En la realización preferida de la invención, existe en la mezcla de reacción una relación de aproximadamente 0,5 moles de amina de fórmula II por cada mol de aldehído de fórmula III allí presente. Además, el agente deshidratante está presente en la mezcla de reacción en cantidad molar igual a la concentración molar de la amina de fórmula II. El tiempo requerido para llevar a su término la reacción de la amina y el aldehído es variable. Sin embargo, se ha hallado que la reacción transcurrirá generalmente hasta su término en un período de 45 a 90 min, cuando se introduce la amina gradualmente, a lo largo de tal período, en la mezcla que contiene el aldehído y agente deshidratante.

30  
9.6.69.



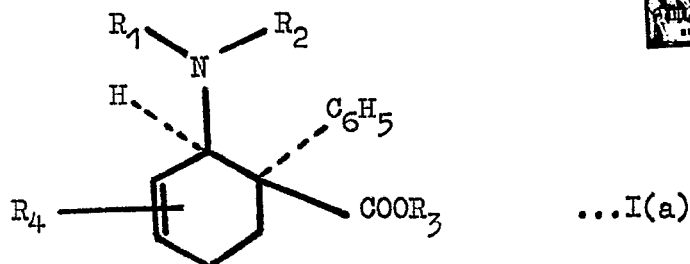
En la segunda fase del procedimiento, el éster de fórmula IV es añadido a la mezcla de reacción producida en la primera fase y el total de la mezcla se calienta a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 y aproximadamente 160°C. La reacción se puede efectuar en un autoclave, si es necesario o deseable. Bajo circunstancias ordinarias, la reacción transcurre hasta su término en un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 20 horas. En esta fase del procedimiento se debe incorporar en la mezcla de reacción una cantidad de éster de fórmula IV suficiente para proporcionar una relación de aproximadamente 0,45 moles de éster por cada mol de aldehído usado en la primera fase.

La manera en que se elabora la mezcla de reacción para obtener el producto de reacción será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. En los ejemplos de trabajo siguientes se presentan todos los detalles de los métodos específicos. Sin embargo, el producto de reacción es lavado con una solución acuosa de un bisulfito de metal alcalino, por ejemplo una solución acuosa de bisulfito sódico al 10%, para eliminar cualquier impureza aldehídica formada durante la reacción. El lavado con bisulfito acondiciona también al producto de reacción para la separación de sus componentes isómeros.

El presente procedimiento produce un producto que es una mezcla de dos compuestos isómeros, concretamente 3-cis-R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-amino-4-fenil-4-cis-COOR<sub>3</sub>- $\triangle^1$ -R<sub>4</sub>-ciclohexeno y 3-trans-R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-amino-4-fenil-4-trans-COOR<sub>3</sub>- $\triangle^1$ -R<sub>4</sub>-ciclohexeno. El isómero cis se puede representar por la fórmula:

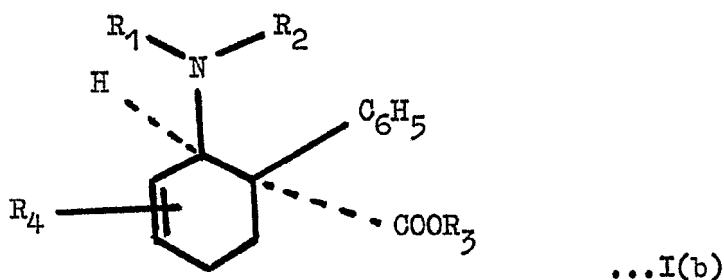


5



mientras que el isómero trans se puede representar por la fórmula:

10



15

teniendo los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  los mismos significados que en la fórmula I.

20

Los compuestos de fórmula I, particularmente aquellos de fórmula I(a), presentan potente actividad analgésica, y se usan como agentes analgésicos. Los compuestos no tienen igual en cuanto a su toxicidad relativamente baja. Los compuestos se caracterizan además porque su administración no está acompañada por efectos secundarios adversos. Más específicamente, por administración, los compuestos no producen efectos de parálisis en el tracto gastrointestinal. Además, la administración de los compuestos no produce depresión del sistema respiratorio. Se observan corrientemente efectos de tal naturaleza cuando se administran analgésicos narcóticos, tal como meperidina.

25

30

30.1.71.



La manera en que se usan los compuestos de la invención como analgésicos será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. En general, el ingrediente activo se formulará en una composición que sea adecuada para administración enteral, por ejemplo oral o parenteral. En la preparación de tales composiciones se puede emplear cualquiera de los diversos materiales coadyuvantes o excipientes habitualmente empleados en la técnica. Entre tales coadyuvantes o excipientes se incluyen, por ejemplo, sustancias inertes tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialcohilénglicos, jaleas de petróleo, así como muchos de los otros materiales compatibles habitualmente usados en la preparación de medicamentos. Las composiciones pueden ser formas de dosificación sólidas, para administración oral, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, etc. Además, las composiciones pueden ser formas de dosificación líquidas, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, etc. Si se desea, las composiciones se pueden esterilizar, y/o pueden contener otros aditivos tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, sales de presión osmótica variable, tampones, etc. Se emplean métodos y técnicas usuales para formular todas las formas de dosificación antes mencionadas.

Se ha hallado que los compuestos de la invención, así como aquellos de fórmula I en los que  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes, y  $R_4$  es hidrógeno (patente española Nº 358298, concedida el 7 de agosto de 1969) son eficaces como agentes analgésicos cuando se administran oralmente a mamíferos tales como ratas, conejos, ga-

30  
30.1.71.



tos, perros, etc, en dosis de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 25 mg/kg de peso del cuerpo. En el perro, una dosis de

5 analgesia marcada. Se ha de entender que el anterior regimen de dosificación solo es ilustrativo, y que tal aseveración no limita el ámbito ni la práctica de la invención. En otras especies de mamíferos se pueden requerir dosis menores o mayores, para producir el grado de analgesia deseado.

10

Para entender de manera más total la naturaleza y objetos de la invención, se puede hacer referencia a los siguientes ejemplos, que se presentan simplemente como nuevas ilustraciones de la invención, y no se han de

15 considerar en sentido limitativo.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Reacción de 1-(dimetilamino)-1,3-butadieno con éster etílico del ácido atrópico

Se combina una solución de 194 g (2 moles) de

20 1-(dimetilamino)-1,3-butadieno recientemente destilado, a temperatura ambiente, en un matraz de 1 litro, de fondo redondo, con 352 g (2 moles) de éster etílico del ácido atrópico. Tras agitar durante aproximadamente 10 min, la mezcla de reacción se hace gradualmente exotérmica. Por

25 enfriamiento con agua con hielo, el contenido del matraz se mantiene a una temperatura de 40 a 60°C. Tras haber cesado la reacción, la mezcla se mantiene durante la noche (aproximadamente de 8 a 24 horas) a temperatura ambiente. Al día siguiente se disuelve el producto viscoso en 10 li

30 tros de éter, y se precipita con cloruro de hidrógeno eté

30.1.71.



reco, formando el clorhidrato correspondiente. Por cristalización fraccionada a partir de acetato de etilo/metiletilcetona (10/1) se consigue una separación casi total de los isómeros cis/trans, isómeros I(c) y I(d). La separación se puede efectuar muy fácilmente, debido a la poca solubilidad del hidrato de I(c) con 1,5 moles de agua. Por tanto, durante la cristalización se añade a la mezcla de disolventes una cantidad de agua suficiente para la formación del hidrato de I(c) con 1,5 moles de agua, con lo que precipita fácilmente I(c).

I(c): clorhidrato de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\triangle^1$ -ciclohexeno (clorhidrato de cis-3-(dimetilamino)-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato de etilo); p.f., 84°C (la base libre hierve a de 97,5 a 98°C a 0,01 mm de presión). Rendimiento, 64,4%.

Análisis para  $C_{17}H_{27}ClNO_{3,5}$ :

Calc.: C, 60,61; H, 8,18; N, 4,16; Cl, 10,53

Hallado: C, 60,85; H, 7,97; N, 4,44; Cl, 10,27

I(d): clorhidrato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\triangle^1$ -ciclohexeno (clorhidrato de trans-3-(dimetilamino)-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato de etilo); p.f., 159°C (la base libre hierve a de 95,5 a 96°C a 0,01 mm de presión). Rendimiento, 22,2%.

Análisis para  $C_{17}H_{24}ClNO_2$ :

Calc.: C, 65,89; H, 7,81; N, 4,52; Cl, 11,45

Hallado: C, 65,65; H, 7,65; N, 4,38; Cl, 11,52

Rendimiento total de producto analíticamente puro I(c) + I(d) = 86,6% del teórico.

#### Ejemplo 1A

30 Reacción de crotonaldehído, dimetilamina y atropato de  
30.1.71.



etilo (éster etílico del ácido atrópico)

Cárguense en un matraz de 22 litros, de tres bocas, provisto de agitador y termómetro, 2960 g (42,3 moles) de crotonaldehído anhidro, 2120 ml de benceno anhidro, 10,6 g de fenantrenoquinona y 2920 g (21,15 moles) de carbonato potásico anhidro. En esta mezcla, a 52°C, con 5 dénsense 955 g (21,2 moles) de dimetilamina anhidra, durante un período de 2,5 horas. Una vez completada, agítese durante 15 min y bárrese a fondo el sistema con nitrógeno. Añádanse de una vez 3660 g (18,95 moles) de atropato de etilo (pureza del 91,2% por cromatografía gas-líquido), y caliéntese a aproximadamente 75°C (15 min). Elímenese el calentamiento exterior y déjese elevar la temperatura de reacción hasta 90°C, y contrólense por enfriamiento exterior. Cuando la reacción deje de ser exotérmica, manténgase a de 90 a 95°C durante 2 horas. 10 15

Viértase la mezcla de reacción en 21 litros de agua contenidos en un matraz de 50 litros, de tres bocas, provisto de agitador, y sométase a extracción con 20 10,5 litros de benceno. Sepárese el benceno y despréciese la capa acuosa. Sométase a extracción la capa de benceno con 2 porciones de ácido clorhídrico (22 litros y 3 litros, respectivamente). La capa de benceno se desprecia. Los extractos ácidos se combinan y lavan con 4,5 litros de 25 benceno. Sepárese la capa de benceno y despréciese.

Hágase básica la solución acuosa con 1,4 litros de hidróxido sódico acuoso al 50%. Sométase a extracción la solución acuosa con 2 porciones de éter de petróleo (11,5 litros y 6 litros, respectivamente). Despréciese la capa acuosa, Combínense los extractos en éter de pe

30  
30.1.71.



tróleo, y agítense enérgicamente con 31 litros de bisulfuro sódico acuoso al 10%, durante 1,25 horas.

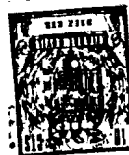
5 Sepárese la capa orgánica y sométase la acuosa a extracción con 4,7 litros de éter de petróleo. Despréciase la parte acuosa. Combinense los extractos en éter de petróleo, y lávense dos veces con porciones de 5 litros de agua. Despréciase la parte acuosa. Séquese el éter de petróleo con sulfato magnésico, fíltrese y concén-  
10 trese hasta eliminar totalmente el éter de petróleo bajo vacío (en baño de vapor de agua, 15 mm) hasta obtener un residuo de 4135 g (80% del teórico). La cromatografía gas-líquido indica un 60% de isómero cis, 40% de isómero trans, y menos de 0,1% de 2-fenil-3-dimetilaminopropionato de etilo.

15 Análogamente, la dimetilamina se puede sustituir por aminas heterocíclicas tales como pirrolidina, morfolina o piperidina, para producir los correspondientes compuestos heterocíclicos de ciclohexeno.

#### Ejemplo 1B

20 (a) En este ejemplo se introdujeron 30,0 litros de tolueno en un recipiente de reacción de 100 litros de capacidad, y se añadieron al mismo 15,75 kg (114 moles) de carbonato potásico, con agitación. Se llevó la mezcla hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente  
25 -5 y aproximadamente -10°C, y se añadieron a esa temperatura, sin agitación, 13,5 kg (300 moles) de dimetilamina. La mezcla se enfrió continuamente, para mantener su temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente -10°C, y se añadieron lentamente a la misma  
30 11,5 kg (150 moles) de crotonaldehído disueltos en 10 li-

30  
30.1.71.



5 tros de tolueno. Durante la adición se mantuvo la temperatura interior de la mezcla de reacción a aproximadamente de -3 a -8°C. Una vez completada la reacción se filtró la mezcla de reacción, para eliminar el carbonato potásico insoluble, y luego se lavó con 20 litros de tolueno. El producto así obtenido fue una solución de bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1 en tolueno.

10 (b) En un recipiente de reacción independiente se calentaron a la temperatura de reflujo, con agitación, 25,1 kg (142,5 moles) de éster etílico del ácido atrópico disueltos en 75 litros de tolueno. La solución de bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1, obtenida como se describe en el párrafo (a) de este ejemplo, fue añadida a la solución de éster etílico del ácido atrópico en tolueno  
15 que se encontraba a reflujo. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 90 min. Al final de este período de tiempo se enfrió la mezcla de reacción. Después se sometió a extracción la fase de tolueno, primero con una solución  
20 de cloruro sódico al 10% y subsiguientemente con una solución de ácido clorhídrico al 10%. La fase de solución en ácido clorhídrico fue separada y tratada con carbón orgánico activado, y filtrada. Luego se hizo alcalina dicha solución, por adición de amoníaco acuoso. Se separó de la  
25 solución alcalina la mezcla de isómeros, y dicha mezcla fue recogida en gasolina. La solución fue secada, tras lo cual se separó el disolvente por destilación.

30 Así se obtuvieron 27,4 kg (correspondientes al 70,5% de la cantidad teórica) de una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\triangle^1$ -ciclohexeno y  
30.1.7m.



3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-  $\triangle^1$ -ci-  
clohexeno. Por cromatografía gas-líquido se halló que la  
relación entre isómeros 3-cis-4-cis y 3-trans-4-trans, en  
la mezcla, era igual a 1,37/1.

5

Ejemplo 1C

(a) En este ejemplo se preparó una mezcla de  
9,0 g (0,2 moles) de dimetilamina, 50 ml de xileno y 10,0  
g de óxido de aluminio básico (actividad grado I, según  
Brockmann). Esta mezcla se llevó a una temperatura compren-  
10 dida entre aproximadamente 20 y aproximadamente 35°C, y  
se añadió a la misma una solución de 7 g (0,1 moles) de  
crotonaldehído en 30 ml de xileno. Se dejó reposar la  
mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un pe-  
ríodo de aproximadamente 2 horas, tras lo cual se filtró  
15 para eliminar el óxido de aluminio básico insoluble. El  
producto así obtenido fue una solución de bis-(1,3-dimeti-  
lamino)-buteno-1 en xileno.

(b) Se preparó una solución de 17,6 g (0,1 mo-  
les) de éster etílico del ácido atropico en 50 ml de xile-  
20 no, y se calentó hasta la temperatura de reflujo. La solu-  
ción de bis-(1,3-dimetilamino)-buteno-1 producida como se  
describe en el párrafo (a) de este ejemplo fue añadida  
lentamente a la solución de éster etílico del ácido atropico  
que se hallaba a reflujo, durante un período de apro-  
25 ximadamente 5 min. Una vez completada la adición, la mez-  
cla de reacción fue calentada a la temperatura de reflujo  
durante un período de aproximadamente 10 min. El producto  
así obtenido se elaboró de la manera descrita en el ejem-  
plo 1A, obteniéndose 20,0 g (correspondientes al 73% de  
30 la cantidad teórica) de una mezcla que contenía 3-cis-di-

30  
30.1.71.

11 FEB 1954

metilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi-  $\Delta^1$ -ciclohexeno y  
3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-  $\Delta^1$ -ciclo  
hexeno. Se halló por cromatografía gas-líquido que la mez  
cla contiene los isómeros 3-cis-4-cis y 3-trans-4-trans en  
5 relación de aproximadamente 1,46 a 1.

Ejemplo 1D

(a) En este ejemplo se disolvieron 9,0 g (0,2  
moles) de dimetilamina en 100 ml de un hidrocarburo alifá  
tico, y se enfrió la solución hasta una temperatura de  
10 aproximadamente 0°C. El hidrocarburo usado fue Shell  
Crystal Oil 21, que tiene un punto de ebullición de apro  
ximadamente 130 a aproximadamente 180°C. Mientras se man  
tenía la solución de dimetilamina a una temperatura de  
aproximadamente 0°C, se añadieron 10,5 g (0,075 moles) de  
15 carbonato potásico seco. Se añadió a la mezcla así obteni  
da, a una temperatura de aproximadamente 0°C, una solu  
ción de 7 g (0,1 moles) de crotonaldehído en 10 ml de  
Shell Crystal Oil 21. Se dejó que la temperatura de la mez  
cla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, y se  
20 dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante apro  
ximadamente 1 hora. Al final de este período de tiempo se  
separó por filtración el carbonato potásico no disuelto.  
El producto así obtenido fue una solución de bis-(1,3-di  
metilamino)-buteno-1 en hidrocarburo alifático.

25 (b) Se disolvieron 17,6 g (0,1 moles) de éster  
etílico del ácido atrópico en 60 ml de Shell Crystal Oil  
21, y la solución fue calentada hasta su temperatura de  
reflujo. Durante un período de aproximadamente 10 min, la  
solución producida como se describe en el párrafo (a) de  
este ejemplo fue añadida a la solución de éster etílico

30  
30.1.71.



del ácido atrópico en hidrocarburo alifático, que se hallaba a reflujo. Luego se calentó la mezcla a la temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 30 min. Al final de este período de tiempo, la mezcla de reacción fue elaborada por el método descrito en el ejemplo 1A, obteniéndose 20,0 g (que corresponden al 73% de la cantidad teórica) de una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\triangle^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\triangle^1$ -ciclohexeno. Por cromatografía gas-líquido se halló que la relación entre isómeros 3-cis-4-cis y 3-trans-4-trans presente en la mezcla era igual a 1,53 a 1.

#### Ejemplo 2

Reacción de 1-(dietilamino)-1,3-butadieno con éster etílico del ácido atrópico

Una solución de 250 g (2 moles) de 1-(dietilamino)-1,3-butadieno recientemente destilado es tratada con 352 g (2 moles) de éster etílico del ácido atrópico, como en el ejemplo 1 (ejemplo de referencia), obteniéndose clorhidrato de 3-cis-dietilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\triangle^1$ -ciclohexeno (clorhidrato de cis-3-(dietilamino)-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato de etilo), que tenía un p.f. de 147°C después de recristalización a partir de acetato de etilo/isopropanol.

Análisis para  $C_{19}H_{28}ClNO_2$ :

Calc.: C, 67,53; H, 8,34; N, 4,15; Cl, 10,50

Hallado: C, 67,13; H, 8,15; N, 4,37; Cl, 10,52

y el correspondiente isómero trans, clorhidrato de 3-trans-dietilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\triangle^1$ -ciclohexeno (clorhidrato de trans-3-(dietilamino)-4-fenil-1-ciclohe-

30  
30.1.71.



xeno-4-carboxilato de etilo).

Ejemplo 3

Reacción de 1-piperidino-1,3-butadieno con éster etílico del ácido atrópico

5 Una solución de 274 g (2 moles) de 1-piperidino-1,3-butadieno es tratada con 352 g (2 moles) de éster etílico del ácido atrópico, como en el ejemplo 1 (ejemplo de referencia), obteniéndose clorhidrato de 3-cis-piperidino-4-fenil-4-cis-carbetoxi-  $\Delta^1$ -ciclohexeno  
10 (clorhidrato de cis-3-piperidino-4-fenil-ciclohexeno-4-carboxilato de etilo), p.f. igual a 168°C con descomposición, después de recristalización a partir de acetona.

Análisis para  $C_{20}H_{28}ClNO_2$ :

Calc.: C, 68,65; H, 8,06; N, 4,00; Cl, 10,13

15 Hallado: C, 68,60; H, 7,76; N, 4,10; Cl, 9,82

y el correspondiente isómero trans, clorhidrato de 3-trans-piperidino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-  $\Delta^1$ -ciclohexeno (clorhidrato de trans-3-piperidino-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato de etilo).

20 Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Perfil farmacológico del clorhidrato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-  $\Delta^1$ -ciclohexeno (clorhidrato de trans-3-(dimetilamino)-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato de etilo) - I(d)

25 1. Toxicidad aguda

Primero se examinó la toxicidad de la sustancia en ratones machos que pesaban de 18 a 22 g. La sustancia fue administrada al animal con un tubo estomacal (t.e.) y subcutáneamente (s.c.). Para estos ensayos se usó un total de 360 ratones. Se determinaron los valores a las 24

30  
30.1.71.



horas y a los 7 días, respectivamente. Con fines comparativos, se sometió también a ensayo el clorhidrato de meperidina. Se obtuvieron los siguientes resultados:

5

<u>Sustancia</u>	<u>Administración</u>	<u>DL<sub>50</sub>, mg/kg</u>	
		<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>
I(d)	t.e.	362	344
Clorhidrato de meperidina	t.e.	231	231
I(d)	s.c.	475	475
Clorhidrato de meperidina	s.c.	187	187

10 Luego se determinó la toxicidad en ratas, también por administración de la sustancia con t.e. y s.c. Los animales del ensayo fueron animales machos (Wistar) que pesaban de 80 a 100 g. Se usó un total de 100 ratas para los ensayos. También se determinó la toxicidad del clorhidrato de meperidina. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

15

<u>Sustancia</u>	<u>Administración</u>	<u>DL<sub>50</sub>, mg/kg</u>	
		<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>
I(d)	t.e.	650	537
Clorhidrato de meperidina	t.e.	275	275
20 I(d)	s.c.	600	300
Clorhidrato de meperidina	s.c.	275	194

25 El tercer grupo de animales que se usaron para ensayos de toxicidad fueron conejillos de indias machos, que pesaban de 240 a 370 g. La sustancia fue administrada con t.e. y s.c. Al mismo tiempo se determinó, de nuevo, la toxicidad del clorhidrato de meperidina. Se obtuvieron los siguientes resultados.

30.1.71.



- 1 FEB

DL<sub>50</sub>, mg/kg

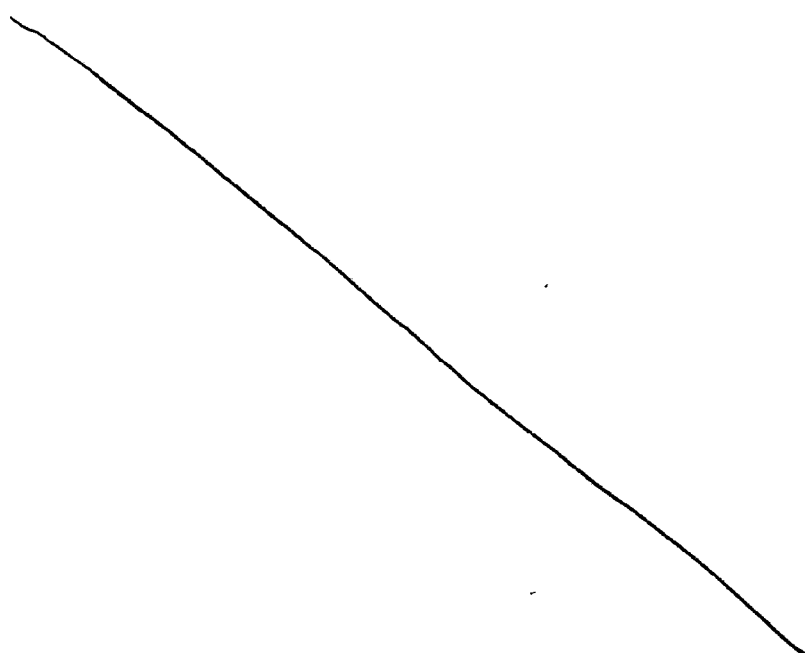
	<u>Sustancia</u>	<u>Administración</u>	<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>
	I(d)	t.e.	900	900
	Clorhidrato de meperidina	t.e.	650	610
5	I(d)	s.c.	525	462
	Clorhidrato de meperidina	s.c.	181	150

2. Efecto analgésico

(a) Método de la fenil-p-quinona

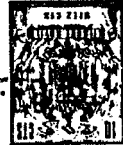
10 Se usaron ratones machos que pesaban de 18 a 22 g, en grupos de 10. A los 30 min después de la administración con t.e. de la sustancia a ensayar, y/o la solución de control a investigar, se administró intraperitonealmente (i.p.) a estos animales una solución al 0,02% en peso de fenil-p-quinona, en dosis de 0,25 ml/20 g de peso del cuerpo. El período de observación fue de 20 min

15 tras haber administrado la fenil-p-quinona. Se consideró como efecto analgésico la supresión y/o reducción del número de reacciones dolorosas para cada grupo. Los resultados de estos ensayos se resumen como sigue:



30.1.71.

<u>Premedicación</u>	<u>Administración</u>	<u>Número de animales</u>	<u>Número de animales con reacciones positivas de dolor</u>
Solución de NaCl	t.e.	12	12
I(d) 25 mg/kg	t.e.	12	7
Clorhidrato de meperidina 15 mg/kg	t.e.	12	10
Clorhidrato de meperidina 25 mg/kg	t.e.	12	7
I(d) 30 mg/kg	t.e.	12	3
Clorhidrato de meperidina 30 mg/kg	t.e.	12	5
I(d) 35 mg/kg	t.e.	12	1
Clorhidrato de meperidina 35 mg/kg	t.e.	12	3
I(d) 40 mg/kg	t.e.	12	0





Por estos resultados se puede llegar a la con  
clusión de que el I(d) es un analgésico superior al clor-  
hidrato de meperidina.

### 3. Efecto sobre la respiración

5 Los analgésicos del tipo de la morfina, espe-  
cialmente la meperidina, poseen un efecto depresivo inde-  
seable sobre la respiración.

En ensayos usando ratones como paciente, el  
compuesto I(d), administrado en dosis de 5 mg/kg, no pro-  
duce depresión respiratoria sino que produce un efecto es  
10 timulante. En contraste, el clorhidrato de meperidina, en  
dosis similar, produce una depresión respiratoria marca-  
da.

### 4. Efecto sobre los músculos involuntarios

15 Es sabido que ciertos analgésicos, tales como  
la morfina y la meperidina, tienen un efecto paralizador  
sobre los músculos involuntarios tales como el tracto gas  
tointestinal.

En contraste, el compuesto I(d) no produce  
20 tal efecto inhibitorio. Esto se puede demostrar observan-  
do las contracciones de un trozo de intestino delgado  
aislado de conejillo de indias, bañado en una solución  
que contiene I(d) o meperidina. Las contracciones del in-  
testino bañado en solución de clorhidrato de meperidina  
25 al 0,2% en peso/vol son inhibidas, mientras que las del  
bañado en I(d) al 0,2% en peso/vol no son inhibidas.

### Ejemplo 5

En este experimento se cargaron en un reci-  
piente de reacción adecuado 174 g (1,77 moles) de trans  
30 -2-hexenal, 122,5 g (0,89 moles) de carbonato potásico an  
30.1.71.



5 hidro, 420 mg de fenantrenoquinona y 90 ml de benceno, y la mezcla se enfrió hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 3 y 5°C. Después se introdujeron en la mezcla 39,9 g (0,89 moles) de dimetilamina anhidra, durante un período de aproximadamente 45 min. Una vez completada la adición de la amina, se añadieron 166 g (0,8 moles) de atropato de etilo. Luego se calentó la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 90 a 95°C, y se mantuvo a esta temperatura durante un período de aproximadamente 2 horas.

10 La mezcla de reacción obtenida como se describe en el párrafo precedente fue vertida luego en 900 ml de agua, y sometida a extracción con 450 ml de benceno. El extracto bencénico separado se sometió a extracción dos veces, usando primero 1085 ml y luego 210 ml de ácido clorhídrico 1N. Los extractos acuosos ácidos fueron combinados y lavados con 350 ml de benceno. El ácido acuoso se hizo luego básico con hidróxido sódico acuoso al 50%, y se sometió a extracción con porciones de 525 ml y 280 ml de éter de petróleo.

20 Los extractos en éter fueron combinados y lavados, usando agitación enérgica durante 75 min, con 1350 ml de solución acuosa de bisulfito sódico. El éter fue separado y lavado dos veces con agua, usando porciones de 280 ml cada vez. El éter fue separado y secado sobre sulfato de magnesio, y filtrado. El filtrado fue concentrado hasta que quedaron 112,5 g de residuo. Se determinó por cromatografía gas-líquido que el residuo contenía 32,4% de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-6-etil- $\triangle^1$ -ciclohexeno (o trans-2-(dimetilamino)-5-etil

30  
30.1.71.



-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo) y 66,5% de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carboxi-6-etil- $\Delta^1$ -ciclohexeno (o cis-2-(dimetilamino)-5-etil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo).

5

#### Ejemplo 6

A. En este ejemplo se cargaron en un recipiente de reacción y se enfriaron hasta una temperatura de 3 a 5°C 252,3 g (3 moles) de tiglaldehído, 207,3 g (1,5 moles) de carbonato potásico anhidro, 750 mg de fenantrenoquinona y 150 ml de benceno. Después se introdujeron en la mezcla, durante un período de aproximadamente 75 min, 67,5 g (1,5 moles) de dimetilamina anhidra. Una vez completada la adición de la amina, se añadieron 280 g (1,35 moles) de atropado de etilo, y la mezcla de reacción fue introducida en un autoclave de acero inoxidable (balanceo), y mantenida a una temperatura de 150 a 160°C durante un período de 20 horas. Al final de este período de tiempo, la mezcla fue vertida en 1,5 litros de agua y sometida a extracción con 750 ml de benceno. Los extractos bencénicos separados fueron sometidos después a extracción dos veces, usando 1,87 y 0,38 litros, respectivamente, de ácido clorhídrico 1N. El ácido acuoso fue hecho básico con hidróxido sódico acuoso al 50%, y sometido a extracción con 900 ml de éter de petróleo.

25

El éter de petróleo separado fue agitado después enérgicamente con 2,25 litros de solución acuosa de bisulfito sódico al 10%, durante un período de 75 min. El éter fue separado, secado sobre sulfato de magnesio y filtrado. El filtrado fue concentrado hasta un residuo de 112,0 g. El residuo se concentró más, por destilación,

30

30.1.71.



21 FEB 1971

hasta un peso de 91,0 g. El residuo, que contenía una mezcla de isómeros cis y trans, tenía un punto de ebullición de 98 a 102°C/0,05 mm.

5 B. El residuo obtenido como se ha descrito en la sección (A) de este ejemplo, 91,0 g (0,32 moles), fue disuelto en 90 ml de acetato de etilo. Se añadieron a la solución así obtenida 11,6 g (0,32 moles) de cloruro de hidrógeno en 230 ml de acetato de etilo. El producto resultante, que comprendía la mezcla de isómeros cis y trans,  
10 en forma de sus sales clorhidrato, fue recogido y secado hasta un peso de 87,0 g; punto de fusión, 157 a 160°C.

#### REIVINDICACIONES

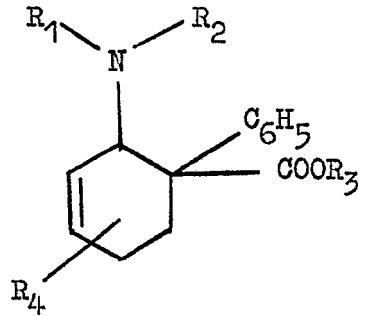
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 ..... 1.- Un procedimiento para la preparación de ciclohexanos sustituidos terapéuticamente activos de fórmula:

30.1.71.

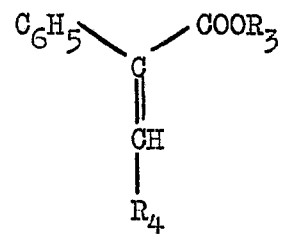


21 FEB. 1971



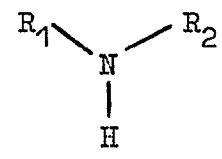
...IA

5 en la que  $R_1$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y son hidrógeno o alcoholo inferior de hasta 6 átomos de carbono;  $R_2$  y  $R_3$  son alcoholo inferior de hasta 6 átomos de carbono; o  $R_1$  y  $R_2$ , cuando se toman juntamente con el átomo de hidrógeno, forman un anillo heterocíclico, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



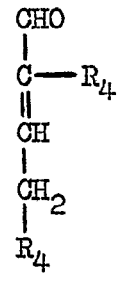
IV

en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados definidos anteriormente con un compuesto formado de la reacción de una amina de fórmula:



II

10 de 0,5 a 2 moles, en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados definidos anteriormente, y un aldehido de fórmula:



III

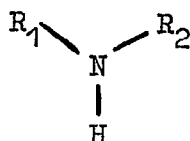
30.1.71.



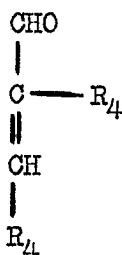
1 mol, en la que  $R_4$  tiene el mismo significado definido anteriormente, y las sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

5

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto formado de la reacción de una amina de fórmula:

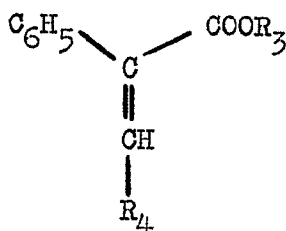


de 0,5 a 1 moles, y un aldehído de fórmula:



III

1 mol, es hecho reaccionar in situ con un compuesto de fórmula:



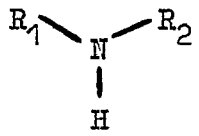
IV

10

en la que  $R_1-R_4$  tienen los significados definidos anteriormente, y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

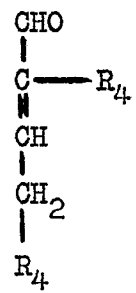
3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto formado de la reacción de una amina de la fórmula:

30.1.71.



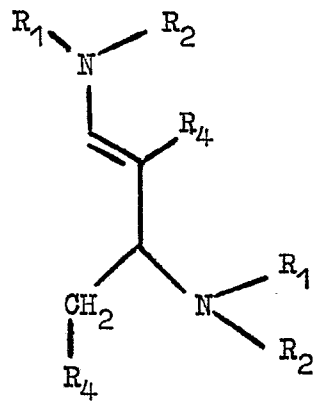
II

2 moles, y un aldehido de fórmula:

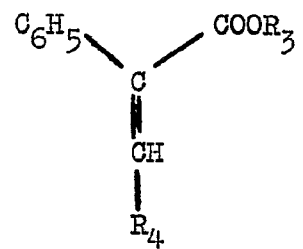


III

1 mol, es:



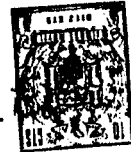
y es hecho reaccionar después de aislamiento, o in situ, con un aldehido de fórmula:



IV

5 en la que R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> tienen los significados definidos anteriormente, y las sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

30.1.71.



4.- Un procedimiento para la preparación de ciclohexanos sustituidos terapéuticamente activos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5

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

Madrid,

P. A.