

371.297

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

371297

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España, se solicita a favor de la Firma -- KNOLL AG., CHEMISCHE FABRIKEN, entidad alemana, residente en LUDWIGS HAFEN AM RHEIN (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-CIANO-4-FENIL-AMINOCICLOHEXANOS."

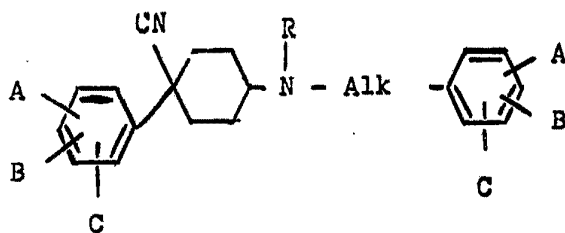
MEMORIA DESCRIPTIVA

Por la patente surafricana 66/5399 es conocido el que combinaciones básicas de ciano-fenil-ciclohexil hacen antagonizar la morfina y mescalina, teniendo propiedades antitusivas y presentando efecto analgético. Por la patente surafricana 65/6301 es además conocido el que 4,4 -difenil-ciclohexilaminas presenten efectos espasmódicos y parasimpaticoliticos asi como bajen la presión arterial. --

Las patentes alemanas 1.154.810 y 1.158.083 y las solicitudes de patente alemanas P 15 93 921,6 y P 16 43 429.0 se refieren a procedimientos para la preparación de fenilacetoniros básicamente substituidos que debido a su actividad farmacologica representan medicamentos valiosos y pueden encontrar empleo como simpaticoléticas cordiales y como dilatadores coronales. --

Objeto de la invención son 4-ciano-4-fenil-aminociclohexanos de la fórmula general

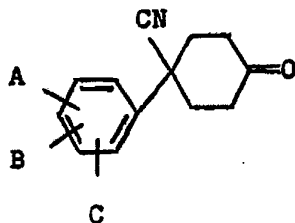
- 2371297



15 así como las sales de los mismos, en que A, B y C significan átomos -
de hidrogeno o cloruro, grupos de metil, trifluormetil, metoxi o etoxi
R un átomo de hidrogeno o el grupo de metil y Alk un grupo de etile
no, n-propileno, α - metiletileno o α - metil- β - hidroxietileno. --

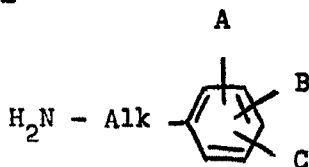
20 Las nuevas combinaciones muestran propiedades espasmóli-
ticas neurolepticas que bajan la presión arterial y son coronas-ac-
tivas, debiéndo encontrar empleo como medicamento. --

Objeto de la invención es además un procedimiento para la
fabricación de las nuevas combinaciones. El procedimiento según in-
vención está caracterizado por el hecho de que se someten 4-ciano-4
25 -fenil-ciclohexanones de la fórmula general. --



II

de una manera generalmente conocida junto con alrilalquilaminas de
la fórmula general. --



III

a la condensación reductora, metilando de una manera conocida las --
aminas secundarias eventualmente obtenidas. --

30 La condensación reductora de los 4-ciano-4-fenil-ciclohexa-
nones de la formula general II junto con las aminas de la fórmula -
general III puede ser realizada conforme todos los procedimientos --



35 conocidos, por ejemplo con hidrogeno en presencia de catalizadores de metal noble, ^{niquel} o cobalto a presión normal o presión elevada o en presencia de aluminio metálico activado. Se puede realizar la reducción además con borhidruro sódico, preparando convenientemente mediante -- deshidratación primero el azometino, reduciendo esto entonces a conti-
nuación. Las laminas obtenidas pueden ser purificadas o mediante desti-
lación o mediante transformación en sus clorhidratos.-

40 Las aminas secundarias pueden ser metiladas eventualmente según todos los métodos conocidos; convenientemente se emplea formal-
dehida y ácido fórmico.-

Las combinaciones según invención son transformables median-
te ácidos inorgánicos o orgánicos en sales solubles en agua,. Los par-
45 ticipantes en la reacción (combinaciones iniciales) son reaccionados preferentemente en la relación molar de 1 : 1.-

La temperatura de reacción estriba entre 50° y 150°C. Preferentemente se trabaja en benzol en ebullición o en toluol en ebullición.-

Los 4-ciano-4-fenil-ciclohexanones empleados como material
50 inicial de la fórmula general III pueden obtenerse por ejemplo con-
forme el método descrito por E.C. Horning et al. J. Amer. Chem. S. c. 74
773 (1952) mediante condensación al estar de esteres de ácido pimeli-
co y la siguiente saponificación y decarboxilación. La invención es -
explicada a continuación más concretamente con ayuda de unos ejemplos
55 de realización.-

EJEMPLO 1º

4-ciano-4-fenil-β-(3.4-dimetoxifenil)-etil-aminociclohexano

19,9 gr (0,1 mol) de 4-ciano-4--fenil-ciclohexanon (obtenido de γ-
ciano-γ-fenil-ácido pimelico-dimetilester) y 18,1 gr (0,1 mol) de --
60 homoveratrilamina son disueltos en 100 cm³ de toluol seco y calenta-
dos hasta la ebullición. El agua reaccionante que está formandose es
separado azeotropicamente. Seguidamente se separa el disolvente por--
destilación, mezclando el residuo con 150 cm³ de metanol y hidrogena
mediante adición, en pequeñas porciones de 2,5 gr de borohidruro só-
65 dico.-

Despues de una hora se concentra la mezcla de la reacción
hasta su secamiento mezclado con 200 cm³ de una solución de 2n hidro-
xido potasico y 200 cm³ de ester. Despues se agita la capa acuosa dos

- 4 - 371297³⁰



70 veces con eter, secando las soluciones de eter reunidas. En la solución de eter se introduce ácido clorhídrico seco hasta la saturación. El hidrocioruro precipitado es absorbido y recristalizado de isopropanol, obteniéndose 26,7 gr (73% en teoría de hidrocioruro de 4-ciano-4-fenil- β -(3-4-dimetoxifenil)-etil-aminociclohexanos-punto de fusión 221-222°C.-

75 De manera análoga se preparaban las combinaciones N^o. 1 - 23 de la tabla 1 en anexo.-

EJEMPLO 2^o

4-ciano-4-fenil-N-metil-N-(β -feniletíl)-aminociclohexano

30,4 gr (0,1 mol) de 4-ciano-4-fenil-N-(β -feniletíl)-aminociclohexano (obtenidos de 4-ciano-4-fenilciclohexanos y β -feniletílamina según -- ejemplo 1^o) y 7,4 gr (0,16 mol) de ácido fórmico al 98% son disueltos en 300 cm³ de etanol y calentados durante 30 minutos hasta la ebullición. A continuación se añaden en el curso de 30 minutos gota a gota 13,7 gr (0,12 mol) de formalina al 38%, calentado durante una hora el reflujo, añadiendo nuevamente 5 gr de formalina y manteniendo otra hora a temperatura de ebullición. A continuación se separa el etanol por - destilación, mezclando el residuo con solución de 2n hidróxido potásico y extrayendo tres veces con eter. En la solución de eter secada se introduce ácido clorhídrico seco, siendo precipitado el hidrocioruro y recristalizado de metanol o isopropanol.-

90 Volumen de producción 27,3 gr (86% en teoría) punto de fusión 242-243°C.-

De manera análoga se preparaban las combinaciones n^o 1 - 4 de la tabla 2 en anexo.-

95 Se acompaña una lista que indica cada vez las combinaciones iniciales para los productos finales en la respectiva tabla.- Las combinaciones más importantes son aquellas de la tabla 1 con los números 7, 8 y 9.-

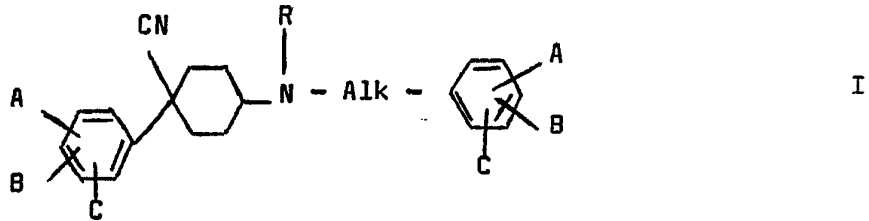
100 Descrita suficientemente la naturaleza y alcance de la presente invención, se hace constar que en la misma podrán ser variables, los materiales, dimensiones y en general aquellos otros detalles accesorios o secundarios que no alteren, cambien ni modifiquen la esencialidad propuesta.-

105 Los términos en que queda redactada esta memoria son ciertos y fidedignos reflejo del objeto descrito, debiéndose interpretar en un sentido más amplio y nunca en forma limitativa.-

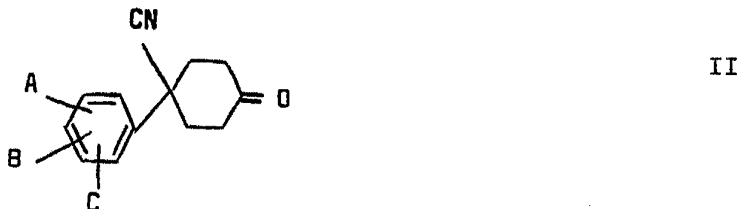
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusiva de:

110 1ª.- Procedimiento para la obtención de 4-ciano-4-fenil-aminociclohexanos, de la fórmula general



115 así como de las sales de los mismos en la que significan A, B y C átomos de hidrogeno o de cloruro, grupos metil, trifluormetil, metoxi o --etoxi. R un átomo de hidrogeno ó el grupo metil, y Alk un grupo etileno, n-propileno, α-metiletileno o α metil-β- hidroxietileno, caract.- porque se condensan 4-ciano-4-fenil-ciclohexanones de la fórmula general



con arilalquilaminas de la fórmula general



120 entre si, mediante calentamiento en un disolvente y deshidratación, --hidrogenando el producto originado en la condensación y metilando --eventualmente las aminas secundarias obtenidas.-

2ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-CIANO-4-FENIL-AMINOCICLOHEXANOS."

Consta la presente memoria descripti

- 6 - 371297

30



va de seis hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.-

30 SEP. 1971

RODOLFO DE LA TORRE
P. P.

Emilio García Arteaga