

372360



memoria descriptiva

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

CLASE DE REGISTRO Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE Daiichi Seiyaku Co. Ltd.
- sociedad japonesa -

RESIDENCIA Y DOMICILIO Tokyo (JAPON) 1-2 3-chome,
Nihonbashi - Edobashi, chuo-ku.

OBJETO

" Procedimiento para la producción de nuevos ésteres de ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico (t-AMCHA) ó ácido 4-aminometil-benzóico (PAMBA) y sus sales farmacéuticamente aceptables, de la fórmula general Q-COO-Arilo."

INVENTORES :

D. Yuichi Yamamura, D. Setsuro Fujii, D. Atsuji Okano, D. Miyoshi Hirata, D. Yasushi Abiko, D. Masato Inaoka, D. Reimei Moroi, D. Masahiro Iwamoto, D. Shoichi Funabashi, y D. Takeo Naito. Todos de nacionalidad japonesa.

PRIORIDADES:

Solicitud Pte. japon. 74220/68 del 14 Octubre de 1968.
" " " 90564/68 del 12 Diciembre 1968.

MC/.

POOR
QUALITY

372360



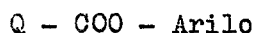
- 1.-

1 El presente invento se refiere a un procedimiento
para la producción de nuevos ésteres de ciertos ácidos.
Más particularmente este invento se refiere a los nuevos
5 ésteres de ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxíli-
co (t-AMCHA) ó ácido 4-aminometil-benzóico (PAMBA) y sus
sales farmacéuticamente aceptables, teniendo dichos ésteres
y sales distinguida actividad antiplasmina.

10 Hasta ahora el ácido trans-4-aminometil-ciclohe-
xano-1-carboxílico (cf. Chemical and Pharmaceutical Bulle-
tin, Vol. 13, 1012-1014 (1965) y su n-hexil éster (cf. Pa-
tente Japonesa Nº 507331) ó bencil-éster (cf. Patente Japo-
nosa Nº 526.594) se han conocido como aquellos que tienen
15 actividad antiplasminica. Entre estos, t-AMCHA ha sido
usado clínicamente con resultados de éxito. Sin embargo,
sus ésteres de n-hexilo y bencilo no se han usado en la
práctica a causa de su eficacia indistinta sobre t-AMCHA y
su desfavorable efecto secundario.

20 Hemos encontrado ahora que los nuevos ésteres
aromáticos de t-AMCHA y PAMBA son eficaces muchas veces en
actividad antiplasminica por encima de t-AMCHA y sus éste-
res de n-hexilo y bencilo.

Los compuestos del presente invento son represen-
tados por la fórmula general:



25 en que Q representa un grupo de trans-4-aminometil-ciclohe-
xil o grupo 4-aminometil-fenilo, y "Arilo" representa un
grupo aromático seleccionado de los grupos de fenilo, piri-
dilo, N-óxido-piridilo y naftilo, que pueden tener uno o

30

372300

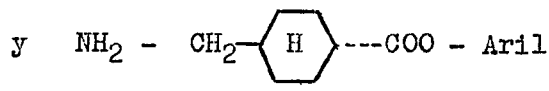
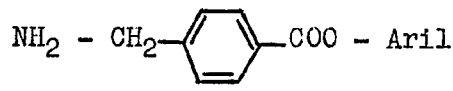
90



- 2.-

1
5
10
15
20
25
30

varios sustituyentes. Más específicamente, el presente invento comprende compuestos de los siguientes dos grupos definidos por la fórmula



en que "Arilo" tiene el mismo significado que arriba.

Los compuestos obtenidos según el presente invento, que son nuevos ésteres de t-AMCHA y PAMBA son valiosos como medicinas, a causa de su distinguida actividad antiplasminica. La excelente actividad de estos ésteres puede considerarse como debido a la existencia de un directo enlace de éster de un anillo aromático con el grupo carboxilo de t-AMCHA ó PAMBA sin depender del tipo y número de cualesquiera sustituyentes sobre dicho anillo aromático.

Por lo tanto, el grupo aromático, que está indicado por el sistema "Arilo" en las arriba citadas fórmulas generales puede tener uno o varios (por ejemplo, hasta tres) sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, amino sustituido o insustituido, carboxilo, formilo, sulfamilo, alquilo primario, secundario o terciario, teniendo 1-6 átomos de carbono, alcoxi teniendo 1-6 átomos de carbono, alquenilo, teniendo 1-6 átomos de carbono, fenilo, carboxialcoxi, carboxialquenilo, alcoxicarbonilo, carboxialquil carbonilo, hidroxialquilo y carboxialquilo, cuya porción de alquilo puede sustituirse con amino, hidroxilo o halógeno.



19

372360

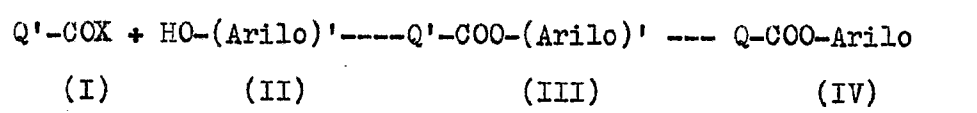
- 3.-

1
5
10
15
20
25
30

Por lo tanto, deberá entenderse que el término "arilo" usado en la memoria descriptiva y reivindicaciones se propone cubrir fenilo, piridilo, N-óxido-piridilo y naftilo, que pueden ser sustituidos opcionalmente con uno o varios de los arriba citados sustituyentes.

Los nuevos ésteres de arilo del presente invento, pueden prepararse por la reacción de halogenuro de ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico o halogenuro de ácido 4-aminometil-benzóico. El amino-grupo de estos reactivos puede ser opcionalmente bloqueado por un grupo protector, que es usado comunmente en una síntesis de polipeptiuro. Tal grupo protector puede ser fácilmente separado después de la reacción propuesta.

La típica preparación de compuestos del presente invento puede ilustrarse por las siguientes fórmulas químicas:



en que Q' significa el citado Q mismo o cuyo grupo amino terminal está bloqueado con un grupo protector, tal como benciloxicarbonilo, butiloxicarbonilo terciario o semejante, y (Arilo)' significa el antes mencionado "Arilo" mismo o aquel en que cualquier grupo amino y/o carboxilo, si estuviera presente, está protegido con un grupo de benciloxicarbonilo y/o bencilo, respectivamente.

Estos grupos protectores en que Q y Arilo pueden separarse fácilmente en la fase arriba citada de (III) a (IV) tratando bajo condiciones reductoras o por bromuro de



372360

1 hidrógeno-ácido acético.

5 El halogenuro ácido (I) puede hacerse reaccionar directamente con el aril alcohol (II) sin usar ningún disolvente. Alternativamente el halogenuro (I) es disuelto o suspendido en un adecuado disolvente tal como etil-acetato, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, tetracloruro de carbono etc. y después el aril alcohol (II) es añadido a la resultante solución o suspensión para efectuar reacción. La reacción puede proseguir aún a temperaturas ambientes. El agitar y calentar son eficaces para obtener reacción acelerada. El uso de un agente enlazador de ácido, por ejemplo, trietil-amina, piridina o base orgánica semejante, algunas veces es recomendable.

15 Los halogenuros ácidos típicos, que son adecuados como materiales de partida en este invento, incluyen cloruro trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carbonilo, cloruro-4-amino-metilbenzoilo, cloruro trans-4-N-benciloxicarbonilo-aminometilciclohexano-1-carbonilo, cloruro 4-N-benciloxicarbonilaminometil-benzoilo, cloruro 4-N-butiloxicarbonil-terciario-benzoilo, cloruro trans-4-N-p-metoxibenciloxicarbonilaminometil-ciclohexano-1-carbonilo, etc.

25 La reacción de esterificación puede realizarse usando un haluro ácido no protegido como material de partida, si el alcohol de arilo (II) usado es líquido y la solubilidad del éster resultante es suficiente para mantener líquido el medio de reacción.

30 Sin embargo, cuando el alcohol de arilo usado es sólido y tiene poca solubilidad en el disolvente orgánico



372300

1 usado, es preferible usar un haluro ácido protegido como ma
terial de partida para esterificación, porque dicho haluro
ácido protegido (es decir N-benciloxi-carbonilo-AMCHA-cloru
ro) tiene considerable solubilidad a varios disolventes or-
5 gánicos, mientras que haluro ácido no protegido tiene poca
solubilidad.

Entre éstos, aquellos compuestos, en que el amino
grupo está bloqueado, son nuevos compuestos y pueden prepa-
rarse fácilmente por varios métodos, que son conocidos en
10 sí. Por ejemplo, ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-
carboxílico es llevado a una reacción de Schotten-Baumann
con cloruro de benciloxicarbonilo para obtener por ello áci
do trans-4-N-benciloxicarbonilo-aminometilo-ciclohexano-1-
carboxílico (punto de fusión 115 - 117°C.) que después se
15 hace reaccionar con cloruro de tionilo, pentacloruro de fós
foro, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo o seme
jante agente clorador, para obtener por ello cloruro crista
lino higroscópico trans-4-benciloxicarbonilo-aminometil-ci
clohexano-1-carbonilo (punto de fusión 77° - 78°C.).
20

Cuando se emplea como material de partida el halo
genuro ácido, teniendo un grupo protector en su grupo amino,
el compuesto (III), obtenido por ello, tiene los correspon-
dientes grupos protectores, que deberán ser separados para
25 obtener el deseado éster de arilo (IV).

La eliminación del grupo protector puede hacerse
por cualquier método conocido convencionalmente, por ejem-
plo, (a) por tratamiento de una solución de ácido acético
hidrobrómico, o (b) por hidrogenación catalítica en presen-
30



372360

1 cia de paladio-carbono, platino o catalizador análogo en
ausencia o presencia de un ácido orgánico (por ejemplo, áci-
do p-tolueno-sulfónico, ácido succínico, ácido metán-sulfóni-
5 co) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico) en corriente de hidróge-
no. Cuando se usa la solución de ácido bromhídrico-ácido
acético, la reacción, que se propone obtener, es realizada
convenientemente en la solución de ácido bromhídrico a 5 -
10 35% a una temperatura desde temperatura ambiente a 100°C.

El procedimiento (a) es recomendable cuando sólo
el grupo acilo para bloquear el grupo amino debe eliminarse,
con retención de cualquier grupo susceptible de reducción
(por ejemplo, nitro, formilo, vinilo, etc.) sobre la porción
15 "arilo", derivada del reactivo de aril-alcohol. Si la re-
ducción del grupo susceptible de reducción también debiera
efectuarse simultáneamente con la eliminación del grupo pro-
tector, la hidrogenación (b) catalítica, usando paladio o
platino, es recomendable.

Como resulta aparente de la descripción arriba ci-
20 tada, pueden adoptarse varios pasos adecuadamente, dependien-
do del tipo del aril-éster deseado. Se apreciará que el as-
pecto más esencial del presente invento reside en encontrar
la altamente distinguida actividad antiplasmiática de ciertos
nuevos ésteres de arilo. Sin embargo, también debe observar-
25 se que otro objeto del invento reside en la preparación de
dichos ésteres de arilo por la reacción de halogenuro de
trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carbonilo ó n-aminometilben-
zoilo, con apropiado alcohol de arilo, mientras que la intro-

30

372360



- 7. -

1 ducción o supresión de un grupo protector y la reducción o
conversión de cualquier sustituyente de arilo son meras mo-
dificaciones del invento, que son obvias para los técnicos
en la materia.

5 Los así obtenidos ésteres de arilo de trans-AMCHA
y PAMBA pueden aislarse de la manera convencional, conocida
en sí. Usualmente, es recomendable recuperar estos ésteres
de arilo, en la forma de sus sales de adición de ácido. Son
10 sales adecuadas hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, nitrato,
fosfato, sulfonato, metanosulfonato, citrato, etc. Hidrocloro-
ruro y metanosulfonato son particularmente preferidos a cau-
sa de su utilidad en aplicaciones medicinales.

15 Los ésteres de arilo y sus sales de adición de áci-
do, farmacéuticamente aceptables, comprendidas en este inven-
to, son útiles como medicinas, a causa de su elevada activi-
das anti-plasminica. Son particularmente útiles los fenil
ésteres sustituidos de t-AMCHA y PAMBA, la porción fenilo
sustituida de la cual es 4'-carboxifenilo, 4-carboximetil-
20 fenilo, 4'-(2"-carboxietil)-fenil, 4'-(2"-carboxivinil) o
fenil, 4'-(2"-carboxietoxi)-fenil, 4'-(5"-carboxi-n-pentil)-
fenil, 4'-(1"-hidroxi-5"-carboxi-n-pentil)-fenil, 4'-1"-oxo-
5"-carboxi-n-pentil)-fenil o 4'-2"-amino-2"-carboxietil)-
fenil. También se prefieren sus sales de adición de ácido,
25 farmacéuticamente aceptables.

30 La actividad anti-plasminica de estos nuevos éste-
res de arilo se ensaya bien sea por el método fibrinolítico
o caseino-lítico. En el método caseinolítico, los ésteres
de arilo de trans-AMCHA inhiben la actividad de plasmina va-



372360

1
5
10
15
20
25
30

rios cientos de veces o varias decenas de veces más fuertemente que trans-AMCHA o bencil trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato, respectivamente.

Las actividades anti-fibronilíticas de estos aril-ésteres de trans-AMCHA son varias decenas de veces más potentes que aquellas de trans-AMCHA o bencil trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato. Los aril ésteres de PAMBA también poseen elevadas actividades anti-fibronilíticas y anti-caseinolíticas, que son varias veces más potentes en los primeros y varias decenas a cien veces más potentes en los últimos, que aquellos de trans-AMCHA y PAMBA. Las actividades anti-plasmina de estos ésteres de trans-AMCHA y PAMBA determinadas por los métodos caseinolítico y fibrinolítico, se relacionan en la tabla 1, en que las actividades están representadas en valores relativos sobre base molar a cada uno de los finilésteres de trans-AMCHA y PAMBA. Las comparaciones de varias actividades de estos ésteres de arilo con las de los anteriormente conocidos inhibidores, trans-AMCHA, PAMBA y bencil trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato, se muestran en la Tabla 2.

Como se observará en los datos de la Tabla 1 y Tabla 2, los nuevos ésteres de arilo de trans-AMCHA y PAMBA saltan de varias decenas a centenas de veces más potentes en sus actividades. Aunque la razón de porqué los aril ésteres del invento pueden presentar actividades farmacológicas marcadamente altas todavía no está totalmente aclarada,

372360



- 9.-

1 se crée que los ésteres obtenidos según el invento, en que
el anillo aromático está enlazado directamente al grupo
carboxilo de la porción t-AMCHA o PAMBA, son más eficaces
5 en actividades anti-plasmina que los conocidos bencil éste-
res, en que el anillo aromático está conectado por medio
de una cadena de carbono con el grupo carboxilo.

Los aril ésteres de trans AMCHA y PAMBA inhiben
fuertemente la acción de plasmina misma, así como la acti-
vación de plasminógeno a plasmina, mientras que se ha infor-
10 mado que trans AMCHA y PAMBA inhiben solamente la activa-
ción de plasminógeno a plasmina (S. Okamoto y U. Okamoto,
Keio J. Med (Tokio), 11, 105 (1962); A.H.G. Dubber y otros,
Brot, J. Haematol., 11, 237 (1965); M. Maki y F. K. Beller,
15 Thrombos. Diathes. Haemorrh., 16, 668 (1966); F. Markwald
y otros, Z. Physiol. Chem. 340. 174 (1965); y European J.
Biochem. 6, 502 (1968).

Además de su superioridad para inhibir la activi-
dad de plasmina, estos ésteres de arilo de trans-AMCHA po-
20 séen marcadas acciones inhibitorias sobre el sistema de
coagulación de la sangre incluyendo trombina, sobre tripsi-
na y sobre calicreina. Estas acciones inhibitorias no se
encuentran o son pequeñas en los agentes antifibrinolíticos
anteriormente conocidos, tales como trans-AMCHA, ácido
25 ϵ -aminocapróico, PAMBA y bencil trans-4-aminometilciclo
hexanocarboxilato.

Los compuestos obtenidos según el invento que po-



372360

1 séen las acciones inhibitorias sobre los sistemas fibrinolí-
ticos, coagulantes de la sangre y formadores de quinina pue-
den ser útiles para el tratamiento de varias hemorragias
5 (causadas por desfibrinación) que se observarán en la hiper-
fibrinolisis primaria y aún en la hiperfibrinolisis secunda-
ria, homeostáticamente siguiendo el estado de coagulación
intravascular. Las actividades anti-tripsina y anti-cali-
creina de estos compuestos también soportan su utilidad clíni-
ca en el tratamiento de pancreatitis aguda.

10

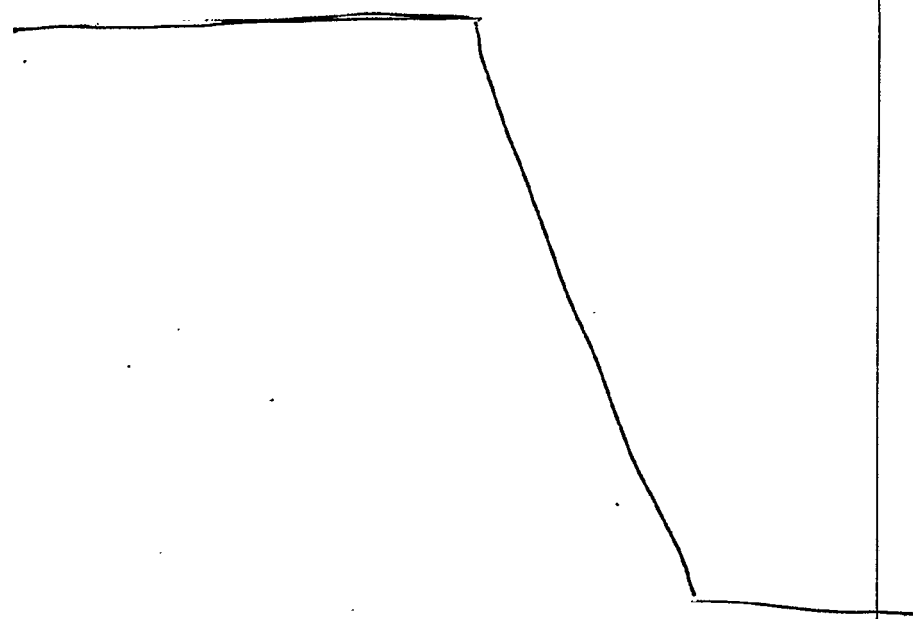
sigue la TABLA 1 -----

15

20

25

30





372360

9 OCT 1969

T a b l a 1.

Actividades relativas de ésteres de trans-AMCHA y PAMBA.

Arilo	$\text{H}_2\text{NCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{COO-Arilo}$			$\text{H}_2\text{N-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO-Arilo}$	
	Anti-Plasmina		Anti-trombina	Anti-Plasmina	
	Caseína	Fibrina		Caseína	Fibrina
Fenilo	100	100	100	100	100
o-toluiilo	44	32.4	1.67	45	-
m-toluiilo	100	108	55.5	50.2	-
p-toluiilo	173	165	71.5	92.1	-
3,4-dimetil-fenil	91	127	-	61	-
o-metoxi-fenilo	27.5	53.9	5.0	63	-
p-metoxi-fenilo	120	147	416	85.6	-
o-metoxi-p-metilfenil	100	96.5	-	-	-
o-metoxi-p-formilfenilo	233	260	-	-	-
o-cloro-fenilo	115	162	71.5	43.1	-
m-cloro-fenilo	136	85.3	250	34.8	-
p-cloro-fenilo	250	157	250	178	-
o,p-dicloro-fenilo	140	200	-	159	-
o-bromo-fenilo	97	172	55.5	141	-
p-tert-butil-fenilo	149	171	-	163	-
p-hidroxi-fenilo	74.3	96.5	94.4	-	-
p-hidroximetil fenilo	172	169	250	85.6	-

372360



-920

- 12.-

1	p-amino-fenilo	69	96.5	156	94	-
	p-nitro-fenilo	187	242	555	1900	-
	o-nitro-p-metoxi-carbonil-fenilo	49	323	-	-	-
5	p-sulfamoil-fenilo	428	424	-	-	-
	p-benciloxicarbonil-fenilo	-	-	-	970	1490
	p-carboxi-fenilo	116	35.2	14.3	90.5	77
	p-carboximetil-fenilo	100	80	89.3	66.7	53.8
10	p-(2-carboxietil)-fenilo	126	135	56.8	70	77
	m-(2-carboxietil)-fenil	44.2	43.2	-	27.8	21.6
	p-(2-carboxivinil)-fenil	198	226	8.93	162	215
15	p-(2-carboxi-2-aminometil)-fenilo	86.0	80.2	23.8	33.1	28.9
	p-(2-carboxietoxi)-fenilo	118	111	-	58.7	61
	p-(5-carboxipentil)-fenilo	200	254	-	171	223
20	p-(1-hidroxi-5-carboxipentil)-fenilo	211	194	-	-	-
	p-(1-oxo-5-carboxipentil)-fenil	290	212	-	-	-
	3-piridilo	160	200	-	-	-
25	piridina N-óxido 3-ilo	33	148	-	-	-
	-naftilo	68	-	-	8.8	-
	-naftilo	87	-	-	-	-
	3-carboxi-2-naftilo	9	14.8	-	-	-
30						

30 25 20 15 10 5 1

TABLA 2. Concentración de Drogas Causando 50% Inhibición.¹⁾

	Anti-Plasmina		4) Anti-Trombina	5) Anti-Tripsina	6) Anti-Caliceína
	Caseinólisis ²⁾	Fibrinolisis ³⁾			
<u>trans-AMCHA</u>	2,400 (1)	59 (1)	Inactivo	Inactivo	Inactivo
PAMBA	4,000 (0.6)	110 (0.54)	Inactivo	Muy débil	Inactivo
Benciléster de <u>trans-AMCHA</u>	56 (43)	37 (1.6)	500 (1)	240 (1)	Inactivo
Feniléster de <u>trans-AMCHA</u>	2 (1200)	1.8 (32.8)		5 (100)	Menos de 1,000
Feniléster de PAMBA	12 (200)	9 (6.6)			

(Las cifras en el paréntesis indican actividades relativas).

372360

19 OCT 1954





9000

372360

- 14.-

1

Leyenda para la TABLA 2.

1) Las concentraciones están representadas como umoles/ml.

5

2) La actividad inticaseinolítica de los compuestos fué determinada por el método de M. Shimizu y otros (Chem. Pharm. Bull. (Tokio), 16, 357 (1968)). 0,5 de solución de uglobuli

10

na, preparada de sangre humana se preincubó con 1 ml. de solución al 2% de caseina, en solución amortiguadora salina de fosfato (pH 7,4) y 0,4 ml. de la solución salina amortiguadora de fosfato, conteniendo varias cantidades de un inhibidor, para ser ensayado a 37°C durante 3 minutos. Después se añadió 0,1 ml. de solución de streptoquinasa (200 unidades) y la mezcla se incubó a 37°C. durante 20 minutos.

15

Después de incubación, 2 ml. de ácido perclórico al 17% se añadieron, se dejaron reposar a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora y se centrifugaron. La extinción del producto claro supernadante se midió a 280 m/u contra una muestra de enzima a la que se añadió la solución de streptoquinasa después de la adición de ácido perclórico.

20

Los grados de inhibición fueron calculados en comparación con el lote de control, que no contenía ningún inhibidor.

25

3) La actividad antifibrinolítica se determinó de acuerdo con el método de S. Okamoto y U. Okamoto (Keio J. Med. (Tokio), 11, 105 (1962)). 0,1 ml. de la solución humana

30

de euglobulina se mezclaron con 0,5 ml. de la solución amortiguadora salina de fosfato conteniendo varias cantidades de un inhibidor, que debía se ensayado, 0,1 ml. de solución de trombina (5 unidades) y 0,1 ml. de solución de streptoquinasa (100 unidades), y finalmente 0,2 ml. de solución

1 de fibrinógeno bovino en solución amortiguadora salina de
fosfato se añadieron a la mezcla arriba citada. El tiempo
de lisis del coágulo de fibrina formado, fué medido a 25°C
después de la adición de fibrinógeno. Las acciones inhibito
5 rias de los compuestos están representadas como las concen-
traciones de los compuestos para duplicar el tiempo de lisis
de coágulo del lote de control, que no contenía ningún inhi-
bidor.

10 4) La actividad anti-trombina de los compuestos se determinó
por la reacción formadora de coágulo de fibrina, debida a
trombina. Las acciones inhibitorias de los compuestos están
representadas como las concentraciones de los compuestos para
duplicar el tiempo de coagulación del lote de control, que
no contenía ningún inhibidor.

15 5) La actividad anti-tripsina de los compuestos se determinó
por la reacción caseinolítica, debida a tripsina.

20 6) La actividad anti-caliceína de los compuestos se deter-
minó por la reacción formadora de quinina debida a caliceína
de plasma humano, activada con acetona seguida de dio-ensayo
de quinina, usando útero aislado de cobayas o por la reacción
esterolítica de α N-tosil-L-arginina metiléster, debido a
caliceína de plasma.

25 Las toxicidades de estos nuevos ésteres generalmen-
te son bajas, tanto en administraciones orales, como parente-
rales. Por ejemplo, las toxicidades agudas de algunos nue-
vos ésteres se relacionan en la siguiente Tabla.



372360



9 OCT

372360

- 16.-

1

5


10

15

20

25

30

Compuestos ensayados NH CH-  -COO-Arilo	Toxicidades. L D (mg/kg)
Arilo	
C ₆ H ₅ -	119.7 (I.V. ratón)
p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -	200 (I. V. ratón)
p-HOOC-CH ₂ C ₆ H ₄ -	1097 (I.P. ratón)
p-HOOC-CH=CH-C ₆ H ₄ -	1062 (I.P. ratón)
p-HOOC-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -	850 (I.P. rat), 480 (I.V.) ratón), 6000 (P.O. ratón)
p-HOOC-CH(NH ₂)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	409 (I.V. ratón), 9080 (P.O. ratón)

- I.V. : Administración intravenosa
- I.P. : Administración intra-peritoneal
- P.O. : Por boca.

Ahora se darán los siguientes ejemplos para mostrar en detalle el presente invento.

Ejemplo 1

2,5 g (0,011 moles) de 4-benciloxicarbonilfenol y 1,2 g. de trietilamina se disolvieron en 20 ml, tetrahydrofurano desecado. A esta solución se agregaron 3,1 g. (0,010 moles) de ácido de cloruro de trans-4-N-benciloxicarbonilaminometil-ciclohexano-1-carboxílico, disueltos en 10

372360

9 OCT



- 17.-

1 ml. de benceno desecado. La mezcla fué agitada durante apro
ximadamente una hora a temperatura ambiente, se calentó a
5 60° ~ 80°C. durante 30 minutos y después se evaporó a se-
quedad al vacío. El residuo se disolvió en etil acetato, se
lavó varias veces con agua, se secó y evaporó para obtener
jarabe incoloro. Después de enfriar, el jarabe se cambió
en sólido, que fué recristalizado desde etanol, para obtener
10 4,9 g. (88%) de 4'-benciloxicarbonilfenil trans-4-N-bencilo-
xicarbonilamino-metilciclohexano-1-carboxilato con un punto
de fusión de 98~100°C.

2,5 g. (0,005 moles) de este éster se disolvieron
en 10 ml. de tetrahidrofurano y 20 ml. de metanol. A esta
solución se agregaron 2 ml. de ácido clorhídrico metanólico
15 al 25% y 0,5 de paladio sobre carbono. La mezcla fué trata-
da con corriente de hidrógeno a una presión atmosférica a
temperatura ambiente. Después de la absorción de la canti-
dad teórica de hidrógeno, el catalizador fué separado por
filtrado y el filtrado fué evaporado al vacío a baja tempe-
20 ratura, para obtener cristales blancos. La recristalización
de los cristales desde etanol produjo 1,0 g (65%) de hidro-
cloruro de 4-carboxifenil trans-4-aminometil-ciclohexano-
1- carboxilato en la forma de prismas con un punto de fusión
de 255°C. (descompuesto).

25 Análisis elemental para $C_{15}H_{20}O_4NC1$:

(peso medio 313.78

30

372360

-90



- 18.-

1

Calculado C 57,41, H 6,42, N 4,46, Cl 11,30

Hallado C 57,28 H 6,39 N 4,61 Cl 10,79

Ejemplos 2 - 10

5

Repitiendo sustancialmente los mismos precedimientos del Ejemplo 1, se prepararon varios nuevos ésteres de arilo. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 3.

10

(sigue la Tabla 3. -----

15

20

25

30

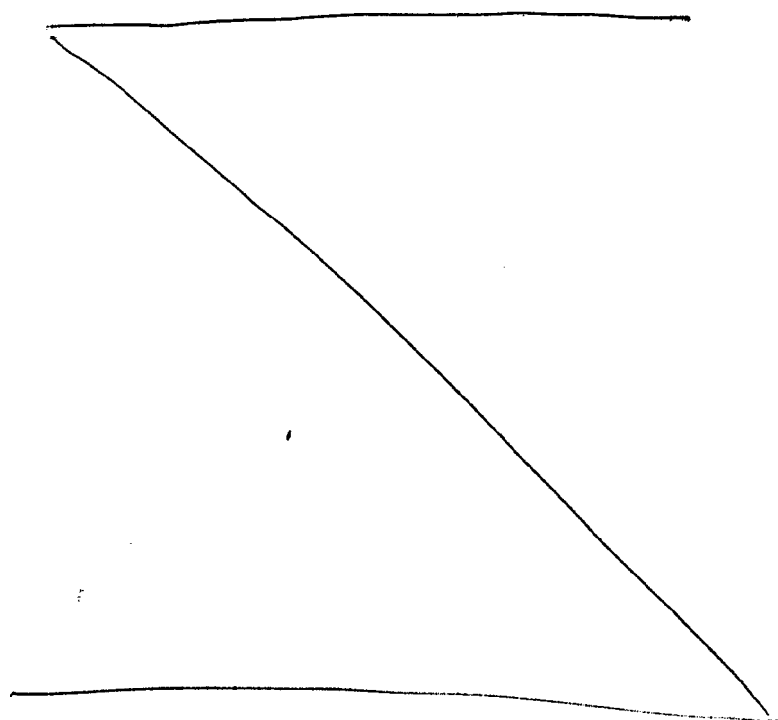
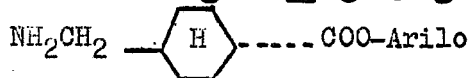


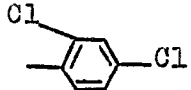
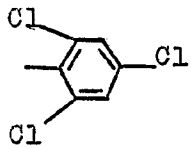
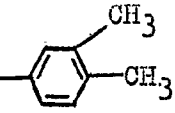
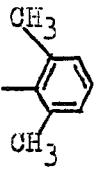
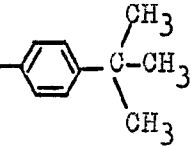
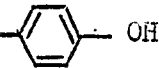
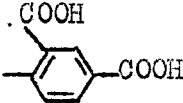
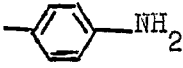
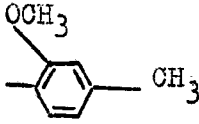
TABLA 3.-

372360



OCT 1969



Ejemplo Nº	Arilo	Sal	m. p. (°C.)	Rendimiento (%)	Análisis Elemental (Hallado)			
					C	H	N	
2		HCl	201 (desc.)	88	49.96	5.13	4.35	Cl 31.79
3		HCl	210- 213 (desc.)	78.3	45.37	4.42	4.06	Cl 38.10
4		HCl	241 (desc.)	78	64.73	8.14	4.81	
5		HCl	221- 223 (desc.)	68	64.65	8.04	5.07	
6		HCl	256 (desc.)	86	66.48	8.63	4.86	
7		HCl	212 214 (desc.)	42	59.17	7.59	4.66	
8		HCl	181 183 (desc.)	40	52.69	5.81	3.98	
9		2HCl	262 (desc.)	75	52.50	6.88	8.97	
10		HCl	188- 191 (desc.)	46	60.44	7.57	4.79	



372360

1

Ejemplo 11.

5

Se preparó 2'-Nitro-4'-metoxicarbonilfenil trans-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato haciendo reaccionar metil 3-nitro-4-hidroxibenzoato con cloruro de ácido trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

10

2,4 g. de este éster se disolvieron en 10 ml. de solución de ácido hidrobromico al 20% en ácido acético. La mezcla se calentó a alrededor de 50°C durante 10 minutos, se enfrió y se agregaron con dietil éter para efectuar la precipitación. Los cristales obtenidos fueron bien lavados con dietil éter y recristalizados desde etanol-dietil-éter, para obtener 1,2 (56%) de hidrobromuro de 2'-nitro-4'-metoxicarbonilfenil trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato en la forma de prismas con un punto de fusión de 183~186°C.

15

20

Análisis elemental de $C_{16}H_{21}O_6N_2Br$;

(Peso medio 417,26)

Calculado C 46,05, H 5,07, N 6,71

Hallado C 46,24, H 4,94, N 6,57

Ejemplos 12 - 16

25

Repitiendo sustancialmente los mismos procedimientos que en el Ejemplo 11, se prepararon varios nuevos aril ésteres. Los resultados se resumieron en la siguiente Tabla 4.

30

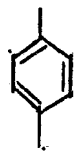
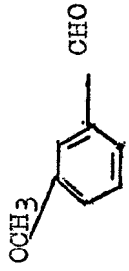


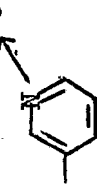
372360



- 21.-

1
5
10
15
20
25
30

TABLA 4 NH₂CH₂  ----- COO-Arilo

Ejemplo Nº.	A r i l o	Sal	m.p. (°C.)	Rendimien -to (%)	Análisis Elemental (Hallado)			Br 20.67	Br 39.93
					C	H	N		
12		HBr	190-192 (desc.)	85	46.82	5.57	7.67		
13		HBr	242-245 (desc.)	75	52.02	6.28	3.66		
14		HBr	261 (desc.)	86	42.53	5.43	7.23		
15		2HBr	193-195 (desc.)	52.2	39.27	5.01	7.44		
16		HBr	278 (desc.)	58	46.93	5.79	8.54		



1

Ejemplo 17

5

10

15

20

25

30

2.0 g. de bencil 4-hidroxycinamato y 1,0 g. de trietilamina se disolvieron en 10 ml. de dioxano desecado. A esta solución se agregó 2,5 g. de cloruro de ácido trans-4-N-benciloxi-carbonilaminometilciclohexano-1-carboxílico en 10 ml de benceno desecado. La mezcla se agitó durante aproximadamente una hora a temperatura ambiente y después se calentó a 60° 80°C. durante 30 minutos. Después de enfriar, se separó por filtración hidroxiclорuro de trietilamina, y el filtrado se evaporó para obtener jarabe incoloro, que fué cambiado a sólido. El producto crudo fué recristalizado desde etil acetato y éter de petróleo para obtener 3,2 g. (75%) de 4'-(2"-benciloxicarbonilvinil)fenil trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato en la forma de polvo blanco cristalino con un punto de fusión de 121°~123°C.

Análisis elemental para $C_{32}H_{33}O_6N$ (peso medio 527,62)

Calculado C 72,82, H 6,30

Hallado C 72,23, H 6,15

A este éster se añadieron 20 g. de solución de ácido hidrobromico al 33% en ácido acético. La mezcla fué agitada durante alrededor de 20 minutos a temperatura ambiente. Después la mezcla se enfrió bastante y después se le agregaron 50 ml. de dietil éter desecado. El producto crudo precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y recristalizó desde etanol-dietil-éter para obtener 1,4 g. (62%) de hidrobromuro de 4'-(2"-carboxivinil)fenil



372360

- 23.-

1 trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxilato en la forma de polvo blanco cristalino con un punto de fusión de 252-254°C. (desc.).

5 Análisis elemental para C₁₇H₂₂O₄NBr (Peso medio 384,27)



Calculado C 53,13, H 5,77, N 3,64, Br 20,80

Hallado C 53,07, H 6,29, N 3,71, Br 20,84

Ejemplos 18 - 19

10 Repitiendo sustancialmente los mismos procedimientos que en el Ejemplo 17, de prepararon varios nuevos aril ésteres. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 5.

T A B L A 5

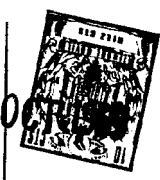
Ejemplo Nº	A r i l o	Sal	Punto de fusión (°C.)	Rendimiento (%)	Análisis Elemental (Hallado)			
					C	H	N	Br.
18	 CH ₂ COOH	HBr	210 (desc)	60	51.98	5.49	4.16	Br. 20.69
19	 (CH ₂) ₅ COOH	HBr	195	65	55.60	6.75	3.42	

25 Ejemplo 20

4'-N'-(2"-benciloxycarbonilamino-2"-benciloxycarboniletíl)fenil trans-4-N-benciloxycarbonilaminometil-ciclohexano-1-carboxilato con un punto de fusión de 137° ~ 139°C.

30

E 90



372360

1

se obtuvo haciendo reaccionar bencil N-benciloxicarbonil-tirosinato con cloruro de ácido trans-4-N-benciloxicarbonilaminimetil-ciclohexano-1-carboxílico de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5

4,5 g. del éster obtenido se disolvieron en 30 ml. de ácido acético glacial, y a la solución resultante se agregaron 0,5 g. de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla fué tratada con corriente de hidrógeno a una presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador fué separado por filtración. Añadiendo ácido clorhídrico al 5% en ácido acético, dietil éter y petrol éter al filtrado, se precipitó producto crudo y después se recogió por filtración. El producto crudo fué recristalizado desde etanoléter para obtener 2,2 g. (85,4%) de dicloruro de 4'-(2"-carboxi-2-amino-etil)-fenil trans-4-aminometil-ciclohexanocarboxilato en la forma de polvo con un punto de fusión de 251°C (desc.)

10

15

20

Análisis elemental para $C_{17}H_{24}O_4N_2 \cdot 2HCl$ (Peso medio 393,31)

Calculado C 51,91, H 6,66, N 7,12, Cl 18,03

Hallado C 51,90, H 6,56, N 7,22, Cl 18,32

Ejemplos 21 - 30

25

Repitiendo sustancialmente los mismos procedimientos que en el Ejemplo 20, se prepararon varios nuevos ésteres de arilo. Los resultados se resumieron en la siguiente Tabla 6.

30

T A B L A 6. NH₂CH₂-----COO-Aril



Ejemplo Nº	A r i l o	Sal	M.P. (°C.)	Rendimiento (%)	Análisis Elemental (Hallado)		
					C	H	N
21		2HBr	205-207 (desc.)	92.4	41.13	5.58	5.75
22		2CH ₃ SO ₃ H	204-206 (desc.)		43.33	5.54	5.55
23		HCl	236-238 (desc.)	88	59.89	6.91	4.08
24		CH ₃ SO ₃ H	213-215	90	53.67	6.64	5.38
25		HCl	197-199	81.3	59.77	6.98	4.17
26		HCl	213 (desc.)	84.3	57.03	6.70	4.26
27		HCl	173-175	62	60.14	7.17	3.64
28		HCl	213-214 (desc.)	76	56.08	6.70	8.32
29		HCl	208-210 (desc.)	20	62.28	6.06	4.00
30		HCl	216-218 (desc.)	40	52-59	6.03	8.45

372300

1900



372360

79



- 26.-

1

Ejemplo 31

3,2 g. de 4'-(2"-benciloxycarbonilvinil)fenil trans-4-N-benciloxycarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato (preparado en el Ejemplo 17) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 20 para obtener 1,8 g (87%) de hidrocloreto de 4'-(2"-carboxietil)fenil trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato en la forma de polvo blanco cristalino con un punto de fusión de 236° 238°C. (descomposición).

5

10

Ejemplo 32.-

12,4 g. (0,04 moles) de cloruro de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico se disolvió en 50 ml. de benceno. La solución resultante se agregaba a gotas a una solución de 5,4 g. (0,044 moles) de 4-hidroxibenzaldehído y 6,4 g. (0,08 moles) de piridina en 20 ml. de dioxano a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Después de separar por filtración de hidrocloreto de piridina, el filtrado se evaporó a sequedad al vacío para obtener cristales incoloros. La recristalización de los cristales desde etanol petrol-éter produjo 10 g. (62,5%) de 4'-formilfenil trans-4-N-benciloxycarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato en la forma de polvo con un punto de fusión de 105° ~ 107°C.

15

20

25

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}O_5N$ (peso medio 395,44):

Calculado	C 69,85,	N 6,37,	N 3,54
Hallado	C 70,01	N 6,29,	N 3,65

10 g. de este éster se disolvieron en 30 ml. de tetrahidrofurano y después se agregarán 60 ml. de metanol.

30



-90

372360

- 27.-

1

A la solución de 0,5 g. de borohidruro de sodio se añadió con refrigeración, agua de hielo y la mezcla fué agitada durante una hora. Cuando la mezcla se vertió dentro de agua fría, se precipitaron cristales blancos, Los cristales crus

5

dos fueron lavados con agua, secados y recristalizados desde etanol y además desde etanol-petroléter para obtener 6,3 g. (64%) de 4'-hidroximetilfenil trans-4-N-benciloxicar

10

bonilamino-metilciclohexano-1-carboxilato en la forma de agujas, con un punto de fusión de $112^{\circ} \sim 113^{\circ}C$.

Análisis elemental para $C_{23}H_{27}O_5N$ (peso medio 397,45)

Calculado	C	69,50,	H	6,85,	N	3,52
Hallado	C	69,37,	H	6,90,	N	3,62

15

6,3 g. (0,016 moles) del éter se disolvieron en 150 ml. de metanol. A la solución resultante se agregaron 2 g. de ácido clorhídrico metanólico al 30% y 3 g. de paladio sobre carbono. La mezcla fué tratada con corriente de hidrógeno bajo una presión atmosférica a temperatura ambiente.

20

Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, se separó por filtración el catalizador y el filtrado fué evaporado a sequedad al vacío. El residuo blanco fué recristalizado desde metanol-dietel-éter para obtener 2,5 g. (52%) de hidrocloreuro de 4'-hidroximetilfenil trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxilato en la forma de agujas blancas, con un punto de fusión de $241^{\circ} \sim 242^{\circ}C$. (descomposición).

25

Análisis elemental para $C_{15}H_{22}O_3NCl$ (Peso medio 299,81)

Calculado	C	60,09,	H	7,39,	N	4,67,	Cl	11,82
Hallado	C	60,21,	H	7,48,	N	4,70,	Cl	11,78

30



1

Ejemplo 33

5

4'-(1"-oxo-5"-benciloxicarbonil-n-pentil)fenil trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato con un punto de fusión de 72° 75°C. se preparó haciendo reaccionar 4-(1'-oxo-5'-benciloxicarbonil-n-pentil)-fenol con cloruro de ácido trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxílico. Rendimiento 86,5%.

10

Análisis elemental para $C_{35}H_{39}O_7N_7$ (Peso medio 585,67)

Calculado C 71,77, H 6,71, N 2,39

Hallado C 71,19, H 6,53, N 2,76

15

El éster fué tratado con brohidruro de sodio en la misma forma que en el Ejemplo 32 y el producto resultante fué recristalizado desde isopropil éter para obtener 4'-(1"-hidroxi-5"-benciloxicarbonil-n-pentil)fenil trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato con un punto de fusión de 62° 65°C. Rendimiento 79%.

Análisis elemental para $C_{35}H_{41}NO_7$ (Peso medio 587,69).

20

Calculado C 71,53, H 7,03, N 2,38

Hallado C 71,49, H 7,03, N 2,81

25

El compuesto, que resultó arriba, fué tratado de la misma manera que en el Ejemplo 20, para obtener hidrocloreuro de 4'-(1"-hidroxi-5"-carboxi-n-pentil)fenil trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato en la forma de prismas con un punto de fusión de 150° 154°C. Rendimiento 53%.

Análisis elemental para $C_{20}H_{30}O_5NCl$ (Peso medio 399,91)

Calculado C 60,06, H 7,56, N 3,50, Cl 8,87

Hallado C 60,15, H 7,56, N 3,76, Cl 9,37

30

372360



-9

- 29.-

1

Ejemplo 34.

5

4'-(1"-hidroxi-5"-benciloxicarbonil-n-pentil)fe -
nil trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-car
boxilato obtenido en el Ejemplo 33 se trató con ácido hidr
bromico-ácido-acético de la misma manera que en el Ejemplo
11 para obtener hidrobromuro de 4'-(1"-bromo-5"-carboxi-n-
pentil)fenil trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato
en la forma de un polvo con un punto de fusión de 139°C.
(descomposición). Rendimiento 39,4%.

10

Análisis para $C_{20}H_{29}O_4NBr_2$ (Peso medio 507,27):

Calculado	C 47,35,	H 5,76,	N. 2,76,	Br 31,51
Hallado	C 47,31,	H 5,90,	N 3,02,	Br 30,92

Ejemplo 35

15

20

25

30

Cloruro de ácido trans-4-N-tert-butiloxicarbonil
aminometilciclohexano-1-carboxílico en la forma de jarabe
preparado por hacer reaccionar 2,3 g. de ácido de trans-4-
N-tert-butiloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxílico
con 2,4 g. de tionil cloruro en presencia de trietilamina
se disolvió en 40 ml. de benceno desecado. A la mezcla
resultante se agregaron 1,5 g. de trietilamina y 2,6 g.
(0,01 moles) de bencil 4-hidroxicinamato disuelto en 20 ml.
de benceno desecado. La solución fué calentada a 70°C~80°C.
durante 30 minutos sobre un baño de agua. Después de en-
friar, la capa de benceno fué lavada suficientemente con
agua, secada y evaporada a sequedad. El residuo fué recris-
talizado desde etil-acetato-petroléter para obtener 3,1 g.
(63,0%) de 4'-(2"-benciloxicarbonilvinil)fenil trans-4-N-



-90

372360

- 30. -

1 tert-butiloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato en la forma de pequeñas agujas con un punto de fusión de 141°~142°C.

5 Análisis elemental para $C_{29}H_{35}O_6N$ (Peso medio 493,58)

Calculado C 70,56, H 7,15, N 2,84,

Hallado C 70,22, H 6,59, N 2,99

10 El compuesto así obtenido, fué tratado de la misma manera que en el Ejemplo 17 para obtener hidrobromuro de 4'-(2"-carboxivinil)-fenil trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato en la forma de polvo cristalino blanco con un punto de fusión de 252°~254°C. (descomposición). Rendimiento 68%.

Ejemplo 36

15 A 4,2 g. de cloruro-hidrocioruro de ácido trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxílico se agregaron 2,2 g. de fenol disueltos en 50 ml. de tetrahidrofurano desecado. La mezcla se hizo refluir durante alrededor de 30 minutos y se evaporó para obtener residuo cristalino blanco. La
20 recristalización del residuo desde etano-dietil-éter produjo 4,0 g. (75%) de hidrocioruro de trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxilato en la forma de agujas, con un punto de fusión de 213°~215°C. (descomposición).

Análisis elemental para $C_{14}H_{20}O_2NCl$ (Peso medio 269,77):

25 Calculado C 62,33, H 7,47, N 5,19

Hallado C 62,37, H 7,56, N 5,37

Ejemplos 37 - 40

Repetiendo sustancialmente los mismos procedimientos

30




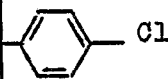
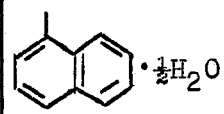
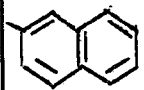
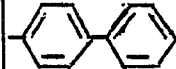
-9 OCT

372360

- 31.-

1 tos que en el Ejemplo 36, se prepararon varios aril ésteres nuevos. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 7.

5 Tabla 7. NH_2CH_2 --COO-Arilo

Ejemplo No	Arilo	Sal	Punto Fusión (°C.)	Rendi- miento (%)	Análisis Elemental (Hallado)			
					C	H	N	
10 37	 Cl	HCl	198- 202 (desc)	80	56.21	6.42		91. 23.14
38	 · 1/2 H ₂ O	HCl	200- 203 (desc.)	75	65.66	6.96	4.51	
39		HCl	239 (desc.)	62	66.67	6.92	4.42	
15 40		HCl	243 (desc.)	65	69.15	7.02	4.53	

Ejemplo 41

20 A 3,0 g. de cloruro — hidrocioruro de ácido trans
-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico, 10 ml. de o-cresol
se agregaron para producir reacción exotérmica. La mezcla
resultante se dejó reposar durante alrededor de 30 minutos
a temperatura ambiente, y los cristales se precipitaron con
25 una gran cantidad de dietil-éter. Los cristales fueron la-
vados con suficiente dietil-éter para separar cresol, y se
recristalizaron desde metanol-dietil-éter para obtener 3,2
g. (81%) de hidrocioruro de 2-metil-fenil trans-4-aminome-
tilciclohexano-1-carboxilato en la forma de hojitas blancas

30



29

372360

- 32.-

1

con un punto de fusión de 181° 183°C.

Análisis elemental para C₁₅H₂₂O₂NCl (Peso medio 283,79):

Calculado C 63,48, H 7,81, N 4,94

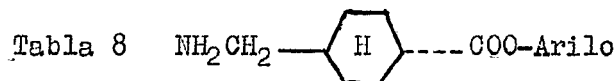
Hallado C 63,36, H 7,71, N 5,23

5

Ejemplos 42 49

Repitiendo sustancialmente los mismos procedimientos que en el Ejemplo 41, se prepararon varios nuevos aril ésteres. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 8

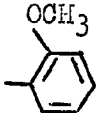
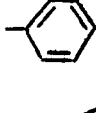
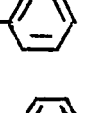
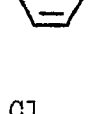
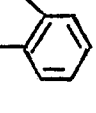
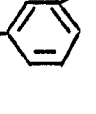
10



15

20

25

Ejemplo nº	Arilo	Sal	Punto fusión (°C.)	Rendimiento (%)	Análisis Elemental (Hallado)			
					C	H	N	
42		HCl	212- 213	77	60.43	7.36	4.78	
43		HCl	215- 217 (desc.)	83	60.48	7.39	11.51	
44		HCl	183- 185	79	63.44	7.75	5.07	
45		HCl	240- 242 (desc)	88	63.45	7.53	5.35	
46		HCl	175- 177 (desc)	85	55.40	6.11		Cl 23.32
47		HCl	191- 194 (desc)	80	55.47	6,34		Cl 23.52

sigue la Tabla 8

30

=9



372360

- 33.-

1 (continuación de la Tabla 8)

48		HCl	169- 177	83	47.81	5.38	4.36
49		HCl	215 (desc)	85	64.64	8.08	5.02

10 Ejemplo 50

A 2,1 g. de cloruro de trans-4-aminometilciclohexano-1-carbonilo se añadieron 15 g. de bencil 4-hidroxi-fenilpropionato con agitación. La mezcla resultante fué calentada a 60° ~ 70°C. con agitación durante alrededor de 30 minutos. Ocurrió vigorosa reacción con evolución de hidrócloruro gaseoso para dar un jarabe homogéneo. Después de enfriar, se precipitó polvo cristalino blanco añadiendo 100 ml. de dietiléter seco y mezclando suficiente. Los cristales fueron recogidos por filtración y lavados bastante con dietil-éter seco. Después los cristales fueron disueltos en metanol y precipitados añadiendo dietil-éter para obtener 3,74 g. (85%) de hidrocioruro de 4'-(2"-benciloxicarboniletíl)fenil trans-4-amino-metilciclohexano-1-carboxilato en la forma de prismas blancos con un punto de fusión de 171° ~ 192°C.

Análisis elemental para C₂₄H₃₀O₄N (Peso medio 439,95):

Calculado	C	66,73,	H	7,00,	N	3,24,	Cl	8,21
Hallado	C	66,97,	H	6,85,	N	3,45,	Cl	8,39

30



-900

- 34.-

372360

1

Los prismas obtenidos fueron disueltos en la mezcla de 20 ml. de ácido acético glacial y 20 ml. de dimetilformamida seca. Después la mezcla resultante fué tratada con corriente de hidrógeno a presión atmosférica a temperatura ambiente, en presencia de 0,5 g. de 10% de paladio sobre carbono. Después de absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador fué separado por filtración, y al filtrado se añadió una gran cantidad de dietil-éter. El producto crudo precipitado fué recogido por filtración y se recristalizó desde etanol-dietil-éter para obtener 1,34 g. (79%) de hidrocloruro de 4'-(2"-carboxietil)fenil trans-4-arino-metilciclohexano-1-carboxilato en la forma de cristales blancos con un punto de fusión de 236° 238°.

5

10

15

Ejemplo 51

16,6 g. (0,1 moles) de ácido 4-hidroxifenilpropionico y 15,8 g. de piridina (0,2 moles) se disolvieron en 100 ml. de dioxano seco. A la mezcla se agregó cloruro de trans-4-benciloxicarbonilamino-metilciclohexano-1-carbonilo, disuelto en 150 ml. de benceno seco, y la mezcla resultante se agitó durante 30 horas a temperatura ambiente. Entonces los cristales precipitados se separaron por filtración y el filtrado se dejó reposar durante la noche y los cristales separados se separaron de nuevo por filtración. Al filtrado se añadieron 100 ml. de dietil-éter y se dejó reposar durante la noche. Los cristales blancos se recogieron por filtración y se recristalizaron desde etil-acetato-petroléter para obtener 6 g. (13,6%) de 4'-(2"-carboxietil)fenil trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexano-1-carboxilato con un pun

20

25

30



E9 00

- 35.-

372360

1

to de fusión de $105^{\circ} \sim 108^{\circ}\text{C}$.

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$ (Peso medio 439,49)

Calculado C 68,32, H 6,65, N 3,19

Hallado C 68,60, H 6,42, N 2,94

5

2,1 g. (0,005 moles) de los cristales se disolvieron en 500 ml. de ácido acético glacial, y a la mezcla resultante se añadieron 1,0 g. de 10% de paladio sobre carbono.

10

Entonces la solución fué tratada con corriente de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador fué separado por filtración y al filtrado se añadió un

15

pequeño exceso de ácido clorhídrico-acido acético y además se añadió éter seco. Los cristales blancos fueron recogidos por filtración y se recrystalizaron desde etanol-dietil-éter para obtener 1,28 g. (82%) de hidrocioruro de 4'-(2"-carboxietil)fenil trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato, en forma de cristales blancos con un punto de fusión de $236^{\circ} \sim 238^{\circ}\text{C}$ (descomposición).

20

Ejemplo 52

25

19 g. (0,1 moles) de sodio 4-hidroxifenilpropionato se suspendieron en 120 ml. de dioxano seco. A la mezcla se añadió 31 g. (0,1 moles) de trans-4-N-benciloxicarbonilamino-metilciclohexano-1-carboxilato disuelto en 150 ml. de benceno seco y la mezcla resultante fué agitada durante 12 horas a temperatura ambiente. Después el precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó. A la solución resultante se añadieron 100 ml. de dietil éter y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Los cristales fue-

30



372360

- 36.-

1 ron recogidos por filtración y recristalizados desde etil acetato-petroléter para obtener 4 g. (9,1%) de 4'-(2"-carboxietil)fenil trans-4-N-benciloxicarbonilamino-metilciclohexano-1-carboxilato en la forma de cristales blancos con un punto de fusión de 102° ~ 105°C.

5 El éster fué tratado de la misma manera que en el Ejemplo 51 para obtener hidrocioruro de 4'-(2"-carboxietil)fenil trans-4-aminometilciclohexano-1-carboxilato.

10 Ejemplo 53

15 1,5 g. (0,011 moles) de 4-nitrofenol y 1,2 g. (0,012 moles) de trietilamina se disolvieron en 20 ml. de tetrahidrofurano seco. A la mezcla resultante fueron añadidos 3,0 g. (0,01 moles) de cloruro de ácido 4-N-benciloxicarbonilamino-metilbenzónico disuelto en 20 ml. de benceno seco. La mezcla se calentó a 60° ~ 80°C. durante una hora con agitación y se evaporó al vacío. El residuo fué disuelto en etil acetato y la mezcla se lavó varias veces con agua y se evaporó para obtener jarabe incoloro. Después de enfriar, el jarabe se hizo sólido, que se recristalizó desde etanol para obtener 3,1 g. (76%) de 4'-nitrofenil 4-N-benciloxicarbonil aminometilbenzoato en la forma de agujas amarillas con un punto de fusión de 143° ~ 145°C.

25 Análisis elemental para $C_{22}H_{18}O_6N_2$ (Peso medio 406,38):

25	Calculado	C 65,02,	H 4,46,	N 6,89
	Hallado	C 65,27,	H 4,52,	N 6,73

30 2,0 g. (0,005 moles) de este éster se disolvieron en 10 ml. de ácido hidrobromico-ácido acético al 20%. La

372360

-900.



- 37.-

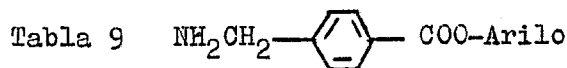
1 solución fué calentada a alrededor de 40°C. durante 10 minu-
tos y se enfrió. Se precipitaron cristales crudos con 50
ml. de dietil éter seco, se lavaron suficientemente con die-
til éter y se recristalizaron desde etanol para obtener
5 1,4 g. (79%) de hidrobromuro de 4'-nitrofenil-4- aminometil
benzoato en forma de agujas con un punto de fusión de 228°C
(descomposición).

Análisis elemental para C₁₄H₁₃O₄N₂ Br (Peso medio 353,18):

10	Calculado	C	47,61,	H	3,71,	N	7,93
	Hallado	C	47,47,	H	4,27,	N	7,89

Ejemplos 54 - 55

Repitiendo sustancialmente los mismos procedimien-
tos del Ejemplo 53, se prepararon varios nuevos aril éste-
res. Los resultados se resumieron en la siguiente Tabla 9.



20	Ejem- plo Nº	Arilo	Sal	Punto fusión (°C.)	Rendi- miento (%)	Análisis Elemental (Hallado)		
						C	H	N
	54	<chem>Cc1ccc(C)cc1</chem>	HBr	231 (desc.)	83	57.47	5.60	4.41
25	55	<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	Hbr	235 (desc.)	64			

Ejemplo 56

3,2 g. de 4'-metoxifenil 4-benciloxicarbonil-ami

30



-900

372360

1
5
10
15
20
25
30

nometilbenzoato en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 125° ~ 127°C. se prepararon haciendo reaccionar 1,4 g. (0,011 moles) de 4-metilfenol con cloruro de ácido 4-benciloxicarbonilaminometilbenzóico. Rendimiento 82%.

Análisis elemental para $C_{23}H_{21}O_5N$ (Peso medio 391,41):

Calculado	C	70,75,	H	5,41,	N	3,58
Hallado	C	70,82,	H	5,49,	N	3,41

2,0 g. (0,005 moles) de este éster se disolvieron en 10 ml. de tetrahidrofurano y 20 ml. de metanol. A la solución resultante se añadieron 2 ml. de ácido clorhídrico metanólico al 25% y 0,5 g. de 5% paladio sobre carbono.

Después la mezcla fué tratada con corriente de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador fué separado por filtración y el filtrado fué evaporado a sequedad al vacío a baja temperatura. La recristalización de los cristales blancos obtenidos arriba desde etanol-dietil éter produjo 1,2 g. (82%) de hidrocioruro de 4-metoxifenil-4-aminometil benzoato en la forma de agujas blancas con un punto de fusión de 263°C. (descomposición).

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}O_3NCl$ (Peso medio 293,74):

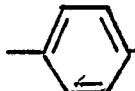
Calculado	C	61,32,	H	5,49,	N	4,76
Hallado	C	61,94,	H	5,25,	N	4,88

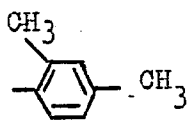
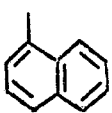
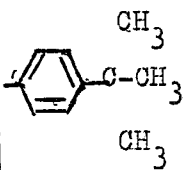
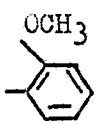
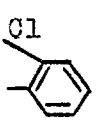
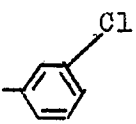
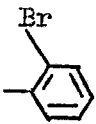
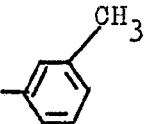
Ejemplos 57 - 64

Por repetición de sustancialmente los mismos procedimientos del Ejemplo 56, se prepararon varios aril ésteres. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 10.

9.007 1027
- 39.-

372360

1 Tabla 10 NH_2CH_2  --- COO-Arilo

Ejem plo Nº.	A r i l o	Sal	Punto fusión (°C.)	Rendi miento (%)	Análisis Elemental (Hallado)		
					C	H	N
57		HCl	220 (desc.)	84	65.85	6.08	4.88
58		HCl	244 (desc.)	64	68.76	5.29	4.48
59		HCl	246 (desc.)	75	67.63	6.89	5.01
60		HCl	176 - 179	80	60.89	5.69	
61		HCl	212 - 215		56.61	4.51	
62		HCl	250 - 252		56.92	4.35	
63		HCl	228 - 231 (desc.)		49.25	3.82	4.29
64		HCl	230 (desc.)	60	65.60	5.98	5.24



-900

372360

- 40.-

1

Ejemplo 65

5

10

1,5 g. (0,011 moles) de 3-nitrofenol se hicieron reaccionar con cloruro de ácido 4-N-benciloxycarbonilamino metilbenzónico para obtener jarabe incoloro, que fué usado con purificación. El jarabe fué tratado con paladio sobre carbono de la misma manera que en el Ejemplo 56. Recristalización del producto crudo desde acetona-agua produjo hidrocioruro de 3'-aminofenil-4-aminometilbenzoato en la forma de hojitas, con un punto de fusión de 264°C. (descomposición)

Análisis elemental para $C_{14}H_{16}O_2N_2Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

(Peso medio 324,21):

Calculado	C	51,86,	H	5,29,	N	8,64
Hallado	C	52,17,	H	5,53,	N	8,67

15

Ejemplo 66

20

25

30

4,1 g. (0,01 moles) de bencil N-benciloxycarbonil-tirosinato y 1,2 g. de trietilamina se disolvieron en 20 ml. de benceno desecado. A la solución resultante se añadieron 3,0 (0,01 moles) de cloruro de ácido 4-N-benciloxycarbonilamino-metilbenzónico en 20 ml. de benceno desecado. La mezcla fué agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y se calentó a reflujo sobre un baño de agua durante una hora. Después de enfriar se separó por filtración el hidrocioruro de trietilamina, y el filtrado se lavó con agua, secó y evaporó para obtener un residuo blanco. La recristalización desde etil acetato isopropil-éter produjo 6,0 g. (90%) de 4'-(2"-benciloxycarbonilamino-2"-benciloxycarboniletíl)fenil 4-N-benciloxycarbonil-aminometilbenzoato con un punto de fusión de 150°C 153°C.



F-9

01-1964

372360

- 41.-

1 Análisis elemental para $C_{48}H_{38}O_8N_2$ (Peso medio 672,70)

Calculado C 71,41, H 5,39, N 4,16

Hallado C 71,83, H 5,32, N 4,14

5 3,4 g. (0,005 moles) del éster se disolvieron en
30 ml. de ácido acético glacial. A la solución resultante
se añadieron 0,5 g. de paladio sobre carbono. La mezcla
fué tratada con corriente de hidrógeno, a temperatura ambien
te, a presión atmosférica. Después de absorción de la can
tidad teórica de hidrógeno, el catalizador fué separado por
10 filtración. Al filtrado se añadieron 5 g. de ácido clorhí
drico-ácido acético al 5%. El producto crudo fué precipita
do con dietil éter y petroléter, se recogió y recristalizó
desde metanol-dietil éter para obtener 1,2 (60%) de diclo
15 zrato en la forma de agujas con un punto de fusión de 276°
 $\sim 279^{\circ}C$. (descomposición).

Análisis elemental para $C_{17}H_{20}N_2Cl_2$ (Peso medio 387,28)

Calculado C 52,72, H 5,21, N 7,23, Cl 18,31

20 Hallado C 52,80, H 5,24, N 6,64, Cl 17,89

Ejemplos 67 - 72

Repitiendo sustancialmente los mismos procedimien
tos que en el Ejemplo 66, se prepararon varios aril ésteres.
Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 11.

25

sigue la Tabla 11 _ _ _ _ _

30

372360



1
5
10
15
20
25
30

T a b l a 1 . Nc1ccc(cc1)C(=O)O

Ejemplo Nº	A r i l o	S a l	Punto de fusión (°C.)	Rendi- miento (%)	Análisis Elemental (Hallado)		
					C	H	N
67	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	HCl	277-279 (desc.)	91	59.22	4.50	4.77
68	<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)O</chem>	HCl	260-262 (desc.)	81	59.68	5.04	4.40
69	<chem>c1ccc(cc1)CCOC(=O)O</chem>	HCl	245-247 (desc.)	83	61.00	5.39	4.22
70	<chem>c1ccc(cc1)CCOC(=O)O</chem>	HCl	234-236 (desc.)	79	60.39	5.16	4.52
71	<chem>c1ccc(cc1)COC(=O)O</chem>	HCl	277-279 (desc.)	85	64.76	6.29	3.82
72	<chem>c1ccc(cc1)COC(=O)O</chem>	HCl	240-242 (desc.)	74.6	58.00	5.08	4.18



E-9 OCT 1959

372360

- 43.-

1

Ejemplo 73.

5

3,4 g. de 4'-(2"-benciloxicarbonilvinil)fenil 4-benciloxicarbonilaminometilbenzoato en la forma de pequeñas agujas con un punto de fusión de 145^o ~ 147^oC. se preparó haciendo reaccionar 2,5 g. (0,01 moles) de bencil 4-hidroxi cinamato con cloruro de ácido benciloxicarbonilaminometil benzóico. Rendimiento 65%.

10

Análisis elemental para C₃₂H₂₇O₆N (Peso medio 521,54):

Calculado	C	73,69,	H	5,22,	N	2,68
Hallado	C	74,25,	H	5,30,	N	2,85

15

2,5 g. (0,005 moles) del así obtenido éster se trataron con ácido bromhídrico-ácido-acético de la misma manera que en el Ejemplo 53 y el producto resultante fué recristalizado desde metanol dietil éter para obtener 1,6 g. (63%) de hidrobromuro de 4'-(2"-carboxivinil)fenil 4-aminometilbenzoato en la forma de prismas, con un punto de fusión de 273^oC. (descomposición).

20

Análisis elemental para C₁₇H₁₆O₄NBr · $\frac{1}{2}$ H₂O

(Peso medio 387,23):

Calculado	C	52,73,	H	4,43,	N	3,62
Hallado	C	52,58,	H	4,78,	N	3,61

Ejemplo 74

25

4-hidroxibenzaldehido se hizo reaccionar con cloruro de ácido 4-N-benciloxicarbonilaminometilbenzóico de la misma manera que en el Ejemplo 32 para obtener 4'-formilfenil 4-N-benciloxicarbonilaminometilbenzoato con un punto de fusión de 108^oC.

30

372360

9 OCT 1959



- 44.-

1

El éster fué reducido con borohidruro de sodio para obtener 4'-hidroximetilfenil 4-benciloxicarbonilaminometilbenzoato con un punto de fusión de $130^{\circ}\sim 132^{\circ}\text{C}$.

5

El compuesto, que resultó arriba, fué tratado con corriente de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono, de la misma manera que en el Ejemplo 32 para obtener hidrocioruro de 4'-hidroximetilfenil 4-aminometilbenzoato en la forma de prismas. Punto de fusión $>295^{\circ}\text{C}$.

10

Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$ (Peso medio 293,76):

Calculado	C	61,33,	H	5,49,	N	4,76
Hallado	C	61,62,	H	5,27,	N	4,58

Ejemplo 75

15

A 4,2 g. de hidrocioruro de cloruro de ácido 4-aminometil-benzóico, se añadieron 15 ml. de fenol fundido. La mezcla se calentó durante una hora sobre un baño de agua. Después se precipitaron cristales añadiendo dietil éter y se recogieron desde la mezcla. Después el producto crudo se lavó bastante con dietil éter para separar fenol y se recristalizó desde metanol-dietil éter para obtener 4,5 g. (86%) de hidrocioruro de fenil 4-aminometilbenzoato en la forma de polvo blanco con un punto de fusión de 248°C .

20

(Descomposición)

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$ (Peso medio 263,72):

25

Calculado	C	63,75,	H	5,35,	N	5,31
Hallado	C	63,99,	H	5,44,	N	5,39

Ejemplos 76 - 80

30

Repitiendo esencialmente los mismos procedimientos

372360

9 OCT 1953

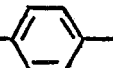


- 45.-

1

tos que en el Ejemplo 75, se prepararon varios aril ésteres. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 12.

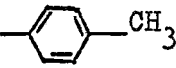
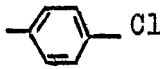
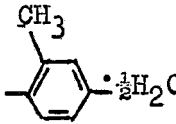
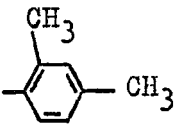
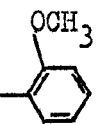
5

Tabla 12 NH_2CH_2  COO-Arilo

10

15

20

Ejemplo nº	Arilo	Sal	Punto fusión (°C.)	Rendimiento (%)	Análisis Elemental (Hallado)		
					C	H	N
76		HCl	240 (desc.)		64.72	5.77	5.53
77		HCl	255 (desc.)	79	56.89	4.47	4.67
78		HCl	203 205	78	62.99	6.12	5.10
79		HCl	220 (desc.)		65.88	6.08	4.92
80		HCl	176 179		61.01	5.50	

25

Los siguientes ejemplos A hasta D muestran los procedimientos sintéticos detallados para la preparación de algunos compuestos de partida utilizables en el presente invento, que son nuevos y no han sido descritos.

Ejemplo A Cloruro de trans-4-N-benciloxycarbonil-AMCHA

A 6,3 g. de trans-AMCHA, disuelto en 16 ml. de solución acuosa al 10% de hidróxido sódico, se añadieron 8,2 g.

30



372360

- 46.-

1 de cloruro de benciloxycarbonilo y 20 ml. de solución acuosa al 10% de hidróxido sódico durante 15 minutos, con refrigeración con agua de hielo y vigorosa agitación. Se continuó la agitación durante una hora. Los cristales blancos precipitados se disolvieron añadiendo agua y se acidularon con solución de ácido clorhídrico con refrigeración. El precipitado blanco se recogió tal como se formó, se lavó con

5 precipitado blanco se recogió tal como se formó, se lavó con agua, se secó y recristalizó desde benceno-petroléter para obtener 10,7 g. de trans-4-N-benciloxycarbonil-AMCHA como agujas. Punto de fusión 115^o. 117^oC, rendimiento 92%:

10 Análisis elemental para C₁₆H₂₁O₄N (Peso medio 291,34)

Calculado C 65,96, H 7,26, N 4,81

Hallado C 66,34, H 7,33, N 5,07

15 El así obtenido trans-4-N-benciloxycarbonil-AMCHA (5,0 g.) se mezcló con 5 ml. de tionil cloruro y se calentó a 40^oC. durante 30 minutos. Tuvo lugar vigorosa reacción y se formó una solución homogénea. Después de enfriar, se añadió a la solución 50 ml. de petroléter desecado para precipitar cristales blancos, que fueron recogidos, lavados con

20 petroléter desecado y secados al vacío para dar 4,4 g. de cloruro de trans-4-N-benciloxycarbonil-AMCHA como cristales blancos higroscópicos fundiendo a 77^o~82^oC. (Rendimiento 82%)

25 Análisis elemental para C₁₆H₂₀O₃NCl (Peso medio 309,79):

Calculado C 62,03, H 6,51, N 4,52, Cl 11,45

Hallado C 62,42, H 6,74, N 4,37, Cl 11,23

De la misma manera, que se ha descrito arriba, se

30

372360



- 47.-

1 obtuvo, de PAMBA, cloruro de 4-N-benciloxicarbonil-PAMBA fundiendo a 85° 88°C. Rendimiento 78,5%.

Ejemplo B cloruro de trans-4-N-tertibutiloxicarbonil-AMCHA.

5 A 47,1 g. (0,3 mol) de trans-AMCHA, disueltos en 300 ml. de solución 1 N-de hidróxido sódico y 150 ml. de tetrahidrofurano, se añadió un jarabe recién preparado y conteniendo más de 0,33 moles de cloruro de tertibutilcar
10 bonilo (Boletín de la Chemical Society of Japan, 38, 1522 (1965) y 150 ml. de solución de 2 N de hidróxido sódico durante 30 minutos, con refrigeración con agua de hielo y vigorosa agitación. Se continuó la agitación durante una hora por debajo de 10°C. y durante 30 minutos a temperatura ambiente y después la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a pH 3 para precipitar cristales blancos, que fue
15 ron recogidos y recristalizados desde isopropiléter para dar 45,0 g. de trans-4-N-ter·butiloxicarbonil-AMCHA como escamas blancas cristalinas. Punto de fusión 132° 133°C. Rendimiento 58,3%.

20 Análisis elemental para $C_{13}H_{23}O_4N$ (Peso medio 257,32):

Calculado C 59,89, H 8,89, N 5,63

Hallado C 60,54, H 8,80, N 5,63

25 El así obtenido trans-4-N-tertibutiloxicarbonil-AMCHA (2,3 g.) y trietilamina (3,2 g.) fueron disueltos en 40 ml. de benceno desecado y a la solución se añadió gradualmente tionil cloruro purificado (2,4 g.) para tener una reacción exotérmica con precipitación. La mezcla de reacción se calentó a 50°C. durante 10 minutos y después se enfrió. El precipitado se separó por filtrado y el filtrado
30

1 y las lavaduras se combinaron y concentraron a sequedad a presión reducida para dar cloruro de trans-4-N-tertbutiloxi carbonil-AMCHA como un jarabe.

5 Ejemplo C cloruro de trans-AMCHA

5,0 g. de trans-AMCHA se disolvieron en 20 ml. de tionil cloruro. Gradualmente, se precipitaron cristales. Después de 30 minutos se añadió éter a la mezcla de reacción y los cristales se recogieron y secaron al vacío para dar 10 5,4 g. de hidrocioruro de cloruro de trans-AMCHA como agujas blancas altamente higroscópicas.

Ejemplo D derivados de 4-Hidroxiarilo

A una solución de 3.0 g. de ácido 4-hidroxifenil acético en 20 ml. de hidróxido sódico acuoso al 4% y 30 ml. 15 de etanol, se añadieron 3,0 g. de bencilcloruro y la mezcla resultante fué calentada a reflujo sobre un baño de aceite a 120°C durante 1,5 horas. Después de completada la reacción, se eliminó etanol para dar un jarabe que cambió a sólido al enfriar. El sólido resultante fué tratado con 20 20 ml. de éter. La capa de agua separada fué eliminada y la capa de éter se lavó con solución acuosa al 5% de carbonato sódico, se secó y evaporó. El residuo blanco resultante fué recristalizado desde petroléter para dar 2,3 g. de bencil 4-hidroxifenilacetato como prismas blancos, fundiéndose 25 a 88° 92°C. (Rendimiento 46,5%).

Análisis elemental para $C_{15}H_{14}O_3$ (Peso medio 242,26):

Calculado	C	74,36,	H	5,83
Hallado	C	74,51,	H	5,94

30 De la misma manera que arriba, se sintetizaron los siguientes nuevos derivados de 4-hidroxiarilo.

30 25 20 15 10 5 1

372360



Derivados de p-Hidroxiarilo	Punto fusión (°C.) (Punto ebullición)	Análisis Elemental (Hallado%)			Rendimiento (%)
		C	H	N	
p-HO-(C ₆ H ₄)-CH=CHCOOBz	89 - 91	75.8	5.6		37
p-HO-(C ₆ H ₄)-CH ₂ -CH ₂ COOBz	199/1mmHg	75.1	6.3		35
p-HO-(C ₆ H ₄)-CO(CH ₂) ₄ -COOBz	90 - 96	73.0	6.7		32
p-HO-C ₆ H ₄ -CH ₂) ₅ -COOBz	(213.5/1mmHg) 40 - 41	76.4	7.3		37
p-HO-(C ₆ H ₄)-CH ₂ ·CH(NHCbz)COOBz	116 - 118	70.3	5.7	3.5	30
p-HO-(C ₆ H ₄)-O(CH ₂) ₂ COOBz	(200 - 201/1mmHg) 74 - 78	70.4	6.1		25.5
m-HO-(C ₆ H ₄)-CH ₂ -CH ₂ COOBz	(194 - 196/1mmHg)	75.2	6.3		28.5
2,4-dibenciloxicarbonilofenol	81 - 83	73.2	5.1		29
3-benciloxicarbonil-β-naftol	86 - 87	76.1	5.3		37
6-benciloxicarbonil-3-piridinol-hidrocloreuro	142 - 145 (desc.)	58.4	4.6	5.6	16

Bz: radical bencilo
Cbz: radical benciloxicarbonilo



1

N O T A . -

=====

5

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Procedimiento para la producción de nuevos ésteres de ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico (t-AMCHA) o ácido 4-aminometil-benzóico (PAMBA) y sus sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula general



15

en que Q es trans-4-aminometil-ciclohexilo ó 4-aminometil-fenilo y "Arilo" es un grupo fenilo, piridilo, N-óxido-piridilo ó naftilo que puede tener uno o varios sustituyentes, seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, amino, carboxilo, formilo, sulfamilo, carboxialquilamino, C₁ a C₆-alquilo, C₁ a C₆-alcoxi, C₁ a C₆-alquenilo, fenilo, carboxialcoxi, carboxialquenilo, carboxialquilarbonilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo y carboxialquilo, y cuya porción alquilo puede sustituirse con amino, Hidroxilo ó halógeno, Caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar un halógenuro ácido de la fórmula general

20

25



30



372360

- 51.-

1

en que Q' es igual que Q, o cuyo grupo terminal amino está
bloqueado con un grupo protector y X es halógeno, con un
alcohol de arilo

5



10

en que (Arilo)' es igual que "Arilo" ó en que cualquier
grupo amino y/o carboxilo, si estuviera presente, está pro-
tegido con grupo benciloxicarbonilo y/o bencilo, respecti-
vamente, y además separando los grupos protectores, si es-
tuvieran presentes.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto de la fórmula general
Q'-COO-(Arilo)', en que Q' tiene el grupo protector y "Ari-
lo)' tiene grupo nitro, vinilo y/o formilo, es tratado con
una solución de ácido acético de ácido hidrobromico para
separar por ello dicho grupo protector reteniendo invaria-
dos los grupos nitro, vinilo y/o formilo.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto de la fórmula general
Q'-COO-(Arilo)', en que Q tiene el grupo protector y (Ari-
lo)' tiene grupos nitro, vinilo y/o formilo, junto con el
grupo protegido amino y/o carboxilo, es tratado con hidró-
geno en presencia de un catalizador de hidrogenación para
separar por ello dicho grupo protector con reducción de di-
chos grupos nitro, vinilo y/o formilo.

30



Oct 1969

372360

- 52.-

1

4.- Procedimiento para la producción de nuevos ésteres de ácido trans-4-aminometil-ciclohexano-1-carboxílico (t-AMCHA) ó ácido 4-aminometil-benzóico (PAMBA) y sus sales farmacéuticamente aceptables, de la fórmula general Q-COO-Arilo.

5

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de cincuenta y dos hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10

Madrid, a 9 de Octubre de 1969.

CARLOS ROEM

15

20

25

30