

388229



388229

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>607</u> <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: Nº 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, TOKYO, Japón.

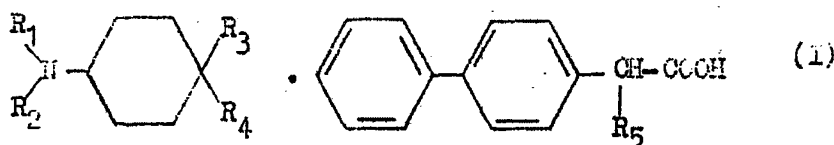
ENUNCIADO: UN METODO PARA LA PRODUCCION DE UNA
SAL DE ACIDO α -(4-BIFENILIL)ALCANOICO
INFERIOR DE 4-ALQUIL(INFERIOR)-CICLOHE
XILAMINA.

Prioridad: Patente japonesa nº 14387/1970 del 19.2.70

MGS.-



1 Esta invención se refiere a un método para la pro-
 ducción de una nueva sal de 4-alkil(inferior)ciclohexil-
 aminas. Más especialmente, se refiere a un método para la
 producción de una sal de ácido α -(4-bifenilil)alcanoico infe-
 5 rior de 4-alkil(inferior)ciclohexilaminas representada
 por la fórmula general:



15 donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alkil-
 inferior o un grupo glicilo, R_2 y R_3 , que pueden ser
 iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un áto-
 mo de hidrógeno o un grupo alkilo inferior y R_4 y R_5 , que
 pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de
 ellos un grupo alkilo inferior.

El compuesto de esta invención presenta excelentes
 actividades analgésica y anti-inflamatoria.

20 Como agentes analgésicos y anti-inflamatorios de
 estructuras similares a las del compuesto de esta inven-
 ción, se conocen las sales de ácido α -(4-bifenilil)alcanoi-
 co inferior de trans-4-fenilciclohexilamina (patente cara-
 diense nº 797.866). Sin embargo, se ha informado que cuando
 25 se introduce un sustituyente tal como un grupo alkilo en
 el grupo amino de la trans-4-fenilciclohexilamina, la sal
 de ácido graso inferior antes mencionada pierde sus propie-
 dades analgésicas y anti-inflamatorias (Cantarelli G. et
 al., *Il Farmaco Ed. Sc.*; 25 (4), 248 (1970)).

30 Los inventores han descubierto que la nueva sal de

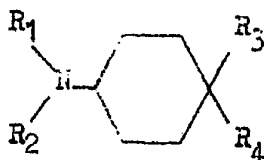


1971

1

ácido graso inferior representada por la fórmula general anterior (I), que se prepara haciendo reaccionar un derivado de 4-alkil(inferior)ciclohexilamina representado por la fórmula general (II)

5

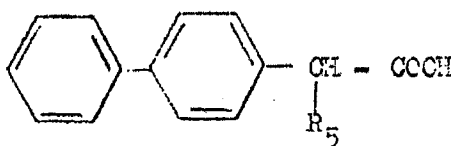


(II)

10

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado dado en la fórmula general I, y un ácido α-(4-bifenilil)alcanoico inferior representado por la fórmula general (III)

15



(III)

20

donde R₅ tiene el mismo significado que en la fórmula general I, posee excelentes propiedades analgésicas y anti-inflamatorias y también presenta un efecto inmediato superior al de los analgésicos convencionales.

25

Resulta completamente inesperado que incluso en el caso en el que el átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula general I haya sido sustituido por un sustituyente o sustituyentes distintos del átomo de hidrógeno, el compuesto posee excelentes propiedades analgésicas como ya se ha mencionado.

30

Los ejemplos típicos de los compuestos de esta invención representados por la fórmula general I son α-(4-bifenilil)butirato de trans-N,4-dimetilciclohexilamina,

388229



FEB. 1971

1 α -(4-bifenilil)-butirato de trans-N-glicil-4-metilciclo-
hexilamina, α -(4-bifenilil)butirato de trans-N-glicil-N,4-
dimetilciclohexilamina, α -(4-bifenilil)butirato de trans-
4-metilciclohexilamina, α -(4-bifenilil)butirato de 4-n-bu-
5 til-4-etilciclohexilamina, α -(4-bifenilil)butirato de
4,4,N-trimetilciclohexilamina, α -(4-bifenilil)propionato
de trans-N,4-dimetilciclohexilamina y α -(4-bifenilil)pro-
pionato de trans-4-etilciclohexilamina.

10 La producción del compuesto de la presente inven-
ción se efectúa haciendo reaccionar el derivado de 4-al-
quil(inferior)ciclohexilamina representado por la fórmula
general anterior II y una cantidad equimolecular o ligerá-
mente excesiva del ácido α -(4-bifenilil)alcanoico inferior
representado por la fórmula general III, en un disolvente
15 orgánico como metanol, etanol, acetona, éter, etc.

20 La reacción transcurre suavemente a la temperatura
ambiente y, por lo tanto, no se requiere una calefacción
especial. El compuesto de fórmula general I formado en la
reacción puede ser aislado de la mezcla producto de reac-
ción mediante una operación química habitual como filtra-
ción, concentración, recristalización y similares.

25 Ahora serán demostrados los excelentes efectos far-
macológicos de los compuestos de esta invención mediante
los siguientes resultados farmacológicos experimentales.
Estos resultados experimentales indican que cada uno de los
compuestos de esta invención representados por la fórmula
general I posee un efecto analgésico superior a los del com-
ponente básico de fórmula general II y del componente ácido
de fórmula general III que constituyen el compuesto de fór-
mula general I, así como efectos analgésicos y anti-inflama-
30

388229



FEB. 1977

1 torios superiores al de los agentes analgésicos y anti-infla-
matorios conocidos.

Experimento 1: Evaluación por la prueba de convulsiones:

5 El efecto analgésico fue medido por el método de
R. Koster et al. (Federation Proc., 18, 412 (1959)).

La muestra de ensayo se disolvió en solución acuosa
10 sa al 0,5 % de carboximetilcelulosa sódica y la solución así
preparada fue administrada por vía oral a un grupo de ocho
ratones macho (ICR-JCL, de un peso de 14 a 20 g cada uno),
en una proporción de 20 ml por kilogramo de peso corporal.
A otro grupo de ocho ratones les fue administrada similarmen-
te una solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa sódica pa-
ra formar un grupo de prueba de control.

15 Después de cada periodo de tiempo definido, se ad-
ministró solución acuosa al 0,6 % de ácido acético por in-
yección intraperitoneal y se midió el número de convulsio-
nes. La proporción (%) en que fue reducido el número de con-
vulsiones del grupo al cual se había administrado la muestra
de ensayo en comparación con el grupo de ensayo de control
20 fue medida y se calculó el valor DE₅₀, es decir la relación
de supresión al 50 %, por el método de Lothfield y Wilco-
xon. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla en
micromoles/kg unidad.

25

30

388229



1971

TABLA I

Intervalos entre administraciones del compuesto de ensayo y la solución acuosa de ácido acético (minutos)

Compuesto sometido a ensayo	15	30	60	120	240
1 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N,4-dimetilciclohexilamina	27,8	26,6	35,7	16,8	44,1
2 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N-glicil-4-metilciclohexilamina	-	10,7	13,4	-	-
3 α -(4-Difenilil)butirato de trans-N-glicil-N,4-dimetilciclohexilamina	-	48,2	21,8	-	-
4 trans-N,4-Dimetilciclohexilamina	54,2	67,7	108,5	-	-
5 Ácido α -(4-bifenilil)butírico	169,4	144,4	134,8	37,1	74,1
6 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-4-fenilciclohexilamina	-	42,8	52,6	21,9	-
7 Aminopirina	-	238	-	-	-

Experimento 2: Evaluación por el método de la ferilquirona:

La medida del efecto analgésico fue realizada por el método de E. Siegmund et al (Proc. Soc. Experimental Biol. Med.; 95, 729 (1957)).

La muestra de ensayo se disolvió en solución acuosa al 0,5 % de carboximetilcelulosa sódica y la solución fue administrada oralmente a un grupo de seis ratas macho (variedad Wister, con un peso de 40 a 55 g cada una), en una proporción de 5 ml por kilogramo de peso corporal. A otro grupo de ratas les fue administrada similarmente una solución acuosa al 0,5 % de carboximetilcelulosa sódica para formar un grupo de ensayo de control.

388229



1971

1

Después de cada periodo definido de tiempo, se administró solución acuosa al 0,02 % de fenil-p-benzoquinona por inyección intraperitoneal a cada uno de ambos grupos y se obtuvo después el valor DE₅₀ por el mismo método que en el Experimento nº 1. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla en micromoles/kg unidad.

5

TABLA II

Compu- to some- tido a en- sayo	Intervalos entre adminis- traciones del compuesto a ensayar y la solución eta nólica de fenilquinona (minutos)					
	15	30	60	120	240	
1 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N,4-dimetilciclohe- xilamina	55,6	26,0	20,2	28,6	23,6	
2 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N-glicil-4-metilci- clohexilamina	-	20,8	8,9	-	-	
3 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N-glicil-N,4-dimetil ciclohexilamina	-	35,6	32,5	-	-	
4 trans-N,4-Dimetilciclohe- xilamina	80,6	80,6	67,0	-	-	
5 Acido α -(4-bifenilil)butí- rico	229,0	100,0	69,2	79,2	39,7	
6 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-4-fenilciclohe- xilamina	83,6	96,0	65,4	55,1	-	
7 Aminopirina	-	-	432	-	-	

10

15

20

25

30

Experimento 3: Evaluación por el método a presión:

Este ensayo se realizó por el procedimiento mejora-
do (Takagi et al.; Yakugaku Zasshi; 78, (5), 553 (1958)) del
método de A.F. Green et al. (British J. Pharmacol.; 6, 572
(1951)).

Se aplicó una presión a una porción definida de la

388229



1971

1 colas de un grupo de seis ratones macho (IRC-JCL, de cinco
semanas de edad) y se midió la presión a la cual el ratón
presentaba una acción de escape, mediante un manómetro de
mercurio.

5 Además, fue administrada oralmente a los ratones una
solución de la muestra de ensayo en solución acuosa al
0,5 % de carboximetilcelulosa sódica, en cantidades varia-
bles y, al cabo de un periodo definido de tiempo, se midió
la presión antes mencionada por el mismo método citado. Se
10 calculó la relación aumentada del umbral de presión de
acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Relación aumentada} = \frac{A}{B} \times 100$$

15 donde A significa la presión a la cual el ratón que ha re-
cibido la muestra de ensayo presenta una acción de escape
y B significa la presión a la cual el ratón presenta una
acción de escape antes de haberle sido administrada la mues-
tra de ensayo.

20 Los resultados se encuentran en la siguiente ta-
bla.

25

30

388229



1971

TABLA III

Relación aumentada del umbral de presión (%)

Compuesto sometido a ensayo	Dosis (mg/kg)	Después de 15 min.	Después de 30 min.	Después de 60 min.	Después de 120 min.
1 α -(4-Bifenilil)-butirato de trans-N,4-dimetilciclohexilamina	80	200	181	151	126
	60	207	175	154	132
	40	183	171	161	145
	30	173	158	132	128
	20	150	146	138	111
2 α -(4-Bifenilil)-butirato de trans-N-glicil-4-metilciclohexilamina	120	227	238	224	198
	60	138	177	158	132
	30	149	163	137	125
3 α -(4-Bifenilil)-butirato de trans-N-glicil-N,4-dimetilciclohexilamina	180	235	303	243	171
	120	181	260	203	166
	80	150	172	125	120
	60	145	145	120	108
4 α -(4-Bifenilil)-butirato de trans-4-fenilciclohexilamina	80	130	121	104	91
	60	99	109	99	95
	40	108	122	119	115
	30	120	127	102	99
	20	105	110	106	111

Experimento 4: Efecto anti-inflamatorio:

Ensayo sobre el edema inducido por carragenina.

El ensayo fue realizado siguiendo el método descrito por E.A. Risley (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)).

Se mantuvo en ayunas durante 12 horas antes del ensayo un grupo de siete ratas (variedad Wister, ♂, peso corporal 130 a 170 g). Se administró por vía oral el compuesto

388229

12 FEB



1 a ensayar disuelto en solución acuosa al 0,5 % de carboxi-
 metilcelulosa sódica. Una hora más tarde se inyectaron
 0,05 ml de solución de carragenina al 1 % en el tejido
 5 plantar de una de las patas traseras; la otra pata servía
 de control. Tres horas después de la inyección, los anima-
 les de ensayo fueron sacrificados, amputándose ambos pies
 en la articulación del pie, pesándolos y anotando las dife-
 rencias de peso entre ambas patas traseras. El ensayo de
 control fue realizado de forma similar a excepción de que
 10 en lugar del compuesto de ensayo se administró una solución
 acuosa al 0,5 % de carboximetilcelulosa sódica. La poten-
 cia antiedematosa viene dada en porcentaje por la siguien-
 te fórmula:

$$15 \quad (1 - \frac{\text{cambio de peso de las patas traseras en el grupo de ensayo}}{\text{cambio de peso de las patas traseras en el grupo de control}}) \times 100$$

TABLA IV

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Potencia (%)
1 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N,4-dimetilciclohexilamina	25	42,6
	50	56,0
	100	75,8
2 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N-glicil-4-metilciclohexilamina	25	15,2
	50	44,3
	100	61,4
3 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-N-glicil-N,4-dimetilciclohexilamina	25	49,2
	50	61,7
	100	85,4
4 Acido α -(4-bifenilil)butírico	15	28,2
	30	41,1
	60	45,9

388229



TABLA IV (continuación)

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Potencia (%)</u>
5 α -(4-Bifenilil)butirato de trans-4-fenilciclohexilamina	25	43,3
	50	56,6
	100	63,9
6 Fenilbutazona	25	28,2
	50	42,6
	100	50,5

Ejemplo de referencia 1.

En una mezcla de 150 ml de dioxano y 50 ml de tetrahydrofurano se disuelven 10 g de hidrocloreto de trans-4-metilciclohexilamina, 6,8 g de trietilamina y 14,0 g de N-benciloxicarbonilglicina y después se añaden a la solución, agitando a 10°C, 13,8 g de dicitclohexilcarbo-di-imida. Después de agitar durante 3 horas más a la temperatura ambiente, la mezcla se deja en reposo durante la noche. El precipitado así formado se recupera por filtración y después de separar los disolventes por destilación, el precipitado se disuelve en 100 ml de cloroformo. La solución se lava con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico al 5 %, agua, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y finalmente agua y, después de secar la solución sobre sulfato magnésico, se separa el cloroformo de la solución por destilación para formar cristales que se recuperan por filtración, se lavan con éter y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 14,5 g de N-benciloxicarbonilglicilamino-4-metilciclohexano con un punto de fusión de 139-140°C.

En 60 ml de etanol se disuelven 4,1 g de trans-N-

388229



1 benciloxicarbonilglicilamino-4-metilciclohexano y, después
de saturar la solución con cloruro de hidrógeno, se calienta a reflujo durante 1 hora. Cuando la solución producto de reacción se concentra bajo presión reducida y se agrega
5 éter al residuo así formado, precipitan unos cristales. Los cristales se recuperan por filtración y se recrystalizan en etanol y éter para dar 2,1 g de cristales blancos de hidrocloreto de trans-glicilamino-4-metilciclohexano con un punto de fusión de 234°C, con un rendimiento del 75 %.

10 Análisis elemental como $C_9H_{19}N_2OCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	52,29	9,26	13,55
Encontrado:	52,45	9,16	13,36

Ejemplo de referencia 2.

15 En una mezcla de 500 ml de amoníaco líquido y 500 ml de metanol se disuelven 50 g de oxima de 4-metilciclohexanona y después, mientras se enfría la solución entre -35° y -45°C, se añaden poco a poco a la solución, con agitación, 75 g de sodio metálico. Después la mezcla se agita
20 durante unas 2 horas hasta que la mancha del material de partida medida mediante cromatografía en capa delgada de gel de sílice se ha desvanecido y solamente queda la mancha de 4-metilciclohexilamina.

25 La temperatura de la solución producto de reacción se eleva hasta la temperatura normal y se separa el amoníaco de la misma. Después, la solución producto de la reacción se calienta gradualmente hasta 150°C para destilar la mayor parte del metanol y de la 4-metilciclohexilamina y después de eliminar finalmente por completo la 4-metil-
30 ciclohexilamina por destilación, la solución producto de la

388229



1971

1 reacción es sometida a una presión reducida de 20-30 mm/Hg.
Se combinan todas las fracciones y la mezcla se somete a
una rectificación y después de separar el metanol por des-
tilación, se recogen las fracciones de 4-metilhexilamina
5 con puntos de ebullición comprendidos entre 146 y 148°C y
se destilan para dar 36 g (rendimiento 81 %) del producto.

Resonancia magnética nuclear (CDCl₃) γ : 7,50
(1H, CH-N) pero no γ : 7,10.

10 (Como se indica en Ann. Chemie, Vol. 683, 64 (1965),
la resonancia magnética nuclear (CDCl₃) γ es: 7,50 (1H
axial, CH-N) para la trans-amina y γ : 7,10 (1H ecuatorial,
CH-N) para la cis-amina.

15 Tratando el producto con ácido clorhídrico alcohó-
lico siguiendo un método habitual, se obtiene hidrocioruro
de trans-4-metilciclohexilamina con un punto de fusión de
260-261°C. (Según los informes descritos en "Chemical
Abstracts", Vol. 54, 2208g (1960), el punto de fusión del
compuesto trans es 260,5-261,5°C y el del compuesto cis es
233-234°C.

20 Ejemplo de referencia 3.

25 a) En 60 ml de tetrahydrofurano se disuelven 5,6 g
de N-benciloxicarbonilglicina y después de añadir a la so-
lución 4,4 g de hidrocioruro de trans-N-metil-4-metilciclo-
hexilamina y 2,8 g de trietilamina, se añaden gota a gota
a la mezcla, agitando mientras se enfría entre -15°C y
-20°C, 5,1 g de oxicloruro de fósforo y después 5,5 g de
trietilamina y a continuación el sistema se agita durante
1 hora aproximadamente hasta que la temperatura del mismo
alcanza la temperatura ambiente. El precipitado así formado
se separa por filtración y el filtrado se concentra y se
30

388229



1971

1 disuelve en 50 ml de acetato de etilo. La solución prepara-
da se lava con agua, solución acuosa al 5 % de ácido clor-
hídrico, agua, solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico
5 y finalmente agua y, después de secar la solución sobre
sulfato magnésico, se separa el disolvente. Después, por
recristalización de los cristales así formados en acetato
de etilo, se obtienen 3,0 g de cristales blancos de trans-
N-benciloxicarbonilglicil-N-metilamino-4-metilciclohexano
con un rendimiento del 35,2 %. El punto de fusión del pro-
ducto es 104°C.

10

Análisis elemental como $C_{18}H_{26}N_2O_3$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	67,90	8,23	8,80
Encontrado:	67,86	8,31	9,01

15

b) En 50 ml de metanol se disuelven 3,0 g de trans-
N-benciloxicarbonilglicil-N-metilamino-4-metilciclohexano
y, después de añadir a la solución 0,4 g de paladio al 5 %
en carbón y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, la mez-
cla se agita durante 1 hora a la temperatura y presión nor-
20 males en corriente de hidrógeno. Después de separar por fil-
tración el paladio en carbón de la solución producto de la
reacción, el disolvente se separa por destilación del fil-
trado y los cristales así formados se recristalizan en eta-
nol y éter para dar 1,8 g de hidrocloreuro de trans-glicil-
25 N-metilamino-4-metilciclohexano (rendimiento 86,5 %), con
un punto de fusión de 196°C.

25

Análisis elemental como $C_{10}H_{21}N_2OCl$:

30

388229



12 1937

1

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	54,41	9,59	12,69
Encontrado:	54,27	9,66	12,61

5

Ejemplo de referencia 4.

10

En una mezcla de 30 ml de amoníaco líquido y 30 ml de metanol se disuelven 3 g de oxima de 4-etilciclohexanona y, mientras se enfría la solución entre -35°C y -45°C , se añaden poco a poco a la misma 4 g de sodio metálico. Después la mezcla se agita durante 2 horas aproximadamente hasta que se desvanece la mancha del material de partida en una cromatografía en capa delgada de gel de sílice y solamente se detecta la mancha de trans-4-etilciclohexilamina. Después de volver la solución producto de la reacción a la temperatura normal, se calienta gradualmente la solución a la presión normal hasta que la temperatura del baño asciende hasta unos 200°C para separar por destilación el metanol y la trans-4-etilciclohexilamina y para separar después por completo la trans-4-etilciclohexilamina del producto de reacción por destilación, la solución se destila bajo presión reducida de 20-30 mm/Hg.

15

20

25

Se combinan todas las fracciones y la mezcla se somete a rectificación para dar 2,1 g (rendimiento 78 %) de trans-4-etilciclohexilamina con un punto de ebullición de $67-69^{\circ}\text{C}$ (16 mm/Hg). Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) γ : 7,50 (1H, CH-N). Asimismo, el hidrocloreuro del producto preparado por un método habitual tiene un punto de fusión $242-245^{\circ}\text{C}$.

30

388229



1974

1

Análisis elemental como $C_8H_{18}NO_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	58,70	11,08	8,56
Encontrado:	58,85	11,10	8,62

5

EJEMPLO 1

En 20 ml de metanol se disuelven 2,40 g de ácido α -(4-bifenilil)butírico y 1,27 g de trans-N,4-dimetilciclohexilamina y después la solución se deja en reposo durante cierto tiempo. Después de separar el disolvente por destilación bajo presión reducida, se añade a la solución una pequeña cantidad de éter de petróleo para iniciar la cristalización, con lo que se obtienen 3,5 g (rendimiento 95,3 %) de un polvo blanco cristalino de α -(4-bifenilil)butirato de trans-N,4-dimetilciclohexilamina. Cuando el producto se recristaliza en metanol y éter de petróleo, el punto de fusión del producto así purificado es 145°C.

10

15

Análisis elemental como $C_{24}H_{33}NO_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,43	9,05	3,81
Encontrado:	78,56	9,01	3,78

20

EJEMPLO 2

En 20 ml de etanol se disuelven 2,40 g de ácido α -(4-bifenilil)butírico y 1,70 g de trans-N-glicil-4-metilciclohexilamina. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, se añade a la solución una pequeña cantidad de éter de petróleo para iniciar la cristalización, con lo que se obtienen 3,80 g (rendimiento 92,6 %) de un polvo cristalino blanco de α -(4-bifenilil)-

25

30

388229



FEB. 1971

1 butirato de trans-N-glicil-4-metilciclohexilamina. Cuando se recristaliza en metanol y éter de petróleo, el producto tiene un punto de fusión de 105°C.

Análisis elemental como C₂₅H₃₄N₂O₃:

5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	73,14	8,35	6,82
Encontrado:	73,27	8,19	6,85

EJEMPLO 3

10 A 5 ml de una solución etérea conteniendo 0,23 g de trans-4-metilciclohexilamina se añaden 20 ml de una solución etérea conteniendo 0,48 g de ácido α-(4-bifenilil)-butírico y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente. Los cristales así formados se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de éter y se secan para dar 0,67 g de α-(4-bifenilil)butirato de trans-4-metilciclohexilamina. Cuando se recristaliza en metanol, el producto tiene un punto de fusión de 203°C.

15

Análisis elemental como C₂₃H₃₁NO₂:

20

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,15	8,84	3,96
Encontrado:	78,01	9,03	3,77

EJEMPLO 4

25 A 10 ml de una solución etérea conteniendo 0,37 g de 4-n-butil-4-etilciclohexilamina se añaden 20 ml de una solución etérea conteniendo 0,48 g de ácido α-(4-bifenilil)-butírico y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente. Los cristales así precipitados se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de éter y se se-

30



388229

1 can para dar 0,7 g de α -(4-bifenilil)butirato de 4-n-butil-
4-etilciclohexilamina. Cuando se recristaliza en acetato
de etilo, el producto tiene un punto de fusión de 162°C.

Análisis elemental como $C_{28}H_{41}NO_2$:

5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,39	9,76	3,31
Encontrado:	79,36	10,05	3,37

EJEMPLO 5

10 A 20 ml de una solución etérea conteniendo 0,7 g
de 4,4,N-trimetilciclohexilamina se añaden 40 ml de una
solución etérea conteniendo 1,2 g de ácido α -(4-bifenilil)-
butírico y la mezcla se deja en reposo a la temperatura
ambiente. Los cristales así formados se recuperan por fil-
15 tración, se lavan con una pequeña cantidad de éter y se
secan para dar 1,63 g de α -(4-bifenilil)butirato de 4,4,N-
trimetilciclohexilamina. Cuando se recristaliza en acetato
de etilo y éter de petróleo, el producto tiene un punto de
fusión de 147°C.

20 Análisis elemental como $C_{25}H_{35}NO_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,70	9,25	3,67
Encontrado:	78,91	9,36	3,56

EJEMPLO 6

25 A 30 ml de una solución etérea conteniendo 1 g de
trans-N-glicil-N,4-dimetilciclohexilamina se añaden 40 ml
de una solución etérea conteniendo 1,3 g de ácido α -(4-bi-
fenilil)butírico y la mezcla se deja en reposo a la tempe-
ratura ambiente. Los cristales así formados se recuperan
30 por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de éter

388229₂



1 y se secan para dar 1,3 g de α -(4-bifenilil)butirato de
 2 trans-N-glicil-N,4-dimetilciclohexilamina. Cuando se re-
 3 cristaliza en acetato de etilo, el producto tiene un punto
 4 de fusión de 139°C.

5 Análisis elemental como $C_{26}H_{36}N_2O_3$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	73,55	8,55	6,60
Encontrado	73,64	8,78	6,50

10 EJEMPLO 7

11 A 10 ml de una solución metanólica conteniendo 10 g
 12 de ácido α -(4-bifenilil)propiónico se añaden 0,5 g de trans-
 13 N,4-dimetilciclohexilamina. Después de dejar en reposo a la
 14 temperatura ambiente, el metanol se separa de la solución
 15 producto de la reacción por destilación a presión reducida
 16 y los cristales blancos así formados se recuperan por fil-
 17 tración en éter de petróleo para dar 1,3 g (rendimiento
 18 83 %) de α -(4-bifenilil)propionato de trans-4,N-dimetilci-
 19 clohexilamina. Cuando se recristaliza en acetato de etilo
 20 y éter de petróleo, el producto tiene un punto de fusión
 21 de 128-131°C.

22 Análisis elemental como $C_{23}H_{31}NO_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,14	8,84	3,96
25 Encontrado:	78,35	8,78	4,04

30 EJEMPLO 8

31 A 5 ml de una solución metanólica conteniendo 0,5 g
 32 de ácido α -(4-bifenilil)propiónico se añaden 0,3 g de trans-
 33 4-etil-ciclohexilamina y la mezcla se deja en reposo a la



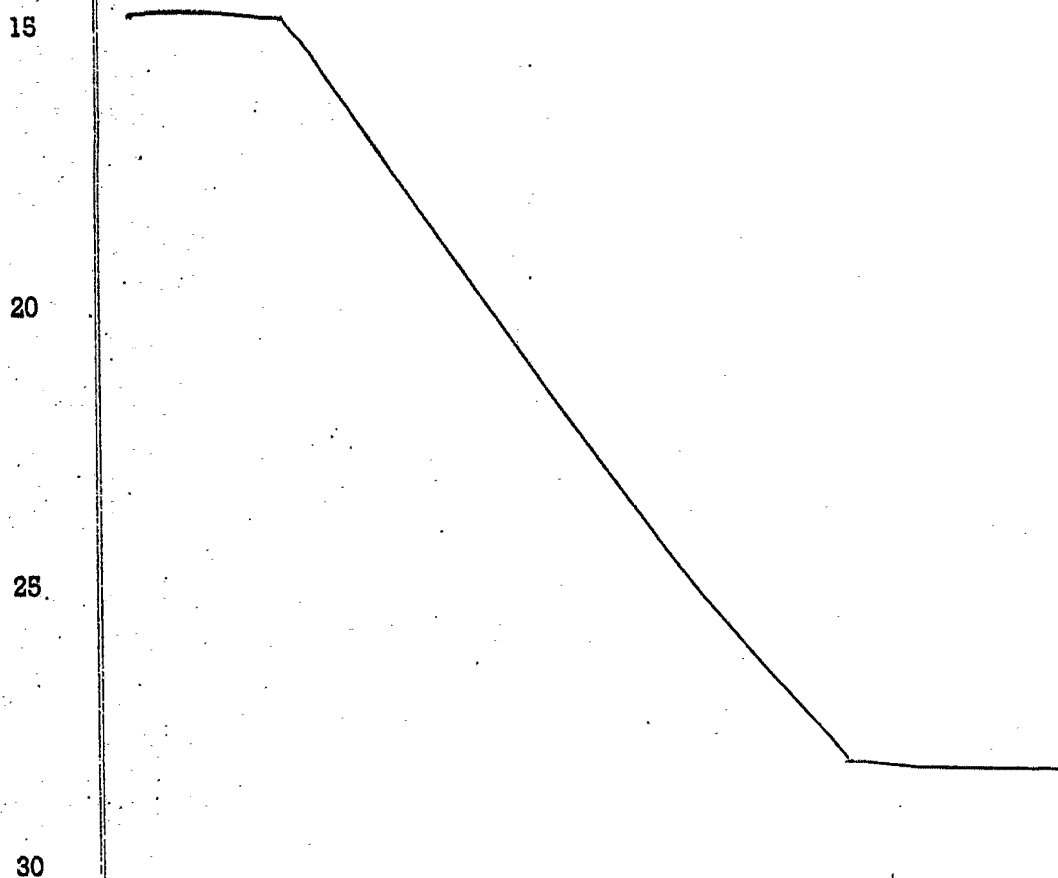
1 temperatura ambiente. Los cristales así formados se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de éter y se secan para dar 0,6 g (rendimiento 77 %) de α -(4-bifenilil)propionato de trans-4-etilciclohexilamina.

5 Cuando se recristaliza en etanol, el producto tiene un punto de fusión de 206-208°C.

Análisis elemental como $C_{23}H_{31}NO_2$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,14	8,84	3,96
10 Encontrado:	78,30	8,91	3,81

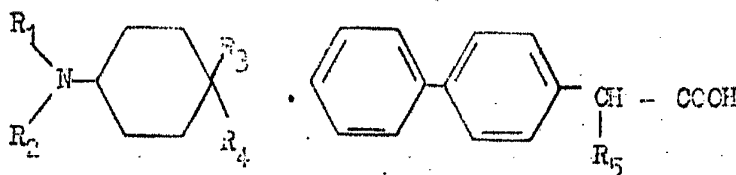
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



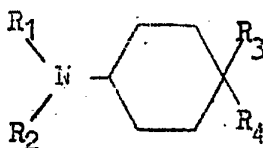


REIVINDICACIONES

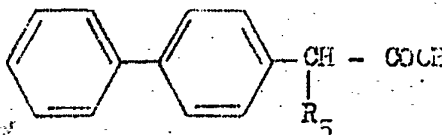
1. Un método para la producción de una sal de ácido α -(4-bifenilil)alcanoico inferior de 4-alkuil(inferior)-ciclohexilamina representada por la fórmula general



10 donde R_1 representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo glicilo, R_2 y R_3 que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo inferior y R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior; cuyo método consiste en hacer reaccionar una 4-alkuil(inferior)ciclohexilamina representada por la fórmula general



25 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado dado anteriormente, con un ácido α -(4-bifenilil)alcanoico inferior representado por la fórmula general



Handwritten signature or initials.

3882292



1 donde R_5 tiene el significado dado anteriormente.

2. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 y R_4 son un grupo metilo, R_2 y R_3 son un átomo de hidrógeno y R_5 es un grupo etilo.

5 3. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 es un grupo glicilo, R_2 y R_3 son un átomo de hidrógeno, R_4 es un grupo metilo y R_5 es un grupo etilo.

10 4. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 es un grupo glicilo, R_2 y R_4 son un grupo metilo, R_3 es un átomo de hidrógeno y R_5 es un grupo etilo.

5. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 , R_2 y R_3 son un átomo de hidrógeno, R_4 es un grupo metilo y R_5 es un grupo etilo.

15 6. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 son un átomo de hidrógeno, R_3 y R_5 son un grupo etilo y R_4 es un grupo n-butilo.

7. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 , R_3 y R_4 son un grupo metilo, R_2 es un átomo de hidrógeno y R_5 es un grupo etilo.

20 8. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 , R_4 y R_5 son un grupo metilo y R_2 y R_3 son un átomo de hidrógeno.

25 9. Un método según la Reivindicación 1, en el que R_1 , R_2 y R_3 son un átomo de hidrógeno, R_4 es un grupo etilo y R_5 es un grupo metilo.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

UN METODO PARA LA PRODUCCION DE UNA SAL DE ACIDO α -(4-BIFENIL)ALCANOICO INFERIOR DE 4-ALQUIL(INFERIOR)-CICLOHEXILAMI

NA.

30

huj.



388229

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 febrero 1.971

5

BERNARDO UNGRIA
P.D.

10

15

20

25

30