



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

433245

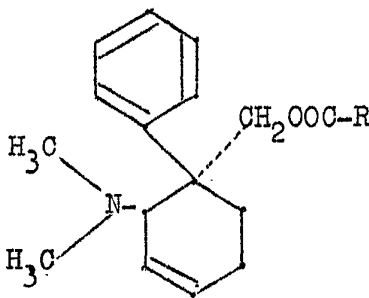
por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE UN
DERIVADO DEL CICLOHEXENO", a favor de la firma españa
la ANTONIO GALLARDO, S.A., dimiciliada en BARCELONA,
Cardoner, nº 68-74.

Int. Cl.²: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere
a la preparación de ésteres del dl-trans-2-dimetilami-
no-1-fenil-1-hidroximetil-3-ciclohexeno y cuya estruc-
tura general es :

5.

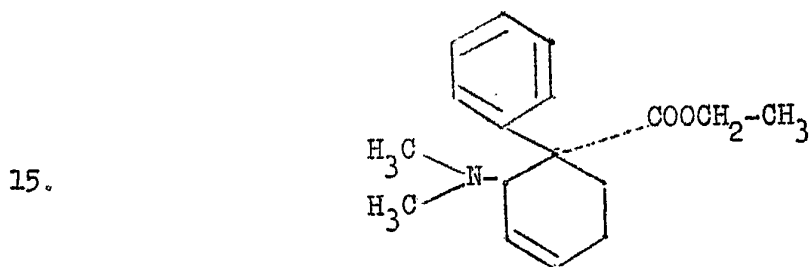


10.



- donde R es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono con cadena lineal o ramificada, un radical arilo que a su vez puede estar sustituido por grupos halógeno, hidroxilo, alquiloxi, alquilen-dioxi, alquilo, amino, acetil-oxi o acetamido; un radical aril-alquilo ó aril-alqueni-lo como bencilo ó estirilo que a su vez pueden estar substituídos en el núcleo aromático, un radical heteroarilo ó un radical heterocaril-alquilo.
- 5.

- Es conocida desde hace tiempo la actividad analgésica del compuesto *dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato de etilo* de fórmula
- 10.



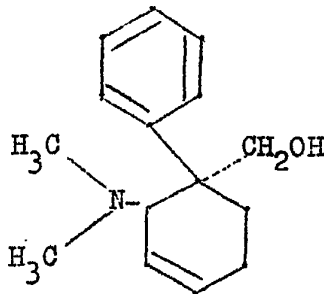
- que se conoce con el nombre de Tilidina. Este compuesto al igual que todos los derivados similares (ésteres metílico, propílico) presentan un efecto analgésico potente, pero presentan al mismo tiempo unos efectos indeseables tipo morfínicos que hacen que su uso esté limitado a casos extremos.
- 20.

- Los compuestos a cuyo procedimiento de preparación se refiere la presente patente, tienen una actividad analgésica muy fuerte pero a diferencia del caso de la Tilidina éstos compuestos no presentan actividad morfínica apreciable y por lo tanto tienen una utilización terapéutica mucho más amplia.
- 25.



El procedimiento de obtención de estos com -
puestos se basa en una reacción de esterificación del
alcohol:

5.



10.

con un cloruro de ácido, anhídrido ó anhídrido mixto.
Esta reacción se efectúa a una temperatura comprendida
entre los 0° C y los 70° C., si bien en el caso de uti-
lizar un anhídrido de ácido como agente acilante, se
efectúa la reacción a una temperatura superior que pue

15.

de alcanzar los 150° C. Como disolventes se usan ace-
tona, dioxano, benceno, éter, dimetil-formamida, tolu-
eno, tetrahidrofurano o dimetoxi-etano debiendo ser to-
dos ellos anhidros para evitar la descomposición par -

20.

nución de rendimiento. En algunos casos se puede utili-
zar trietilamina o una base similar para facilitar la
reacción y obtener el éster final en forma de base. Sin
embargo, siendo así que el producto de partida tiene

25.

en su estructura una función amínica, ésta puede actuar
en sustitución de la trietilamina para dar directamen-
te el clorhidrato como producto final.

Los productos obtenidos se aislan en forma
de clorhidrato y si son tan higroscópicos con manejo
difícil, se procede a aislarlos en forma de sal con un



ácido orgánico como el fumárico, con lo que se obtiene un producto sólido fácil de manipular.

A continuación se dan algunos ejemplos ilustrativos:

5.

EJEMPLO 1

- A una disolución de 3,9 gr. de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-hidroximetil-3-ciclohexeno y 3 ml. de trietilamina en 90 ml. de benceno anhidro, se añade poco a poco otra disolución de 1,46 gr. de cloruro de acetilo en 20 ml. de benceno anhidro. Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y el producto sólido formado (clorhidrato de trietilamina) se separa por filtración y se lava con benceno. La disolución filtrada se destila a sequedad y se obtiene un residuo de
10. dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-acetoximetil-3-ciclohexeno. A este residuo se añaden 35 ml. de acetona y la cantidad equimolecular de ácido fumárico. Mientras se calienta la mezcla a ebullición se añade metanol hasta disolución completa y por enfriamiento cristaliza el fumarato de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-acetoximetil-3-ciclohexeno obteniéndose 5,5 gr. (Rend. 84,6%).
15. Punto de fusión 166-168° C.

EJEMPLO 2

- A una disolución de 1,3 gr. de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-hidroximetil-3-ciclohexeno en 30 ml. de benceno anhidro se añade poco a poco otra disolución de 1,3 gr. de cloruro de acetilsaliciloilo en 10 ml. de benceno anhidro. Se agita a temperatura ambiente durante una noche, se separa por filtración el producto sólido for
- 25.



mado. y se recristaliza de una mezcla de acetona-^{ligera}. Se obtienen 1,4 gr. de clorhidrato de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-acetilsaliciloilometil-3-ciclohexeno monohidratado. Punto de fusión 176º C.

5.

EJEMPLO 3

A una disolución de 1,3 gr de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-hidroximetil-3-ciclohexeno en 30 ml. de benceno se añade poco a poco otra disolución de 1,5 gr de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 10 ml. de benceno anhidro. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante una noche, se recoge por filtración el producto sólido formado y se lava con un poco de benceno. Se recristaliza disolviéndolo en una mezcla de acetona (50 ml), y metanol (2 ml.) hirviendo y diluyendo la disolución resultante con éter. Se obtiene 1,6 gr. de clorhidrato de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1 (3,4,5-trimetoxibenzoiloximetil)-3-ciclohexeno, cuyo punto de fusión es 197-199º C.

10.

15.

EJEMPLO 4

Se calienta a ebullición una disolución de 1,3 gr de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-hidroximetil-3-ciclohexeno y 20 ml. de anhídrido acético, durante el tiempo de dos horas. Se vierte sobre agua fría, se alcaliniza con disolución de amoníaco concentrado y se extrae con éter. Los extractos etéreos se deshidratan, se destilan a sequedad y se obtiene así un residuo de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-acetoximetil-3-ciclohexeno, que después de salificar con ácido fumárico como se indica en el ejemplo 1, cristaliza el fumarato.

20.

25.



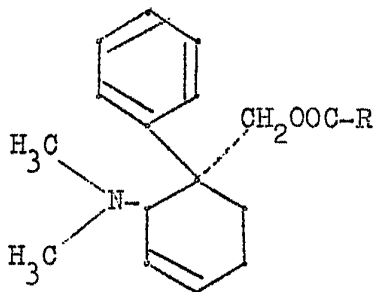
Se obtienen 1,4 gr. cuyo punto de fusión es 166-168°C.

La invención, dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las expuestas en la descripción a título de ejemplo y a las cuales alcanzará las mismas ventajas que para las comprendidas en la siguiente nota reivindicatoria.

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento de preparación de esteres de un derivado del ciclohexeno, en especial ésteres de dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-hidroximetil-3-ciclohexeno y cuya estructura general es :

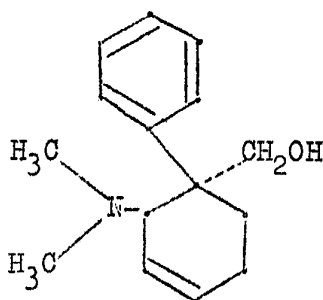


donde R es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono con cadena lineal o ramificada, un radical arilo que a su vez puede estar sustituido por grupos halógeno, hidroxí, alquiloxi, alquilen-dioxi, alquilo, amino, acetil-oxi o acetamido; R es también un radical aril-alquilo ó aril-alqueno como bencilo ó estirilo que a su vez pueden estar sustituidos en el núcleo aromático, un radical heteroarilo ó un radical heteroaril-alquilo,



caracterizado porque se hace reaccionar el dl-trans-2-dimetilamino-1-fenil-1-hidroximetil-3-ciclohexeno de estructura:

5.



10. con un cloruro de ácido, anhídrido o anhídrido mixto, a una temperatura comprendida entre los 0° y 70° C y en el caso de utilizar el anhídrido de ácido como agente acilante se efectúa la reacción a una temperatura superior con límite máximo fijado entre 150 y 170° C.

15. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en el seno de un disolvente como acetona, dioxano, benceno, éter, dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano ó dimetoxi-etano anhídros y que una vez finalizada la reacción el producto se aísla como base o una sal de la misma.

20. 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por proceder a aislar el producto en forma de sal con ácido orgánico tipo fumárico, o similar formador de un producto sólido de fácil manipulación.

25. 4.- Procedimiento de preparación de ésteres de un derivado del ciclohexeno.

Según se describe y reivindica en la presente

RS



memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 DIC. 1974

p. a. M.^{ca} LUISA IERN CUYAS
P. P.

Firmado: JOSE L. MCRA

MLA.