



Int. Cl.º C07C/A61K

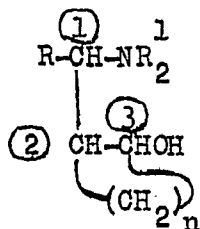
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMINO-BENCIL-  
CICLANOL DE ACTIVIDAD ANALGESICA PARA ANIMALES DE SANGRE CA-  
LIENTE", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME  
PRODUCTS CORPORATION, residente en 685 Third Avenue, N.Y.  
New York 10017 (EE.UU.)

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de bencilamina que tienen actividad farmacológica, por ejemplo actividad analgésica, al procedimiento para prepararlos y a su empleo. El invento incluye, asimismo, las composiciones farmacéuticas que contienen los derivados.

5. En la patente estadounidense n° 2.767.185 se describe un procedimiento para la preparación de ciertos compuestos de amino-ciclanol de la fórmula:



en la que

5.  $n$  es un número entero de 3 a 5,  
 $R$  es un radical fenílico y  
 $\text{NR}_2^1$  es un grupo amínico secundario de la clase  
constituida por los radicales de N-metil-N-  
-alquilamino y N-metil-N-aralquil-amino y los  
10. radicales de piperidino, morfolino, pirroli-  
dino y N-alquilpiperacino.

- Estos compuestos, que se producen por la reacción  
de benzalciclanonas con aminas secundarias apropiadas segui-  
do de reducción, se obtienen en forma de mezclas de dos mo-  
15. dificaciones racémicas epiméricas, o sea una mezcla de los  
racematos de las formas que se designan cis y trans con res-  
pecto a las configuraciones en los átomos de carbono asimé-  
tricos señalados con 2 y 3 en la fórmula anterior. Se sepa-  
ran varios compuestos, donde  $\text{NR}_2^1$  es piperidino o N'-alquilpi-  
20. perazino, para formar sus dos modificaciones racémicas sin  
identificación. Las dos modificaciones racémicas y epiméricas  
adicionales, que son teóricamente posibles a través de la  
configuración opuesta en el átomo de carbono asimétrico se-  
ñalado con 1, no se obtienen. La utilidad específica atri-  
25. buida a los productos de esta patente consiste en el empleo  
de los compuestos de N'-alquilpiperacina como intermediarios  
en la preparación de las piperacinas de hexahidro-bencidri-

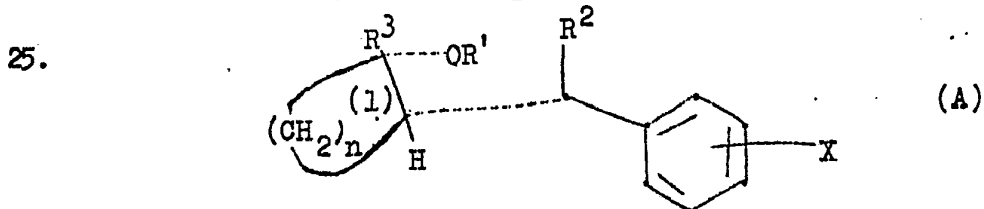


lo cuyas sales cuaternarias se consideran poderosos espasmolíticos. Esta utilidad se describe también en la patente estadounidense nº 2.748.126, con referencia específica al empleo del epímero trans.

- 5. En Baltzly, y colaboradores, J.A.C.S. 77, 624 (1955) se describe, asimismo, la reacción de las aminas secundarias con benzalciclanonas seguido por reducción para obtener aminociclanoles, incluyendo la caracterización mediante el punto de fusión de los epímeros, cis y trans de piperidino- y N'-alquilpiperazino-bencilciclohexanoles. En
- 10. Russel y colaboradores, J.A.C.S. 77, 629 (1955), se describe el método para establecer la configuración de los piperidino- y N-alquilpiperacino-bencilciclohexanoles epiméricos.

- 15. Huisgen, y colaboradores, Chem. Ber. 101, 2043 (1968) describe la adición de C-fenil-nitrona a ciclopenteno y ciclohexeno para obtener una isoxazolidina correspondiente y reducción, en el caso del ciclopenteno, para obtener un alfa-metilamino-bencilciclopentanol. No se describe la estereoquímica en el átomo alfa-carbono.

- 20. El invento proporciona, en un aspecto, un método para producir analgesia en animales de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo precise una cantidad suficiente, para producir analgesia en dicho animal, de un compuesto de la fórmula:



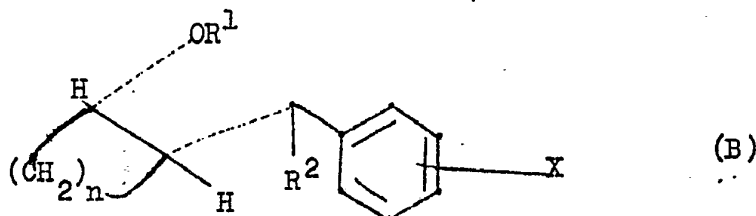
en la que



5.  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, o alquil-carbonilo inferior;
- $R^2$  es alquilamino inferior, N-alquilo(inferior)-N-metilamino, N-fenalquilo(inferior)-N-metilamino, 1-pirrolidinilo, 4-morfolino, N-alqueno(inferior)-N-metilamino, N-cicloalquil-metil-N-metilamino, o N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino;
10.  $R^3$  es hidrógeno o metilo;
- X es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoximetoxilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o halógeno y
- n es un número entero de 3 a 6; y el anillo de cicloalcano puede estar sustituido o insustituido y
- 15.

sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

- El invento proporciona, en un segundo aspecto, un método para producir analgesia en animales de sangre caliente que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad suficiente, para producir analgesia en dicho animal, de un compuesto de la fórmula:
- 20.



25. en la que

$R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquil-car-

bonilo inferior;

5.  $R^2$  es alquilamino inferior, N-alquilo(inferior)-N-metilamino, N-fenilalquilo(inferior)-N-metilamino, N-alquenilo (inferior)-N-metilamino, N-cicloalquilmetil-N-metilamino, o N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino;

X es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcóximetoxilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o halógeno y

10. n es un número entero de 3 a 6; y el anillo de cicloalcano puede estar sustituido o insustituido y

sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

15. En un tercer aspecto el invento proporciona un compuesto de la fórmula (A) como se ha expuesto anteriormente, en un cuarto aspecto el invento proporciona un compuesto de la fórmula (B) como se ha expuesto anteriormente, y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

20. Los compuestos de las fórmulas (A) y (B) poseen las propiedades físicas generales inherentes en la forma de base libre de ser aceites de incoloros a amarillos, o sólidos, sustancialmente insolubles en agua y, por lo general, solubles en disolventes orgánicos tales como el éter, el benceno, el hexano, la acetona y la piridina. En la forma de  
25. sus sales de adición de ácido son, por lo general, sólidos cristalinos de color blanco o blanco destefido, apreciablemente solubles en agua. El examen de los compuestos producidos según los procedimientos apropiados antes descritos revela, por medio de análisis de infrarrojos, ultravioletas



1975

- y espectrográficos de resonancia magnética nuclear, datos espectrales que soportan las estructuras moleculares antes indicadas. Las características físicas citadas anteriormente, junto con la naturaleza de los materiales de partida,
5. los análisis elementales y los productos obtenidos, ratifican las estructuras moleculares antes expuestas.

- Los compuestos de las fórmulas (A) y (B) y sus sales aceptables en farmacia, ejercen efectos analgésicos en los animales de sangre caliente según lo evidencia la
10. evaluación farmacológica mediante los procedimientos de ensayo normalizados.

El invento proporciona, asimismo, una composición farmacéutica, apta para ser administrada a un animal de sangre caliente, que comprende:

15. (a) un compuesto de la fórmula: (A) o (B) o una sal respectiva aceptable en farmacia como se ha definido anteriormente, y un vehículo aceptable en farmacia,

- Los compuestos preferidos de la fórmula (A) del invento, para ser utilizados en el procedimiento y composiciones del invento, son:
- 20.

cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol;

cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoximetoxibencil)ciclohexanol;

25. cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol;

l-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol, y sus sales aceptables en farmacia.

Los compuestos preferidos de la fórmula (B) del invento, para ser utilizados en el procedimiento y composi-

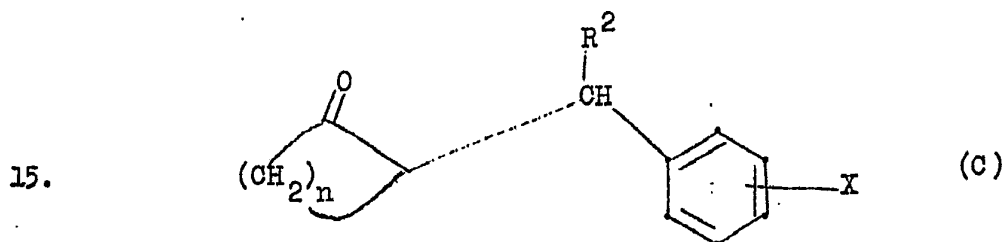


ciones del invento son:

epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol y epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclopentanol, y sus sales aceptables en farmacia.

5. El invento incluye, asimismo, los procedimientos para preparar los compuestos de las fórmulas A y B, según se describirá mas adelante.

10. Un procedimiento general para la preparación de los compuestos de la fórmula (A) y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, según se ha definido anteriormente, comprende reducir un compuesto de la fórmula:



en la que

20.  $R^2$ ,  $n$  y  $X$  tienen el significado en la fórmula (A) para obtener un compuesto de la fórmula (A), donde  $R^1$  y  $R^3$  son hidrógeno, eterificar o esterificar, si se desea, el producto para obtener un compuesto de la fórmula (A), donde  $R^1$  es alquilo inferior o alquilcarbonilo inferior y, si se desea, convertir el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

25. Los agentes de reducción que pueden utilizarse en este procedimiento son un hidruro de metal complejo, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, borohidruro sódico o potásico, hidruro de trimetoxi de litio-aluminio o dibora-



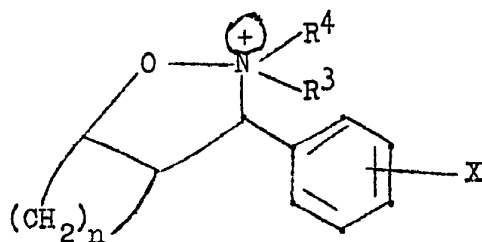
no. La reacción de reducción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico no reactivo como el éter dietílico.

El producto obtenido de la reacción de reducción comprende, por lo general, dos formas empíricas que pueden separarse por medio de métodos convencionales antes o después de cualquier tratamiento ulterior como es la esterificación o esterificación.

Un procedimiento general para preparar los compuestos de la fórmula (B) y sus sales de adición de ácido farmacológicas, según se ha definido anteriormente, comprende hidrogenolizar un compuesto de la fórmula:



15.



(D)

en la que

- n y X tienen el significado indicado en la fórmula (B),
20.  $R^3$  representa alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alqueno inferior o cicloalquilo, y
- $R^4$  representa metilo o bencilo,
- Z es un anión, por ejemplo un ión de haluro,
25. para obtener un compuesto de la fórmula (B), en donde  $R^1$  es hidrógeno, esterificar o esterificar, si se desea, el producto para formar un compuesto de la fórmula (B), donde  $R^1$  es alquilo inferior o alquilcarbonilo inferior, o convertir



el producto en un compuesto de la fórmula (B), en donde  $R^2$  es N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino, y convertir, si se desea, el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

5. La hidrogenólisis se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación como el níquel Raney, de preferencia en presencia de una base débil, por ejemplo acetato sódico anhidro y, convenientemente, en un disolvente no reactivo, por ejemplo etanol.
10. Otros procedimientos generales para la preparación de ciertos compuestos de las fórmulas (A) o (B) son procedimientos que incluyen la interconversión de los compuestos de la fórmula (A) en otros compuestos de la fórmula (A) o los compuestos de la fórmula (B) en otros compuestos de la fórmula (B). Estos procedimientos comprenden la eterificación o esterificación de un compuesto de la fórmula A o B, en donde  $R^1$  es hidrógeno, para obtener un compuesto correspondiente en donde  $R^1$  es alquilo inferior o alquilcarbonilo inferior; la eterificación o esterificación de un compuesto de la fórmula (A) o (B), donde X es hidroxilo, para obtener un compuesto correspondiente donde X es alcoxilo inferior, alcoxi-metoxilo inferior o alquilcarboniloxilo inferior; la hidrólisis de un compuesto de la fórmula (A) o (B), donde X es alcoximetoxilo inferior, para obtener un compuesto correspondiente donde X es hidroxilo; la hidrogenólisis de un compuesto de las fórmulas (A) o (B) donde  $R^2$  es N-bencil-N-alquilamino(inferior) para obtener un compuesto correspondiente donde  $R^2$  es alquilamino inferior; el tratamiento de un compuesto de la fórmula (A) o(B), don-
- 15.
- 20.
- 25.



- de  $R^2$  es N-alquilo(inferior)-N-metilamino con un perácido, por ejemplo, ácido-m-cloroperbenzoico, para obtener un compuesto de las fórmulas (A) o (B), donde  $R^2$  es N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino; la alquilación de un compuesto de las fórmulas (A) o (B), donde  $R^2$  es metilamino, con un haluro de alquil-2-enilo inferior para obtener un compuesto correspondiente, donde  $R^2$  es N-alquenilo(inferior)-N-metilamino; y la alquilación de un compuesto de las fórmulas (A) o (B), donde  $R^2$  es metilamino, para obtener un compuesto correspondiente, donde  $R^2$  es N-alquilo(inferior)-N-metilamino, N-cicloalquilmetil-N-metilamino o N-fenilalquilo(inferior)-N-metilamino, por ejemplo, mediante acilación seguida de reducción del grupo de carbonilo a  $CH_2$ .
- 5.
- 10.
15. Los compuestos en donde  $R^3$  es metilo se preparan mediante reacción del reactivo Grignard metílico con los compuestos de la fórmula (C).
- El invento incluye, asimismo, un método para la preparación de una sal de adición de ácido aceptable en farmacia de un compuesto de las fórmulas (A) o (B), según se han expuesto anteriormente, cuyo método comprende el tratar la forma de base libre de un compuesto de las fórmulas (A) o (B) con un ácido aceptable en farmacia.
- 20.
- A continuación se describirá con detalle las formas de llevar a cabo los métodos definidos anteriormente y otros métodos del invento que incluyen la preparación de los materiales de partida para los métodos anteriores.
- 25.
- En la descripción siguiente, que amplía la explicación del invento, se hará referencia a los dibujos adjun-

16 JUL 1975

tos, en los que:

5. La figura 1 ilustra, de forma esquemática, la secuencia reaccional para preparar un cis-aminobencilcicloalcanol, concretamente el cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol.

La figura 2 ilustra, de forma esquemática, la secuencia reaccional para preparar un epi-cis-aminobencilcicloalcanol, concretamente el epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol.

10. Haciendo ahora referencia a la figura 1, en la que los compuestos se identifican con números romanos, los materiales de partida para este procedimiento, o sea, las cicloalcanonas (I) y los benzaldehidos (II), se conocen en el arte o puede prepararse a partir de compuestos conocidos con métodos que resultarán obvios para los expertos en el arte de la química, como por ejemplo, el método descrito en Edwards y colaboradores, J. Chem. Soc., (c) 411 (1967).

15. La reacción de I y II, en presencia de una base acuosa, como el hidróxido potásico, da la benzalcicloalcanona (III) correspondientemente sustituida. Si bien la temperatura de la reacción no es crítica, la condensación se lleva a cabo, de preferencia, a la temperatura de reflujo y, para un óptimo rendimiento, bajo nitrógeno. El producto puede aislarse del medio reaccional con los procedimientos corrientes, como es la extracción con un disolvente orgánico, por ejemplo éter dietílico, seguida de lavado, secado y evaporación del disolvente, y la destilación del residuo para obtener el producto en forma de un aceite. Luego se hace reaccionar la benzalcicloalcanona así obtenida con
- 20.
- 25.



- la amina requerida en un disolvente no reactivo, como el éter dietílico, para formar la bencilcicloalcanona correspondiente (IV). Esta reacción se lleva a cabo, convenientemente, a la temperatura ambiente en un frasco de presión, utilizado de preferencia un exceso del reactivo amínico. Después que ha transcurrido un tiempo suficiente para asegurar la producción óptima del producto de bencilcicloalcanona, se adiciona la mezcla reaccional o el producto de adición aislado a una suspensión de un agente reductor, tal como un hidruro de metal complejo, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, borohidruro sódico o potásico, hidruro de trimetoxi de litio-aluminio, o diborano, en un disolvente orgánico no reactivo, como el éter dietílico, y luego se somete la mezcla a reflujo durante varias horas para formar el producto de bencilcicloalcanol correspondiente V. Luego puede aislarse el producto con medios conocidos por los expertos en el arte. Por ejemplo, la mezcla reaccional puede tratarse con base acuosa diluida, como por ejemplo hidróxido sódico al 3%, separarse la fase orgánica de los sólidos y de la fase acuosa, seguido de la extracción con un ácido mineral diluido, como el ácido clorhídrico diluido, extracción del extracto de ácido acuoso con disolvente alcalinizado, tal como éter, y lavar y secar la fase disolvente seguido de la evaporación del disolvente. El producto así obtenido, normalmente un aceite, comprende, por lo general, dos formas epiméricas que luego se separan.

Los compuestos del invento tienen tres átomos de carbono asimétricos, como se indica en la fórmula siguiente:





no "cis" aplicado a los compuestos del invento significa el epímero que tiene la relación  $H_A H_B$  cis.

- Los epímeros cis y trans, producidos como se ha indicado antes, pueden separarse con el empleo de técnicas conocidas por los expertos en el arte, como cristalización fraccionada o, de preferencia, cromatografía. Estos se separan de manera apropiada por cromatografía sobre alúmina Woelm, por ejemplo de actividad neutra, grado III, en una columna preparada en benceno/hexano, 1:1. La elución puede llevarse a cabo mediante el empleo de sistemas como benceno/hexano seguido de benceno/éter, o benceno/hexano seguido de benceno y a continuación benceno/éter. Primero se eluye el isómero trans, normalmente en la primera mezcla de disolvente, seguido de la forma cis en la segunda.
- Otro sistema eficaz consiste en el empleo de una columna de alúmina Woelm preparada sin cloroformo, eluyéndose primero el epímero trans con cloroformo o cloroformo conteniendo acetona al 5-10%, y eluyéndose el componente cis con metanol después de cortar la columna directamente sobre el componente cis. La visualización del componente cis se efectúa por medio de luz ultravioleta. Evidentemente los sistemas cromatográficos óptimos para la separación más eficaz variarían según los compuestos específicos que se separan, no obstante la elección de dichos sistemas óptimos que da bien comprendida en la capacidad de un químico experto. La configuración cis y trans pueden diferenciarse por medio de una estrecha señal de RMN en el cis.

Se ha encontrado que no es siempre necesaria la etapa anterior para la separación de la forma cis. Cuando

16 JUL 1975

se utiliza diborano para la reducción de la aminocetona intermedia se aísla el epímero cis sustancialmente libre de la forma trans.

- Si bien el procedimiento anterior se ha descrito concretamente con referencia a la figura 1, que ilustra la preparación de un compuesto de la fórmula A donde  $R^1$  es hidrógeno,  $R^2$  es dimetilamino,  $R^3$  es hidrógeno, y X es m-metoxi, resultará obvio para los expertos en el arte de la química que pueden prepararse con este procedimiento cualquiera de los compuestos diversamente sustituidos dentro del alcance del invento donde  $R^3$  sea hidrógeno, así como por medio de modificaciones de este procedimiento que resulten obvias para los expertos en el arte. Así pues, los compuestos en donde X es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcóximetoxilo inferior o halógeno pueden prepararse utilizando, en la primera etapa del procedimiento antes descrito, el compuesto de benzaldehído apropiadamente sustituido. De modo análogo, los compuestos donde  $R^2$  es alquilamino inferior, N-alquilo(inferior)-N-metilamino, N-alquilo(inferior)-N-metilamino, N-cicloalquilmetil-N-metilamino, N-fenilalquilo(inferior)-N-metilamino, 1-pirrolidinilo o 4-morfolino pueden prepararse utilizando, en la segunda etapa reaccional, la amina primaria o secundaria apropiadamente sustituida. Los compuestos en donde  $R^2$  es N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino se preparan tratando los productos correspondientes en donde  $R^2$  es N-alquilo(inferior)-N-metilamino con un perácido, tal como el ácido m-cloroperbenzoico. Los compuestos en donde  $R^1$  es alquilcarbonilo inferior pueden prepararse tratando los productos correspon-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



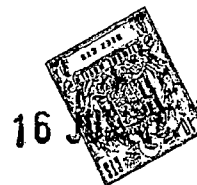
- dientes donde  $R^1$  es hidrógeno con un anhídrido de ácido carboxílico de alquilo inferior o un cloruro de ácido carboxílico de alquilo inferior, y los compuestos donde X es alquil-carboniloxilo inferior pueden prepararse tratando los productos correspondientes en donde X es hidroxilo con dichos agentes acilantes. Los compuestos donde  $R^1$  es metilo pueden prepararse tratando el compuesto correspondiente donde  $R^1$  es hidrógeno con una base fuerte, como butilo, litio y yoduro de metilo. Los compuestos donde X es hidroxilo, en
5. adición a su síntesis a partir de los benzaldehidos sustituidos en forma correspondiente, pueden prepararse, de modo preferido, por hidrólisis ácida de un producto correspondiente donde X es alcoximetoxilo. Los compuestos donde X es hidroxilo pueden convertirse en compuestos donde X es metoxi por tratamiento con diazometano, o en compuestos donde X es alcoxilo inferior por reacción con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base. La realización de estas y otras modificaciones del procedimiento descrito en la figura 1 resultarán fácilmente obvias para los entendidos en el arte de la química.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos donde  $R^3$  es metilo se preparan de conveniencia por medio de un procedimiento alternativo en el que se trata la bencilcicloalcanona (IV) con un reactivo Grignard de metilo, por ejemplo, bromuro de metil-magnesio bajo las condiciones habituales para la adición de Grignard a cetonas, por ejemplo, en éter a reflujo durante varias horas. El epímero cis, al igual que en el caso general de la síntesis de los compuestos donde  $R^3$  es hidrógeno, se forma en mezcla con el epímero trans, y puede separarse
- 25.



de éste siguiendo las mismas técnicas.

- Si bien los compuestos en donde  $R^2$  es alquilamino inferior pueden prepararse con el empleo de la amina primaria apropiada en la etapa de condensación, se ha descubierto que el empleo de una amina primaria proporciona una reacción que es menos estereoespecífica que la descrita para el empleo de aminas secundarias; como consecuencia existe la posible formación del segundo epímero en esta etapa en cantidades apreciables, con la disminución concomitante del rendimiento del epímero deseado en la etapa final del procedimiento. Por este motivo, se prefiere una modificación del procedimiento general en la síntesis de estos productos de amina secundaria. En esta modificación se hace reaccionar el compuesto de benzalciclohexanona formado en la primera etapa reaccional, con una bencilamina de alquilo inferior para formar la correspondiente alfa-(N-bencil-N-alquilamino inferior)bencilcicloalcanona, que se reduce luego en la forma previamente descrita para formar el cicloalcanol correspondiente. La hidrogenólisis de este compuesto, por ejemplo con carbón paladiado al 10% en presencia de un ácido, tal como ácido acético, proporciona el alfa-(alquilamino inferior)bencilcicloalcanol. Estos últimos compuestos pueden utilizarse, asimismo, como intermediarios en medios alternativos de síntesis de los compuestos donde  $R^2$  es N-alquilo (inferior)-N-metil-amino, N-alquenilo(inferior)-N-metilamino, N-cicloalquil-metil-N-metilamino o N-fenilalquilo inferior-N-metilamino. En esta variante, se hace reaccionar el alfa-(alquilamino inferior)bencilcicloalcanol con un haluro de ácido carboxílico (por ejemplo cloruro de acetilo si el
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



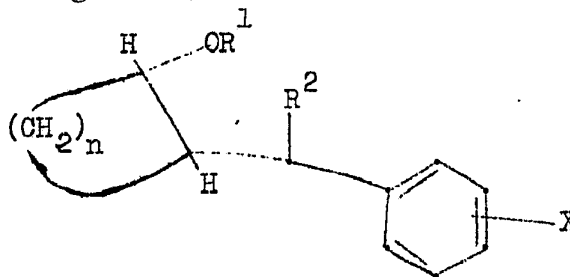
16

- sustituyente deseado es N-etil-N-metilamino) y se reduce el intermediario así formado con, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, para producir el producto deseado. Un producto donde  $R^2$  es N-alqueniilo(inferior)-N-metilamino puede obtenerse por alquilación del compuesto correspondientes, donde  $R^2$  es metilamino, con un haluro de alqu-2-enilo inferior.
5. Un método particular, apropiado para la producción de los compuestos donde  $R^2$  es dimetilamino es la reacción con cloroformato etílico o N,N'-carbonil-diimidazol para obtener
10. un carbetoxiuretano o uretano cíclico de N-metilo, respectivamente, que mediante reducción, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio, da el producto deseado.

- Haciendo ahora referencia a la figura 2 (que ilustra el procedimiento para la síntesis de los epímeros de
15. bencilo de los compuestos producidos según el procedimiento de la figura 1), los materiales de partida son conocidos en el arte o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos con métodos que resultan obvios para los entendidos en el arte de la química. En efecto, los cicloalquenos (VI)
20. pueden obtenerse fácilmente. La nitrona (VIII) se prepara fácilmente a partir de N-alquilhidroxilamina y del aldehído sustituido en forma apropiada. La reacción del cicloalqueno, de preferencia en exceso, con la nitratona a una temperatura elevada, por ejemplo a unos 70-180°C, da el bencisoxazol (VIII). El tratamiento del bencisoxazol con un haluro de alquilo, como el yoduro de metilo, en un disolvente no reactivo, como el tetrahidrofurano o el éter dietílico, da el haluro de bencisoxazolio (IX) correspondiente. La
25. temperatura de esta reacción no es importante y, de conve-

niencia, se lleva a cabo a la temperatura ambiente. La disociación hidrogenolítica de IX da el epi-cis-aminobencilcicloalcanol (X) deseado. La hidrogenólisis se lleva a cabo, de conveniencia, en un disolvente no reactivo apropiado, tal como el etanol, utilizando un catalizador de hidrogenación, como el níquel Raney, y en presencia de una base débil, por ejemplo acetato sódico anhidro.

Según se ha indicado anteriormente, el procedimiento ilustrado en la figura 1, que para los fines de esta descripción se le denominará el procedimiento de condensación de amina, proporciona mezclas de las dos modificaciones racémicas epiméricas, o sea los isómeros cis y trans (que tienen referencia en los dos centros asimétricos del anillo cicloalquílico) de cuyas mezclas se aísla el epímero cis deseado. Los compuestos que pueden obtenerse con dicho procedimiento son aquellos de la fórmula inducida según la convención siguiente.

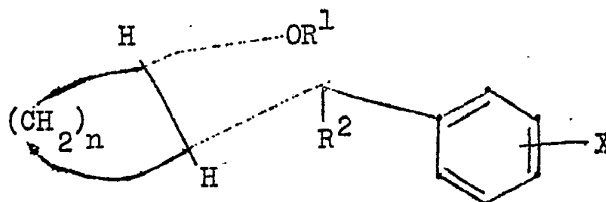


Para los fines de esta descripción estos compuestos se considerarán de la configuración "normal" y se hará referencia a los mismos sin el prefijo adicional. Los compuestos que pueden obtenerse con el procedimiento que se ilustra en la figura 2, que para los fines de este invento se denominará el procedimiento de nitrona, poseen, exclusivamente, la configuración cis con referencia a los dos cen-



5. tros asimétricos del anillo de cicloalcano. Sin embargo, se ha determinado que se producen compuestos que son diastereoisómeros de los compuestos de la configuración "normal" y que, por consiguiente, deben ser epímeros que tengan la configuración opuesta en el carbono bencílico. Estos compuestos obtenidos con el procedimiento de nitrona, y cuya fórmula se induce según la convención

10.



Para los fines de esta descripción se considerará a estos compuestos de la configuración "epi" y se les designará con el prefijo "epi".

15. Si bien el procedimiento de nitrona se ha descrito concretamente con referencia a la figura 2, que ilustra la preparación de un compuesto de la fórmula B donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es dimetilamino y X es *m*-metoxilo, resultará obvio para los entendidos en el arte de la química que cualquiera de los compuestos diversamente sustituidos dentro del alcance de este invento podrán prepararse con este procedimiento o con modificaciones de este procedimiento que resulten obvias para los expertos en el arte. Así pues, los compuestos donde X es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo-metoxilo inferior o halógeno, pueden prepararse utilizando como material de partida la nitrona sustituida de forma apropiada. Los compuestos donde R<sup>2</sup> es N-alquilo(inferior)-N-metilamino pueden prepararse sustituyendo el yoduro de metilo por el haluro de alquilo inferior apro-

20.

25.



piado, en la segunda etapa del procedimiento.

- Los compuestos donde X es hidroxilo pueden obtenerse por hidrólisis con ácido de productos donde X es alcoximetoxilo. Estos, a su vez, pueden acilarse, por ejemplo,
5. con anhídrido de ácido carboxílico de alquilo inferior o un cloruro de ácido carboxílico de alquilo inferior para proporcionar el compuesto correspondiente donde X es alquilcarbonyloxilo inferior. Los compuestos donde  $R^1$  es carbonilo de alquilo inferior pueden prepararse de modo análogo a partir de compuestos donde  $R^1$  es hidrógeno, por tratamiento con
10. dichos agentes acilantes. Los compuestos donde  $R^1$  es metilo pueden prepararse tratando el compuesto correspondiente donde  $R^1$  es hidrógeno, con una base fuerte, como butil-litio y yoduro de metilo. Los compuestos donde X es hidroxilo
15. pueden convertirse en los compuestos donde X es metoxilo mediante tratamiento con diazometano, o en los compuestos donde X es alcoxilo inferior mediante reacción con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base. Los compuestos donde  $R^2$  es N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino
20. se preparan tratando el compuesto correspondiente donde  $R^2$  es N-alquilo(inferior)-N-metilamino con un perácido, como el ácido m-cloroperbenzoico.

- En la práctica del procedimiento de nitrona se encuentra, que cuando n es 3 o 4 en la fórmula B, se obtiene
25. exclusivamente el producto deseado epi-cis. Cuando n es 5 o 6, se obtiene el producto epi-cis mezclado con cantidades variables del producto cis normal. La separación de estos diastereoisómeros puede llevarse a cabo por medio de cualquiera de las técnicas conocidas en el arte para efectuar

16 JUL 1975



dichas separaciones, tales como cromatografía o cristalización fraccionada. La identificación de los diastereoisómeros separados puede obtenerse por comparación de sus propiedades físicas con las del diastereoisómero normal preparado por medio del procedimiento de condensación de amina.

- 5.
- Los compuestos de la fórmula B, donde  $R^2$  es alquilamino inferior, se preparan mediante reducción del benzisoxazol correspondiente (producido en la primera etapa del procedimiento ilustrado en la figura 2) a través de
10. hidrogenación utilizando níquel Raney. Esta hidrogenación no es particularmente selectiva y con frecuencia se encuentra que los productos son mezclas de isómeros. El compuesto deseado epi-cis puede separarse fácilmente de otros isómeros que puedan estar presentes con medios rutinarios, tales como cromatografía. El isómero epi-cis deseado puede
15. identificarse en la forma descrita anteriormente para otros compuestos del invento. Si se desea, los compuestos epi-cis así obtenidos, donde  $R^2$  es alquilamino inferior, pueden convertirse en compuestos donde  $R^2$  es N-alquilo(inferior)-N-
20. -metilamino, N-alquenilo(inferior)-N-metilamino, N-cicloalquilmetil-N-metilamino, o N-fenilalquilo(inferior)-N-metilamino de igual modo que el descrito anteriormente para los epímeros "normales".

25. Los términos "alquilo inferior" y "alk- inferior", cuando se utilizan en esta descripción y reivindicaciones, significan radicales hidrocarburos de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a 8, aproximadamente, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares. El término "alquenilo inferior" significa monoalque-



5. nos de 1 a 8, aproximadamente, átomos de carbono, que pueden ser, asimismo, de cadena lineal o ramificada. El término "cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo cíclico de 3 a 6, aproximadamente, átomos de carbono, cuyos miembros ilustrativos son el ciclopropilo, el ciclobutilo y similares. El término "fenilalquilo inferior" significa un grupo fenílico enlazado a través de un radical alquílico de 1 a 4 átomos de carbono.

10. Resultará obvio para los expertos en el arte que los materiales de partida de cicloalcanona y cicloalqueno, utilizados en la síntesis de los compuestos del invento, pueden comportar grupos sustituyentes que no se vean afectados por el procedimiento sintético, tales como metilo, metoxilo, cloro, trifluorometilo, etc..., y estas variantes  
15. son los equivalentes completos de los compuestos y procedimientos que se describen de modo particular.

20. En la práctica de los aspectos del procedimiento para inducir analgesia en animales de sangre caliente, las composiciones pueden administrarse en diversas formas de dosificación, ya sea por vía oral o parenteral. Las exigencias de la dosificación variarán con la composición particular que se utilice, la gravedad y naturaleza de la dolencia y del animal que se trate. Para animales grandes (unos 70 kg de peso corporal), la dosis, por vía oral, oscila entre 2 y  
25. 40 mg, aproximadamente, y de preferencia entre 10 y 25 mg, aproximadamente, cada cuatro horas, o lo que sea necesario. Por vía intramuscular la dosis oscila entre 1 y 20 mg, aproximadamente, o lo que sea preciso. En la forma ideal la terapia debe iniciarse con pequeñas dosis que se aumentan pos-



teriormente hasta que se obtiene el deseado efecto analgésico.

Para las dosificaciones unitarias, el ingrediente activo puede elaborarse en cualquier forma de dosificación oral corriente que incluye pastillas, cápsulas y preparaciones líquidas, tales como elixires y suspensiones que contengan diversas sustancias colorantes, aromatizantes, estabilizantes y modificadoras del sabor. Para la elaboración de las formas de dosificación oral los ingredientes activos pueden diluirse con diversos materiales para pastillas, tales como almidones de varios tipos, carbonato cálcico, lactosa, sacarosa y fosfato dicálcico para simplificar el procedimiento formador de pastillas y de encapsulado. En calidad de lubricante resulta apropiado una reducida proporción de estearato magnésico.

Los compuestos básicos del invento pueden utilizarse en forma de la base libre o en forma de cualquier sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia. Estas sales pueden formarse, simplemente, por reacción de la forma de base libre con una cantidad equivalente de cualquier ácido en el que la sal de adición de ácido formada resulte esencialmente atóxica con las condiciones de uso. Ejemplos de estas sales son el clorhidrato el bromhidrato, el fumarato, el maleato, el succinato, el sulfato, el fosfato, el tartrato, el acetato, el citrato, etc. Para la administración parenteral es conveniente utilizar los compuestos del invento en la forma de sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Estas sales son acuosolubles y pueden incorporarse fácilmente a preparaciones apropiadas



para inyección.

Los ejemplos que siguen ilustran, adicionalmente, la mejor forma, considerada por los inventores, para llevar a cabo su invento:

5. EJEMPLO 1.

m-metoximetoxibenzal ciclohexanona

Se somete a reflujo, durante 4 horas, bajo nitrógeno, m-metoximetoxibenzaldehído (167 g, 1,0 mol) y ciclohexanona (318 cc, 3,0 moles) con una solución de hidróxido potásico (50 g., 0,89 moles) en agua (1 litro). Después del enfriamiento se extrae la fase oleosa con éter (dos veces). La solución etérea se lava con agua (tres veces), salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evapora. Se destila el residuo y se obtiene el producto en forma de un aceite amarillo (132 g), punto de ebullición 173-176° a 0,3 mm.  $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$  287 milimicras ( $\epsilon$  13.100).  $\nu_{\text{KBr}}$  1685, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 5,2 (singlete 2H,  $-\text{OCH}_2\text{O}$ ), 3,48 (singlete 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

15. EJEMPLO 2.

20. Cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol

Una solución de m-metoxibenzal ciclohexanona (50 g.  $2,31 \times 10^{-1}$  moles) en éter (50 cc) se enfría a -5° en un recipiente de presión y se trata con 20 cc de dimetilamina ( $3 \times 10^{-1}$  moles). Se tapó el recipiente y se dejó a la temperatura ambiente durante 60 horas. La anterior reacción se llevó a cabo por duplicado (el control con RI indica que la mezcla obtiene una concentración de equilibrio en la que el producto de adición de cetona de beta-dimetilamino se ve favorecido sobre la m-metoxibenzal ciclohexanona en una propor-

25.



- ción aproximada de 2:1). Se instilan, bajo nitrógeno, las mezclas reaccionales combinadas en su totalidad a una suspensión agitada de  $\text{LiAlH}_4$  (20 g) en éter (1,2 litros) y se somete a reflujo la mezcla durante 4 horas. La mezcla reaccional, enfriada por hielo, se trata con solución de NaOH acuosa al 3% (100 cc) y se filtra. Se lavan los sólidos precipitados con éter hirviente y se evaporan los filtrados combinados hasta 1 litro aproximadamente. Se extrae la capa etérea (dos veces) con un exceso de HCl diluido seguido de una extracción de agua. Los extractos acuosos combinados se extraen de nuevo con éter, se alcalinizan con NaOH al 50% y extraen con éter (dos veces). Se lavan las capas etéreas con salmuera y se evaporan para obtener un aceite (50 g) que según cgl demuestra estar constituido predominantemente (96%) por dos componentes. Se cromatografian 32 g del residuo en una columna de alúmina Woelm (900 g de Grado III de actividad neutra), formada en benceno-hexano (1:1). Las fracciones de benceno-hexano (1:1 y 2:1) eluyen el componente principal trans-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol (20 g) RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 2,28 (singlete 6H  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,0 (doblete 1H  $J=3$  cps  $\text{CH N}(\text{Me})_2$ ), 3,3-3,7 (multiplete ancho 1H  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 3,8 (singlete 3H  $\text{OCH}_3$ ) ppm.
- Las fracciones de benceno-éter (4:1 y 2:1) eluyen el cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol (10 g). RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 2,12 (singlete 6H  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,44-3,66 (multiplete 2H  $\text{CH}(\text{OH})$  y  $\text{CH N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,8 (singlete 3H  $-\text{OCH}_3$ ) ppm.

Se cristaliza el clorhidrato, punto de fusión 203-206° del epímero trans (19,5 g) en hexano-diclorometano.



Análisis (muestra secada por aire). Hallado:

C, 60,68; H, 9,07; N, 5,53. Calculado para  $C_{16}H_{26}O_2NCl \cdot H_2O$ :

C, 60,46; H, 8,88; N, 4,41.

5. Se cristaliza el clorhidrato del epímero cis (9,6 g), punto de fusión 205-208°, en metanol-éter.

Análisis: C, 64,09; H, 8,74; N, 4,67. Calculado para

$C_{16}H_{26}O_2NCl$  (299,84): C, 6,14; H, 8,98; N, 4,40.

EJEMPLO 3.

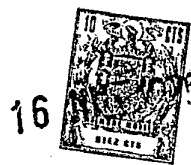
Clorhidrato de cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol-acetato

10.

Se calienta brevemente cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol (3,0 g), anhídrido acético (5cc), y piridina (15 cc) para llevar a cabo la solución y se deja reposar la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en solución de NaOH diluida y se extrae con éter (dos veces). Se lavan las fases etéreas con agua (dos veces) y se secan ( $K_2CO_3$ ) evaporándose a continuación. Se separan los vestigios de piridina mediante destilación azeotrópica con tolueno para obtener un residuo cristalino. RI 1738, 1615, 1590  $cm^{-1}$ . RMN ( $CDCl_3$ ): delta 1,96 (singlete 3H,  $CH_3O$ ), 2,06 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3,38 (doblete 2H  $J = 10,5$  cps  $CH-NMe_2$ ), 3,77 (singlete 3H,  $CH_3O-$ ), 4,51 (multiplete 1H  $W 1/2$  H 8 cps) ppm.

20.

25. El acetato cristalino así formado se convierte directamente en el clorhidrato, punto de fusión 235-237°, con efervescencia. La muestra analítica se recrystaliza en acetona-diclorometano. Hallado: C, 63,46; H, 8,46; N, 4,07; Cl, 10,29. Calculado para  $C_{17}H_{26}O_3N$  (327,845): C, 63,24; H, 8,25; N, 4,10; Cl, 10,37.



EJEMPLO 4

Acetato de trans-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)  
ciclohexanol

- Utilizando el método del ejemplo 3 se convierte
5. el trans-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol en el compuesto del enunciado obtenido en forma de un aceite límpido. RI 1738, 1615, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 1,58 (singlete 3H,  $\text{CH}_3\text{CO.O}$ ), 2,06 (singlete 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,35 (doblete 1H  $J=9,5$  cps  $\text{CH N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,82 (singlete 3H  $\text{CH}_3\text{O-}$ ), 4,65 (multiplete ancho 1H W 1/2 H 16 cps) ppm.
- 10.

EJEMPLO 5.

Maleato de cis-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoximetoxi)ben-  
cil]ciclohexanol y trans-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoxi-  
metoxi)bencil]ciclohexanol

15. Se enfría a  $-5^\circ$ , en un recipiente de presión, una solución de m-(metoximetoxi)bencil-ciclohexanona (100 g.  $4 \times 10^{-1}$ ) en éter (100 cc) y se trata con 50 cc de dimetilamina ( $7,5 \times 10^{-1}$  moles) y se deja a la temperatura ambiente durante 60 horas. Luego se instila la mezcla reaccional, bajo nitrógeno, a una suspensión agitada de  $\text{LiAlH}_4$  (20 g) en éter (1,4 litros) durante 1 hora. Se agita la mezcla reaccional durante 1 hora mas y luego se somete a reflujo durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccional,
20. enfriada con hielo, con solución acuosa de NaOH al 3% (100 cc) y se filtra. Se lavan los sólidos precipitados con éter hirviente y se evaporan los filtrados combinados hasta un volumen de 1 litro aproximadamente. Se extrae la fase etérea (dos veces) con un exceso de HCl diluido seguido de ex-
- 25.



tracción con agua. Se lavan de nuevo los extractos acuosos combinados con éter basificado con hielo y NaOH al 50% y se extraen con éter (dos veces). Se lavan las fases etéreas con salmuera, se secan ( $K_2CO_3$ ) y se evaporan para obtener

5. un aceite (46 g) que la cgl muestra que está constituido por dos componentes principales. Se cromatografía el aceite en una columna de alúmina Woelm (1,5 kg de Grado III de actividad neutra) formada en benceno-hexano 1:1. Fracciones de benceno-hexano, benceno y benceno fresco al 10% eluyen
10. 25,8 g de trans-2-[alfa-dimetilamino-m-metoximetoxi]bencil]ciclohexanol. RMN ( $CDCl_3$ ): delta 2,28 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ) 3,0 (doblete 1H  $J=3$  cps,  $CH N(CH_3)_2$ ), 3,3-3,8 (multiplete ancho 1H  $CH OH$ ), 3,48 (singlete 3H,  $OCH_3$ ), 5,17 (singlete 2H,  $-OCH_2O-$ ) ppm.

15. Fracciones recientes de benceno-éter (9:1 a 1:2) eluyen cis-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol. delta 2,1 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3,47 (singlete 3H,  $-OCH_3$ ), 3,37-3,7 (multipletes superpuestos  $CH OH$  y  $CH N(CH_3)_2$ ), 5,21 (singlete 2H  $-OCH_2O-$ ) ppm.

20. La sal de maleato del compuesto trans, punto de fusión 148-148<sup>o</sup>, se cristaliza en acetona-diclorometano. RMN ( $CDCl_3$ ): delta 2,97 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3,48 (singlete 3H,  $-OCH_3$ ), 3,73 (multiplete ancho 1H,  $CH OH$ ), 4,0 (singlete 1H,  $J=3$  cps  $CH N(CH_3)_2$ ), 5,2 (singlete 2H,  $-OCH_2O-$ )
25. 6,3 (singlete 2H, anión de maleato protón vinílico); 10,75 (cresta ancha 3H  $W 1/2 H 24$  cps - protones intercambiables).  
Hallado: C, 61,74; H, 7,77; N, 3,19.

Calculado para  $C_{21}H_{31}NO_7$  (409,47): C, 61,59; H, 7,63; N, 3,42.



EJEMPLO 6.

Maleato trans-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol

5. Se trata a gotas el maleato trans-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol (6 g) en metanol (150 cc) con HCl concentrado hasta que se ajusta el pH a 2. Después de una hora de reflujo se vierte la solución sobre hielo que contiene un exceso de bicarbonato sódico e hidróxido amónico. Se recristaliza el precipitado
10. cristalino (4 g) para obtener la muestra analítica del compuesto del enunciado, (forma de base libre) punto de fusión 220-225°. RMN ( $D_6MSO$ ): delta 2,2 (singlete 6H  $N(CH_3)_2$ ). Análisis: Hallado: C, 72,10; H, 9,43; N, 5,47. Calculado para  $C_{15}H_{23}NO_2$  (249,338): C, 72,25; H, 9,30; N, 5,62.
- 15.

La sal de maleato, punto de fusión 182-183°  
RMN: ( $D_6MSO$ ): (singlete 6H  $N(CH_3)_2$ ). Hallado: C, 62,45; H, 7,42; N, 3,82. Calculado para  $C_{19}H_{27}NO_6$  (365,41): C, 62,45; H, 7,45; N, 3,83.

20. EJEMPLO 7.

Clorhidrato cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol

25. Se trata cis-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol (10 g.) en éter con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno isopropanólico. El sólido gomoso cristalizado por trituración con éter-acetona hirviente se recristaliza primero en etanol-éter y por último en metanol-acetona para obtener el compuesto del enunciado, punto de fusión 263-265°. RMN ( $D_6MSO$ ): delta 2,47



(singlete 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

Hallado: C, 63,02; H, 8,65; N, 4,9; Cl, 12,77.

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Cl (285,805): C, 63,03; H, 8,46; N, 4,68; Cl, 12,41.

5. EJEMPLO 8.

N-oxido cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol

10. Se trata a gotas a 0-5°C y durante 30 minutos, cis-2-[alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol (base libre 2,59 g 1,04 x 10<sup>-2</sup> moles) en tetrahidrofurano (40 cc) con una solución de ácido m-cloroperbenzoico (2,14 g., puro al 85%, 1,06 x 10<sup>-2</sup> moles) en tetrahidrofurano. Se separa el baño helado y al cabo de 30 minutos mas se adsorbe la solución en una columna de alúmina básica (grado I 15. 100 g.) y se eluye con cloroformo-metanol (3:1). El eluato es cristalizado en etanol-hexano como su solvato de hemietanol, punto de fusión 125-129°, con efervescencia.

Hallado: C, 66,43; H, 9,34; N, 5,21.

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>.1/2C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH requiere: C, 66,63; H, 9,09; N, 4,86.

20. EJEMPLO 9

Cis-2-[alfa-dimetilaminobencil]-ciclohexanol y trans-2-[alfa-dimetilaminobencil]-ciclohexanol

25. Una solución de benzal-ciclohexanona (100 g., 5,39 x 10<sup>-1</sup> moles) en éter (100 cc) se enfría a -5° en un recipiente de presión y se trata con 50 cc de dimetilamina (7,5 x 10<sup>-1</sup> moles) y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 60 horas. Luego se instila la mezcla reaccional, bajo nitrógeno, a una suspensión agitada de LiAlH<sub>4</sub> (20 g) en éter (1,3 litros) durante 1 hora. Se agita la mez-



- ola reaccional durante una hora mas y luego se somete a reflujo durante 2 horas. La mezcla reaccional, enfriada con hielo, se trata con solución de NaOH acuosa al 3% (100 cc) y se filtra. Se lavan los sólidos precipitados con éter hirviente y se evaporan los filtrados combinados hasta un volumen de 1 litro aproximadamente . Se extrae la fase etérea (dos veces) con un exceso de HCl diluido seguido de una extracción con agua. Se lava, de nuevo los extractos acuosos combinados con éter hecho alcalino con hielo y NaOH al 50% y se extraen con éter (dos veces). Se lavan las capas etéreas con salmuera, se secan ( $K_2CO_3$ ) y se evaporan para obtener un aceite (70 g) que según la cgl prueba estar constituido por dos componentes principales. El aceite (60 g) se cromatografía en una columna Woelm (1,8 kg de Grado III de actividad neutra) formada en benceno-hexano 1:1. Fracciones de benceno-hexano, benceno y éter al 10% de benceno fresco eluyen 34,2 g del producto: trans (base libre), punto de fusión 73-75°. RMN ( $CDCl_3$ ): delta 2,27 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3,05 (doblete 1H H=3,5-4 cps  $CHN(CH_3)_2$ ), 3,47 (multiplete ancho 1H, 3,27-3,74,  $CH(OH)$ ), 4,04 (singlete intercambiable 1H  $-OH$ ), 7,35 (singlete 5H, protones aromáticos) ppm. Fracciones de benceno-éter recientes (4:1 a 3:2) eluyen 14 g del producto cis (base libre), punto de fusión 88-89,5°. RMN ( $CDCl_3$ ) ; delta 2,07 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3,51 multiplete estrecho W 1/2 5 cps  $CH(OH)$ ), 3,6 (doblete 1H J=10,5 cps, la cresta de elevado campo se superpone con el multiplete  $CH(OH)$ ) ppm. La sal de fumarato del producto trans se prepara a partir de la base libre utilizando ácido fumárico en solución de acetona, muestra analítica de punto de
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



1975

fusión 171-172° (en acetona-etanol).

Hallado: C, 65,40; H, 8,07; N, 4,37.

$C_{19}H_{27}NO_5$  requiere: C, 65,31; H, 7,79; N, 4,01.

5. RMN (DMSO): delta 2,53 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3,27 (multiplete ancho 1H,  $CH_2OH$ ), 3,77 (doblete 1H  $J=4$  cps  $CHN(CH_3)_2$ ), 6,69 (singlete 2H, anión de fumarato, protones vinílicos), 7,45 (singlete 5H, protones aromáticos) ppm.

10. La sal clorhidrato del compuesto cis se prepara a partir de la base libre en éter con cloruro de hidrógeno isopropanólico, muestra analítica, punto de fusión 227-228° (en acetona-diclorometano).

Hallado: C, 66,83; H, 9,11; N, 5,49; Cl, 12,9.

$C_{15}H_{24}NOCl$  requiere: C, 66,77; H, 8,97; N, 5,19; Cl, 13,4%.

15. RMN (intercambio de DMSO- $D_2O$ ) 2,65 (singlete 6H  $NH(CH_3)_2$ ), 3,27 (multiplete 1H  $W$  1/2 H 5 cps  $CH_2OH$ ).

EJEMPLO 10.

Clorhidrato cis-2-[alfa-dimetilamino-m-metoxibencil]ciclohexanol-propionato

20. Una mezcla de clorhidrato cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol (3 g) en piridina (15 cc) y anhídrido propiónico (5 cc) se calienta brevemente para llevar a cabo la solución y luego se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se vierte la mezcla en solución diluida de NaOH y se extrae con éter (dos veces). Se lavan las fases etéreas con agua (dos veces) y se secan (25.  $K_2CO_3$ ), evaporándose luego. Se eliminan los vestigios de piridina mediante destilación azeotrópica con tolueno. Se cromatografía el residuo en una columna de alúmina Woelm (90 g de Grado III neutra) formada en hexano; fracciones de

16 JUL 1975



5. hexano-benceno y benceno eluyen el producto en la forma de su base libre (1,0 g.) como un aceite incoloro. El clorhidrato preparado a partir de cloruro de hidrógeno isopropánico y una solución de éter-hexano de la base libre tiene un punto de fusión 226-228° con efervescencia (en acetona-hexano). RI 1730, 1595  $\text{cm}^{-1}$ .

Hallado: C, 64,18; H, 8,54; N, 3,82; Cl, 9,68.

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NCl}$  requiere: C, 64,12; H, 8,50; N, 3,94; Cl, 9,96%.

EJEMPLO 11

10. Maleato cis-2-[alfa-(dimetilamino)-m-hidroxi-bencil]ciclohexanol-diacetato

15. Clorhidrato cis-2-[alfa-(dimetilamino)-m-hidroxi-bencil]ciclohexanol (1,5 g), anhídrido acético (5 cc) y piridina (15 cc) se calientan brevemente para llevar a cabo la solución y luego se deja en reposo a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla en solución diluida de NaOH y se extrae con éter (dos veces). Se lavan las fases etéreas con agua (dos veces) y se secan ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y luego se evaporan. Se eliminan los vestigios de piridina mediante destilación azeotrópica con tolueno para obtener un residuo oleoso que se convierte directamente en su sal de maleato cristalino en acetona. La muestra analítica, después de dos recristalizaciones en acetona-hexano, tiene un punto de fusión de 152-155°. RI 1765, 1725  $\text{cm}^{-1}$ .

25. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 2,05 (singlete 3H  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,33 (singlete 3H  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,7 (singlete 6H  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{H}^+$ ), 4,3 (doblete 1H,  $J=12$  cps  $\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,45 (multiplete 1H  $\text{CH}(\text{OAc})$ ), 6,3 (singlete 2H, anión de maleato, protones vinílicos) ppm.



EJEMPLO 12.

Maleato cis-2-(alfa-dimetilamino-mohidroxibencil)-ciclohexanol-acetato

5. El maleato cis-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoxi-metoxi)bencil]ciclohexanol (1,8 g) se convierte en su base libre y se acetila con anhídrido acético (5 cc) y piridina (15 cc) durante 48 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en solución diluida de NaOH y se extrae con éter. Se lavan las fases etéreas con agua, (dos
10. veces), salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporan. El residuo se somete a destilación azeotrópica con tolueno para eliminar los vestigios de piridina y luego se trata en solución de acetona con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno isopropanólico ( $\text{pH} < 2$ ). Al cabo de 15 horas se separa
15. la acetona por evaporación y se distribuye el residuo entre éter y solución diluida de  $\text{NH}_3 - \text{NaHCO}_3$ . Se lava el extracto etéreo con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se destila. Se trata el residuo con un exceso de ácido maléico en acetato de etilo y se separa el disolvente. El residuo cristalizado (en acetona-hexano) tiene un punto de fusión de
20. 158-160°.

25. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 2,04 (singlete 3H  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,7 (singlete 6H  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,14 (doblete 2H  $J=10,5$  cps  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,5 (multiplete 1H W 1/2 H 6 cps  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 6,25 (singlete 2H, anión de maleato vinílico) ppm.

Hallado: C, 61,77; H, 7,44; N, 3,52.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_7$  requiere C, 61,90; H, 7,17; N, 3,44%.

EJEMPLO 13.

Utilizando los métodos de los ejemplos 2 y 5 y



partiendo de la benzalciclohexanona y del componente amínico apropiados se obtienen los siguientes compuestos:

(El disolvente de cristalización figura entre paréntesis)

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión</u>
5.	<u>cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol</u>	base libre: 88-89,5 <sup>o</sup> Sal de HCl: 227-228 <sup>o</sup> (diclorometano-acetona)
	<u>trans-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol</u>	base libre: 73-75 <sup>o</sup> sal de fumarato: 171-172 <sup>o</sup> (etanol-acetona)
10.	<u>cis-2-[alfa-dimetilamino-p-(metoximetoxi)bencil]ciclohexano</u>	sal de fumarato: 167-168 <sup>o</sup> (hemiacetonato) (acetona-hexano)
	<u>trans-2-[alfa-dimetilamino-p-(metoximetoxi)bencil]ciclohexano</u>	Sal de maleato: 125-127 <sup>o</sup> (acetato etílico-hexano)
15.	<u>cis-2-(m-cloro-alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol</u>	sal de clorhidrato: 140-145 <sup>o</sup> (mezcla isomérica) (éter)
	<u>trans-2-(m-cloro-alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol</u>	sal de clorhidrato: 207-208 <sup>o</sup> (mezcla isomérica) (CH <sub>2</sub> -Cl-éter) 2
	<u>cis-2-[alfa-(etilmetilamino)-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol</u>	sal de fumarato: 155-157 <sup>o</sup> (metanol-éter)
20.	<u>trans-2-[alfa-(etilmetilamino)-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol</u>	sal de maleato: 138-140 <sup>o</sup> (metanol-éter)
	<u>cis-2-[m-metoximetoxi-alfa(1-pirrolidinil)bencil]ciclohexanol</u>	sal de fumarato: 149-150 <sup>o</sup>
	<u>trans-2-[m-metoximetoxi-alfa(1-pirrolidinil)bencil]ciclohexanol</u>	sal de maleato: 117-118 <sup>o</sup>
25.	<u>cis-2-[m-metoximetoxi-alfamorfolinobencil-ciclohexanol</u>	sal de fumarato: 170-172 <sup>o</sup>



trans-2-[m-metoximetoxi-alfa-morfolinobencil)ciclohexanol

sal de maleato:  
126-127º

cis-2-(alfa-dimetilamino-o-metoximetoxibencil)ciclohexanol

maleato: 125-126º

trans-2-(alfa-dimetilamino-o-metoximetoxibencil)ciclohexanol

maleato: 134-135º  
(metanol-éster)

5. cis-2-[alfa-(bencilmetilamino)-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol

trans-2-[alfa-(bencilmetilamino)-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol

cis-2-(p-cloro-alfa-dimetil-amino-bencil)ciclohexanol

clorhidrato: 230-232º  
(etanol (mezcla de isómeros)(etanol-éster)

10. trans-2-(p-cloro-alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol

clorhidrato:  
120-125º (metanol)  
(mezcla de isómeros)  
(metanol-éster)

EJEMPLO 14.

Clorhidrato cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol

15. Se trata cis-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol (260 g) en forma de una suspensión en tetrahidrofurano(1,5 l.) con cloruro de hidrógeno isopropílico (300 cc. 4,65N). Se obtiene inmediatamente una solución límpida de la que se separa durante la noche el compuesto cristalino del enunciado (230 g).

20. EJEMPLO 15

Utilizando los métodos de los ejemplos 6 y 7 y partiendo de los éteres metoximetílicos apropiados se obtienen los siguientes compuestos:

16 JUL 1975



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión</u>
	<u>cis</u> -2-(alfa-dimetilamino- <u>p</u> -hidroxibencil)ciclohexanol	sal de clorhidrato (1/3 H <sub>2</sub> O): 159-163 <sup>o</sup> (éter)
	<u>trans</u> -2-(alfa-dimetilamino- <u>p</u> -hidroxibencil)ciclohexanol	sal de clorhidrato (1/3 H <sub>2</sub> O): 130-135 <sup>o</sup> (éter)
5.	<u>cis</u> -2-[alfa-(etilmetilamino)- <u>m</u> -hidroxibencil]ciclohexanol	sal clorhidrato (hemi- hidrato): 85 <sup>o</sup> con efer- vescencia (éter)
	<u>trans</u> -2-[alfa-(etilmetilamino)- <u>m</u> -hidroxibencil]ciclohexanol	sal de clorhidrato (hemihidrato): 85-90 <sup>o</sup> con efervescencia (éter)
	<u>cis</u> -[ <u>m</u> -hidroxi-alfa-(1-pirro- lidinil)bencil]ciclohexanol	sal de clorhidrato: 238 <sup>o</sup> con efervescencia (metanol-éter)
10.	<u>trans</u> -[ <u>m</u> -hidroxi-alfa-(1-pirro- lidinil)bencil]ciclohexanol	sal de fumarato: 227 <sup>o</sup> con efervescencia (meta- no-éter)
	<u>cis</u> -2-( <u>m</u> -hidroxi-alfa-morfo- linobencil)ciclohexanol	sal de clorhidrato: 247 <sup>o</sup> con efervescencia (etanol)
	<u>trans</u> -2-( <u>m</u> -hidroxi-alfa- morfolinobencil)ciclo- hexanol	sal de fumarato: 230 <sup>o</sup> con efervescencia (me- tanol)
15.	<u>cis</u> -2-[alfa-dimetilamino- <u>o</u> - hidroxibencil]ciclohexanol	sal de maleato: 145-146 <sup>o</sup> (acetato etílico)
	<u>trans</u> -2-[alfa-dimetilamino- <u>o</u> - hidroxibencil]ciclohexanol	sal de maleato: 150-151 <sup>o</sup> (acetato de etilo-éter)
	<u>cis</u> -2-[alfa-(bencilmetilamino)- <u>m</u> -hidroxibencil]ciclohexanol	sal (.H <sub>2</sub> O) de clorhidra- to: 239-240 <sup>o</sup> con eferves- cencia (tetrahidrofura- no)
20.	<u>trans</u> -2-[alfa-bencilmetilamino)- <u>m</u> -hidroxibencil]ciclohexanol	base libre: 207-209 <sup>o</sup> (acetona-tetrahidrofura- no)
	<u>cis</u> -2-[ <u>m</u> -hidroxi-alfa-(metil- amino)bencil]ciclohexanol	sal de clorhidrato: 263-265 <sup>o</sup> con efervescen- cia (metanol-acetona)
	<u>trans</u> -2-[ <u>m</u> -hidroxi-alfa-metil- amino)bencil]ciclohexanol	sal de clorhidrato: 232-232,5 <sup>o</sup> (metanol- éter)



EJEMPLO 16.

Cis-2-[m-metoximetoxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclohexanol

- Una mezcla de cis-2-[alfa-(bencilmetilamino)-m-  
-(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol (24,6 g.,  $6,68 \times 10^{-2}$   
5. moles), metanol (300 cc), carbón paladiado al 10% (4 g) y  
ácido acético (5 cc. glacial  $8,75 \times 10^{-2}$  moles) se hidro-  
gena a la temperatura ambiente utilizando una presión de  
hidrógeno de 20-45 libras por pulgada cuadrada. Después  
de la filtración del catalizador se concentra en vacío la  
10. mezcla reaccional y se distribuye el residuo entre éter y  
exceso de solución de NaOH. Se lava el extracto etéreo con  
salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora. La cristalización  
del residuo en éter-tetrahidrofurano da el producto (12 g),  
de punto de fusión 87-89°. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 2,27 (single-  
15. te 3H  $\text{NHCH}_3$ ), 3,45 (singlete 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,72 (singlete apa-  
rente 1H WL/2H 3 cps), 4,15 (multiplete 1H WL/2H 6 cps),  
5,12 (singlete 2H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ) ppm.

Hallado: C, 68,98; H, 9,21; N, 4,88.

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  requiere: C, 68,78; H, 9,02; N, 5,01%.

20. Sal de maleato, punto de fusión 152-154°; (acetona-hexano).

Hallado: C, 60,98; H, 7,41; N, 3,48.

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  requiere: C, 60,74; H, 7,39; N, 3,54.

25. La sal de fumarato trans-2-[m-metoximetoxi-alfa-  
-(metilamino)bencil]ciclohexanol, (1,5 moles de ácido fumá-  
rico por mol de compuesto), punto de fusión 147-148° (meta-  
nol-éter); se prepara de modo análogo que en el método an-  
terior.

EJEMPLO 17.

Utilizando el procedimiento del ejemplo 16, pero



sustituyendo el ácido acético por ácido clorhídrico (ya que no está presente el grupo metoximetoxi de ácido lábil), se prepara el clorhidrato de trans-2-[m-hidroxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclohexanol, punto de fusión 232-232,5° (acetona), y el clorhidrato de cis-2-[m-hidroxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclohexanol, punto de fusión 263-265° (metanol-éter):

5.

EJEMPLO 18.

cis-2-[m-metoxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclohexanol

10.

El clorhidrato de cis-2-[m-hidroxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclohexanol (1 g.) en metanol se trata con un exceso de diazometano etéreo durante 2 días a la temperatura ambiente. Se evapora la solución y se distribuye el residuo entre éter y solución diluida de NaOH. Se lava el extracto etéreo con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se trata con HCl isopropanólico lo que da el producto en la forma de su clorhidrato, punto de fusión 222-223° (metanol-éter).

15.

Hallado: C, 63,05; H, 8,45; N, 5,01; Cl, 12,57.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$  requiere: C, 63,03; H, 8,46; N, 4,9; Cl, 12,41.

20.

De modo análogo se obtiene el fumarato trans-2-[m-metoxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclohexanol, punto de fusión 142-155° (hemihidrato de acetona).

EJEMPLO 19

25.

d-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxi-bencil)ciclohexanol y l-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxi-bencil)ciclohexanol

Una solución caliente de ácido tartárico 2R:3R (7,5 g.,  $5 \times 10^{-2}$  moles) y de cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxi-bencil)ciclohexanol (12 g.,  $4,82 \times 10^{-2}$  moles)



5. en etanol (100 cc) se diluye con acetona hirviente hasta un volumen final de 900 cc, se filtra para clarificar la solución, se siembra con isómero de rotación, positiva y se mantiene a unos 25° durante 20 horas. El sólido cristalino (7 g.) que se separa se recrystaliza dos veces en etanol-acetona lo que da d-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol, solvato de acetona (mono) 2R:3R-tartrato (4,9 g), punto de fusión 198-200 °,  $[\alpha]_D^{25} + 45,53$  (c 1,05, MeOH). La RMN indica que el producto es un solvato de acetona parcial aún después de exhaustivo secado.
- 10.

- Una solución (3,7 g) de la sal precedente, en agua, se alcaliniza con una mezcla 1:1 de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se concentra  $\text{NH}_4\text{OH}$ , extrayéndose la base (dos veces) con éter. Los extractos etéreos se lavan con salmuera y se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La separación del disolvente da un sólido cristalino (1,89 g.). La recrystalización de una porción en acetona-hexano da la muestra analítica, de punto de fusión 191-193°,  $[\alpha]_D^{25} + 45,21$  (c 1,074 MeOH), de d-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol.
- 15.

- Hallado: C, 72,28; H, 9,40; N, 5,58.
20.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  requiere: C, 72,25; H, 9,30; N, 5,62%.

- El clorhidrato, punto de fusión 255-257° con efervescencia,  $[\alpha]_D^{25} + 14,70$  (c, 1,045 MeOH) se obtiene por tratamiento de la base en éter con cloruro de hidrógeno isopropanólico y trituración del precipitado con acetona hirviente hasta que se vuelve densamente cristalina. Hallado:
25. C, 62,66; H, 8,46; N, 4,92; Cl, 12,52.
- $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$  requiere: C, 63,03; H, 8,46; N, 4,9; Cl, 12,41%.

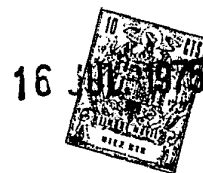


Una porción reconvertida a la base libre tiene  $[\alpha]_D^{25} + 43,3$  indicando que no se ha producido racemización.

5. Se combinan los filtrados de acetona-etanol que quedan después de la separación de los tartratos 2R:3R, se liberan de disolvente y se distribuye el residuo entre éter y una mezcla de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado.

10. El extracto acuoso se lava con éter (dos veces) y los extractos etéreos combinados se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se liberan de disolvente. Una solución del residuo (6,0 g.,  $2,4 \times 10^{-2}$  moles) en etanol caliente, (100 cc), se trata con ácido tartárico 2S:3S (3,75 g.,  $2,49 \times 10^{-2}$  moles) y se diluye con acetona hirviente (900 cc),  
15. se filtra y se mantiene a 25° durante 60 horas. El sólido cristalino que se separa (6,8 g) se cristaliza dos veces en etanol-acetona lo que da 1-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol, solvato de acetona (mono) 2S:3S-tartrato 4,5 g., punto de fusión 198-200°,  $[\alpha]_D^{25} - 45,70^\circ$   
20. (c, 0,965 MeOH).

Se alcaliniza una solución de 3,7 g de la sal precedente, en agua, con una mezcla 1:1 de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado y se extra la base (dos veces) con éter. Se lavan los extractos etéreos con salmuera y se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).  
25. La separación del disolvente da un residuo cristalino (1,75 g.). La recrystalización de una porción en acetona-hexano da la muestra analítica, punto de fusión 191-193°  $[\alpha]_D^{25} - 46,92^\circ$  (c, 1,061 MeOH), de 1-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol.



Hallado: C, 72,54; N, 9,37; N, 5,68.

$C_{15}H_{23}NO_2$  requiere: C, 72,25; H, 9,30; N, 5,62%.

El clorhidrato, punto de fusión 255-257° efervescencia  $[\alpha]_D^{25}$  - 15,31 (c, 1067 MeOH) se obtiene por tratamiento de la base en éter con HCl isopropanólico y trituración del precipitado con acetona hirviente.

5.

Hallado: C, 62,90; H, 8,57; N, 4,93; Cl, 12,00.

$C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$  requiere: C, 63,03; H, 8,46; N, 4,90; Cl, 12,41%.

10.

Una porción reconvertida a la base libre tiene  $[\alpha]_D^{25}$  - 45,86°, lo que indica que no se ha producido racemización.

EJEMPLO 20.

Octahidro-3-(m-metoxifenil)-2-metil-1,2-benzisoxazol

15.

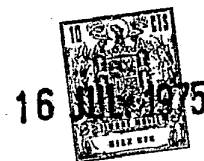
Se calienta en una bomba Parr de 250 cc de capacidad, a 150° durante 40 horas, C-(m-metoxifenil)-N-metilnitrona (16,5 g.,  $10^{-1}$  mol) y ciclohexano (120 cc, 1,3 moles). Se separa el ciclohexano de la mezcla reaccional bruta bajo presión reducida y se lava el residuo en éter con

20.

agua para separar cualquier nitrona sin reaccionar. Se extrae la fase orgánica (tres veces) con HCl diluido, se lavan los extractos acuosos con éter y se alcaliniza fuertemente con solución de NaOH y se vuelve a extraer (dos veces) con éter. Se lava la fase etérea con agua, se seca ( $Na_2SO_4$ )

25.

y se evapora, lo que da el producto en forma de un aceite de color paja pálido (pureza del 86% según cgl). El producto se caracteriza como su clorhidrato obtenido en forma de un solvato de hemiacetona, punto de fusión 140-142° con efervescencia en solución de acetona.



Hallado: C, 63,72; H, 8,11; N, 4,67; Cl, 11,33.  
 $C_{15}H_{22}NO_2Cl \cdot 1/2(CH_3COCH_3)$  requiere: C, 63,35; H, 8,06;  
N, 4,48; Cl, 11,55%.

EJEMPLO 21

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 20 se preparan los compuestos siguientes:

	<u>mmn (CDCl<sub>3</sub>) N-CH<sub>3</sub></u>
Octahidro-2-( <u>m</u> -metoximetoxifenil)- -2-metil-1,2-benzisoxazol	2.72
Octahidro-2-metil-3-fenil-1,2-ben- zisoxazol	2.70
10. Hexahidro-3-( <u>m</u> -metoximetoxifenil)- -2-metil-3H-ciclopent[ <u>d</u> ]isoxazol	2.5
Octahidro-3-( <u>m</u> -metoximetoxifenil)- -2-metil-2H-ciclohept[ <u>d</u> ]isoxazol (mezcla de 2 comp. al 62% y 38% según cgl)	2.5; 2.66
Decahidro-3-( <u>m</u> -metoximetoxifenil)- -2-metilciclooct[ <u>d</u> ]isoxazol (mez- cla de 2 comp. al 47% y 53% según cgl)	2,5; 2.67

15. EJEMPLO 22

Yoduro octahidro-3-(m-metoxifenil)-2,2-dimetil-1,2-  
-benzisoxazolico

- Se trata octahidro-3-(m-metoxifenil)-2-metil-  
-1,2-benzisoxazol bruto (15 g.) en tetrahydrofurano (120 cc)  
20. con un exceso de yoduro metilico (15 cc). Casi de inmediato  
empieza a separarse un sólido cristalino. Al cabo de 12  
horas se filtra y lava el precipitado con tetrahydrofurano  
lo que da el producto analíticamente puro, de punto de fu-  
sión 165° con descomposición.

25. Hallado: C, 49,32; H, 62,8; N, 3,63; I, 32,98.  
 $C_{16}H_{24}NO_2I$  requiere: C, 49,36; H, 6,21; N, 3,60; I, 32,60%.



Con el método que precede se obtienen los compuestos siguientes: se indica el punto de fusión y el disolvente de cristalización:

- |    |   |   |
|----|---|---|
|    | yoduro octahidro-3-( <u>m</u> -metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-1,2-benzisoxazólico               | Punto de fusión 150 <sup>o</sup><br>descomp. (metanol-éter) |
| 5. | yoduro octahidro-2,2-dimetil-3-fenil-1,2-benzisoxazólico  | Punto de fusión 164 <sup>o</sup><br>descomp. (metanol-éter) |
|    | yoduro hexahidro-3-( <u>m</u> -metoximetoxifenil)-2,2-dimetil-2H-ciclo-pentil-[alfa]isoxazólico | Punto de fusión 152 <sup>o</sup><br>descomp. (metanol-éter) |

EJEMPLO 23

Clorhidrato epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)-ciclohexanol

10. Se hidrogena, utilizando un catalizador de níquel Raney, yoduro octahidro-3-(m-metoxifenil)-2,2-dimetil-1,2-benzisoxazólico (10 g) y acetato sódico anhidro (5 g.) en etanol absoluto (150 cc). Durante 25 minutos se observa una rápida absorción de 0,85 equivalentes de hidrógeno.
15. Al cabo de 50 minutos mas no se produce ulterior absorción significativa. Se evapora la mezcla reacción bajo presión reducida y se distribuye el residuo entre éter y solución diluida de NaOH. Se lava el extracto etéreo con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico, lo que da, después de cristalización en acetona, el producto (4,5 g.), punto de fusión 219-222<sup>o</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O) : delta 2,77 (singlete 6H, NMe<sub>2</sub>), 3,9 (singlete 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4,34 (doblete 1H J= 11 cps, -CHNMe<sub>2</sub>), 4,5 (multiplete 1H W1/2H 9 cps) ppm.
20. Hallado: C, 64,17; H, 8,97; N, 4,71.
25. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>Cl requiere: C, 64,09; H, 8,74; N, 4,67%.

Con el método anterior se preparan los siguientes



compuestos; se incluye el punto de fusión y el disolvente de recristalización.

- |   |   |
|---|---|
| fumarato de <u>epi-cis-2</u> -[alfa-dimetilamino- <u>m</u> -(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol | Punto de fusión<br>156-157°<br>(acetona-hexano)   |
| clorhidrato <u>epi-cis-2</u> -(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol                           | Punto de fusión<br>195-196°<br>(acetona-hexano) base libre, punto de fusión 111-113° (hexano) |
| fumarato de <u>epi-cis-2</u> -(alfa-dimetilamino- <u>m</u> -(metoximetoxi)bencil]ciclohexanol | Punto de fusión<br>120-124° (acetona-hexano)  |

EJEMPLO 24

epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol

10. Se trata fumarato de epi-cis-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoxi-metoxi)bencil]ciclohexanol (5 g.) en tetrahydrofurano (120 cc) con 2 cc de ácido clorhídrico concentrado (pH de la solución 2), y se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Se concentra la mezcla en vacío a temperaturas de  $< 30^{\circ}$  y se diluye con mezcla de bicarbonato sódico-hidróxido amónico. El producto obtenido por extracción con cloroformo se recristaliza en éter-hexano,
15. lo que da una muestra analítica (2,7 g), punto de fusión 172-173,5°. RMN ( $CDCl_3$ ): delta 2,17 (singlete 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 4,05 (2H superpuesto a doblete 1H  $J=12$  cps  $\underline{CHN}(Me)_2$  y multiplete 1H  $\underline{CH}$  OH), 8,4 (protones intercambiables 2H de hidroxilos fenólicos y alicíclicos) ppm.
20. Hallado: C, 72,19; H, 9,68; N, 5,54.  
 $C_{15}H_{23}NO_2$  requiere C, 72,25; H, 9,30; N, 5,62.
25. El clorhidrato, punto de fusión 241-242° con efervescencia, se cristaliza en una mezcla de acetona-hexanol-hexano.

10 JUL 1975

Hallado: C, 63,02; H, 8,65; N, 4,68; Cl, 12,77.

$C_{15}H_{24}NO_2Cl$  requiere: C, 63,03; H, 8,46; N, 4,9; Cl, 12,41%.

EJEMPLO 25

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 24, se prepara epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclo-pentanol, punto de fusión 172-173° (acetona-hexano). El clorhidrato de este compuesto tiene un punto de fusión de 201-202° (etanol-hexano).

EJEMPLO 26

10. epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol-N-óxido

15. Epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol (2,06 g.,  $8,3 \times 10^{-3}$  moles) en tetrahidrofurano (25 cc) se enfría a 0° y se trata a gotas durante 45 minutos con ácido m-cloroperbenzoico (1,74 g.,  $8,4 \times 10^{-3}$  moles) en tetrahidrofurano (18 cc). Se deja que la mezcla reaccional alcance la temperatura ambiente durante mas de 1 hora y luego se filtra a través de una columna de alúmina Woelm (100 g de Grado I básica) y se eluye con cloroformo-metanol (3:1). El eluato después de cristalizado en etanol-hexano da el producto (1,2 g), punto de fusión 147-148°.

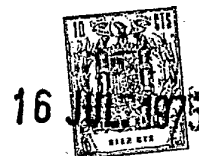
Hallado: C, 68,21; H, 9,38; N, 4,78; 4,99.

$C_{15}H_{23}NO_3$  requiere: C, 67,89; H, 8,74; N, 5,08%.

EJEMPLO 27

25. Acetato de epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)-ciclohexanol

Epi-cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoxibencil)ciclohexanol (1,5 g), anhídrido acético (3 cc) y piridina (10 cc) se calientan brevemente para llevar a cabo la so-



lución. Se vierte la mezcla en solución diluida de NaOH y se extrae con éter. Se lavan las capas etéreas con agua (dos veces) y se secan ( $K_2CO_3$ ) y luego se evaporan. Se eliminan los vestigios de piridina mediante destilación azeotrópica con tolueno lo que da el producto en forma de un aceite incoloro. RI 1730  $cm^{-1}$ . RMN ( $CDCl_3$ ): delta 2,04, 2,06 (2 singlete (9H)- $N(CH_3)_2$  y  $COOCH_3$ ), 3,32 (doblete 1H  $J = 10,5$  cps  $CHN(CH_3)_2$ ), 3,8 (singlete 3H  $-OCH_3$ ), 5,43 (multiplete 1H,  $W1/2H$  7 cps,  $-CH-COOCH_3$ ) ppm.

10. EJEMPLO 28

Se prepara una composición de dosificación de unidad inyectable disolviendo 1 g. de clorhidrato cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol en 50 cc de tampón de fosfato 0,1 M, pH 7,4, y completando la solución hasta 100 cc con agua destilada. Esta solución de medicamento, que contiene 10 mg/cc de ingrediente activo, se somete a filtración estéril a través de un filtro de 0,45 micras y partes alicuotas de 1 cc se introducen asepticamente en ampollas estériles. Las ampollas se cierran con llama y el contenido se congela y almacena a  $-20^{\circ}C$  hasta que se precisa.

20. EJEMPLO 29

Se preparan pastillas para uso oral con la formulación siguiente:

	<u>Miligramos</u>	
clorhidrato <u>cis-2-</u> (alfa-dimetilamino- <u>m</u> -hidroxibencil)ciclohexanol	10	15
lactosa	287	282
estearato magnésico	<u>3</u>	<u>3</u>
	300	300



EJEMPLO 30

Maleato cis-2-(alfa-dimetilamino-m-etoxibencil)ciclohexanol

5. Una mezcla de cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidro-  
xibencil)ciclohexanol (6,6 g.,  $2,5 \times 10^{-2}$  moles) y  $K_2CO_3$   
pulverizado (10 g.,  $7,2 \times 10^{-2}$  moles) en etanol caliente  
(30 cc) se trata con una solución de yoduro etílico (2,2  
cc., 4,3 g.,  $2,75 \times 10^{02}$  moles) en etanol (15 cc), adicio-  
nándola, a gotas, durante 20 minutos. Se somete a reflujo  
10. la mezcla reacción durante 90 minutos, se evapora y se dis-  
tribuye el residuo entre éter y agua (pH de la fase acuosa  
11-12), se lava la capa etérea con agua, salmuera y se seca  
( $Na_2SO_4$ ). La evaporación del éter da un residuo oleoso que  
se caracteriza como su sal de maleato, punto de fusión  
15. 166-167° (en etanol-éter).

Hallado: C, 64,19; H, 7,94; N, 3,63.

$C_{21}H_{31}NO_6$  requiere: C, 64,10; H, 7,94; N, 3,56%.

EJEMPLO 31

20. Maleato cis-2-metoxi-alfa-(m-metoximetoxifenil)-N,N-  
dimetilciclohexan-metilamina y clorhidrato alfa-dimeti-  
lamino-alfa-(cis-2-metoxiciclohexil)-m-cresol.

25. Se trata, a la temperatura ambiente y en una at-  
mósfera de nitrógeno, cis-2-[alfa-(dimetilamino)-m-(metoxi-  
metoxi)bencil]ciclohexanol (5,9 g., 0,02 moles) en tetra-  
hidrofurano (100 cc) con butil-litio 1,6 molar (12,5 cc.,  
0,02 moles) durante 1 hora. Se enfría la mezcla a -70° y  
se trata durante 30 minutos con una solución de yoduro de  
metilo (1,25 cc., 0,02 moles) en tetrahidrofurano. Se agita  
la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 48



- horas. Se adiciona metanol (5 cc) y se evapora la mezcla reaccional y se lava el residuo, en éter, con agua, salmuera y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se purifica el producto (4,0 g) por cromatografía de columna descendente sobre alúmina utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para el desarrollo de la columna. 1,0 g se convierte en el maleato cis-2-metoxi-alfa-(m-metoximetoxifenil)-N,N-dimetil-ciclohexanmetilamina, punto de fusión 112-115°, RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 3,0 (singlete  $\text{OCH}_3$ ), 4,45 (doublete 1H J=10,5 cps  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.
- 5.
10. Hallado: C, 62,47; H, 7,92; N, 3,29.  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_7$  requiere: C, 62,39; H, 7,85; N, 3,30%. El tratamiento de la base libre en tetrahydrofurano con HCl diluido da clorhidrato alfa-dimetilamino-alfa-(cis-2-metoxi-ciclohexil)-m-cresol, punto de fusión 227-228° (en etanol-éter).
15. Hallado: C, 63,25; H, 9,17; N, 4,25; Cl, 11,53.  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  requiere: C, 63,15; H, 8,83; N, 4,60; Cl, 11,65%.
- EJEMPLO 32
20. d-cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol y l-cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol
- Se diluye una solución caliente de cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol (38,16 g., 0,167 moles) y ácido l-málico (22,8 g., 0,17 m.) en metanol (200 cc) con 600 cc de éter y se recristaliza el precipitado cristalino hasta rotación óptica constante (5 veces en metanol-éter) lo que da d-cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol, l-maleato (15 g., ), punto de fusión 195-196°,  $[\alpha]_D^{25} + 15,2$  (c, 1,006 MeOH).
- 25.



Hallado: C, 62,44; H, 8,43; N, 3,98.

$C_{19}H_{29}NO_6$  requiere: C, 62,11; H, 7,96; N, 3,82%.

Una porción reconvertida en la base libre tiene  $[\alpha]_D^{25} + 53,2$  (C, 1,057 MeOH).

5. Los filtrados de las recristalizaciones de l-malato se extraen, se lavan, se secan y se evaporan para obtener 28,0 g de residuo que se disuelve con ácido d-málico (17 g.) en metanol caliente (200cc), y se diluye con éter (600 cc). El precipitado cristalino se recristaliza tres veces en metanol/éter, lo que da l-cis-2-(alfa--dimetilaminobencil)ciclohexanol, d-malato, punto de fusión 195,5-169,5<sup>o</sup>  $[\alpha]_D^{25} - 15,8$  (C, 0,9095 (MeOH).

Una porción reconvertida de la base libre tiene  $[\alpha]_D^{25} - 53,6$  (C, 1,049 MeOH).

15. EJEMPLO 33

Clorhidrato cis-2-(m-hidroxi-alfa(metil(3-metil-2-butenil)amino)bencil]ciclohexanol

20. Se somete a reflujo, con agitación, durante 4 horas cis-2-(m-metoximetoxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclohexanol (2,5 g.,  $8,95 \times 10^{-3}$  moles), bicarbonato sódico (1,2 g.,  $1,43 \times 10^{-2}$  moles) y 1-cloro-3-metil-2-buteno (1,05 g.,  $1 \times 10^{-2}$  moles) en DMF. Se destila la mezcla reaccional y se trata el residuo orgánico, durante una noche en THF (30 cc), con cloruro de hidrógeno isopropanólico (2,5 cc). El precipitado cristalino recristalizado en acetona da el producto, de punto de fusión 202-203<sup>o</sup> con eferescencia.

Hallado: C, 66,72; H, 9,15; N, 3,97.

$C_{19}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  requiere: C, 67,14; H, 8,90; N, 4,12%.



EJEMPLO 34

Cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol,

Epi-cis-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol,

Trans-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol y

5. epi-trans-2-(alfa-dimetilaminobencil)ciclohexanol

Una solución de benzalciclohexanona (68 g.) en éter (80 cc) conteniendo dimetilamina (36 cc) se deja en una bomba Parr durante 1 mes, al cabo de cuyo tiempo se reduce la mezcla reaccional con  $\text{LiAlH}_4$  en exceso y el producto se elabora exactamente como se ha descrito en el ejemplo 9. Se absorbe el producto oleoso (47 g.) sobre alúmina (200 g.), se adiciona a una columna de alúmina (1,8 kg de Grado III Woelm neutra) y se eluye inicialmente con fracciones de hexano que contienen cantidades progresivamente mayores de benceno. Las fracciones finales son de benceno y benceno que contiene cantidades en aumento de éter. Los compuestos se eluyen en el orden siguiente: trans, (fracciones de hexano-benceno), epi-trans (fracciones de benceno), epi-cis, y cis-2-[alfa-dimetilaminobencil]ciclohexanol (fracciones de benceno-éter). Las formas cis- y trans resultan idénticas a los productos del ejemplo 9, la forma epi-cis con la obtenida en el ejemplo 23. Se calienta la fracción epi-trans (12,8 g) con un ligero exceso de ácido fumárico en acetona para obtener un precipitado cristalino de la sal de fumarato, de punto de fusión 177-180° (en etanol) RMN (DMSO):

10. delta 2,48 (singlete 6H,  $\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$ ) 3,35 (multiplete ancho 1H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ) 4,23 (doblete 1H  $J=8$  cps,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

15.

20.

25.

Hallado: C, 65,75; H, 8,08; N, 3,93.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  requiere: C, 65,31; H, 7,79; N, 4,01%.



EJEMPLO 35.

Clorhidrato cis-2-[alfa-(ciclopropilmetil)metilamino-m-  
-hidroxibencil]ciclohexanol

5. Cis-2-[m-metoximetoxi-alfa-(metilamino)bencil]ci-  
ciclohexanol (2,5 g.,  $8,95 \times 10^{-3}$  moles) y cloruro de ácido  
ciclopropancarboxílico (2,0 g.,  $1,91 \times 10^{-2}$  moles) se agi-  
tan en un sistema de dos fases constituido por solución  
de  $K_2CO_3$  al 10% (100 cc) y  $CH_2Cl_2$  (60 cc). Al cabo de 6  
horas se separa la fase orgánica y se evapora para obtener  
10. un aceite incoloro que se somete a reflujo, durante una  
noche, en THF-éter (120 cc., 1:1) con  $LiAlH_4$  (1,0 g.). La  
mezcla reaccional, enfriada con hielo, se trata con 5 cc  
de NaOH al 3% y se filtra. Se evapora la fase orgánica y  
se trata el residuo, en THF (15 cc), con cloruro de hidróge-  
15. no etanólico (5 cc.), cristalizando el producto durante la  
noche (1,7 g.), punto de fusión  $228^\circ$  con efervescencia (en  
metanol-éter).

Hallado: C, 66,69; H, 8,71; N, 4,11;

$C_{18}H_{27}NO_2 \cdot HCl$  requiere: C, 66,34; H, 8,66; N, 4,30.

20. EJEMPLO 36

Epis-cis-2-[m-metoximetoxi-alfa-(metilamino)bencil]ciclo-  
hexanol

25. Se sacude con niquel Raney, en atmósfera de hidró-  
geno, a 33 libras por pulgada cuadrada y durante la noche  
octahidro-2-(m-metoximetoxifenil)-2-metil-1,2-bencisoxazol  
(14 g., 0,05 moles) en etanol (150 cc). Se aprecia una ab-  
sorción total de 0,058 moles de hidrógeno. El disolvente,  
después de separarse por filtración del catalizador, se eva-  
pora y el residuo se somete al descenso en columna cromato-



gráfica sobre una columna de alúmina desarrollada con cloroformo. Se obtienen dos componentes principales. Se desecha uno de ellos, un componente relativamente apolar no básico. El segundo componente se aísla en forma de su fumarato cristalino, 6,2 g., punto de fusión 155-161° (en metanol-éter). RMN ( $D_6MSO$ ): delta 2,27 (singlete 3H,  $NHCH_3$ ) ppm.  
Hallado: C, 60,03; H, 7,38; N, 3,39.

$C_{16}H_{25}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$  requiere: C, 60,75; H, 7,39; N, 3,55%.

EJEMPLO 37

10. Cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol  
m-metoximetoxibenzalciclohexanona (30 g.,  $1,21 \times 10^{-1}$  moles) en éter (40 cc) se calienta con dimetilamina (25 cc.,  $4 \times 10^{-1}$  moles) en una bomba de presión durante 2 días a la temperatura ambiente. Se separan los disolventes en vacío, se diluye el residuo con éter (100 cc) y se separan de nuevo los disolventes, en vacío, para eliminar los últimos vestigios de dimetilamina. El residuo en THF (60 cc) se adiciona durante 40 minutos a una solución agitada 1 molar de tetrahidrofurano-borano (150 cc.,  $1,5 \times 10^{-1}$  moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la adición se mantiene la mezcla reaccional entre 0 y 10°. Se deja que la mezcla reaccional alcance la temperatura ambiente durante 2 horas, enfriándose luego a -10° antes de tratarse con tetrahidrofurano acuoso al 10% (8,1 cc.  $H_2O$  ( $4,5 \times 10^{-1}$  moles), 81 cc de THF) seguido de 35 cc de cloruro de hidrógeno isopropanólico 4,3N. La lenta evolución del hidrógeno en una reacción exotérmica suave caracteriza la descomposición de los amino-boranos intermediarios. Después de proceder a la siembra de clorhidrato de cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidro-



5. xibencil)ciclohexano se produce la lenta cristalización del producto (19,5 g). Se disuelve en agua el clorhidrato y se trata con solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  y  $\text{NaHCO}_3$  en exceso y la base libre generada se extrae con éter. Se evaporan los extractos etéreos y se trituran con hexano que contiene pequeñas cantidades de THF, lo que da el cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)ciclohexanol (15 g), de punto de fusión  $142^\circ$ .

EJEMPLO 38

10. Utilizando el método del ejemplo 1, cicloheptanona y el aldehído apropiado se convierten en:

- (1) m-metoximetoxibenzalcicloheptanona, de punto de fusión  $175^\circ$  a 0,8 mm.
- (2) benzalcicloheptanona; de punto de fusión  $137-143^\circ$  a 0,8-0,9 mm.

15. EJEMPLO 39

Utilizando el método del ejemplo 5 se obtienen los compuestos siguientes a partir del compuesto de bencilideno apropiado y dimetilamina:

20. (1) maleato de cis-2-[alfa-dimetilamino-m-(metoximetoxi)bencil]cicloheptanol, de punto de fusión  $123-125^\circ$  (en acetato etílico-éter).
- (2) clorhidrato de cis-2-[alfa-dimetilaminobencil]cicloheptanol, de punto de fusión  $159-160^\circ$  (en isopropanol-éter).

25. EJEMPLO 40

Fumarato de cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)-1-metilciclohexanol

Se enfría a  $-5^\circ$ , en un recipiente de presión, una solución de m-(metoximetoxi)bencil-ciclohexanona (100 g.)



- 4 x 10<sup>-1</sup> moles en éter (100 cc) y se trata con dimetilamina (100 cc), dejándose a la temperatura ambiente durante una noche. Se evapora la mezcla reaccional, se disuelve el residuo en éter y se lava con agua (2 veces) extrayéndose
5. con HCl diluido (dos veces) y agua. Se lavan los extractos de ácido combinados con éter y luego se alcalinizan con NaOH enfriado por hielo. La extracción con éter da 96,5 g del compuesto de adición dimetilamino (R.I. SAT C = 0, solo cresta). Se adiciona el compuesto de adición (96 g) en
10. éter (400 cc) a una solución molar de bromuro metilmagnésico en éter (250 cc) durante 30 minutos, se somete a reflujo durante 90 minutos y por último se deja reposar durante una noche a la temperatura ambiente. El material básico (50 g), después de tratarse con 75 cc de solución saturada
15. de NH<sub>4</sub>Cl enfriada con hielo, se aísla exactamente como se ha descrito para el compuesto de adición de dimetilamino y se cromatografía sobre alúmina (1,7 kg., de Grado III, Woelm, neutra). Fracciones de benceno-hexano (1:2) y benceno eluyen trans-2-(alfa-dimetilamino-m-metoximetoxi-bencil)-
20. -1-metilciclohexanol (I) en forma de un aceite. RMN (COCl<sub>2</sub>): 82,05 (singlete 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,12 (singlete 3H, CH<sub>3</sub>-C(OH)=) ppm. Benceno con proporciones en aumento de éter eluyen cis-2-(alfa-dimetilamino-m-metoximetoxibencil)-
25. -1-metilciclohexanol (II) en forma de un aceite. RMN (COCl<sub>2</sub>) 82,86 (singlete 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,15 (singlete 3H, CH<sub>3</sub>-C(OH)=) ppm. Las determinaciones estereoquímicas de los compuestos antes citados se basan en la RMN de sus productos de deshidratación de POCl<sub>3</sub>-piridina, la cual indica que I da exclusivamente una olefina / <sup>2</sup>, mientras que II da una ole-

16 JUN 1957



5. fina  $\Delta^1$  como el producto principal junto con una pequeña cantidad del compuesto  $\Delta^2$ . La hidrólisis ácida del compuesto I trans da el trans-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)-1-metilciclohexanol, de punto de fusión 151-153°, sal de fumarato de punto de fusión 177-179°. El compuesto II cis (10,0 g.) en tetrahidrofurano (50 cc) se trata con HCl isopropanólico (12,5 cc. 4,7 N) y se deja reposar durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se tritura el residuo con amoníaco y éter. Se lava el extracto etéreo con agua, salmuera y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La evaporación del disolvente da el cis-2-(alfa-dimetilamino-m-hidroxibencil)-1-metilciclohexanol altamente cristalino, de punto de fusión 175-177°. Sal de fumarato de punto de fusión 175-177°. Sal de fumarato de punto de fusión 199-203° con descomposición:
- 10.
- 15.

Hallado: C, 52,92; H, 7,69; N, 3,88.

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  requiere: C, 63,30; H, 7,70; N, 3,69%.

RMN (alfamsO) 82,2 (singlete 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,65 (singlete 3H,  $\text{CH}_3-\text{C}(\text{OH})=$ ) ppm.

20. EJEMPLO 41

La actividad analgésica se prueba en ratas por medio del siguiente procedimiento, que es una modificación del procedimiento de d'Amour y Smith, J. Pharmacol. 72: 74, 1941.

25. Se disponen sobre soportes individuales ratas que tienen un peso aproximado de 150 a 200 g y cada soporte, a su vez, se dispone de modo que un rayo de luz de elevada intensidad incida sobre la punta de la cola. La intensidad del rayo de luz se ajusta de forma que las ratas normales

16 JUL 1975

respondan separando sus colas del rayo de luz al cabo de 3-8 segundos. El promedio de dos lecturas tomadas con una diferencia de 20 minutos sirve como un control de pre-mediamiento. Para ser empleadas se utilizan las ratas cuyas lecturas de control se ajustan a 1 segundo. Se administran los compuestos y se miden los tiempos de reacción cada 20 minutos durante 2 horas. Los agentes analgésicos producen un aumento significativo del tiempo de reacción.

RESULTADOS

10.	Compuesto	Via	Dosis, mg/kg	Nº de ratas que manifiestan analgesia Nº de ratas ensayadas
	clorhidrato de <u>cis</u> - -2-(alfa-dimetilamino- <u>m</u> -metoxibencil) ciclohexanol	I.P.	25.0	3/5
15.	clorhidrato de <u>cis</u> - -2-(alfa-dimetilamino- <u>m</u> -hidroxibencil) ciclohexanol	I.P. I.P. I.M. P.O.	12.5 3.12 2.5 5.0	4/5 3/5 5/10 5/10
	clorhidrato de <u>cis</u> - -2-(alfa-dimetilamino- <u>m</u> -metoxibencil) ciclohexanol-propionato	I.P. I.M.	12.5 15.0	3/5 3/10
20.	<u>cis</u> -2-(alfa-dimetilamino- <u>m</u> -metoximetoxibencil)ciclohexanol- -maleato	I.P. I.P. I.M. I.M.	25.0 6.25 5.0 2.5	5/5 2/5 5/10 3/10
	clorhidrato de <u>cis</u> - -2-(alfa-dimetilamino-bencil)ciclohexanol	I.P. I.P. I.M. P.O.	12.5 6.25 6.25 5.0	8/10 9/10 8/10 6/10
25.	clorhidrato de <u>l</u> - - <u>cis</u> -2-(alfa-dimetilamino- <u>m</u> -hidroxibencil)ciclohexanol	I.P. I.P. I.M. I.M. P.O. P.O.	6.25 3.12 0.62 0.41 6.25 3.12	6/10 8/10 7/10 4/10 7/10 5/10

DE<sub>50</sub> para la morfina, en este procedimiento:

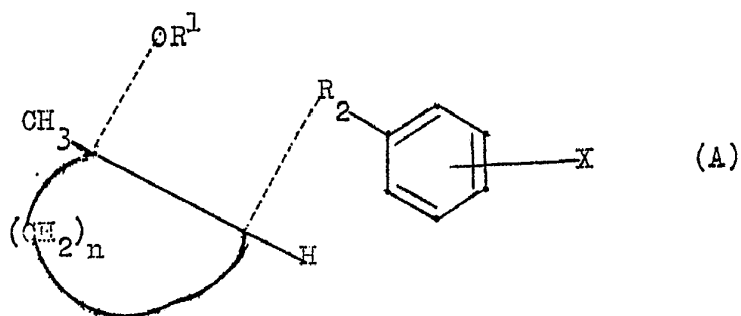
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 413.280 de fecha 3 de Abril de 1973.

5.

1. - Procedimiento para preparar derivados de amino-bencil-ciclanol de actividad analgésica para animales de sangre caliente que responden a la fórmula general

10.



en la que

15.

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, o alquil-carbonilo inferior;

20.

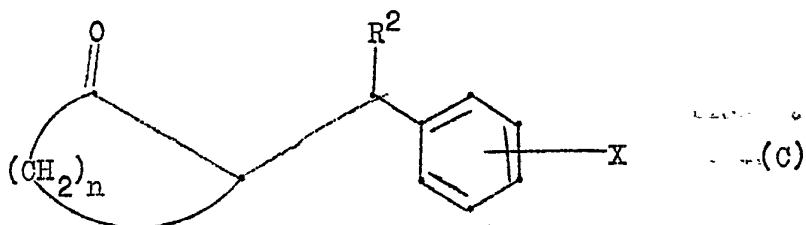
R<sup>2</sup> es alquilamino inferior, N-alquilo(inferior)-N-metilamino, N-fenalquilo(inferior)-N-metilamino, 1-pirrolidinilo, 4-morfolino, N-alqueno(inferior)-N-metilamino, N-cicloalquilmetil-N-metilamino, o N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino;

25.

X es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoximetoxilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o halógeno y  
n es un número entero de 3 a 6;

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque en su realización comprende la suce-

sión de etapas siguientes: tratar en una primera etapa con reactivo Grignard metílico un compuesto de la fórmula



en la que

10.  $R^2$ , X y n tienen el significado indicado antes, para formar el producto de la fórmula (A), donde  $R^1$  es hidrógeno, separando a continuación si se desea, el compuesto de la fórmula (A) de su epímero trans u opcionalmente si se desea, prosiguiendo el tratamiento en otra serie de etapas de reacción ulteriores según métodos ya conocidos, que consisten en eterificar o esterificar el producto, antes o después de la separación del epímero trans, resultando un compuesto de la fórmula (A) donde  $R^1$  es alquilo inferior o alquilcarbonilo inferior, dirigiendo opcionalmente la eterificación o esterificación del producto de la fórmula (A), donde X es hidroxilo, para formar un producto de la fórmula (A), donde X es alcoxilo inferior, alcoximetoxilo inferior o alquilcarboniloxilo inferior y alternativa y sucesivamente hidrolizar un producto de la fórmula (A), donde X es alcoximetoxilo inferior, resultando un producto de la fórmula (A) donde X es hidroxilo; o también hidrogenolizar un producto de la fórmula (A), donde  $R^2$  es N-bencil-N-alquilamino inferior resultando un producto de la fórmula (A), donde  $R^2$  es alquilamino inferior así mismo tratar un producto de la fórmula (A), donde  $R^2$  es N-alqui-
- 15.
- 20.
- 25.

lo(inferior)-N-metilamino con un perácido resultando un producto de la fórmula (A), donde R<sup>2</sup> es N-oxo-N-alquilo(inferior)-N-metilamino o también tratar un producto de la fórmula (A), donde R<sup>2</sup> es metilamino, con un haluro de alqu-2-enilo inferior resultando un producto de la fórmula (A), donde R<sup>2</sup> es N-alqueno(inferior)-N-metilamino, o alquilar un producto de la fórmula (A), donde R<sup>2</sup> es metilamino, resultando un producto de la fórmula (A), donde R<sup>2</sup> es N-alquilo(inferior)-N-metilamino, N-cicloalquilmetil-N-metilamino, o N-fenilalquilo(inferior)-N-metilamino; y, deteniéndose el proceso en cualquiera de las etapas convenientes y, finalmente, si se desea, tratar la forma de base libre de un producto de la fórmula (A) con un ácido aceptable en farmacia para formar su sal de adición de ácido correspondiente aceptable en farmacia.

5.

10.

15.

2.-Procedimiento para preparar derivados de amino-bencil-ciclanol de actividad analgésica, para animales de sangre caliente.

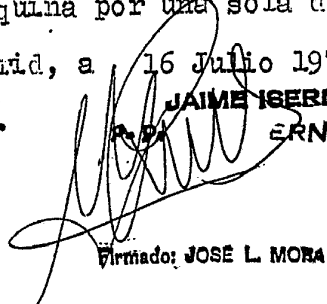
20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 61 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 Julio 1975

p. a.

JAIMESERN



Firmado: JOSÉ L. MORA

16 JUL 1975

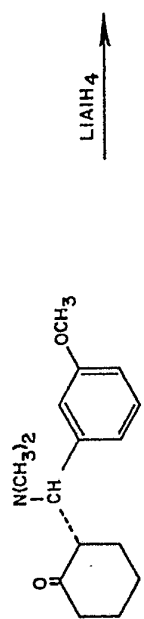


FIGURA 1

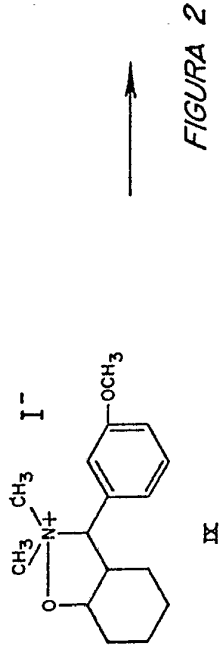
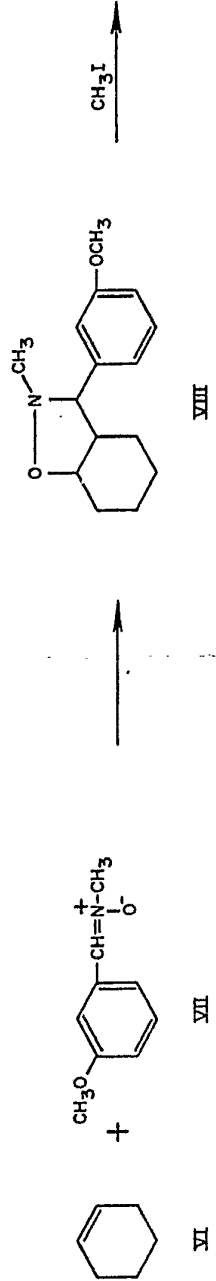


FIGURA 2

MAZURI, a 16 JUL. 1975

P. P. ~~JAIMÉ ISERN~~  
 Firmado: JOSE F. NIETO

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION.

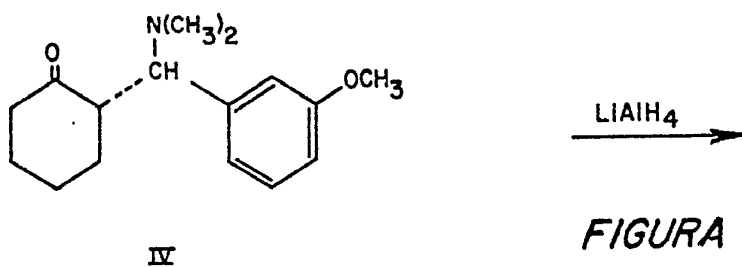
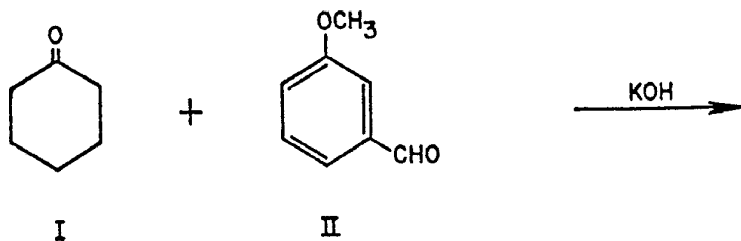


FIGURA 1

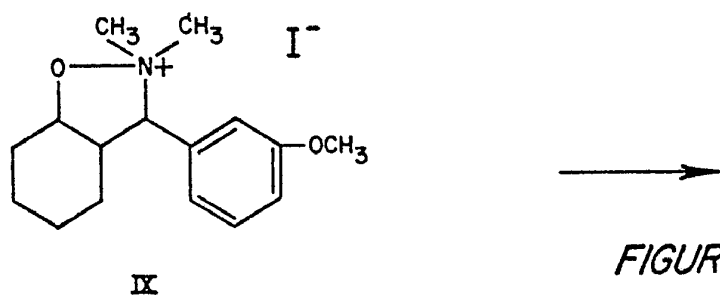
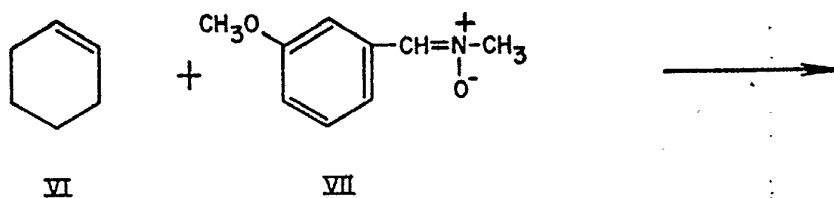


FIGURA 2

16 JUL 1975

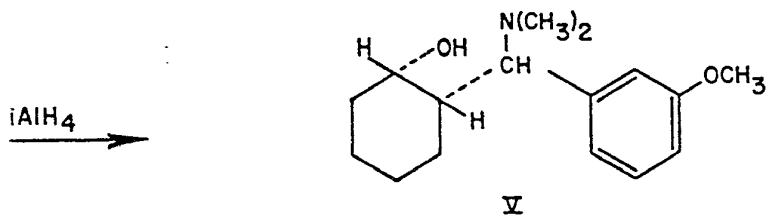
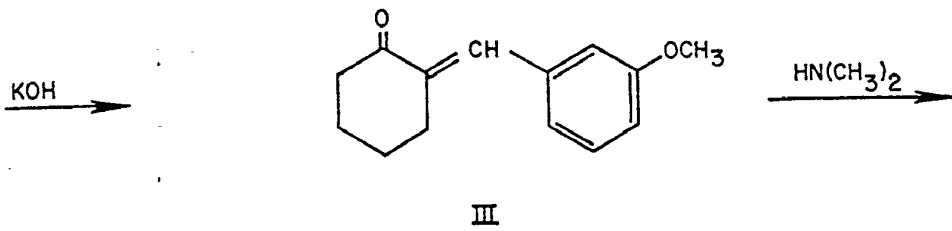


FIGURA 1

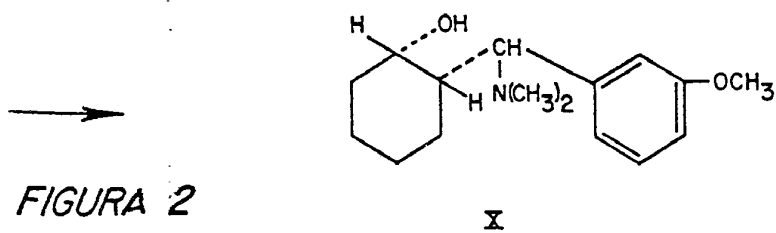
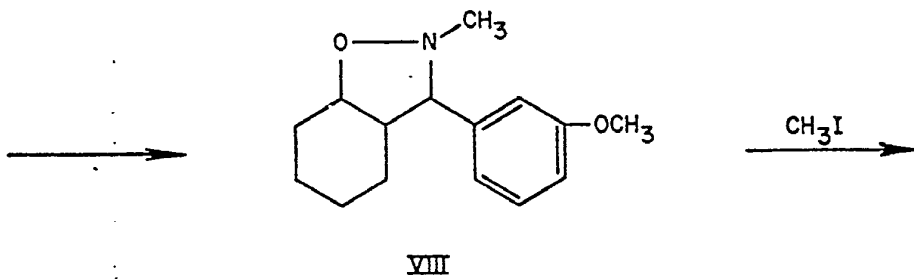


FIGURA 2

MADRID, a 16 JUL. 1975

p. d.

JAIME ISERN  
P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO