

5 DIC. 1978

Concedido el Registro de Patentes  
con los datos que figuran en el presente documento y en el sentido de la ley de 1977

NUMERO	463876
FECHA DE PRESENTACION	7 NOV. 1977

A1



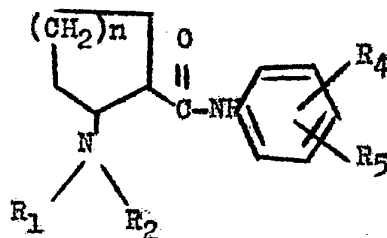
ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 741.354			32 FECHA 12-11-1978			33 PAIS EE.UU.		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
54 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de N-(2-amino-cicloalifático) fenilacetamida.								
71 SOLICITANTE (ES) THE UPJOHN COMPANY, (sociedad de EE.UU.)								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE KALAMAZOO, MICHIGAN 49001 (EE.UU.) 301 Henrietta Street.								
72 INVENTOR (ES) Jacob SZMUSZKOVICZ, (nac. de EE.UU.)								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.								

1 El presente invento se relaciona con la obtención de com-  
puestos de N-(2-amino-cicloalifático) aril alilamida, más  
particularmente este invento procura algunos nuevos com-  
puestos de N-(2-amino-cicloalifática)fenilacetamida, que  
5 tienen una actividad analgésica útil y una actividad anta-  
gonista narcótica. Se describirán a continuación también  
procedimientos para su preparación.

10 La patente de EE.UU. n<sup>o</sup>. 3.510.492 de Szmuszkovicz descri-  
be y reivindica algunas 2-anilino- y 2-anilinoetilciclo-  
alquil-aminas que son útiles como drogas antidiabéticas,  
porque pueden administrarse en bajas dosificaciones para  
reducir el azúcar en sangre. Sin embargo, aquella patente  
15 no describe ni sugiere los compuestos de este invento o  
los usos que se han encontrado para estos compuestos. Es-  
ta patente n<sup>o</sup>. 3.510.492 también describe pero no reivin-  
dica compuestos de la fórmula



30 como compuestos de estructura XV en su columna 4, donde  
n es 1 a 4, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>-alquilo, ben-  
cilo ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> conjuntamente con el nitrógeno, al que han

1

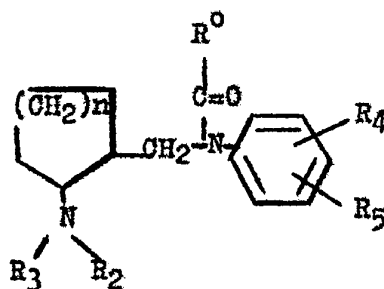
sido anclado, denotan un grupo ciclo-amino de la fórmula



5

conteniendo de 5 a 9 átomos nucleares y  $R_4$  y  $R_5$  son hidrógeno,  $C_1$  a  $C_4$ -alquilo,  $C_1$  a  $C_4$ -alcoxi, hidróxi, halógeno o trifluoro metilo. Compuestos intermediarios de la fórmula XVII en la columna 4 de aquella patente de EE.UU. nº. 3.510.492, tienen la fórmula

10



15

en que  $R^0$  es hidrógeno ó  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo y  $R_4$  y  $R_5$  se describen arriba, pero las estructuras y usos son diferentes de los compuestos descritos y reivindicados en la presente solicitud.

20

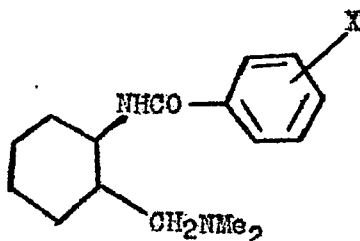
La patente de EE.UU. nº. 3.647.804 de Rynbrandt y otros, describe algunas 2-amino-cicloalcano-1-carboxamidas y diaminas, que se dice que son útiles como drogas farmacéuticas a causas de su actividad hipoglicémica, sedativa y antiinflamatoria, pero aquella patente no sugiere los tipos de amida de este invento o las actividades farmacológicas reivindicadas para los compuestos de este invento.

25

F.Winternitz, y otros, en la publicación Bull.Soc.Chim.

30

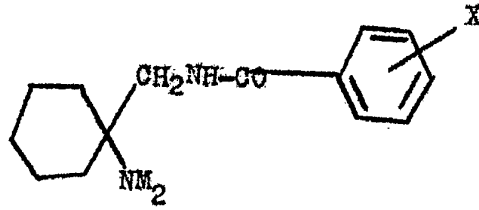
1 (Francia), 382 (1956) describe el compuesto N-(2-dimetila-  
minociclohexil) benzamida con el propósito de obtener un  
derivado sólido de un compuesto líquido diamino pero aquél.  
artículo no contiene ninguna referencia a datos biológicos.  
5 N.J.Harper y otros, en J.Chem. Soc. 4280 (1964) describen  
los compuestos de la fórmula



10  
15 en que X es hidrógeno, m-fluro ó p-cloro. La estereoquí-  
mica de aquellos compuestos no fue indicada con seguridad.  
En un ensayo de placa caliente usando petidina (meperidi-  
na) como norma (actividad = 1) la actividad analgésica de  
20 estos compuestos de amida, donde X fue p-cloro, era de  
0,22. En el ensayo de electro-choque fue 35% tan activo  
como difenil idantoina, pero todos estos compuestos care-  
cían de actividad en los ensayos de antianfetamina y an-  
25 ti-reserpina.

R.T. Brittain y otros en Brit. J.Pharm. 49, 158 (1.973)-  
describen algunos compuestos analgésicos de 1-amino-1-ben-  
zamidometil-ciclohexano de las fórmulas:

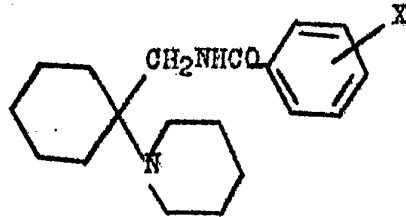
1



5

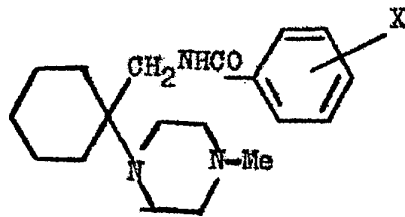
en que X es hidrógeno, 4-F, 3,4-di-Cl, 2-Cl, 3-Cl ó 4-Cl.

10



donde X es 4-fluoro, 3,4-dicloro ó 2-cloro ó 3-cloro y

15



20

donde X es hidrógeno ó 3,4-dicloro, pero estos compuestos no son derivados de 1,2-diciclohexildiamina, como lo son los compuestos obtenidos según este invento.

25

Los expertos en la técnica de los analgésicos continúan investigando para nuevos y útiles compuestos.

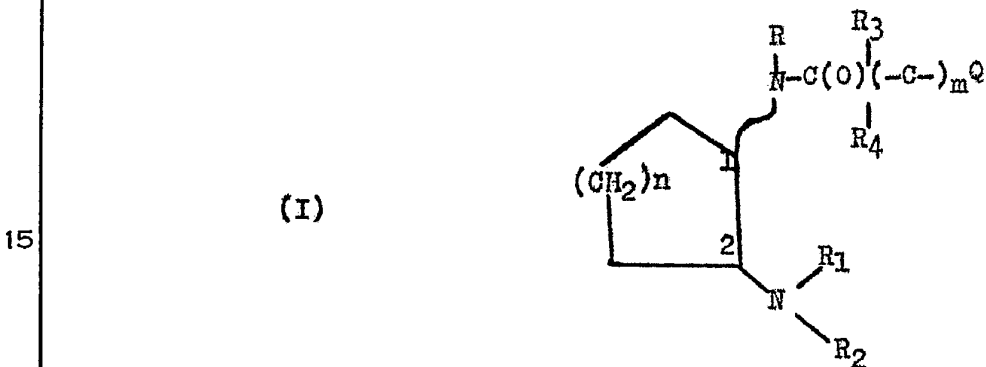
Es un objeto del invento procurar algunos nuevos derivados de acilamida de compuestos 1,2-diaminocicloalifáticos, que son útiles como compuestos analgésicos.

30

1 Es un objeto más específico de este invento procurar al-  
gunos nuevos compuestos de 2-aminocicloalifática arilami-  
da, que tienen propiedades analgésicas útiles y los com-  
puestos preferidos tienen también una susceptibilidad de  
5 dependencia física aparente sólo baja hasta moderada, en  
comparación con la alta susceptibilidad de dependencia fi-  
sica aparente de alguna de las drogas útiles conocidas,  
como morfina y metadona dextropropoxifeno y codeína.  
10 Otros objetos, aspectos y ventajas de este invento resul-  
tarán evidentes de la lectura del resto de la memoria  
descriptiva y reivindicaciones, que seguirán a continua-  
ción.  
15 Brevemente, este invento procura algunos nuevos compues-  
tos derivados de N-(2-amino cicloalifática)-1-fenilaceta-  
mida, que se ha encontrado que poseen alcances útiles de  
propiedades analgésicas y antagonistas narcóticas, mien-  
tras que también tiene baja susceptibilidad de dependencia  
20 física aparente. Este invento también incluye la obtención  
de composiciones farmacéuticas conteniendo estos compues-  
tos como un componente analgésico activo y el método para  
inducir actividades analgésicas en un paciente animal in-  
25 cluyendo seres humanos administrando uno de estos nuevos  
compuestos en una cantidad suficiente para inducir acti-  
vidad analgésica. Este invento también se relaciona con  
nuevos compuestos en forma de unidad de dosificación far-

1 macéutica, útiles para aliviar dolores, sin tener en cuenta su origen, por ejemplo, dolor traumático, dolor óseo, dolor de cáncer, dolor posts-quirúrgico, dolor homotópico dolor menstrual, dolor de cabeza y semejantes. La lista no se propone ser exhaustiva de los tipos de dolores, para los que pueden utilizarse los compuestos y sus fórmulas según el invento.

5 Más particularmente este invento procura algunos nuevos compuestos de la fórmula (I).



20 donde el símbolo  $\sim$  en la posición 1 del anillo cicloalifático denota configuración cis-ó trans-estéreo del sustituyente de la posición 1 respecto al sustituyente de la posición 2 del mismo anillo cicloalifático;

25 R es hidrógeno ó C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados separadamente, son hidrógeno C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo o cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alqueno, C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>-hidro

30

1 xialquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>-cicloalquilme-  
tilo fenil-C, a C<sub>3</sub>-alqui-; lo- ó R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub>, tomados conjun-  
tamente con el nitrógeno, al que están enlazados, comple-  
tan un anillo saturado monocíclico de nitrógeno heterocí-  
5 clico, conteniendo solamente átomos de anillo de carbono  
y nitrógeno, desde 3 a 5 átomos de carbono y no más de 2  
átomos formadores de anillo de nitrógeno, teniendo dichos  
anillos heterocíclicos saturados de nitrógeno monocíclico  
de 3 a 4 átomos de carbono de anillo sustituyéndose permisi-  
10 vamente en la posición 3 del anillo con hidroxí, C<sub>1</sub> a  
C<sub>3</sub>-alcoxi o Cl a C<sub>3</sub>-alcanoiloxi, anillos heterocíclicos  
saturados teniendo 5 átomos de carbono de anillos, susti-  
tuyéndose permisivamente en las posiciones 3 ó 4 con hi-  
15 droxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcanoiloxi, o C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi; incluyendo  
dicho anillo heterocíclico de nitrógeno monocíclico satu-  
rados, un anillo de n-piperacínilo, sustituido permisiva-  
mente en el N'-nitrógeno con C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo;

20 R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo

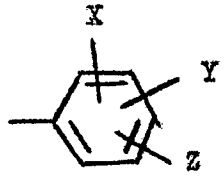
R<sub>4</sub> es hidrógeno o metilo, ó R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden tomarse conjun-  
tamente

25 con el carbono al que están enlazados para completar un  
anillo de ciclopropileno;

n es de 1 a 4 y es 2 a 4 solamente cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son am-  
bos hidrógenos;

30 n es de 1 a 3;

1 Q es 1-naftilo, 2-naftilo o



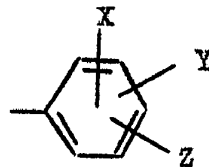
5 en que cada uno de X, Y y Z es hidrógeno, un halógeno te-  
 niendo un número atómico desde 9 a 35, trifluorometilo,  
 C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, azido (-N<sub>3</sub>) o fenilo,  
 y por lo menos uno de X y Z es un sustituyente distinto al  
 10 hidrógeno y cuando uno de X, Y y Z es azido, fenilo, C<sub>1</sub> a  
 C<sub>3</sub>-alquiloxi o trifluorometilo, siendo las restantes mi-  
 tades X, Y y Z hidrógeno y cuando R es hidrógeno, por lo  
 menos dos de X, Y y Z, son sustituyentes distintos al hi-  
 15 drógeno; y sus sales farmacépticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales de adición de  
 ácido en sus estado cristalino pueden ser aislados como  
 solvatos, es decir con una cantidad discreta de disol-  
 20 vente, por ejemplo, agua, etil acetato, metanol y semejan-  
 tes, asociados físicamente y así separables sin alteración  
 efectiva de la entidad química entre sí.

En la estructura (1) arriba ilustrada, la línea ondulada  
 25 (enlace) en la posición 1 del anillo cicloalifático puede  
 conocerse por los expertos en la técnica química como un  
 símbolo para denotar la posibilidad de cis ó trans-este-  
 reoquímica del sustituyente de posición 1 respecto al sus-  
 tituyente en la posición 2 del mismo anillo cicloalifático.  
 30

1 También se reconocerá por los expertos en la técnica química que cada uno de los puntos de unión (en las posiciones 1- y 2) en el anillo cicloalifático es quiral y así puede poseer independientemente una configuración R- y S-. Por lo tanto, pueden existir isómeros trans-d-, trans-l, cis-d- y 5 cis-l-ópticos estereoisómeros en adición a los cis y trans-dl de estos compuestos. Más abajo se describirán métodos para preparar las varias formas. //Subgrupos preferidos de los compuestos de la fórmula I son aquellos, en que los sustituyentes aminos son trans de unos a otros. En los compuestos de la fórmula I, arriba indicados, el término "C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo" significa grupos metil etilo, n-propilo e isopropilo. El término "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilo" incluye los arriba citados grupos C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, así como los grupos butilo, pentilo y hexilo en sus varias formas isómeras. El término de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>(alílico)alqueno" está destinado a incluir los grupos de doble enlace no adyacentes, es decir, alilo, 2- ó 3-butenilo, 2, 3 ó 4-pentenilo y 2, 3, 4 ó 5-hexenilo. En los compuestos conteniendo un grupo C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>hidroxialquilo, la mitad hidroxí no puede estar en el carbono adyacente al nitrógeno. Los grupos cicloalquilo, incluyen los radicales 25 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los sustituyentes C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi incluyen los grupos metoxi, etoxi, propiloxi e isopropilo. Los C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcanoiloxi incluye los grupos formiloxi, acetiloxi y propionoxi. Ejemplos de gru 30

1 pos de anillos heterocíclicos de nitrógeno monocíclico sa-  
 turado incluyen grupos acetidinilo, pirrolidenilo, piperi-  
 dinilo. Un subgrupo preferido de estos compuestos de la fór-  
 mula 1 se constituye por aquellos, en que R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-al-  
 5 quilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son  
 cada uno hidrógeno; n es 2, m es 1; 0 es

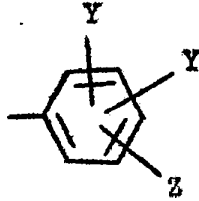


10 en que por lo menos uno de X, Y y Z, es un halógeno tienien-  
 do un número atómico de 9 a 35 ó ácido, y cuando X es azia-  
 do, Y y Z son hidrógeno; y sus sales farmacológicamente  
 15 aceptables. Ejemplos de los compuestos de este grupo pre-  
 ferido incluyen N-[2-(N,N-dimetilamino)-ciclohexil]-N-  
 metil-2-(4-bromofenil)-acetamida, N-[2-(N,N-dimetilamino)  
 ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida y N-  
 20 [2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(4-acidofe-  
 nil)acetamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de estos compuestos se constituye por  
 aquellos compuestos de la fórmula I arriba citada, en que  
 25 R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman conjuntamente con el  
 nitrógeno al que estan enlazados para completar un anillo  
 heterocíclico de nitrógeno monocíclico saturado conteniendo  
 de 3 a 5 átomos de carbono de anillo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno

1

hidrógeno; n es 2; m es 1; y Q es



5

en que por lo menos uno de X, Y Z es un halógeno teniendo un número atómico de 9 a 35 o azido, y cuando X es azido, Y y Z son hidrógeno; y sus sales farmacológicamente aceptables.

10

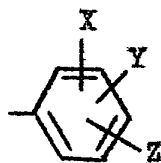
Ejemplos de compuestos de este grupo preferido incluyen N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]-N-metil-2-(4-bromofenil)acetamida; N-[2-(1-pirrolidinil)-ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida; y N-[2-(1-piperidinil)ciclohexil]-N-metil-2-(4-acetofenil)acetamida y sus sales farmacológicamente aceptables.

15

Otros compuestos preferidos, íntimamente relacionados de este invento son aquellos de la fórmula I arriba indicada, en que R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados conjuntamente con el nitrógeno, al que están enlazados para completar un anillo heterocíclico de nitrógeno monocíclico saturado conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono; R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es metilo; n es 2; m es 1 y Q es

20

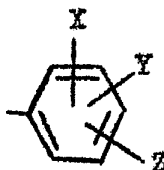
25



30

1 en que por lo menos uno de X, Y y Z es un halógeno teniendo  
 do un número atómico desde 9 a 35 o azido, y si X es azido  
 Y y Z son hidrógeno y sus sales farmacológicamente acepta-  
 bles. Ejemplos de compuestos en este grupo preferido in-  
 5 cluyen N-metil- $\left[2-(N\text{-pirrolidinil)ciclohexil}\right]-2-(3,4\text{-di-}$   
 $\text{clorofenil)propionamida}$ ; N- $\left[2-(N\text{-pirrolidinil)ciclohexil}\right]$   
 $-2-(4\text{-bromofenil})\text{-propionamida}$ ; y N-etil-N- $\left[2-(\text{-acetidi-}$   
 $\text{nil)ciclohexil}\right]-2-(4\text{-acidofenil)propionamida}$ ; y sus sa-  
 les farmacológicamente aceptables.

10 También compuestos de la fórmula I arriba indicada, en  
 que R es  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo,  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno  $C_1$  a  $C_3$ -  
 alquilo;  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno hidrógeno,  $n$  es 2;  $m$  es 1;  
 15 y Q es



20 en que por lo menos uno de X, Y y Z es  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo son  
 un subgrupo preferido. Los ejemplos incluyen:

25 N- $\left[2-(N', N'\text{-dimetilamino)ciclohexil}\right]-2-(2,4,6\text{-trimetil-}$   
 $\text{fenil)acetamida}$ ;

N- $\left[2-(N', N'\text{-dietilamino)ciclohexil}\right]-2-(3,5\text{-dimetilfenil})$   
 acetamida; y

30 N- $\left[2-(N', N'\text{-dipropilamino)ciclohexil}\right]-2-(4\text{-propifenil})$

1 acetamida.;

Compuestos preferidos de la fórmula I, que tienen sistemas de anillos mayores incluyen:

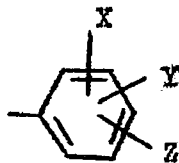
5 (A) Aquellos que tienen grupos arilo mayores en la posición Q, es decir, aquellos, en que R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno hidrógeno; n es 2; m es 1; y Q es 1-naftilo ó 2-naftilo.

Ejemplos de compuestos de este grupo preferido son:

10 N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(1-naftil) acetamida;

N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(2-naftil) acetamida; y

15 (B) Aquellos teniendo mitades de anillo cicloalifático mayores en que R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno hidrógeno; n es 3 a 8 y m es 1; y Q es

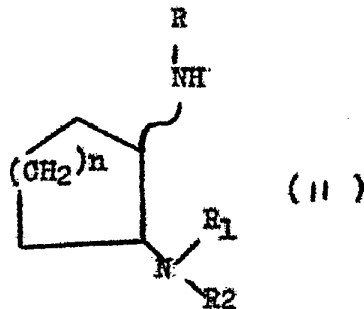


25 en que por lo menos uno de X, Y y Z, es un halógeno, teniendo un número atómico de 9 a 35, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo ó azido, y cuando X es azido, Y y Z son hidrógeno y sus sales farmacológicamente aceptables. Ejemplos de estos compuestos

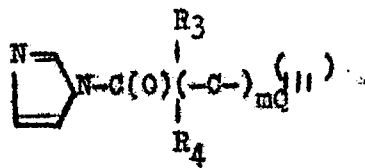
30

1 preferidos incluyen N-[2-N'-dimetilamino)cicloheptil]  
 -N-metil-2-(4-bromofenil)acetamida; N-[2-(N', N'-dimetila-  
 5 mino)ciclooctil]-N-metil-2-(4-bromofenil)acetamida; N-[2-  
 (N', N'-dietilamino)ciclooctil]-N-metil-2-(4-acidofenil)  
 acetamida; N-[2-(N', N'-dipropilamino)ciclododecil]-N-  
 metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida; N-[2-(N', N'-dimeti-  
 lamino)cicloheptil]-N-metil-2-(2,4,6-trifluorometilfenil)  
 acetamida y sus sales farmacológicamente aceptables.

10 En general y con la excepción más abajo descritas, estos  
 nuevos compuestos de amida, según el invento, pueden pre-  
 pararse haciendo reaccionar la apropiada 1,2-cicloalifá-  
 tica diamina de la fórmula



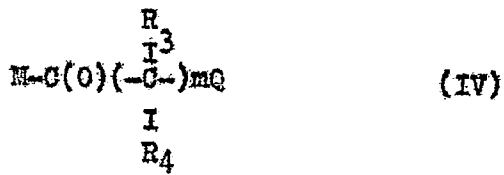
con un aracil imidazol de la fórmula



en que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n, m y Q son como se define arri-  
 ba o con un acil haluro de la fórmula

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



en que M es cloruro o bromuro y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, m y Q son como se define arriba, en un disolvente orgánico para los reactivos preferentemente en un disolvente de éter cíclico, tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano, o semejante, hasta que se produzca el compuesto de este invento. Los reactivos (II) y (III) ó (II) y (IV) pueden mezclarse en proporciones sustancialmente equimolares para efectuar la formación del producto (I), deseado, pero si uno de los reactivos (II), (III) y (IV) es más costoso que el otro, algunas veces se prefiere usar un exceso estequiométrico del reactivo menos costoso para asegurar que sustancialmente la totalidad del reactivo menos costoso se consuma en la reacción. La reacción se efectuará a temperatura ambiente para la mayoría de las combinaciones de los reactivos, pero para algunas combinaciones de los reactivos las variaciones de las condiciones finales de la reacción pueden variar entre -25°C y la temperatura de reflujo de la mezcla, dependiendo de la reactividad de los reactivos, el tiempo de reacción deseado, el disolvente, que se está usando, las proporciones molares y factores similares importantes para el químico que realice el procedimiento.

1 Cuando la reacción ha procedido a completarse sustancial-  
mente, el producto (I) puede recuperarse de la mezcla de  
reacción por procedimientos conocidos. Por ejemplo, la  
mezcla de reacción puede ser evaporada al vacío, si se de-  
5 sea, para eliminar disolvente y otros volátiles, dejando  
el producto, frecuentemente como un aceite, mezclado con  
una pequeña cantidad de disolvente y de algún material no  
reaccionado o no volatilizado de partida. Esta mezcla re-  
sidual puede tomarse en un disolvente tal como etil éter,  
10 lavarse con solución de sal, tal como solución saturada de  
bicarbonato sódico y con agua, puede separarse de las fa-  
ses acuosas y secarse sobre un absorbente de agua, tal co-  
mo sulfato sódico o sulfato magnésico y entonces puede  
15 evaporarse para dejar el producto más puro como un aceite  
o material cristalino. La adición de ácido clorhídrico  
(gas de cloruro de hidrógeno) u otro ácido económico, tal  
como los ácidos sulfúrico, maléico, naftaleno-sulfónico,  
20 p-tolueno-sulfónico, p-tolueno sulfónico, oxálico, en un  
disolvente adecuado, tal como dietil éter o metanol, con-  
vierte el producto de aceite a la correspondiente sal, de  
la que cristaliza más fácilmente que la forma de amina li-  
bre del producto. Los productos de sal de amina pueden re-  
25 cristalizarse desde mezclas de disolventes, tales como C<sub>1</sub>  
a C<sub>3</sub>-alcohol/di-C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquil éter, es decir, metanol/die-  
30 til éter para dar formas cristalinas más fácilmente mani-

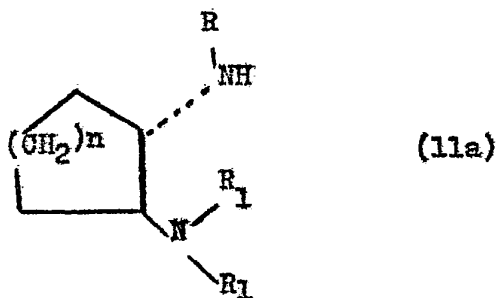
1

puladas del producto que las sales de amina. Ejemplos de tales procedimientos se describen en los ejemplos detallados.

5

La trans-1,2-diaminas (11a), que pueden usarse como materiales de partida para preparar compuestos de este invento, pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, aminas de la fórmula

10



15

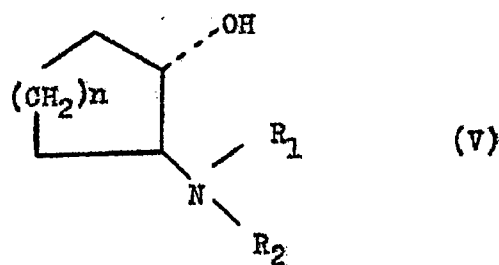
en que R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; y

20

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, como se define arriba, excepto que cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman separadamente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son hidrógeno, bencilo u otro grupo de hidrocarburo con insaturación de carbono a carbono, pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente 1,2-dicicloalcano epóxido con la amina HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define inmediatamente arriba para formar el 2-aminocicloalcanol de la fórmula

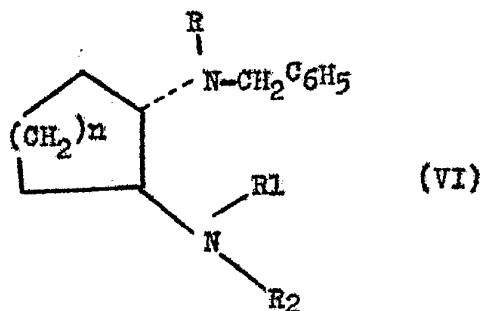
25

30



5 en que  $n$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define inmediatamente arriba y después haciendo reaccionar este intermediario de aminocicloalcohol (V) primero con un  $C_1$  a  $C_6$ -alcanosulfonil haluro, es decir, con cloruro metanosulfonilo y después con una bencil amina de la fórmula  $C_6H_5CH_2NHR$ , donde R es como se define generalmente arriba, para formar un compuesto de la fórmula

10



25 en que  $n$ ,  $R_1$  y  $R_2$  es como se define inmediatamente arriba, y después hidrogenolizando esta diamina (VI) con hidrógeno, en presencia de un catalizador de paladio y carbón vegetal y ácido para eliminar el grupo bencilo y para formar el material de partida (IIa) de trans-diamina. Similarmente pueden prepararse aminas trans-1,2-cicloalifáticas haciendo reaccionar una  $HN-R_1R_2$  con amina con una aziridina

30

1

bicíclica de la fórmula



5

10

15

20

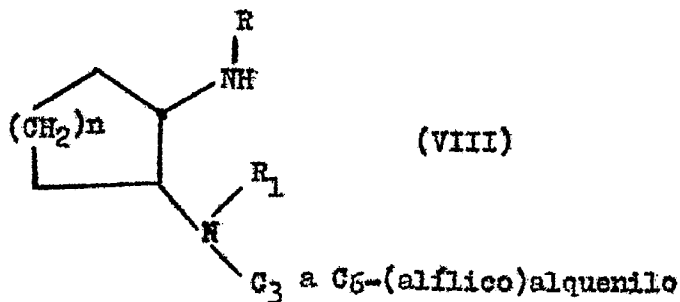
25

30

donde R es hidrógeno ó C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, con una amina de la fórmula HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados separadamente, son hidrógeno, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, o cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>1</sub> Es C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilo, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alqueno, C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>-hidroxialquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-dicloalquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>-cicloalquilmetilfenilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados conjuntamente con el nitrógeno, al que están enlazados, completan un anillo heterocíclico de nitrógeno monocíclico saturado, conteniendo solamente átomos de anillo de carbono y nitrógeno de 3 a 5 átomos de carbono de anillo, teniendo tales mitades de anillo heterocíclico, átomos de carbono de anillo de 3 a 4 sustituyéndose permisivamente en la posición 3 del anillo con hidroxilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcanoloxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> alquiloxi y teniendo dichos anillos heterocíclicos saturados, 5 átomos de carbono de anillo sustituyéndose permisivamente en las posiciones 3 ó 4 con hidroxilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcanoloxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-aloxi, respectivamente, para formar el material de partida de diamina (IIa). Este método de síntesis de amina es aplicable cuando el grupo

1 amino en la posición 2 de la mitad de anillo cicloalifá-  
 tico saturado deba ser un grupo terciario, secundario o  
 5 primario de amino, y este método es imperativo cuando el  
 grupo 2-amino ( $-NR_1R_2$ ) debe tener enlazado al mismo por  
 lo menos un grupo  $C_3$  a  $C_6$ -(alílico)alquenilo.

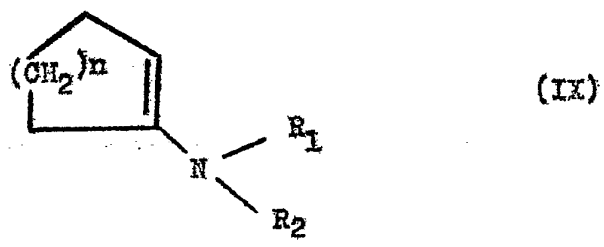
Del material de partida (IIa) 1,2-dicicloalifático diamina,  
 entonces se hace reaccionar en una aracil imidazola (III)  
 o con el acil haluro (IV) para formar el producto trans  
 10 (Ia). Por ejemplo, si se desea preparar un compuesto trans  
 de la fórmula I en que  $R_2$  es  $C_3$  a  $C_6$ -(alil)alquenilo, una  
 ruta de procedimientos, que podría usarse, comprendería,  
 (a) hacer reaccionar una amina de la fórmula  $HNR_1R_2$ , en  
 15 que  $R_1$  es como se ha definido arriba, cuando  $R_2$  es  $C_3$ , a  
 $C_6$ -(alílico)alquenilo, con una azirina bicíclica de la fór-  
 mula VII, arriba indicada para formar la trans diamina de  
 la fórmula



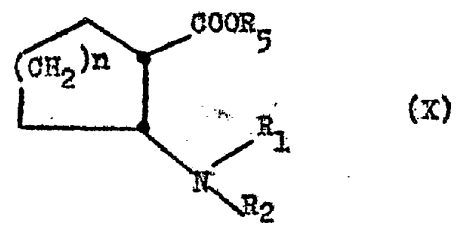
25 y entonces, (b) hacer reaccionar esta trans-1,2-cicloali-  
 fática diamina (VIII) con el aracil imidazol (III) o el  
 acil haluro (IV) con un disolvente orgánico por un tiempo

30

1 suficiente para formar el compuesto trans de la fórmula  
Ia, en que R<sub>2</sub> es el grupo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico(alquenilo).  
Los materiales de partida (IIb) de cis-1,2-diamina, pue-  
den prepararse haciendo reaccionar una amina cicloalifá-  
5 tica insaturada de la fórmula

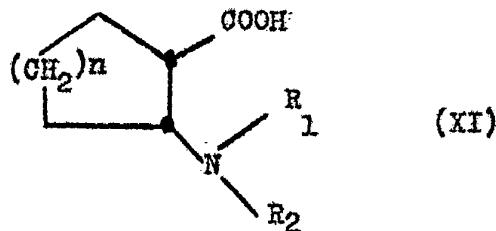


15 en que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido generalmente  
arriba con un alquil (preferentemente C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo) o  
bencil cloroformato y después con hidrógeno en presencia  
de un catalizador tal como óxido de platino para formar  
el alquil o bencil 2-amino-2-cicloalifático carboxilato de  
20 la fórmula



30 donde R<sub>5</sub> es el grupo alquilo o bencilo del éster de cloro-  
formato y n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha descrito arriba. Este

1 amino éster (X) entonces puede ser hidrolizado con ácido  
 5 mineral o base de metal de álcali cuando  $R_5$  es álcali o  
 puede hidrogenolizarse en presencia de catalizador de pa-  
 ladio o de carbono cuando  $R_5$  es bencilo, para formar el  
 amino-ácido de la fórmula



15 donde  $n$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido arriba.

En estas estructuras los dobles puntos marcados (\*) en  
 las posiciones 1 y 2 del anillo cicloalifático denota cis-  
 estereo-configuración de los sustituyentes en las posi-  
 ciones 1 y 2 entre sí. Uno de tales puntos denota una con-  
 figuración trans.

20 Adición electrofílica a enaminas para dar las <sup>ona-</sup>aminas 2-  
 carboxi sustituidas es algo conocido en la técnica: por  
 ejemplo, A.G. Cook, ed., (Enamines: Syntesis, Estructura  
 y Reacción: M. - Dekker, New York, 1969.

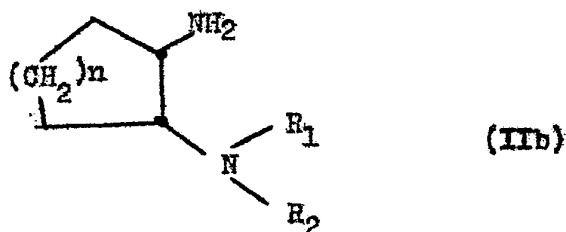
25 Este amino-ácido (XI) entonces puede reconvertirse a la  
 cis-diamina (IIb) por una conocida reacción de Curtius  
 (T. Curtis J. Prakt. Chem., 20 50 274 (1948); véase tam-  
 bién Merk Index, Eighth Edition, (1968) (p.1156) y puede

30

1

usarse como un material de partida cis.

5

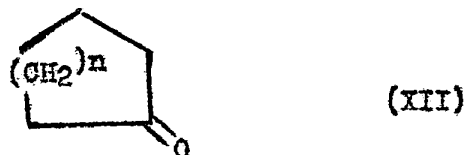


en que  $n$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define arriba.

10

Los arriba citados intermediarios (IX) de amina cicloalifática insaturada se preparan haciendo reaccionar la correspondiente cetona cicloalifática de la fórmula

15



20

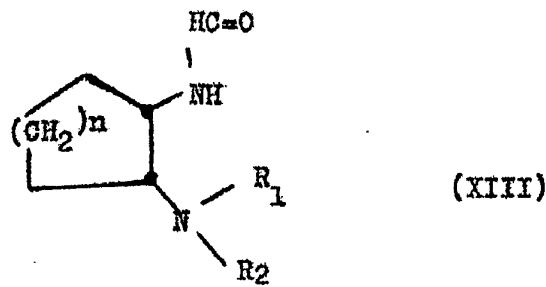
con una amina de la fórmula  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  en presencia de un ácido tal como tetracloruro de titanio. El uso de tetracloruro de titanio en la preparación de enaminas se ha descrito en J. Organic Chemistry, 32, 213 (1967).

25

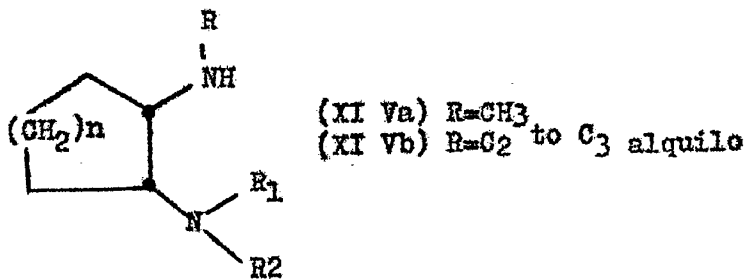
Cuando se desee preparar un producto cis conteniendo un grupo N-metilo en la posición 1 de la 1,2-cicloalifática diamina- ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) el material de partida (IIb) de cis-diamina es tratado con un alquil formato para formar un compuesto de la fórmula

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

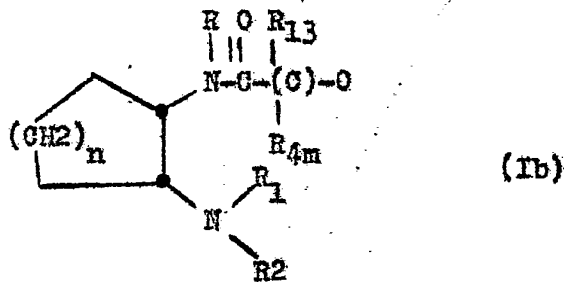


vuyo compuesto XIII entonces puede ser reducido, por ejemplo, con agentes reductores químicos, tal como hidruro de litio aluminio para formar la cis-1,2-diamina/ N-metilada de la fórmula XIV a

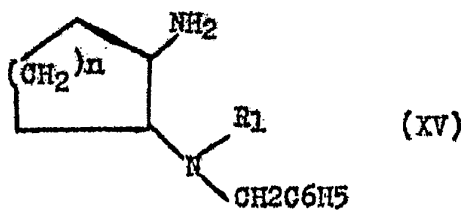


La cis-1,2-diamina primaria (Iib) y la cis-1,2-diamina secundaria (XIVa) entonces puede tratarse de acuerdo con el procedimiento de este invento con un aracil imidazol (III) o con el acil haluro (IV) según se describe arriba para preparar compuestos de cis (Ib) de este invento.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

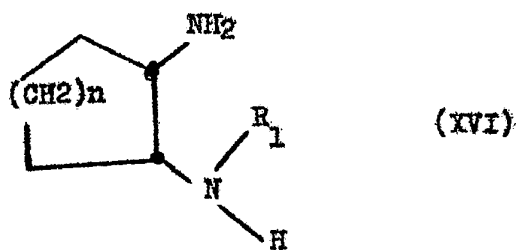


Quando los compuestos cis (Ib) de este invento deben tener un grupo alquilo distinto a metilo en la posición R, la cis-1,2-amina (IIb) primaria puede hacerse con un alcanoil haluro, por ejemplo, con un cloruro o bromuro de C<sub>2</sub> a C<sub>3</sub> alcanoil y después con un agente reductor químico, por ejemplo, hidruro de litio aluminio, para formar el material de partida secundario de N-C<sub>2</sub> o alquil cis-1,2-diamina de la fórmula (XIVb) en que el grupo R sería un grupo alquilo superior, preferentemente un grupo etilo o propilo. Entonces esta N-C<sub>2</sub> o C<sub>3</sub>-alquil cis-1,2-diamina secundaria (XIVb) se haría reaccionar con el aracil imidazol (III) o el acil haluro (IV) para formar el producto cis (Ib) de este invento. Cuando se desee que el producto cis de este invento tenga grupos C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alil)alquenilo en la posición R<sub>2</sub>, la cis-1,2-diamina primaria (IIb) con R<sub>2</sub>-bencilo (XV) se prepara a partir de la cetona XII



10

haciendo reaccionar con una N-bencil-N,R<sub>1</sub> amina, según se describe arriba. Esta diamina (XV) entonces se hidrogena en presencia de catalizador de paladio sobre carbono para eliminar el grupo bencilo y formar la cis-1,2-diamina de la fórmula

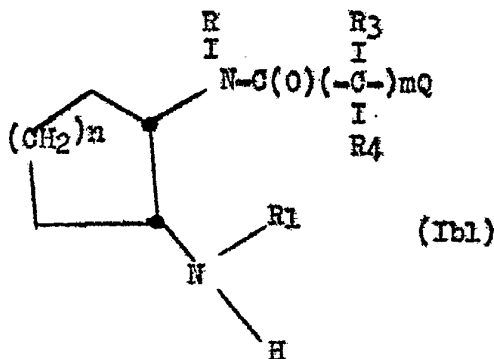


25

La cis-1,2-diamina (XVI) entonces se hace reaccionar con el alquil imidazol seleccionado (III) o acil haluro (IV) para formar la cis-amida de la fórmula

30

1



5

10

15

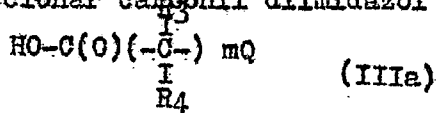
20

25

30

cuya amida (Ib<sub>1</sub>) también es un analgésico útil en forma de producto farmacéutico pero que es principalmente de interés para el uso común intermediario para formar los productos cis de este invento (Ib) en que R<sub>2</sub> es un grupo alílico C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-alquénilo. A este propósito el producto intermediario (Ib<sub>1</sub>) se hace reaccionar con un haluro alílico de alquénilo, preferentemente el bromuro o yoduro para formar los productos cis de este invento (Ib) en que R<sub>2</sub> es alquénilo alílico de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>.

Son conocidos en la técnica procedimientos para preparar los aracil imidazoles (III) y los reactivos de acil haluro (IV) usados para formar compuestos de este invento. Véase, por ejemplo, R. B. Wagner y H. D. Zook, Synthetic Organic Chemistry, 1953m, John Wiley and Sons, Capítulo 17, página 546 y siguientes. El aracil imidazol puede prepararse inmediatamente haciendo reaccionar carbonil diimidazol con el ácido de la fórmula



1 en un disolvente orgánico. Otras carbodiimidias, tales como  
ciclohexilcarbodiimida pueden usarse en lugar del carbonil-  
diimidazol.

5 Pueden prepararse sales de adición de ácido haciendo rea-  
ccionar una base libre de la fórmula I con una cantidad es-  
tequiométrica de un ácido, tal como cloruro de hidrógeno,  
bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico,  
10 ácido fosfórico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítri-  
co, ácido succínico, ácido benzóico, ácido salicílico,  
ácido pantoico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido metanosul-  
fónico, ácido naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfóni-  
co, ácido maléico, ácido fumárico, ácido oxálico y seme-  
15 jantes. La reacción puede efectuarse en medios acuosos o  
disolventes líquidos orgánicos no acuosos, tales como die-  
til éter, etil acetato y semejantes. Se prefieren medios  
no acuosos. Cuando se desee obtener productos ópticamente  
20 resueltos en forma cristalina, puede ser más conveniente  
formar sales, tales como maleatos, citratos o pantoatos en  
lugar de sales de adición de ácido inorgánico, tales como  
hidrocloruros. También, mientras que puede usarse ácido  
25 oxálico para obtener el producto de amino-amida en una for-  
ma sólida más fácilmente manipulada, sería preferible que  
no se utilizase como sal farmacéuticamente aceptable la  
forma del producto de amino-amida.

30 Ejemplos de compuestos dentro del alcance de este invento

1 incluyen los isómeros cis-y trans- de los siguientes com-  
puestos:

N-[2-(N'-metil-N'-(2-fenetiletíl)amino)]ciclohexil-N-me-  
til-2-(4-bromofenil)acetamida;

5 N-[2-(N,N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(4-trifluo-  
rometil)acetamidas;

N-[2-(N'-metil-N'-ciclopropilmetilamino)ciclohexil]-2-  
(4,4-dibromofenil)acetamida maleato;

10 N-[2-(N'-alil-N'-metilamino)ciclohexil]-2-(2,4-dibromo-  
fenil)acetamida;

N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-propil-2-(3-me-  
toxifenil)acetamida;

15 N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-2-(2,4,6)-trimetil-  
fenil)acetamida;

N-[2-(N-pirrolidinil)ciclofenil]-N-metil-2-(4-bromofenil)  
acetamida;

20 N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(4-acido-  
fenil)acetamida;

N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-di-  
clorofenil)acetamida;

25 N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(4-me-  
toxifenil)acetamida;

N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(4-clo-  
rofenil)propionamida;

30 N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(2,4,6-

1	trimetilfenil)acetamida;
	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(4-clo-
	rofenil) acetamida;
	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-2-(2-naftil);
5	acetamida;
	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-2-(2-naftil)-ace-
	tamida;
	N-[2-(N', N'. dimetilamino)ciclohexil]-2-(1-naftil) ace-
10	tamida;
	N-[2-(N'-metil-N'-bencilamino)cicloheptil]-N-etil-2-(4-
	bromofenil)acetamida;
	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclooctil]-N-metil-2-(4-bro-
15	mofenil)acetamida;
	N-[2-(N', N'-di-n-propilamino)ciclodecil]-N-metil-2-(4-
	acidofenil)propionamida;
	N-[2-(1-piperidinil)ciclododecil]-N-metil-2-(4-trifluo-
20	rometil)acetamida;
	N-[2-(1-acetidil)ciclononil]-N-metil-2-(3,4-difluoro-
	fenil)acetamida;
	1-(4-metoxifenil)-1-[N-[2-N'-3-hidroxi-propil-N'-metil )
25	ciclopentil]-N-metil]-ciclopropanocarboxamida;
	1-(4-metoxifenil)-1-[N-[2-(N'-3-hidroxi-propil-N'-metil)
	ciclopentil]-N-metil]-ciclopropanocarboxamida;
	N-[2-(N-ciclopropil-N-metilamino)ciclohexil]-2-(4-acido-
30	fenil)acetamida;

- 1 N-[2-(3-acetoxi-1-pirrolidini) ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- N-[2-(N-pirrolidinil) ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 5 N-[2-(3-hidroxipirrolidinil) ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- N-[2-(3-acetoxi-1-pirrolidinil) ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 10 N-[2-[N'-(3-hidroxi-1-acetidini)-N'-metilamino] ciclohexil]-N-metil-2-(4-bromofenil)acetamida.
- N-[2-(N'-butil-N'-metilamino) ciclopentil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 15 N-[2-[N'-(3-hidroxi-1-acetidini) ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- N-[2-(N', N'-di-etilamino) ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 20 N-[2-(N'-pirrolidinil) ciclohexil]-N-metil-2-(3,4-diclorofenil)propionamida;
- N-[2-(N', N'-di-n-propilamino) ciclohexil]-N-metil-2-(2,4,5-triclorofenil)acetamidas;
- 25 N-[2-(4-metil-N-piperacini) ciclohexil]-N-metil-2-(4-bromofenil)acetamida;
- N-[2-(4-metil-1-piperacini) ciclopentil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 30 N-[2-(N,N-dimetilamino) ciclohexil]-2-(3,4-diclorofenil)

1 acetamida;  
N-[2-N'-N-dimetilamino)ciclohexil]-2-(3,4-dibromofenil  
acetamida;  
5 N-[2-(N-piperidino)cicloheptil]-N-etil-2-(3,4-difluorofe-  
nil)acetamida;  
N-[2-N-metil-N-(2-hidroxi-etil)ciclohexil]-3-(2,4,5-tri-;  
clorofenil)propionamida;  
10 N-[2-(N'-metil-N'-ciclopropilamino)ciclopentil]-4-(3,4-  
diclorofenil)butilamida;  
N-[2-(N'-metil-N'-ciclobutilmetilamino)ciclohexil]-N-me-  
til-2-(4-acidofenil)propionamida;  
15 N-[2-(N-piperidinil)ciclopentil]-N-metil-2-(4-bifenil-1-  
il)acetamida y semejantes, y sus sales farmacéuticamente  
aceptables.  
Este invento también se relaciona con composiciones conte-  
niendo un compuesto de la fórmula I como ingrediente acti-  
20 vo en un portador farmacéutico. Las composiciones son úti-  
les en formas de unidad de dosificación farmacéutica de los  
compuestos de la fórmula I para administración local (tó-  
pica) y sistémica(oral), rectal y forma de administra-  
25 ción parenteral) en terapia para el tratamiento y para ali-  
viar dolores en seres humanos y animales valiosos, inclu-  
yendo perros, gatos y otros animales comercialmente valio-  
sos y domésticos.  
El término de "forma de unidad de dosificación" según se  
30

1 usa en esta memoria y en las reivindicaciones se refiere  
a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosifica-  
ciones unitarias para sujetos mamíferos, conteniendo cada  
5 unidad una cantidad predeterminada del compuesto de ingre-  
diente activo esencial de este invento, calculado para pro-  
ducir el efecto deseado, en combinación con los medios far-  
macéuticos requeridos, que adoptan dicho ingrediente para  
administración sistémica. La especificación para las nue-  
10 vas formas de unidad de dosificación de este invento están  
dictadas y son directamente dependientes de las caracte-  
rísticas físicas del ingrediente activo esencial y del efec-  
to particular, que debe conseguirse en vista de limitacio-  
15 nes inherentes en la técnica de composición, tales como un  
material activo esencial para efectos beneficiosos en se-  
res humanos y animales según se describirá en detalle en  
esta memoria descriptiva en ejecuciones preferidas, siendo  
20 éstas las características del presente invento. Ejemplos de  
formas de unidad de dosificación adecuadas, de acuerdo con  
este invento, son tabletas, cápsulas, preparaciones líquidas  
administradas oralmente en adecuados vehículos líquidos, pre-  
25 paraciones estériles en vehículos líquidos adecuados para  
administración intramuscular e intravenosa, supositorios  
y preparaciones secas estériles para la preparación extem-  
poránea de preparaciones inyectables estériles en un vehi-  
culo líquido adecuado. Diluyentes o portadores sólidos, adecua  
30

1 dos para las formas de unidad de dosificación farmacéutica  
oral sólidas se seleccionan del grupo consistente en líqui-  
dos, hidratos de carbono, proteínas y sólidos minerales, por  
ejemplo, almidón, sucrosa, lactosa, caolín, fosfato de calcio,  
5 gelatina, acacia, jarabe de maíz, almidón de maíz, talco y se-  
mejantes. Cápsulas, tanto duras como blandas se rellenan con  
composiciones de estos ingredientes de amino-amida activos,  
en combinación con adecuados diluyentes y excipientes, por  
10 ejemplo, aceites comestibles, talco, carbonato cálcico y se-  
mejantes y también estearato cálcico. Preparaciones líquidas  
para administración oral se preparan en agua o vehículos  
acuosos, que contienen ventajosamente agentes suspensores,  
15 por ejemplo, metilcelulosa, acacia, polivinilpirrolidina, po-  
livinil alcohol, y semejantes. En el caso de formas inyecta-  
bles, la formulación inyectable tiene que ser estéril y  
tienen que ser fluida en la extensión de que exista una  
20 fácil introducción por jeringa. Tales preparaciones tienen  
que ser estables bajo las condiciones de fabricación y al-  
macenaje y contienen ordinariamente, en adición al disol-  
vente básico o líquido suspensor, preservativos, en la na-  
25 turaleza de agentes bacterio-estáticos y fungiestáticos, por  
ejemplo, parabens, clorobutanol, benzil alcohol, fenol time-  
rosal y semejantes. En muchos casos, es preferible incluir  
agentes osmóticamente activos, por ejemplo, azúcares o  
30 cloruro sódico en concentraciones isotónicas. Los porta-

1      dores y vehículos incluyen aceites vegetales, etanol, pól-  
lioles, por ejemplo, glicerol, propileno glicol, polietil-  
leno glicol líquido y semejantes. Cualesquiera preparacio-  
5      nes sólidas para subsiguiente preparaciones extemporánea  
de preparaciones inyectables estériles se esterilizan pre-  
ferentemente por exposición a un gas esterilizador, por  
ejemplo, óxido de etileno. Los antes mencionados portado-  
res, vehículos, diluyentes, excipientes, preservativos,  
10      agentes isotónicos y análogos constituyen el medio farma-  
céutico que adaptan las preparaciones para administración  
sistémica.

15      Las formas de unidad de dosificación farmacéutica se pre-  
paran de acuerdo con la precedente descripción general  
para procurar desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de  
350 mg. del ingrediente activo esencial por forma de unidad  
de dosificación que, como se ha dicho anteriormente, puede  
20      estar en la forma de una preparación semi-sólida o sólida  
tópica, oral o rectal, una preparación oral líquida, una  
preparación inyectable, incluyendo preparaciones líquidas  
y preparaciones secas sólidas para reconstitución extem-  
poránea a una preparación inyectable líquida. La cantidad  
25      del ingrediente activo esencial, procurada en las formas  
de unidad de dosificación farmacéutica, es aquella canti-  
dad suficiente para obtener efectos analgésicos y antago-  
nistas narcóticos dentro de alcance no tóxico, eficaz, an-  
30

1       teriormente indicado. Expresado de otra manera, cuando se  
usa sistémicamente, una cantidad del ingrediente activo  
esencial se procura a un recipiente dentro de un alcance  
desde alrededor de 0,01 mg. por kg. hasta alrededor de 5 mg.  
5       por kg. del peso del cuerpo del recipiente. Dosificaciones  
preferidas para la mayoría de las aplicaciones son de 0,05  
a 2,0 mg. por kg. del peso del cuerpo. En una forma de un-  
10       guento semi-sólido tópico la concentración de ingrediente  
activo puede ser de 0,1-10%, preferentemente 0,5-5% en un  
portador, tal como una base de crema farmacéutica.  
Las formas de unidad de dosificación farmacéutica de estos  
15       compuestos de formulaciones farmacéuticas se adaptan pre-  
ferentemente para adaptación sistémica para obtener efec-  
tos analgésicos y antagonistas narcóticos, comprendiendo  
una cantidad eficaz no tóxica, de un compuesto de acuerdo  
con la fórmula  $\eta$  ó como su sal farmacéuticamente acepta-  
20       ble.  
Además, el invento se relaciona con métodos para obtener  
efectos analgésicos en mamíferos, por ejemplo, seres hu-  
25       manos y valiosos animales de sangre caliente, tales como  
perros, gatos, caballos y otros animales comercialmente  
valiosos, administrando sistemáticamente a los mamíferos,  
las formas de unidad de dosificación farmacéutica, sumi-  
nistrando una cantidad eficaz, no tóxica, para efectos  
30       analgésicos y antagonistas narcóticos. Estos compuestos

1 tienen una ventaja en una extensión mayor, dependiendo del  
compuesto particular, de tener susceptibilidad menor de  
dependencia física que los compuestos analgésicos conoci-  
dos, tales como morfona y metadona, según se ilustra por  
5 evaluación de compuestos representativos y aquellos com-  
puestos de drogas analgésicas normalizadas en varias pro-  
cedimientos de ensayos farmacológicos, que miden grados  
relativos de susceptibilidad de dependencia física anal-  
gésica de los compuestos de ensayo en animales de ensayo  
10 de laboratorio normalizados.

Ejemplos representativos de estos compuestos de la fórmula  
I tienen valores  $ED_{50}$  ( $\pm$  por ciento del límite de confian-  
za) de menos de alrededor de 75 mg/kg. s.c. (administra-  
15 ción subcutánea) en ensayos analgésicos de animales de  
laboratorio normalizados, tales como ensayos de golpecitos  
en cola, pellizco y retorcimiento y los más potentes  
de ellos tienen valores de  $ED_{50}$  de menos de 10 mg/kg(s.c.)  
20 en estos ensayos, dando al mismo tiempo valores bastante  
altos (mayores que 100 mg/kg s.c.) en el ensayo de salto  
de maloxona poseyendo así sólo susceptibilidad de depen-  
dencia física aparente desde baja a moderada en compara-  
ción con los analgésicos comerciales usados como patrones.  
25 Los procedimientos usados para determinar estas propie-  
dades de estos nuevos compuestos, fueron esencialmente  
aquellos de Way y otros /Way, E.L. y otros, "Comprobación  
30

1 cuantitativa simultánea de tolerancia de morfina y depen-  
dencia física ", J.Pharmacol Exp. The., 167, páginas 1-8  
5 (1969) y Saalems y otros (Saalems , J.K. y otros, " El en-  
sayo de salto de ratón- A un simple método de selección  
para estimar la capacidad de dependencia física de anal-  
gésicos", Arch.Int. -- Pharmacodyn., 190, páginas 213-218  
10 (1971). Dosis eficaces estadísticas (y valores ED<sub>50</sub>) y lí-  
mites de confianza de 95% fueron calculados por el método  
de Spearman y Karber (Finney, D.J., - " Métodos estadís-  
ticos en ensayo biológico", Hafner Publ., (1951).  
Por ejemplo, compuestos preferidos representativos de la  
fórmula I dan bajos valores ED<sub>50</sub> analgésicos (menos de al-  
rededor de 10 mg. de compuesto de ensayo/kg. de peso del  
15 cuerpo del animal, ruta de administración subcutánea) en  
ensayos normalizados de animales de laboratorio, mientras  
que al mismo tiempo posee valores ED<sub>50</sub> bastante altos(ma-  
yores que 250 mg/kg. en s.c.) en el ensayo de salto de  
20 naxolona, evidenciando libertad sustancial de suscepti-  
bilidad de dependencia física aparente. En contraste, las  
drogas analgésicas conocidas, tales como morfina y meta-  
dona exhiben valores analgésicos ED<sub>50</sub> de menos de mg<sup>2</sup>/kg.  
25 s.c. respectivamente en estos ensayos normalizados anal-  
gésicos de golpecitos de cola, pellizcos de retorcimien-  
to, pero son conocidos que tienen elevados efectos de sus-  
ceptibilidad de dependencia física aparente y esto se  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

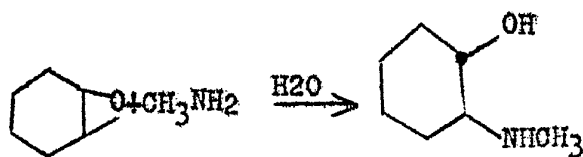
confirma por sus efectos (morfona y metadona) teniendo relativamente bajos valores de ED<sub>50</sub> de salto de naxolona, alcanzando desde 12 a 30 mg/kg. s.c. Aunque estos compuestos representativos de este invento tienen potencias analgésicas algo menores que los compuestos preferidos (valores ED<sub>50</sub> de actividades analgésicas hasta alrededor de 70 mg/kg. s.c. en estos ensayos normalizados) todavía se caracterizan por tener solamente susceptibilidad de dependencia física aparente desde baja a moderada.

Los descubrimientos hechos para los compuestos descritos y reivindicados en este invento se cree que son únicos y no podían predecirse a causa de algunos de los compuestos de la fórmula I, pero que tienen diferentes sustituyentes en las posiciones R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> ó solamente un sustituyente en el anillo de arilo en la posición X, Y ó Z cuando R es hidrógeno mostraron actividad muy débil, si es que mostraron alguna actividad analgésica en los ensayos analgésicos de animales de laboratorio normalizados.

Ejemplos de preparaciones de materiales de partida transcicloalifáticos de diamina.

Procedimiento I - Preparación de trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

A. trans-2-metilaminociclohexanol.



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

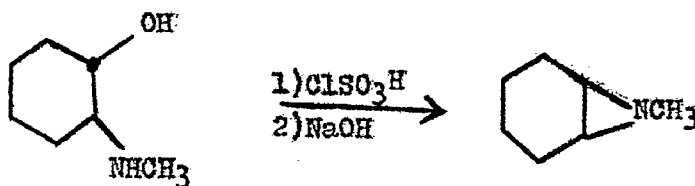
Oxido de ciclohexeno (196,28 gr., 2 moles) se añadieron durante 30 minutos a metilamina acuosa al 40% (466 ml., 6 moles) con agitación. La temperatura fue desde 25° a 27° durante esta adición. Durante los siguientes 45 minutos, la temperatura se elevó a 55° y se mantuvo a 50° hasta 58° por refrigeración ocasional. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se calentó sobre el baño de vapor durante 2 horas, se enfrió y saturó con hidróxido sódico sólido (NaOH).

La mezcla se extrajo bien con éter, se secó el extracto sobre sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a través de un Vigreux de 9". La destilación a 13 mm. dió 241,9 gr. (97% de rendimiento) del compuesto del título, punto de ebullición 100-101°. nmr en  $CDCl_3$  (100 MHz) está de acuerdo; espectro de masa  $M^+$  129.

Este compuesto del título fue comunicado por Mousseron y otros, Bull. Soc. Chim. Fr, 850 (1947) por la reacción de óxido de ciclohexeno con metil amina durante 2 horas a 110°, punto de ebullición 108-109° (17 mm.) 1 sal de HCl,

punto de fusión 114-115°.

B. N-metil-7-azabicyclo [4,1,0] heptano.



10

15

20

25

30

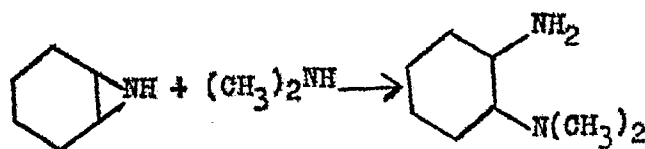
Acido clorosulfónico (162,9 gr. 1,4 mol) se añadió a gotas durante 70 minutos a una solución de trans-2-metil-aminociclohexanol (179,7 g., 1,39 mol) manteniendo la temperatura de 5 a 10°. La mezcla espesa se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente (levantando el agitador se hizo posible la agitación). Se decantó éter y el producto se lavó una vez con 300 ml. de éter por decantación. Entonces el mismo se enfrió en hielo, se trató con una solución de 206 gr. de hidróxido sódico en 1 litro de agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) (precauidamente al principio). La mezcla entonces se destiló, mientras se añadía  $\text{H}_2\text{O}$  desde un embudo goteador para mantener constante el volumen. Se recogieron alrededor de 600 ml. de destilado durante 4 horas. El destilado se saturó con hidróxido sódico sólido y se extrajo con éter (8 x 100 ml.). El extracto se secó (sulfato de mag-

nesio) y éter se destiló a través de una columna de hélices de vidrio de 9". El producto del título hirvió a temperaturas de 70-72°C (97 mm.): 73 g. (45% de rendimiento).

nmr (resonancia magnética nuclear en  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) está de acuerdo espectro de masa  $M + 111$ ; ir (infrarrojo): OH 2960, 2940, 2860; N-alquilo 2760; C-N 1110; otros 760  $\text{cm}^{-1}$ .

Este compuesto fue preparado anteriormente por T. Taguchi y por M. Eto, JACS 80, 4066 (1958) en rendimiento de 37% sobre el procedimiento de Paris y Fanta para síntesis de 7-azabicyclo 3,1,0 heptano; D.E. Paris y P.E. Fanta JACS 74, 3007 (1951) usaron tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) en el procedimiento arriba mencionado y destilaron al vapor el producto después de refluir con álcali durante 2 horas.

C. Trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.



El 7-azabicyclo [4,1,0]heptano de partida se prepara mejor de acuerdo con el procedimiento de D.E. Paris y P.E. Fanta, JACS 74, 3007 (1952) de trans-2-amino-ciclohexanol

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

con ácido cloro-sulfónico seguido de calentamiento con hidróxido sódico, acuoso.

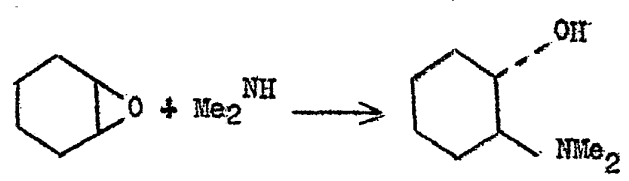
Para la reacción con dietilamina se siguió el procedimiento descrito en Bull. Soc. Chim. Francia, 382 (1956).

Una mezcla de 7-azabicyclo [4,1,0]heptano (12 g., 0,124 mol) , 40 ml. de dimetilamina acuosa y 0,2 g. de cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl) se agitó y calentó sobre baño de vapor durante 18 horas y se evaporó parcialmente a temperatura ambiente al vacío. Hidróxido sódico (NaOH) se añadió y la mezcla se extrajo con éter. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La destilación a 16 mm. dió 8,1 g (46% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. nmr. en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) está de acuerdo. Espectro de masa M+ 142.

Este compuesto también se preparó de trans-2-dimetilaminociclohexanol por reacción con ácido clorosulfónico seguido de amoníaco de acuerdo con el procedimiento de Helv. Chim. Acta 34, 1937 (1951).

Procedimiento II- Preparación alternativa de trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

A. trans-2-dimetilaminociclohexanol.



1 Una mezcla de óxido de ciclohexano (196,28 g.), 2 moles)  
y dimetilamina acuosa al 40% (452 g, 4 mol) se agitó du-  
rante 2 horas. Ocurrió una reacción exotérmica y la mez-  
cla se mantuvo a 50-55° por refrigeración ocasional. La  
5 misma entonces se agitó a temperatura ambiente durante  
20 horas, se calentó a 95° durante 1 hora y después duran-  
te 1 hora adicional con el condensador en la posición ho-  
rizontal. La mezcla se enfrió, extrajo dos veces con éter  
10 (800 ml., 300 ml.), se lavó el extracto de éter con so-  
lución de sal saturada, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La  
destilación a 15 mm. dió 265,1 gr. (93% de rendimiento),  
punto de ebullición 82-83° absorción final uv. ir: OH  
15 3460; N-alquilo 2780; CH 1450; C-O/C-N 1300, 1270, 1185,  
1120, 1085, 1060, 1035, 950, 875 nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz)  
confirmó estereoquímica trans. Este compuesto había sido  
preparado anteriormente desde óxido de ciclohexano y di-  
mitelamina en benceno a temperatura ambiente durante 14  
20 días en rendimiento de 95%, punto de ebullición 90° (20  
mm.): J. Chem. Soc., 4835 (1965); o en autoclave: C.A. 67,  
63899 d. Roc. Chem. 41, 541 (1967), punto de ebullición  
25 88° (14 mm.): también Bull. Soc. Chim. Francia, 850 (1947).  
se informó hidrocloreuro y resolución,  
B. trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.  
30

1

5

10

15

20

25

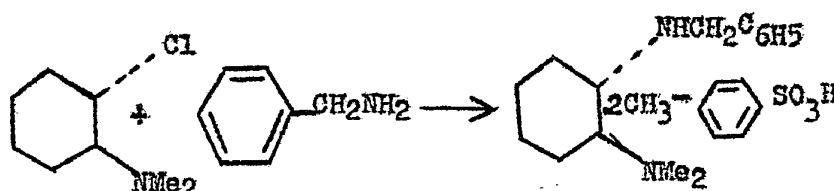
30

Una solución de trans-2-dimetilaminohexanol (58 g., 0,405 mol) preparado en la parte A, en 80 ml. de THF se añadió durante 10 minutos a una suspensión de NaH (17,05g, 0,450 mol de dispersión al 57% en aceite mineral) en 240 ml. de THF y la mezcla se hizo refluir durante 3 horas. La misma se enfrió a 10° y se añadió a gotas meta- nosulfonil cloruro (46,39 g., 0,450 mol) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°. Bencilamina (86,79 g., 0,81 mol) se añadió entonces durante 5 minutos, se evaporó el disolvente y continuó el calentamiento a 95° durante 16 horas. Se añadió NaOH (500 ml., de solución al 20%) y la mezcla se calentó a 95° durante 1 hora, se enfrió e extrajo con éter (5 x 100 ml.). La solución de éter se extrajo con HCl al 10% (6 x 100 ml.) y volvióse a lavar una vez con éter (debe desecharse). El extracto ácido se enfrió, se basificó con NaOH al 20% y se extrajo con éter. La solución de éter se lavó con H<sub>2</sub>O, solución de sal saturada, se

1        secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La destilación a 0,4 mm. dió  
 5        61 gr. (rendimiento de 65%) de N,N-dimetil-N'-bencil-1,2-  
 ciclohexanodiamina. Punto de ebullición 112°. Es idéntico  
 por tlc a la muestra preparada por la reacción de bencila-  
 10        mina con trans-2-cloro-1-dimetilaminociclohexano (procedi-  
 miento III). Una solución del compuesto de bencil amino se  
 hidrógenó en dos lotes, conteniendo cada uno 30,5 g. (0,131  
 mol), 175 ml. EtOH, 3,4 g. de Pd-C y 56,5 g. (0,394 mol)  
 de HClO<sub>4</sub> al 70% a la presión inicial de 51,5 libras por  
 15        pulgada cuadrada durante 19 horas. Se combinaron las dos  
 lotes reducidos, se filtraron a través de Celite y se eva-  
 poraron el vacío a 45°. El residuo se enfrió en hielo, se  
 basificó con KOH al 40% a pH 11. La suspensión espesa re-  
 20        sultante se extrajo con éter (5 x 200 ml.) se secó el ex-  
 tracto de éter (mg. SO<sub>4</sub>) y se evaporó a través de un Vi-  
 greux 9". El residuo se destiló a 13 mm. para dar 32,5 g.  
 (rendimiento 87%), punto de ebullición 77-78,5°, ir y nmr  
 son idénticos a aquellos de la muestra preparada por la  
 reacción de 7-azabicyclo [4,1,0]heptano con dimetilamina  
 (procedimiento I, parte C).

25        Procedimiento III- tercer procedimiento alternativa para  
la preparación de trans-N', N'-dimetil-1,2-ciclohexanodia-  
mina.

30        A. trans-N'-bencil-N,N-dimetil-1,2-diclohexanodiamina, p-  
toluenosulfonato (1:2).



Una mezcla de trans 1-cloro-2-dimetilaminociclohexano (56 g, 0,346 mol) y bencilamina (74,15 g., 0,692 mol) se calentó a 95° durante 17 horas. Estando todavía caliente, se vertió en una solución de 85 ml. de HCl concentrada y 425 ml. de H<sub>2</sub>O, se refrigeró y extrajo con éter (deséchese el éter). La solución ácida se refrigeró en hielo, se basificó con NaOH al 40% y se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con H<sub>2</sub>O, solución saturada de sal, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. Destilación a 0,3 mm. dió 35, 17 g. (rendimiento de 44%). Punto de ebullición 114-116°. Uv: sh 209 nm (E 11,100);  $\lambda$  max 247 (430); 252 (418;258) (386); 264 (263); sh 267 (165); sh 278 (49); sh 288 (33). ir: NH 3280; =CH 3020; CH 2920, 2850, 2820; N-alquilo 2780; C=C/NH def. 1600, 1585, 1495, 1455; C-N 1030, aromático 745, 735, 700. nmr. en - : - CDCl<sub>3</sub> está de acuerdo. Espectro de masa M+ 282 (pequeño).

La sal se prepara con dos moles de p-TSA en éter y se cristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 158-159,5°, uv :  $\lambda$  max 211 nm (E 22,750); 219 (24,050); sh 222 (23,900); sh

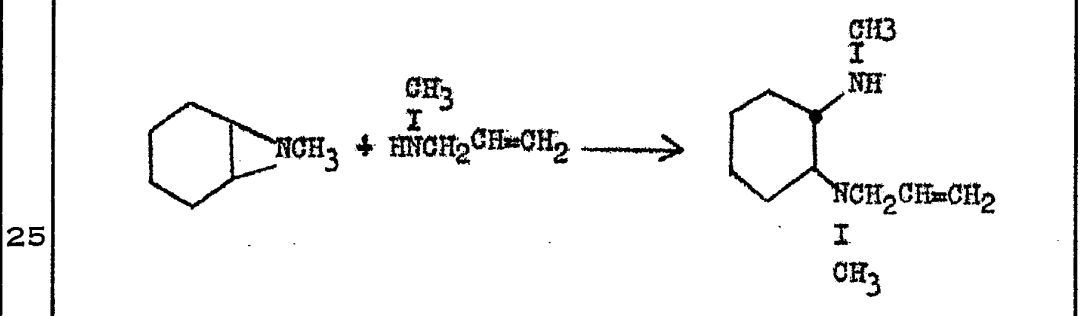
1 252 (502); 256 (640); - 261 (686); 267 (496); sh 271 (248).  
 ir.:  $\overset{+}{\text{N}}\text{H}$  3110-2600;  $\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2/\text{C}=\text{C}$  1590, 1520, 1495;  $\text{SO}_3-\text{C}-\text{N}/\text{otros}$   
 2235, 1220, 1170, 1150, 1120, 1030, 1005, 685; aromáticos  
 820, 750, 700, nrm. en  $\text{D}_2\text{O}$  (100 MHz) está de acuerdo. Es-  
 5 pectro de masa  $\text{M} + 232$ .

Análisis, Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot 2\text{pTSA}$  (C, 60, 39; H, 6,99; N, 4,86; S, 11,12,  
 Hallado: C, 60, 39; H, 7,13; N, 4,79; S, 11,28

10 B. trans-N', N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

La sal de p-toloranosulfato de la parte A (arriba citada) se basificó con NaOH acuoso para dar la base libre de diamina como una aceite. Una solución de este aceite se hidrogenó sobre 10% de Pd/C y 70% de  $\text{HClO}_4$  y se trató ulteriormente como en el procedimiento VII para dar la diamina del título.

20 Procedimiento IV- trans-N, N'-dimetil-N-alil-1,2-ciclohexanodiamina.



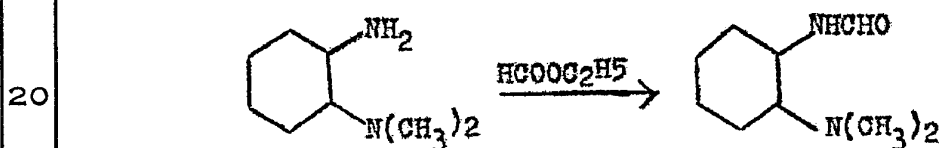
30 Una mezcla de N-metil-azabicyclo [4,1,0]heptano (8,64 g., 0,078 mol), preparado como en el procedimiento 1, parte B,

1 N-alilmetilamino (11,05 g., 0,156 mol), 16,6 ml. de agua  
y 0,2 g. de cloruro amónico se agitó y calentó en un baño  
de aceite mantenido a 115-117° durante 16 horas. La mez-  
5 cla se enfrió, saturó con hidróxido sódico sólido y se ex-  
trajo bien con éter. El extracto de éter se secó (MgSO<sub>4</sub>),  
se evaporó a través de una columna de Vigreux y el produc-  
to del título como residuo se destiló a 13 mm., punto de  
ebullición 104-105°, 7,27 g. (rendimiento 51%).

10 nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) está de acuerdo. Espectro de masa:  
M<sup>+</sup> 182 (v. pequeño).

Procedimiento V - Preparación de trans-N,N,N'-trimetil-1,  
2-ciclohexanodiamina.

15 A. trans-N- /2-(dimetilamino)ciclohexil/ -formamida.



25 Una solución de la diamina (5,12 g. 0,036 mol) y 100 ml.  
de etil formato (destilado sobre carbonato potásico) se  
hizo refluir durante 17 horas y se evaporó. El producto se  
destiló a 0,1 mm., punto de ebullición 104°, 5,2 g. (ren-  
30 dimiento 85%). ir: NH 3280, 3040, CH 2930, 2860, N-alquilo

2770, C=O 1670, amida 11 1540, otro 1450, 1385  $\text{cm}^{-1}$ ; Nmr en  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) está de acuerdo. Espectro de masa:  $\text{M}^+$  170.

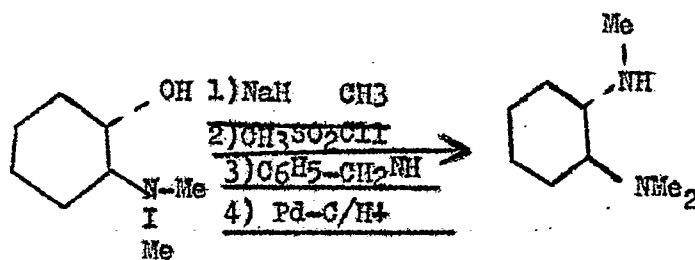
B. N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.



Una solución del compuesto de N-formilo, preparado en A (arriba citado) (4 g., 0,0235 mol) en 50 ml. de éter se añadió durante 5 minutos a una solución de hidruro de litio aluminio (LAH) (4 g.) en 250 ml. de etil éter y se hizo refluir durante 17 horas. Se enfrió en hielo y se descompuso por adición sucesiva de 4 ml. de  $\text{H}_2\text{O}$ , 4 ml. de hidróxido sódico en agua al 15%, 12 ml. de  $\text{H}_2\text{O}$  y agitando durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de filtración. La tarta de filtro se lavó con éter y el éter se eliminó por destilación a través de una columna de Vigreux. El residuo de producto, según el título, se destiló a 14 mm., punto de ebullición 86-87°, 3 g (rendimiento 82%). ir: NH 3680 (muy débil), 3320; CH 2940, 2820; N-alquilo 2780; CH 1475, 1450, C-N/otro 1270, 1153, 1145,

1125, 1060, 1045, 1005, 870, 805, 775  $\text{cm.}^{-1}$ . Nmr en  $\text{CDCl}_3$  (60 MHz) está de acuerdo. Espectro de masa:  $\text{M}^+$  156.

Procedimiento VI- Método alternativo para preparar trans-N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina



Una solución de trans-2-dimetilaminociclohexanol (61,1 g, 0,427 mol) preparadas como en el procedimiento I, parte A, usando dimetilamina en lugar de metilamina en 85 ml. de THF se añadió durante 5 minutos a una suspensión de NaH (17,97 g, 0,427 mol de una dispersión al 57% en aceite mineral) en 250 ml. de THF y la mezcla se calentó a 95° durante 2 horas. Se enfrió la misma a 10° y se trató a gotas con cloruro de metanosulfonilo (48,91 gr., 0,427 mol) durante 40 minutos manteniendo la temperatura a 15°. Después se añadió N-metilbencilamina (103,48 g., 0,854 mol destilado), se evaporó el THF y se continuó el calentamiento a 95° durante 18 horas. La mezcla se trató con 500 ml. de NaOH al 20%, se calentó a 95°, se enfrió y extrajo con éter (6 x 100 ml.). La solución de éter se

15

20

25

30

1 extrajo con 10% de HCl ( 6 x 100 ml.), se volvió a lavar  
con éter(descartese el éter), se enfrió, basificó con NaOH  
al 20% y se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó  
5 con H<sub>2</sub>O, solución de sal saturada, se secó(MgSO<sub>4</sub>) y se  
evaporó para dar 48,6 g. de N,N,N'-trimetil-N'-bencil-1,2-  
ciclohexanodiamina cruda como un aceite. Una solución de  
este aceite (46, 6 gr.) se hidrógeno en dos porciones,  
10 cada una en 130 ml. de EtOH, en 2,6 gr. de Pd-C al 10% y  
28,6 gr. de HClO<sub>4</sub> al 70% durante 22 horas. La mezcla se  
filtró a través de Celite, se evaporó el filtrado, se en-  
frió en hielo y se basificó con KOH al 40%. La resultante  
suspensión espesa se extrajo con éter (4 x 200 ml.). el  
15 extracto de éter se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto  
hirvió a 87-88° (16 minutos). El espectro de masa Vpc-de-  
mostró que el primer pico (3,4 minutos) es N,N-dimetil-1,2-  
ciclohexanodiamina, y el segundo pico (4,1 minuto) la de-  
20 seada N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.  
Una solución del destilado (23,8 g.) en 50 ml. de éter se  
cromatografió sobre una columna de alúmina neutra de Woelm-  
(1200 g.) se eluyó con MeOH-éter al 5%. Las fracciones del  
25 centro (50 ml. cada una) dieron 18,68 g. ( la impureza se  
retuvo sobre la columna). La destilación a 13 mm. dió 17 g.  
punto de ebullición 81-82°, nmr en CDCl<sub>3</sub> (60 MHz) fué idé-  
ntico a aquél del compuesto preparado por el procedimiento  
30 III y V.

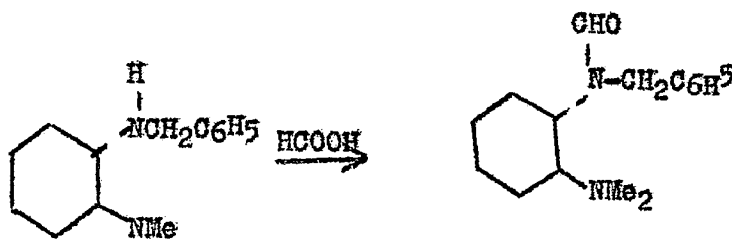
1

Procedimiento VII - Un tercer método para preparar trans-N,N', N''-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

5

A. Trans-N-bencil-N'-[2-(dimetilamino)ciclohexil]formamida p-toluenosulfonato (1:1).

10



15

Una solución de trans-N-bencil-N', N''-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (9,29 g., 0,04 mol) preprada como en el procedimiento IV pero usando bencilamina en vez de bencilmetilamina en 40 mL. de ácido fórmico se hizo refluir durante 20 horas y se vertió en 200 gr. de hielo. Se basificó con NaOH al 15% se extrajo bien con éter. El extracto se lavó con H<sub>2</sub>O y con solución saturada de sal, se secó -

20

(MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se convirtió con 2 moles de p-TSA en éter. La goma resultante se cristalizó desde MeOH-éter para dar 13,64 g. del compuesto del título, punto de fusión 201-201,5°.- La muestra analítica se fundió

25

a 202-203°. uv: sh 210 m (27,850); - sh <sup>222</sup>(25,600) : sh 227 (12,350); sh 243 (302); sh 248 (375); -  $\lambda$  max 254 (472); 258 (556); 261 (562) ; 268 (399); sh 272 (175). - - ir: NH 2720, 2560; C=O 1670, 1650; C=C 1600, 1495; SO<sub>3</sub>/ otro

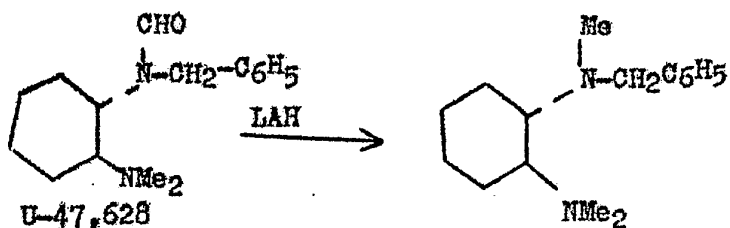
30

1225, - 1170, 1120, 1030, 1010, 815, 705, 685, nmr. en  $D_2O$  (100 MHz) está de acuerdo, .Espectro de masa  $M^+$  260.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{24}N_2O_3S$ : C, 63,86; H, 7,46; N, 6,48; S, 7,41; hallado: C, 64,04; H, 7,49; N, 6,34; S, 7,86.

La bse libre se preparó por basificación de la suspensión de éter- $H_2O$  de la sal arriba indicada y extracción con éter; fue un aceite incoloro.

B. trans-N-bencil-N,N', N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina p-tolueno sulfonato (1:1)



Una solución de la base libre de la parte A (arriba indicada) (5,7 g., 0,0219 mol) en 100 ml. de éter se añadió a una solución de LAH (5,7 g.) en 300 ml. de éter durante 10 minutos y la mezcla se hizo refluir durante la noche. Se enfrió el hielo y se descompuso en sucesión con 5,7 ml. de  $H_2O$ , 5,7 ml. de NaOH al 15% y 17,1  $H_2O$ . La suspensión se agitó a temperaturas ambiente durante 1 hora se filtró y la torta se lavó con éter. El filtrado se seco

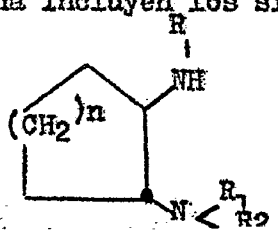
1 (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó para dar 5,6 g. de aceite. La sal se  
 preparó de 4,19 g. de la base de amina del título y 1 mol  
 de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico en éter. La  
 5 goma resultante se cristalizó desde MeOH-éter; agujas in-  
 coloras de sal de amina, 4,64 gr., punto de fusión 143,5-  
 145°.  $\lambda_{\text{max}}$  uv. 206 nm. ( $\epsilon$  16,400); sh 221 (13,350); sh  
 226,5 (8,600); sh 247 (359); sh 252 (407); 257 (463); 261  
 (446); 267 (298); sh 271,5 (138) ir: N<sup>+</sup> H anterior; = CH  
 10 3060, 3040, 3020; N-alquilo 2810; C=C 1605, 1495; SO<sub>3</sub><sup>-</sup>/otro  
 1215, 1175, 1145, 1050, 1030, 1010, 815, 740, 695, 680.  
 nmr. en D<sub>2</sub>O (100 MHz) está de acuerdo.

15 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H: C, 65,99;  
 H, 8,19; N, 6,69; S, 7,66; Hallado: C, 66,12; H, 8,04;  
 N, 6,45; S, 7,69.

C,trans-N,N',N'-trimetilciclohexano-1,2-diamina.

20 La sal de p-toluenosulfonato de la parte B (arriba) se  
 basificó con NaOH acuoso para dar la base libre de diami-  
 na como un aceite. Una solución de este aceite se hidro-  
 genó sobre Pd-C al 1% y HClO<sub>4</sub> al 70% y se trató ulterior-  
 mente como en el procedimiento IX para dar la diamina del  
 25 título.

Ejemplos de materiales de partida adicionales de trans-  
 cicloalifática diamina incluyen los siguientes compuestos  
 de la fórmula.





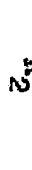
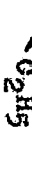


que se resumen en la Tabla I siguientes:  
 que se titula 1,3-diamina intermediarios.

NO	H	1,3-DIAMINA INTERMEDIARIOS		PROCEDIMIENTO MOLECULAR	FORMULA	PUNTO EBUILLICION*	REFRACTIVIDAD (°/g* mm, He)
		H	PROCE				
A	2		IV		C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	127-9° CIOM*	(13 mm)
B	2		IV		C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	104-5°	(13 mm)
C	2		IV(a)		C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub>	143-5°	(15 mm)
D	2		IV(a)		C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	118-19°	(13 mm)
E	2		IV		C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	158-60°	(14 mm)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



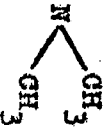
TABLA I  
1,3-DIAMINA INTERMEDIARIOS

NO.	n	R	PROCEDIMIENTO MOLECULAR FORMULA	PUNTO EBULLICION	( $^{\circ}$ /G. mm. Hg)
Y	2		CH <sub>3</sub> IV(b)	G <sub>12</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> 118-20°	(1.3 mm)
G	2		CH <sub>3</sub> IV	G <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O 128-30°	(0.1 mm)
H	2		H I	G <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> 78-79,5°	(1.3 mm)
J	2		CH <sub>3</sub> V	G <sub>9</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> 86-7°	(1.4 mm)
<u>NO</u>	<u>n</u>		R		
K	2		CH <sub>3</sub> V	G <sub>11</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> 104-5°	(1.4 mm)

1 5 10 15 20 25 30

FABLA I

1,3-DIAMINA INTERMEDIARIOS

<u>NO</u>	<u>H</u>	<u>R</u>	<u>PROCEDIMIENTO MOLECULAR FORMULA</u>	<u>PUNTO EBULLICION (°/G. MM HG)</u>
L	3		VI CH <sub>3</sub>	148-151° C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> (0.1 mm)
M	3		V CH <sub>3</sub>	108-110° C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> (17 mm)
N	4		V CH <sub>3</sub>	113-115° C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> (13 mm)

Notas a la tabla I:

- a. 4 eq\* de amina
- b. reacción de desarrollo en bomba cerrada
- c. use pirrolidina en lugar de metilamina

1 5 10 15 20 25 30

1 Las siguientes preparaciones son ejemplos de operaciones  
y procedimientos para preparar cis-1,2-diaminocicloalcano  
que pueden usarse para preparar compuestos de este invento.

5 Procedimiento VIII - Preparación de cis-N,N-dimetil-1,2-  
ciclohexanodiamina.

A. 1-dimetilaminociclohex-1-eno.

Se añadió tetracloruro de titanio (237 gr., 1,25 mol) en  
pequeñas porciones durante 4 horas en una solución de di-  
10 metil-amina (307 gr., 6,82 mol) y ciclohexanol (223 gr.,  
2,27 moles) en 600 ml. de éter. Se mantuvo la temperatura  
por debajo de 5° durante la adición. La mezcla se agitó  
durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado  
15 se recogió y lavó con éter. El éter se eliminó por desti-  
lación y el aceite residual se destiló a presión reduci-  
da. Después de una pequeña marcha previa se obtuvieron  
243 gr. (rendimiento 86%) de enamina (compuesto del tí-  
tulo). Punto de ebullición 79-80° 33 mm. de Hg. El nmr  
20 (CDCl<sub>3</sub>) está de acuerdo.

El uso de tetracloruro de titanio en la preparación de  
enaminas se ha descrito en J. Org. Chem., 32, 213 (1967).

25 B. Etil éster de ácido cis-2-(dimetilamino)ciclohexano-  
carboxílico.

Una solución de cloroformato de etilo (105 g., 0,97 mol)  
en 100 ml. de benceno se añadió en 15 minutos a una so-  
30 lución de enamina (243 g., 1,94 moles) preparada en la parte

1 A en 1000 ml. de benceno. La solución se hizo refluir du-  
 rante la noche. El precipitado se recogió y lavó con ben-  
 ceno. El filtrado se concentró a 1000 ml. y se dividió en  
 5 cuatro partes iguales. Se añadió óxido de platino (5,0 g.)  
 a cada porción y cada una se hidrogenó a 50 p.s.i. hasta  
 que cesó la absorción de hidrógeno (1,13 moles total). El  
 catalizador se separó por filtración y se evaporó la so-  
 lución. El aceite residual se destiló a presión reducida  
 10 para dar 128 gr. (66% de rendimiento) de amino éster. pun-  
 to de ebullición 69-71°/0,3 mm;  $\nu_{\text{C-H}}$  2940, 2860, 2820;  
 $\nu_{\text{N-alquilo}}$  2760;  $\nu_{\text{C=O}}$  1735; otros 1655w, 1620w; CO 1175,  
 1155  $\text{cm}^{-1}$ ; nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) está de acuerdo. Espectro de masa :  
 15 M.199.

Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ :

C, 66,29; H, 10,62; N, 7,03

Hallado: C, 66,31; H, 11,05; N, 6,78

20 C. Hidrocloruro de ácido cis-2-(N-dimetilamino)ciclohexano-  
carboxílico.

Una solución del amino éster preparado en (B) (39,8 g.-  
 0,30 mol) en 1.500 ml. de HCl al 10% se hizo refluir du-  
 rante 19 horas. El agua se separó primero por destila-  
 25 ción, después a presión reducida. El residuo de aceite se  
 trató con 500 ml. de benceno y el agua residual se separó  
 por destilación azeotrópica. El sólido resultante se re-  
 cogió, lavó con éter y recristalizó desde 350 ml. de i-

30

1 PROH y 500 ml. de éter; 50, 9 g. (rendimiento 82%), punto de fusión 180- 181°; ir: ácido OH/NH<sup>+</sup> 2660, 2620, 2480, 2460; C=O 1720; CO/CH 1250, 1180,1155; otros 1000, 875. 715 cm<sup>-1</sup>. Nmr (D<sub>2</sub>O) está de acuerdo.

5 Espectro de masa : M<sup>+</sup>171.

Análisis. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>.HCl:

C, 52,04; H, 8,73; N, 6,75; Cl, 17,07

Hallado. C, 51,95; H, 8,77; N, 6,67; Cl, 16,92

10 D. Reacción de Curtius con ácido cis-2-(N-dimetilamino) ciclohexanocarboxílico.

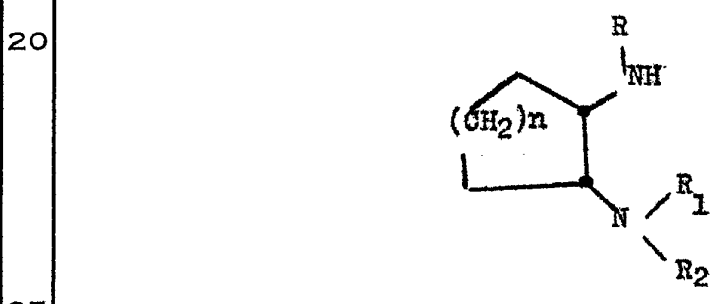
Una mezcla del amino ácido preparado en la parte C(31,2 g., 0,15 mol) aciuero de difenil fosforilo (41,3 g., 0,15 mol) y - trietilamina (30,4 g., 0,30 mol) en 750 ml. de benceno se hizo refluir con agitación durante 1 hora. Se añadió bencil alcohol (48,7 g., 0,45 mol) y la mezcla se hizo refluir durante la noche. La mezcla se extrajo con HCl al 10%. El extracto se lavó con éter, se hizo básico con KOH al 40% y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y con solución saturada de NaCl, se secó y se evaporó. El aceite residual se destiló para dar 8,5 gr. (rendimiento 20%) - de la mezcla de carbamato y bencil éster, punto de ebullición 130-150°/0,1 mm. El nmr (CDCl<sub>3</sub>) es consistente con una mezcla de estos dos compuestos.

25 E. cis-N,N-dimatil-1,2-ciclohexanodiamina.

30 La mezcla obtenida en la parte D( arriba)(8,5 gr.) se di-

1 solvió en 200 ml. de éter, trató con 2,0 g. de Pd al 10%  
sobre carbono y se hidrogenó a 50 psi durante 66 horas.  
La mezcla se filtró y el éter se separó por destilación.  
El producto supernadante se separó por medio de pipeta  
5 desde el precipitado, que se formó al reposar y se desti-  
ló a presión reducida para dar 1,65 g. de la diamina del  
título, punto de ebullición 70°/12 mm: ir: NH 3350, CH 2910  
2850; N-alquilo 2750; NH def 1590; CH 1465, 1440; CN/otros  
10 1215, 1160, 1045  $\text{cm}^{-1}$ . Nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) está de acuerdo.  
Espectro de masa:  $\text{M}^+$  142. La diamina es así separada del  
precipitado que el elaborarse se encontró que era el amino  
ácido llamo, ácido cis-2-(N-dimetilamino)ciclohexanocar-  
boxílico.

15 La siguiente preparación es un ejemplo de las etapas y  
procedimientos para preparar una cis-1,2-diaminocicloal-  
cano de la fórmula.



en que R es  $\text{CH}_3$ .

30 Procedimiento IX- Preparación de cis-N,N,N'-trimetil-1,2-  
ciclohexanodiamina.

1 A. cis-N / 2-dimetilamino)ciclohexil / formamida.

Una solución de la diamina preparada arriba en el procedimiento IV, parte B (1,65 gr., 11,6 mmol) en 50 ml. de etil formato, se hizo refluir durante la noche. La solución se evaporó para producir 2,07 gr. (rendimiento 100%) de la formamida del título con un aceite incoloro. El material se usó sin purificación. ir: NH 3300; CH 2910, 2850; N-alquil 2760; C=O 1670; amida II 1535; otros 1450, 1380, 1245, 1185, 1130, 1040, 980  $\text{cm}^{-1}$ . Nmr está de acuerdo. Espectro de masa:  $M^+$  170.

5 B. cis-N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

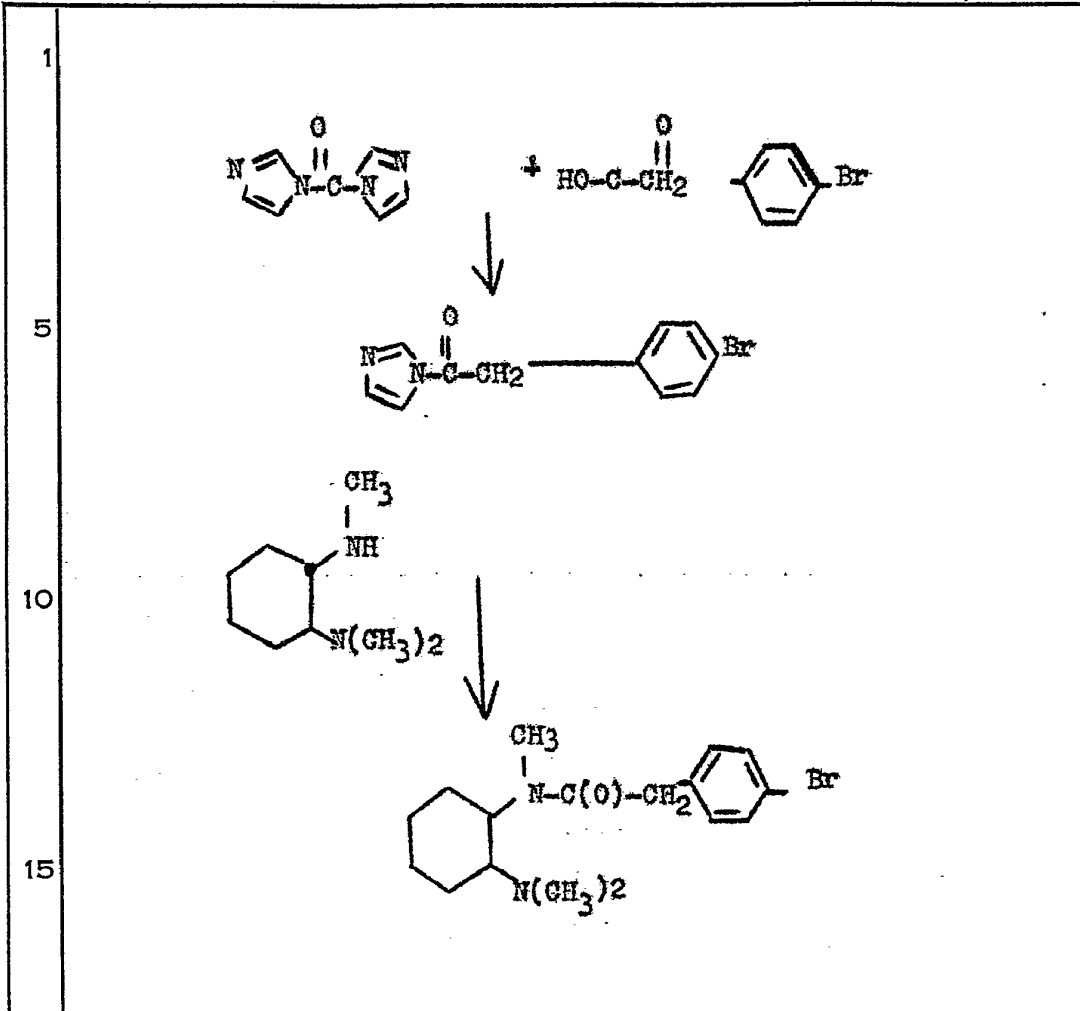
Una solución de la N-formamida, obtenida en la etapa (A) (2,0 gr., 11,3 mmoles) en 20 ml. de éter se añadió en 15 minutos a una suspensión de hidruro de litio aluminio(LAH) (2,0 g) en 100 ml. del éter. La mezcla se hizo refluir durante la noche. El exceso de LAH se descompuso por adición de 2 ml. de agua, 2 ml. de LAH al 15% y 6 ml. de agua. El precipitado se recogió y lavó con éter. El filtrado se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el éter se separó por destilación. El aceite residual se destiló a presión reducida para dar 1,40 g. (rendimiento 77%) de la diamina del título. Punto de ebullición 70°/13 mm; ir: NH 3300; CH 2910, 2850; -N-alquilo 2760, CH 1465; 1440; NH def/otros 1365, 1335, 1240, 1165, 1140, 1110, 1090, 1040, 970, 890  $\text{cm}^{-1}$ . Nmr( $\text{CDCl}_3$ ) está de acuerdo. Espectro de masa:  $M^+$  156.

10  
15  
20  
25  
30

1 Este ejemplo se ilustra ulteriormente como ejemplo por  
los siguientes ejemplos detallados que puedan usarse para  
5 preparar compuestos de este invento, pero que no se des-  
tinan a limitar el alcance del invento. Todas las tempe-  
raturas son en grados centígrados, a no ser que se anote  
de otro modo. Para mayor brevedad NaH significa hidruro  
de sodio, DMF significa N,N-dimetilformamida, THF sing-  
10 nifica tetrahidrofurano, LAH significa hidruro de litio  
aluminio, Mel significa metil yoduro, MeOH significa me-  
til alcohol (metanol), CHCl<sub>3</sub> significa cloroformo, éter  
significa dietil éter, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> significa cloruro de meti-  
15 leno, CCl<sub>4</sub> significa tetracloroformo, HPLC significa  
cromatografía líquida de alta presión, nmr significa re-  
sonancia magnética nuclear, ir significa infrarojo,  $\gamma$   
tlc significa cromatografía de capa delgada, pTSA signi-  
fica ácido p-toluenosulfónico, D<sub>2</sub>O significa agua deute-  
20 rizada ( u óxido de deuterio), DMSO significa dimetilsul-  
fóxido y VPC significa cromatografía en fase de vapor.

Procedimiento general A - Para preparar amidas de este  
invento usando el método de carbonil diimidazol.

25 Ejemplo 1 (a), Hidrocloruro de N-metil-N-[2-(N', N'-dime-  
tilamino) ciclohexil]-2-(4-bromofenil)acetamida.



20 Se añadió carbonil diimidazol (0,811 g., 4 mmoles) a una solución de ácido p-bromofenilacético (0,106 gr., 5 mmoles) en 20 ml. de THF seco y la solución de agitó durante 1 hora. Una solución de N,N,N'-trimetilciclohexano-1,2-

25 diamina (0,781 g., 5.- mmoles) se añadió durante 10 minutos y se agitó magnéticamente durante 18 horas. Se evaporó a sequedad, se recibió en 25 ml. de éter, 20 ml. de bicarbonato sódico acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo una vez con etil éter. Los extractos de éter combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, solución de sal saturada se se-

30

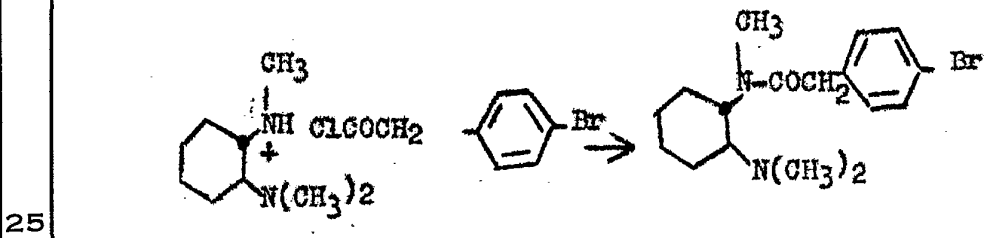
1 caron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar 1,8 g. del compuesto del título como un aceite.

5 El aceite crudo se convirtió al hidrocioruro con HCl etéreo. Cristalización desde metanol-éter dió el compuesto del título como agujas cristalinas incoloras, rendimiento 78% punto de fusión 274-275°. Ir: NH 2640; CO 1640; C-Cl 595, 1490; otros/aromáticos 1425, 1400, 1165, 1015, 960, 810, 790 cm<sup>-1</sup>. Espectro de masa: M<sup>+</sup> 352.

10 Análisis: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O.HCl.  
calculado: C, 52,38; H, 6,72; Cl, 9,10; Br, 20,50  
N, 7,19  
Hallado: C, 52,25; H, 6,79; Cl, 8,94; Br, 20,69  
N, 7,29.

15 Procedimiento general B.- para la preparación de amidas de este invento por vía del método de cloruro ácido.

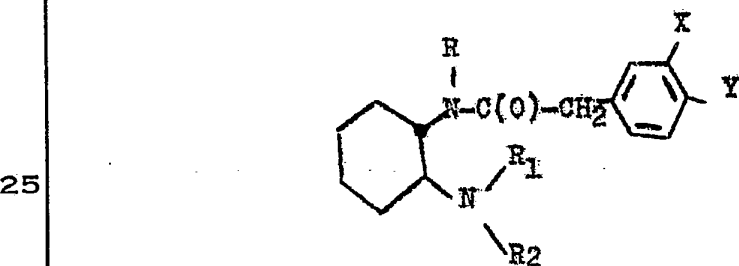
20 Ejemplo 1(b). Hidrocioruro de N-metil-N-(2-(N,N'-dimetilamino)ciclohexil)-2-(4-bromofenil)acetamida.



30 Una solución de cloruro de p-bromofenilacetilo (1,17 g., 5 mmoles) en 10 ml. de dietil éter se añadió a gotas du-

1 rante 10 minutos a una solución de N,N,N'-trimetilciclo-  
hexano-1,2-diamina (0,78 g., 5 mmoles) en 50 ml. de dietil  
éter conteniendo trietilamina (0,505 g., 5 mmoles), man-  
5 te se agitó durante 18 horas. Se añadió solución saturada  
de bicarbonato de sodio acuoso (25 ml.), la capa de éter  
se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con éter. Los  
10 extractos combinados de éter se lavaron con H<sub>2</sub>O, solución  
de sal saturada, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar  
1,8 gr. del compuesto del título como un aceite.

El aceite crudo se convirtió en el hidrocloreuro con HCl  
etéreo. Esta sal de amina del título se cristalizó desde  
15 MeOH-éter, punto de fusión 274-275° (rendimiento 60%).  
Fue idéntico a la muestra preparada en el Ejemplos 1(a)  
como se demuestra por comparación mixta de mp- y nmr.  
La siguiente Tabla (II) resume otros compuestos trans de  
20 este invento representados por la fórmula general.



30 donde R, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, X e Y son como se define en la Tabla II,  
Z, es hidrógeno.

TABLA II

Diamina  
de par-  
tida des-  
de  
Tabla I




Ejemplo Número	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	R	X	Y	Sal	M.P.	Fórmula	Calc.	Hallado
2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-OF <sub>3</sub>	a	228- 230	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O -Hg <sub>1</sub> 5H <sub>2</sub> O	C 55.74 H 7.02 F 14.70 N 7.22	C 56.06 H 6.49 F 14.71 N 7.49
3	-N-CH <sub>2</sub> - 	CH <sub>3</sub>	H	4-Br	b	145 147.5	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>2</sub> O *C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	C 56.58 H 6.43 Br 15.69 N 5.50	C 56.94 H 6.51 Br 15.34 N 5.75
4	-N-CH <sub>2</sub> -CH- CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Br	c	162-3	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>2</sub> O	C 56.61 H 6.40 Br 14.49 N 5.08 S 5.81	C 56.99 H 6.40 Br 14.42 N 5.08 S 5.74

TABLE II

Ejemplo Número	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	R	X	Y	sal	M.P.	Fórmula	Anal. Calcu.	Hallado	Diamina de par- tida desde TABLE I
5	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	e	200 201	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O *CH <sub>3</sub> C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	C, 64.54 H, 7.67 N, 6.27 S, 7.18	C, 64.20 H, 7.83 N, 6.12 S, 7.18	J
6	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH 3 OH 3	H	H		55- 57.5	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C, 71.01 H, 9.27 N, 9.20	C, 70.90 H, 9.30 N, 9.32	J
7	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4- CH <sub>3</sub>	a	268- 269	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O *HCl	C, 66.54 H, 9.00 Cl, 10.91 N, 8.62	C, 66.54 H, 8.95 Cl, 10.97 N, 8.56	J
8		CH <sub>3</sub>	H	4-Br	a	257-9	C <sub>2</sub> OH <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub> O dec, 1.5 H <sub>2</sub> O	C, 47.25 H, 6.94 Br, 15.72 Cl, 13.95 N, 8.26	C, 47.05 H, 6.94 Br, 15.72 Cl, 13.95 N, 8.26	G
9		CH <sub>3</sub>	H	4-Br	a	213- 214	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>2</sub> O *5 H <sub>2</sub> O	C, 53.71 H, 6.88	C, 53.86 H, 6.96	D

1 10 0 10 20 10 20 0

TABLA II

Diamina de  
parvada des-  
de

Hallado Tabla I

Ejemplo Número	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	R	X	Y	Sal	M.P.	Fórmula	Calc.	Hallado
10	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-N <sub>3</sub>	d	dec.		Br 18,81 Cl 8,35 N 6,60	Br 19,34 Cl 8,15 N 6,56
							174- <sub>17</sub> C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O	C 56,28 H 6,71 N 17,17	C, 55,97 H, 6,71 N 17,24
							176 <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> dec.		
11	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl	4-Cl	o	203	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	C 55,91	C 56,10
						204	*C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	H 6,26 Cl 13,76 N 5,44	H, 6,33 Cl 13,64 N 5,41
								S 6,22	S 6,29

1 5 10 15 20 25 30



TABLA II

Ejemplo Número R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N- R X Y Sal M.P. Fórmula Calc. Anál. Diamina de partida desde Tabla I

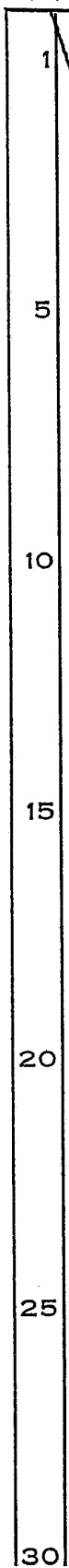
15	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	OH <sub>3</sub>	3-	4-	a	115	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C 51.99 H 6.71	C 52.03 H 6.90
I			Cl	Cl		efter. HCl 1/3H <sub>2</sub> O			
	CH <sub>3</sub>						C 25.58 N 6.74	C 25.16 N 6.50	
16	-N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH <sub>3</sub>					C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	C 57.48	C 57.10
		I			b	140.5-	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	H 6.83 Cl 14.14 N 5.59	H 6.75 Cl 13.29 N 6.03
		OH <sub>3</sub>	3-	4-					
17	-N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	OH <sub>3</sub>	3-	4-	a	250-	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C 54.10	C 54.15
			Cl	Cl		251	HCl	H 6.45	H 6.49
								C 25.22	C 25.33
								N 6.64	N 6.72

1 10 11 12 13 14 15 16

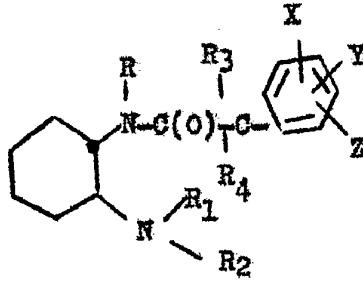
TABLA II

Diámetro de  
Anal. perdida desde

Ejemplo Número	$R_1 R_2 N$	R	X	Y	Sol	M.P.	Fórmula	Calc.	Healido	TABLA I
18	$N(CH_2CH_3)_2$	OH <sub>3</sub>	3-	4-	b	160-	$C_{19}H_{18}Cl_2N_2O$	O 55.64	O 55.74	K
			Cl	Cl		161	$C_4H_4O_4$	H 6.70	H 13.92	
							$O_5H_2O$	Cl 14.28	Cl 6.56	
								N 5.64	N 5.62	



1 Los siguientes compuestos trans del invento satisfacen la  
fórmula general



10 donde R,  $-NR_1R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y y Z son como se definen en  
la tabla III.

15

20

25

30

TABELA III

Anal.

Ex. No.	M	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>N</sub>	R	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	Y	Z	Sal	P.F.	Formula	Calc.	Heald.
19	1	N-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3-	4-		124-	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	C 62.66	H 62.32
		(2)							Cl	Cl		125		H 7.36	H 7.38
20	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		79.5-	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O	C 75.45	C 74.97
		(3)										80.5		H 10.00	H 9.83
21	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4-		90-	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O	C 92	
		[ isomer ]								Cl		92			
22	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4-		93-	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O	C 66.95	C 66.83
		[ isomer ]								Cl		94		H 8.43	H 8.36
		(3)												Cl 10.98	Cl 11.02
		(3)												N 8.68	N 8.51

10 15 20 25 30

TABLA III

Anal.

Ej. No.	M	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	N	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	Y	Z	Sal	P.F.	Fórmula	Calcd.	Hallado
23	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H		2-	4-	6-	a	279-	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O	C 68,06	O 67,88
							CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		280	*HCl	H 9,42	H 9,66
											dec.		Cl 10,05	Cl 10,27
24	1	N(OH) <sub>2</sub>	H	H	H		3-	4-	H		129-	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	C 58,36	O 58,22
							01	01			128	NO <sub>2</sub>	H 6,74	H 6,90
													Cl 21,54	Cl 21,75
													N 8,51	N 8,70

NOTAS PARA TABLAS II Y III

(a)-Hidrocloruros

(b) - maleato

(c) - toxilato

(d)-oxalato

(1)- Cristalización disolvente es metanol/etil éter (50:50 v/v)

(2)- Etil éter cristalización solvente

(3)-Petróleo éter cristalización solvente

1 0 15 20 25 30

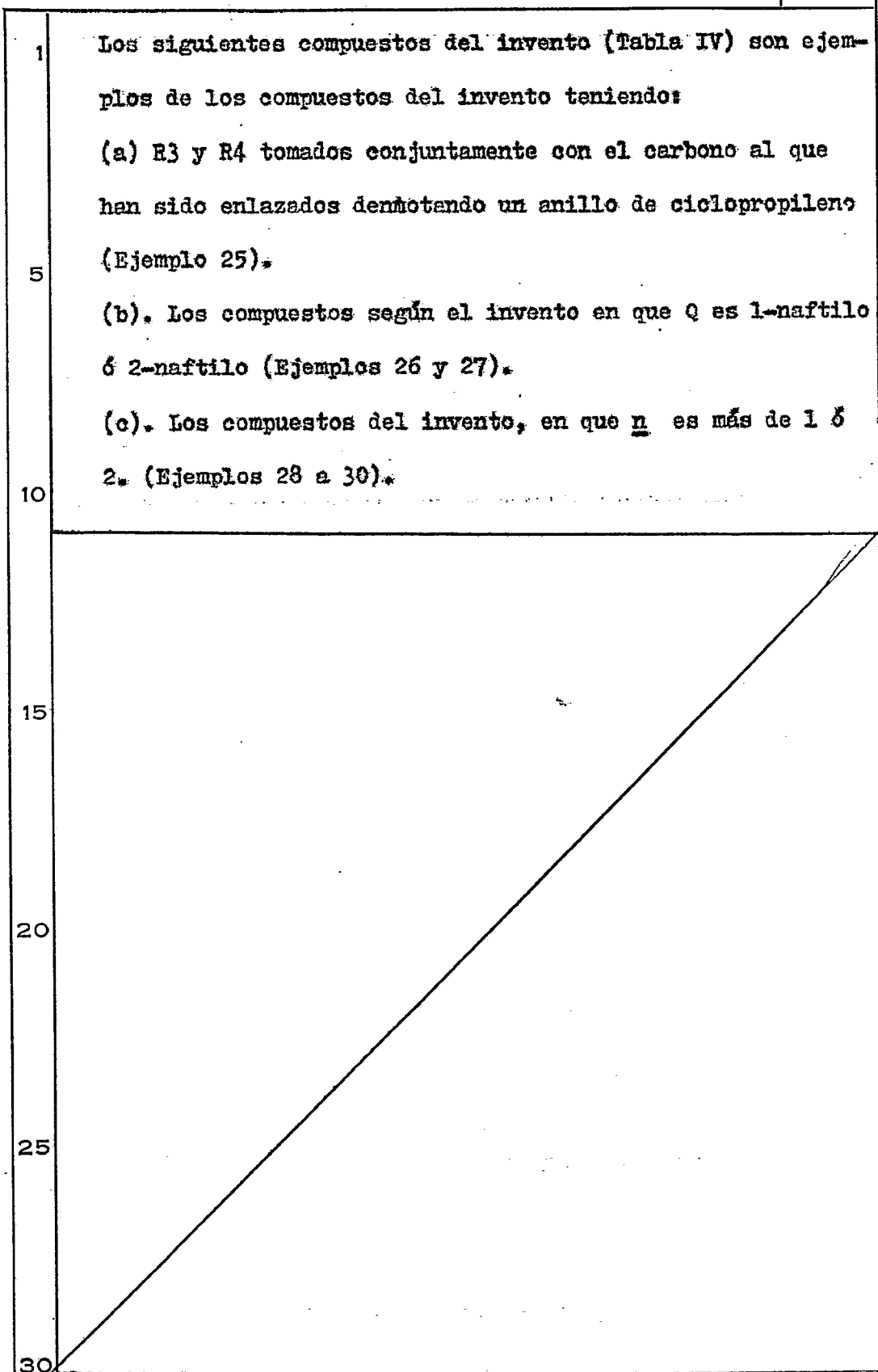
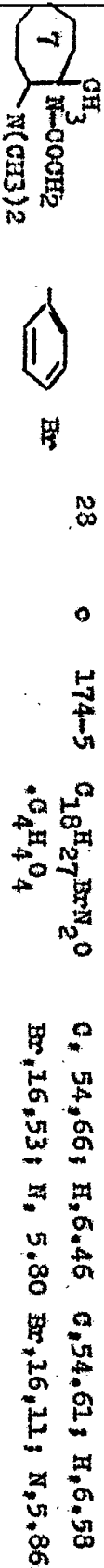
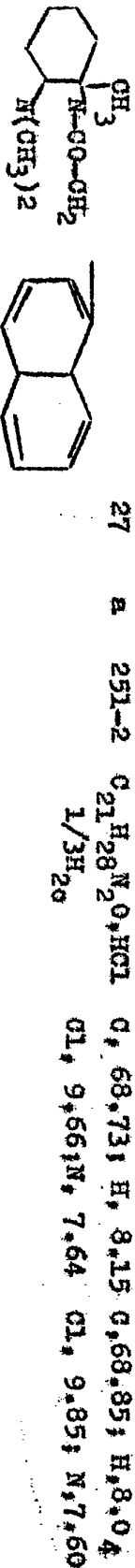
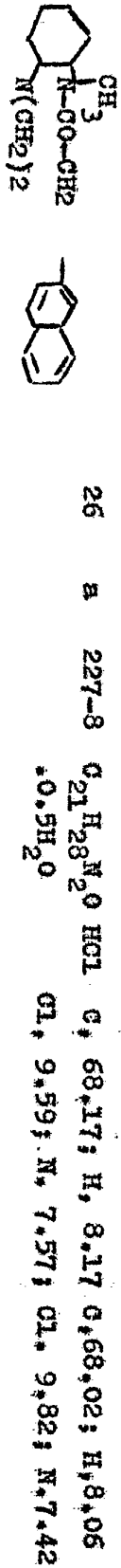
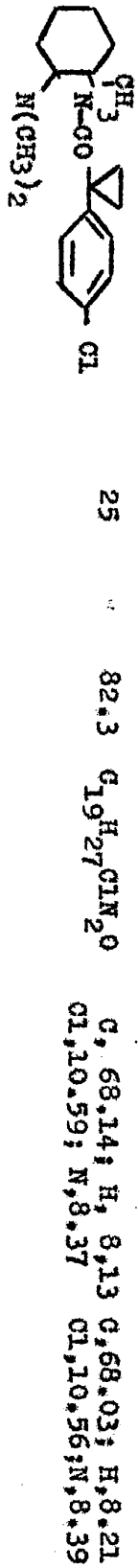


TABLA IV

Anal.

Ejemplos No. Sel. P.F. Fórmula Calcd. Hallado



1 5 10 15 20 25 30

TABLE IV

Anal.

Found

Structure	Ejemplo No.	Sal	P.P.	Formula	Calcd.	Hallado
	29	b	191-2	$C_{19}H_{28}BrN_2O$	0,59,07; H, 6,33 0,58,97; H, 6,40	0,59,07; H, 6,33 0,58,97; H, 6,40
				$C_{10}H_{8}SO_3$	Br, 13,55; N, 4,75; S, 5,44	Br, 13,26; N, 4,93 S, 5,25

	30	a	134-6	$C_{20}H_{28}O_2N_2$	0,56,01; H, 7,05 0,56,07; H, 6,98	0,56,01; H, 7,05 0,56,07; H, 6,98
				$C_{11}H_{12}O_2$	01,24,80; N, 6,53 01,24,96; N, 6,36	01,24,80; N, 6,53 01,24,96; N, 6,36

Notas: Tabla IV - (a) hidrocloreuro (5)napisilato (c)maleato

1	5	10	15	20	25	30
---	---	----	----	----	----	----

1 Ejemplos 14 y 14 A-Preparación de hidrocioruro de tras-2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]acetamida.

5 Una porción de 5,62 gr. (0,0274 mol) de ácido 3,4-diclorofenilacético se disolvió en 100 ml. de tetrahidrofurano (THF). A esta solución se añadió 4,4 gr. (0,0274 mol) de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadió 10 5,0 gr. (0,027 mol) de trans-2-(N-pirrolidinil)ciclohexil-N-metilamina en 25 ml. de THF y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se recibió en etil éter y se mezcló con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa de éter se separó de la capa acuosa, se lavó 15 también con agua y se secó sobre sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) para dar un residuo que se disolvió en metanol. A la solución resultante de metanol se añadió solución de cloruro de hidrógeno etéreo IN (cloruro de hidrógeno en dietiléter) para rebajar el pH de la mezcla a menos de 7; entonces se añadió dietiléter al punto de niebla. La sal de hidrocioruro 20 cristalino del producto (hemihidrato de solvato) se recogió en un rendimiento de 84,5% (9,4 gr). Punto de fusión 205-206 °C. Véase Tabla II para su análisis elemental (Ejemplo 14); secando el solvato durante 18 horas a 65° y 0,1 mm de Hg de la sal de hidrocioruro no-solvatado. 25 Véase tabla II para análisis elemental. (ejem-

30

1 plo 14A).

Ejemplo 14 (b).

5 Una porción de 5 gr. de hidrocloreuro de trans-2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil] acetamida (Ejemplo 14) se convirtió a su forma de base libre con solución acuosa al 20% de hidróxido sódico y la mezcla fue extraída con cloroformo. Los extractos de cloroformo fueron secados con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron a sequedad para dejar 4,3 gr. de aceite de amino-amida incoloro que después fue convertido en la sal de ácido maléico como sigue:

10 Los 4,3 gr. de aceite de amino-amida se disolvieron en metanol y se añadieron 1,35 gr. (0,0116) mol de ácido maléico en éter. Se introdujo éter adicional a la solución al punto de niebla; al reposar ocurrió cristalización para dar 4,6 gr. de la sal de maleato de trans 2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-[2-(pirrolidinil)ciclohexil] acetamida (barras incoloras). Punto de fusión 191-192°. Los cristales fueron secados a 65°C (0,1 mm., 18 horas). El espectro ir, fue consistente con la estructura mencionada.

15 Análisis.  $C_{19}H_{26}N_2OCl_2 \cdot C_4H_4O_4$ .

Calculado C, 56,91; H, 6,23; N, 5,77; Cl, 14,61

Hallado: C, 56,92; H, 6,35; N, 5,72; Cl, 14,90

20 La forma de sal de maleato de algunos de estos compuestos

30

1 de amino-amida se encontró particularmente útil para re-  
solver los isómeros d y l-para ulterior estudio espe-  
cífico en la farmacología de estos compuestos de droga.  
Ensayos farmacológicos preliminares de los isómeros se-  
5 parados trans-d- y trans-l- de este compuesto, maleato de  
trans-2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)  
ciclohexil]acetamida, indican que la actividad analgési-  
ca de estos compuestos reside en el isómero l, pero se  
10 demuestra también actividad analgésica por sus mezclas  
de isómero trans-di- y tales mezclas se incluyen dentro  
de este invento.

Ejemplo 31- Hidrato de hidrocloreuro de trans-2-(3,4-  
15 diclorofenil)-N-metil-N-[2-(3-acetoxi-1-pirrolidinil)  
ciclohexil]acetamida.

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 14, pero sustituyendo  
trans-N-[2-(3-hidroxil)-1-pirrolidinil)ciclohexil]  
20 -N-metilamina por la trans-2-(N-pirrolidinil)ciclohexil-  
N-metilamina, se obtuvo trans-2-(3,4-diclorofenil)-N-me-  
til-N-[2-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)ciclohexil]acetami-  
da como el hidrocloreuro.

25 Entonces, en una atmósfera de nitrógeno, se calentó sobre  
baño de vapor durante 4 horas una mezcla de 0,9 gr. (0,002  
mol) de la trans-2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-[2-(3-hi-  
droxi-1-pirrolidinil)ciclohexil]acetamida y 5 ml. de an-  
30 hídrido acético. Entonces se añadieron 10 ml. de agua y la

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

mezcla se calentó ulteriormente sobre el baño de vapor durante 30 minutos. La solución resultante se refrigeró en hielo y se basificó a un pH 7-8 por adición de bicarbonato sódico sólido. Esta mezcla de reacción resultante se extrajo bien con dietil éter, los extractos de éter se combinaron y lavaron bien con agua y solución de cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. Un aceite de color castaño (0,562 gr.) fue obtenido. Este aceite se convirtió a la sal de hidrocioruro en éter con HCl etéreo. La cristalización desde el compuesto del título desde una mezcla de metanol-dietiléter, dió 0,325 gr. de agujas blancas, punto de fusión 161-162 °C. El espectro de masa en el análisis mostró un ión M<sup>+</sup> 426.

Análisis para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>HCl. 1/2 H<sub>2</sub>O:  
Calculado: C, 53,24; H, 6,40; Cl, 22,50; N, 5,93  
Hallado- C, 53,23; H, 6,25; Cl, 22,54; N, 5,92

Ejemplo 32 - cis-2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-2-(1-pirrolidinil)ciclohexil / acetamida.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, pero sustituyendo cis-1-N-metilamino-2-(1-pirrolidinil) ciclohexano, preparado de ciclohexanona y pirrolidina de acuerdo con los procedimientos IV y V por la trans-2-(1-pirrolidinil) ciclohexil-N-metilamina, se obtuvo el compuesto del título que pudo convertirse en su hidrocioruro como en el Ejemplo

14.

Si se desea, los compuestos de la fórmula I de este invento pueden resolverse en sus respectivos isómeros ópticos d- y l- por métodos conocidos en la técnica. En este caso, la resolución óptica puede hacerse por lo menos por dos diferentes rutas. Los agentes resolutores por cualesquiera de las rutas son algunos de los agentes resolutores tales como ácido canforsulfónico ópticamente activo, ácido bis-p-toluitartárico, ácido tartárico y ácido diacetil tartárico que están disponibles comercialmente y que se usan comúnmente para la resolución de aminas (bases) como por ejemplo en Organic Syntheses, Coll, Vol, V., p. 932 (1973), -- resolución de d- ( + ) y l-(-)- $\alpha$ -feniletilamina con ácido (+) - tartárico.

Por el primer método para resolver los compuestos de este invento, por ejemplo, uno de los compuestos de amino amida puede convertirse en sus sales diastereoméricas, ópticamente activas, por reacción con un ácido ópticamente activo, según los ejemplos arriba mencionados de una manera que representa una norma de la técnica de resolución de isómeros. Estas sales diastereoméricas entonces pueden separarse por medios convencionales, tales como cristalización diferencial. Las sales diastereoméricas tienen diferentes propiedades de cristalización de las que se aprovecha en esta separación. Al neutralizar cada sal diaste-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

reomérica con base acuosa pueden obtenerse los correspondientes enantiómeros ópticamente activos de la amina amida libre, cada uno de los cuales puede convertirse de modo subsiguiente y separado, como se ha descrito anteriormente en los ejemplos, a la sal de adición de ácido deseada. Por el segundo método, que en el caso de algunos de estos compuestos es preferido, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sus respectivos isómeros d- y l-, resolviendo primero cada diamina asimétricamente sustituida cis- ó trans- 1,2-cicloalifático en sus respectivos isómeros d- y l- por tratamiento con el agente resolutor, cristalización, separación y regeneración de la respectiva trans-d- diamina, trans-l diamina o de la cis-d- diamina y cis-l- diamina y después haciendo reaccionar el material de partida de diamina resuelto respectivo con el deseado aracilimidazol (III) o el acil haluro (IV) para formar el respectivo compuesto cis- o trans-, d- ó l- de la fórmula I que, después puede convertirse en cualesquiera de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por procedimientos citados como ejemplo más arriba.

Ejemplo 33

Parte A-preparación de hidrocioruro trans-d y l de N-metil-N- / 2-(1-pirrolidinil)ciclohexil / amina.

Acido di-p-toluil-d-tartárico se disolvió en 100 ml. de

1 metanol; esta solución se añadió a una solución de trans-  
 N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]amina (4 gr.,  
 0,022 mol) en 100 ml. de metanol y la mezcla combinada se  
 5 dejó reposar durante 50 minutos para cristalizar. Se fil-  
 tró la suspensión. El residuo se lavó con metanol y se se-  
 có a 50° para dar 6,01 gr. de sólido A (punto de fusión  
 194-196°). Se recogió el filtrado, Medio gramo de sólido  
 A (sal de adición de ácido) se convirtió en la base libre  
 10 con NaOH al 20% en agua y después se extrajo el cloroformo.  
 La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó a  
 sequedad y se convirtió en la sal de hidrocioruro en HCl  
 etéreo. Recristalización desde CH<sub>3</sub>OH dió 95mg. de cris-  
 15 tales incoloros (punto de fusión 236-239°) de hidrocioruro  
 de d-diamina [ $\alpha$ ] d<sup>22°</sup> + 17° (C= 16,52 mg/2 ml. de clo-  
 roformo.

20 Ulteriores refinaciones en el aislamiento de hidrocioruro  
 de d amina ópticamente pura: los restante 5,5 gr. de só-  
 lido A se disolvieron en 600 ml. de CH<sub>3</sub>OH, concentrado a  
 200 ml. y el concentrado se dejó cristalizar durante la  
 noche. 3,7 gr. de sólidos se recogieron. (punto de fusión  
 25 197-198°). Medio gramo de este sólido se convirtió en la  
 base libre con NaOH/HCl<sub>3</sub> al 20%, la capa orgánica se la-  
 vó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó  
 sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. La conversión a la sal  
 30 de hidrocioruro en HCl etéreo y cristalización desde CH<sub>3</sub>

1 OH dió agujas incoloras de la s-diamina HCl, que se secaron a 50° al vacío (punto de fusión 247,5-248,5° ) [a] 22° D + 30° (C= 19,49 mg/2 mlCHCl<sub>3</sub>).

5 El filtrado (de la filtración original del sólido A, arriba señalado) se evaporó a sequedad; esto dió por resultado un sólido B, tostado pálido (5,77 gr. ). Medio gramo del sólido B se convirtió en la base libre en NaOH al 20% en agua y se extrajo en cloroformo. La fase orgánica (CHCl<sub>3</sub>) se se-  
10 có sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 150 mg. de aceite. Este aceite se convirtió en la sal de hidrocioruro en HCl etéreo; cristalización en CH<sub>3</sub>OH/éter dió 100 mg. de trans-1-diamina (punto de fusión 240-242° [α<sub>D</sub><sup>22</sup> -28° (C= 15,84 mg/2 ml.)).

15 Ejemplo 34.-Preparación de maleato de trans-1-2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]acetamida.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, pero sustituyendo la trans-1-2-(N-pirrolidinil)ciclohexil-N-metil)-amina por la trans-diamina del Ejemplo 14, se obtuvo un aceite amarillo, 50 mg., del que se disolvieron en etiléter (0,14 milimoles); a esto se añadieron 15,7 mg. (0,15 milimoles) de ácido maléico disuelto en etil éter. El aceite gomoso, que salió , se lavó con éter destilado y se cristalizó en CH<sub>3</sub>OH, para dar 31 mg. de barras bien definidas incoloras (el producto del título). Se secó a 55° al vacío

25  
30

1 durante 3 horas. Punto de fusión 199-200° (dec.)  $[\alpha]_D^{22}$   
 D + 83° (C=18,65 mg/ 2 ml.).

5 Ejemplo 35.- Preparación de maleato de trans-1-2-(3,4-di-  
 clorofenil)N-metil-N- [2-1-pirrolidinil) ciclohexil] ace-  
 tamida-4-.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, pero sustituyendo la trans-d-2-(N-pirrolidinil)ciclohexil-N-metilamina,  
 por la trans-diamina del Ejemplo 14, se obtuvo un aceite  
 amarillo, que se purificó ulteriormente por cromatografía  
 líquida de alta presión sobre una columna de gel de sílice  
 15 micro-empaquetada de Marck, eluyendo con MeOH-CHCl<sub>3</sub> v/v.  
 al 5%. Se recogieron las fracciones del centro, ya que con-  
 tenían el producto deseado, (determinación TLC) y se eva-  
 poraron para dar un aceite amarillo, 50 mg.,- del que se  
 disolvieron en etiléter (0,14 milimoles). La sal de adición  
 de ácido de maleato se preparó por adición de 15,7 mg.  
 20 (0,14 milimoles) de ácido maléico en etiléter. Cris-  
 talización desde CH<sub>3</sub>OH dió el compuesto del título como un sólido; este sólido se secó al vacío a 65° durante 3 horas  
 (38 mg.; punto de fusión 199-200°),  $[\alpha]_D^{22}$   
 25 15,46 mg/2 ml. CHCl<sub>3</sub>).

Puede hacerse similarmente la resolución de los isómeros  
 d- y l- de los materiales de partida de cis-diamina,

30 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compo-  
 siciones farmacéuticas conteniendo los compuestos de amino-

1 amida de este invento.

Ejemplo 36.

1.000 tabletas para uso oral, cada una conteniendo 40 mg. de hidrocioruro de trans-N-metil-N-[2-(3-hidroxi-pirrolidinil)-ciclohexil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida, como ingrediente activo esencial, se prepararon a partir de los siguientes ingredientes.

	Ingrediente activo esencial	40 gm
10	Dicalcio fosfato	150 gm.
	Metilcelulosa, U.S.P. (15 sps)	6,5 gm.
	Talco	20 gm.
	Estearato de calcio	2,0 gm.

15 El ingrediente activo esencial y dicalcio fosfato se mezclaron bien, se granularon con solución acuosa al 7,5% de metil-celulosa, se hicieron pasar a través de un tamiz nº 8 y se secaron cuidadosamente. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de un tamiz nº. 12, se mezclaron con el talco y el estearato y se comprimieron en tabletas. Estas tabletas son útiles en el tratamiento de dolores en seres humanos adultos en una dosis de una tableta de 1 a 4 veces por día, según sea necesario.

25 Ejemplo 37.

1.000 cápsulas de gelatina dura en dos piezas para el uso oral conteniendo cada cápsula 20 mg. de hidrocioruro de trans-N-metil-N-[2-(N-pirrolidinil)ciclohexil]-2-(3,4-

1 dicloro-fenil) acetamida como ingrediente activo esencial,  
se prepararon de los siguientes ingredientes.

Ingrediente esencial activo.	20 gm.
Lactosa, U.S.P.	100 gm.
Almidón, U.S.P.	10 gm.
Talco, U.S.P.	5 gm.
Estearato de calcio	1 gm.

5

Los materiales finalmente pulverizados se mezclaron cuida-  
dosamente, después se llenaron en cápsulas de gelatina dura,  
10 de tamaño apropiado.

Una cápsula cuatro veces al día es útil para el tratamien-  
to del dolor en seres humanos adultos.

Ejemplo 38.

15 Cápsulas elásticas blandas de una pieza para uso oral, ca-  
da una conteniendo 100 mg. de trans-N-metil-N-[2-N-pirro-  
lidinil-ciclohexil]-2-(4-clorofenil)-propionamida como  
20 ingrediente activo esencial, se prepararon de la manera  
usual, dispersando primero el material activo pulverizado  
en suficiente aceite de maiz para hacer que el material  
pueda incluirse en cápsulas.

Una cápsula dos veces al día es útil en el tratamiento  
25 del dolor en seres humanos adultos.

Ejemplo 39.

Una preparación oral acuosa, conteniendo en cada cucharada  
de te (5 mL.) 80 mg. de hidrocloreuro de trans-N-metil-N-

30

1 [ 2-(3-acetoxi-1-pirrolidinil)ciclohexil ]-2-(3,4-dicloro-  
rofenil)-acetamida, como ingrediente activo esencial se  
preparó de los siguientes ingredientes.

	Ingrediente activo esencial	160 gm.
5	Metilparaben, U.S.P.	7,5 gm.
	Propilparaben, U.S.P.	2,5 gm.
	Sacarina Solida	12,5 gm.
	Glicerina	3000 ml.
10	Polvo de tragacanto	10 gm.
	Sabor de aceite de naranja	10 gm.
	Naranja II	7,5 gm.
	Agua desionizada, q.s.a	10.000 ml.

15 La precedente preparación acuosa es útil en el tratamiento  
del dolor en seres adultos en una dosis de 1 cucharada  
de te 4 veces al día.

Ejemplo 40.

20 Un millar de tabletas para administración oral, cada una  
conteniendo 10 mg. de hidrocloruro de trans-N-metil-N-  
[ 2-(N-pirrolidinil)-ciclohexil ]-2-(3,4-dicloro enil)  
acetamida como ingrediente activo esencial y 16,2 mg. de  
fenobarbital se prepararon de los siguientes ingredientes.

25	Ingrediente esencial activo, micronizado	10 gm.
	Fenobarbital	16,2 gm.
	Lactosa	150 gm.
30	Almidón	15 gm.



1     conteniendo 50 mg. de N-metil-N-[2-(N,N-dimetilamino)clorhexil]-2-(4-bromofenil)acetamida como ingrediente activo esencial, se prepararon de los siguientes ingredientes.

5

Ingrediente activo esencial	150 gm.
Propileno glicol	165 gm.
Polietileno glicol 400, c.s.	2.500 gm.

10     El ingrediente activo esencial se añadió al propilenglicol y la mezcla se molió hasta que se había dispersado uniformemente. El PEG 4000 se fundió y se añadió la dispersión de propileno glicol. La suspensión se vertió en moldes y se dejó enfriar y solidificar.

15     Estos supositorios son útiles en el tratamiento de dolor post-quirúrgico en una dosis de 1 supositorio rectalmente dos veces al día.

20     Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas conteniendo los compuestos de amino amida de este invento en combinación con otros compuestos de droga.

Ejemplo 43.

25     Un millar de cápsulas de gelatina dura para uso oral, conteniendo cada una 20 mg. del ingrediente activo esencial del Ejemplo 36 y 40 mg. de ketazolam se prepararon de los siguientes ingredientes.

30

Ingrediente activo esencial micronizado	20 gm.
Ketazolam	40 gm.

1	Almidón	125 gm.
	Talco	25 gm.
	Estearato de magnesio	1,5 gm.
	Una cápsula cuatro veces al día es útil para aliviar el	
5	dolor en seres humanos adultos.	
	<u>Ejemplo 44.</u>	
	10 millares de tabletas pensadas para uso oral, cada una	
	conteniendo 80 mg. de tosilato de N-metil-N-[2-(N,N-di-	
10	metilamino)ciclohexil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida como	
	ingrediente activo esencial y 32 mg. de cafeina se prepara-	
	ron de los siguientes ingredientes.	
	Ingreso activo esencial, micronizado	800 gm.
15	Cafeina	300 mg.
	Lactosa	1500 mg
	Almidón de maíz	500 mg.
	Talco	500 mg.
20	Estearato de calcio	25 gm.
	Los ingredientes fueron cuidadosamente mezclados y después	
	moldeados en forma de postas. Las postas fueron rotas for-	
	zándolas a través de un tamiz del nº. 16. Los gránulos	
25	resultantes entonces se comprimieron en tabletas contien-	
	do cada una, 80 mg. del ingrediente activo esencial deri-	
	vado de acetamida y 32 mg. de cafeina.	
	Esta combinación de materiales activos es eficaz para re-	
30	ducir el dolor en seres humanos adultos. La dosis es de	

1 media hasta dos tabletas tres veces al día, dependiendo de la gravedad de la condición.

Ejemplo 45.

5 10 millares de tabletas para uso oral, cada una conteniendo 60 mg. de hidrocloreuro de trans-N-metil-N-[2-(3-acetoxi-N-pirrolidinil)-ciclohexil]acetamida como ingrediente activo esencial y 0,5 mg. de metilprednisolona se prepararon a partir de los siguientes ingredientes usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

10	Ingrediente activo esencial, micronizado	600 gm.
	Metilprednisolona	5 gm.
	Lactosa	1000 gm.
15	Almidón de maíz	500 gm.
	Talco	500 gm.
	Estearato de calcio	25 gm.

20 Estas tabletas son útiles para tratar a seres humanos adultos ante el sufrimiento de dolores artífiricos, administrando una tableta tres veces al día.

Ejemplo 46.

25 10 millares de tabletas para uso oral, cada una conteniendo 5 mg. de hidrocloreuro de trans-N-metil-N-[2-(N-pirrolidinil)ciclohexil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida como ingrediente activo esencial y 320 mg. de acetaminofeno se prepararon de los siguientes ingredientes y usando el procedimiento del Ejemplo 40,

30

1	Ingrediente activo esencial, finamente pulverizado.	50 gm.
	Acetaminofeno, finamente pulverizado	3200 gm.
	Almidón de maíz	500 gm.
5	Talco	500 gm.
	Estearato de calcio	50 gm.
	Esta tableta es útil para tratar dolor homotópico o dolor de cabeza en un paciente adulto, administrando de una a dos tabletas tres veces al día, dependiendo de la gravedad de la condición.	
10	En formulaciones similares puede reemplazarse el acetaminofeno por aspirina (320 mg/tableta) compuesto de fenacetina-aspirina-cafeína (P-A-C). (390 mg/tableta).	
15	<u>Ejemplo 47.</u>	
	Un millar de tabletas para uso oral, cada una conteniendo 110 mg. de maleato de N-metil-N- [2-(N',N'-dimetilamino) ciclohexil]-2-(3,4-diclorofenil)acetamida como un ingrediente activo esencial y 400 mg. de carbamato de clorofenesina (Maolato) se prepararon de los siguientes ingredientes:	
20		
	Ingrediente esencial activo, micronizado (la sal de maleato)	110 gm.
25	Maolato	400 gm.
	Lactosa	50 gm.
	Almidón	15 gm.
30		

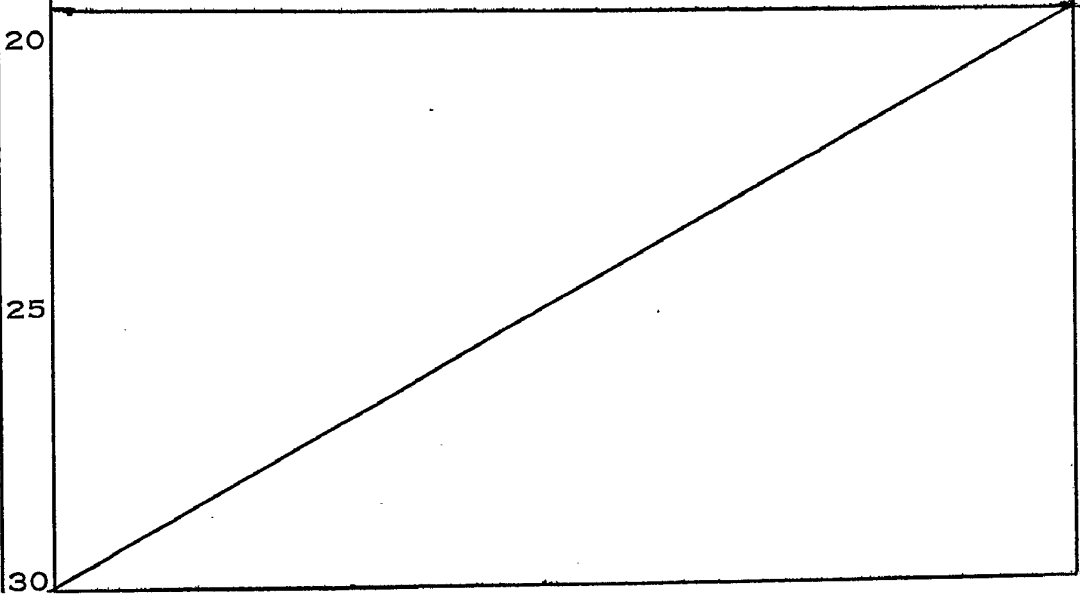


- 1       sustituyendo una cantidad equivalente de los siguientes  
compuestos como ingredientes activos esenciales; se en-  
tiende que estos compuestos pueden ser ópticamente acti-  
vos o estereoisómeros cis ó trans racémicos.
- 5       49) Hidrocloruro de N-metil-N- $\int$ -2-(N',N'-dimetilamino)  
ciclohexil  $\int$ -2-(4-bromofenil)acetamida;
- 50) Hidrocloruro de N-metil-N- $\int$ -2-(N', N'-dimetilamino)  
ciclohexil  $\int$ -2-(4-trifluorometil)acetamida;
- 10      51) Maleato de N-metil-N- $\int$ -2-N'-metil-N'-ciclopropilmetil)  
ciclohexenil  $\int$ -2-(4-bromofenil)acetamida;
- 52) N-metil-N- $\int$ -2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil  $\int$ -2-  
(3-metoxifenil acetamida.
- 15      53) Hidrocloruro de N-metil-N- $\int$ -2-(N', N'-dimetilamino)  
ciclohexil  $\int$ -2-(4-metilfenil) acetamida;
- 54) Hidrocloruro de N-metil-N- $\int$ -2-(1-pirrolidinil)ciclo-  
hexil  $\int$ -2-(4-bromofenil)acetamida;
- 20      55) Oxalato de N-metil-N- $\int$ -2-(N', N'-dimetilamino) ci-  
clohexil  $\int$ -2-(4-acidofenil)acetamida;
- 56) Tosilato de N-metil-N- $\int$ -2-(N', N'-dimetilamino) ci-  
clohexil  $\int$ -2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 25      57) Hidrocloruro de N-metil-N- $\int$ -2-(N', N'-dimetilami-  
no)ciclohexil  $\int$ -2-(4-metoxifenil)acetamida;
- 58) Hidrocloruro de N-metil-N- $\int$ -2-N'-(2-hidroxi-etil)-N'-  
metilamino )ciclohexil  $\int$ -2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 30      59) Maleato de N-metil-N- $\int$ -2-(N'-butil-N'-metilamino) ci-

- 1 clohexil 7-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
- 50) Maleato de N-metil-N- [2-(N', N'-dietilamino) ciclohexil 7-2-(3,4-diclorofenil) acetamida;
- 61) Hidrocloruro de N-metil-N- [2-(N', N'-dimetilamino) ciclohexil 7-2-(2,4,6-trimetilfenil)acetamida;
- 5 62) 1-(p-clorofenil)-N-[2-(2-dimetilamino)ciclohexil 7-N-metilciclopropanocarboxamida;
- 63)Hidrocloruro de N-metil-N- [2-(dimetilamino)ciclohexil 7-2-(2-naftil)acetamida;
- 10 64) Hidrocloruro de N-metil-N- [2-(dimetilamino)ciclohexil) -2-(1-naftil)acetamida;
- 65) maleato de N-metil-N- [2-(N', N'-dimetilamino)cicloheptil 7-2-(4-bromofenil)acetamida;
- 15 66)Napsilato de N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclooctil 7-2-(4-bromofenil)acetamida, y otras de sus sales equivalentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 Aunque no sea necesario en las ejecuciones del concepto inventivo pueden incorporarse ingredientes activos adicionales en la presente forma de unidad de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, cada forma de unidad de dosificación farmacéutica puede contener en la misma una cantidad dentro de los siguientes alcances eficaces no tóxicos: tranquilizantes, agentes anti-psicóticos y anti-ansiedad, tales como clorpromacina (5 a 50 mg.) tioridacina- (5 a 200 mg.), haloperidol (0, 5 a 5 mg.), meproba-
- 25
- 30

1 mato (100 a 400 mg.), clordiacepóxido ( 5 a 50 mg.), dia-  
cepano (2 a 15 mg.), triazolamo (0,25-1mg.) ketazolamo  
5 (5-300, mg.) y ectilures (100 a 300 mg.); barbitúricos,  
tales como fenobarbital (8 a 60 mg.), butabarbital (8 a 60  
mg.) y amobarbital (16 a 120 mg.); analgésicos, antipi-  
10 réticos, anti-inflamatorios, tales como aspirina (150 a  
600 mg.), flurbiprofen (20 a 200 mg.) , ibuprofen (2 a 400  
mg.), naproxen (20 a 200 mg.) indometacina (20 a 200 mg.),  
15 y acetaminofeno (150 a 600 mg.) y anti-depresivos, tales  
como hidrocioruro de amitritilina (10 a 50 mg.), metil-  
fenidato hidrocioruro (5 a 20 mg.) d-anfetamina (5 a 20  
mg.), sulfato de d-anfetamina (2 a 15 mg.), hidrocioruro  
de metaanfetamina (2 a 15 mg.), dependiendo de la condi-  
ción que se esté tratando.

La presenta patente de invención recaerá sobre las si-  
guientes reivindicaciones.



REIVINDICACIONES

1

5

10

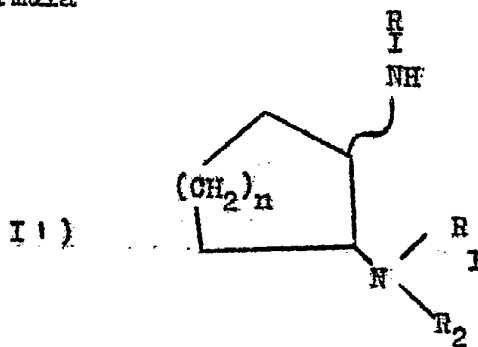
15

20

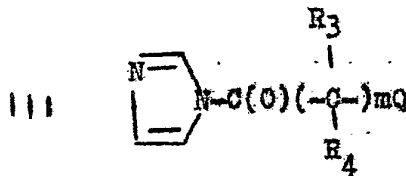
25

30

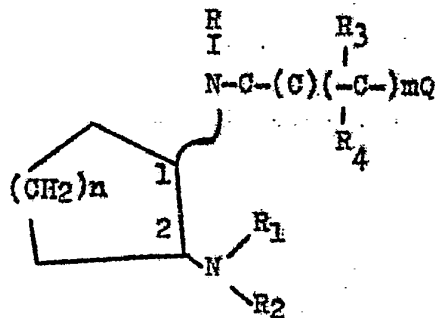
1.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de N-(2-amino-cicloalifática) fenilacetamida, caracterizado porque se hace reaccionar una 1,2-cicloalifática diamina de la fórmula



en que  $\sim$ , R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son como se define abajo, con un aracil imidazol de la fórmula

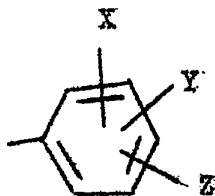


en que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y m y Q son como se define abajo, en un disolvente orgánico durante un tiempo suficiente para formar un compuesto de la fórmula I



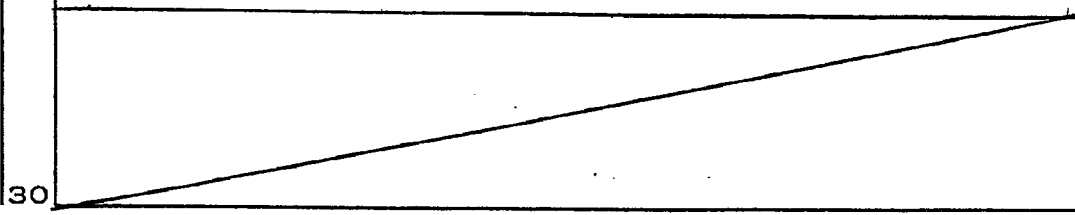
1 en que  $\sim$  en la posición - 1 del anillo cicloalifático  
 denota trans-estereoconfiguración del sustituyente de la  
 posición-1 respecto al sustituyente en la posición 2 del  
 mismo anillo cicloalifático; R es hidrógeno ó  $C_1$  a  $C_3$ -al-  
 5 quilo,  $R_1$  y  $R_2$ , tomados separadamente, son hidrógeno,  $C_1$   
 a  $C_3$ -alquilo, o cuando  $R_1$  es hidrógeno ó  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo,  
 $R_2$  es  $C_1$  a  $C_6$ -alquilo,  $-CH_2CF_3$ ,  $C_3$  a  $C_6$ -(alílico) alqueni-  
 lo,  $C_2$  a  $C_5$ -hidroxialquilo,  $C_3$  a  $C_6$ -cicloalquilo,  $C_3$  a  $C_4$ -  
 10 cicloalquilmetilo, fenil- $C_1$  a  $C_3$ -alquilo, o  $R_1$  y  $R_2$  toma-  
 dos conjuntamente con el nitrógeno, al que están enlazados,  
 completan un anillo saturado, monocíclico nitrógeno hetero-  
 cíclico, conteniendo sólo átomos de anillo de carbono y ni-  
 15 trógeno y conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono y no más  
 de dos átomos formadores de anillo de nitrógeno; teniendo  
 dichos anillos heterocíclicos saturados monocíclicos de  
 nitrógeno de 3 a 4 átomos de carbono de anillo estando per-  
 20 misivamente sustituidos en la posición-3 del anillo con  
 hidroxilo, a  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo, ó  $C_1$  a  $C_3$ -alcanoilo, y te-  
 niendo dichos anillos heterocíclicos saturados monocícli-  
 cos de nitrógeno, 5 átomos de carbono de anillo, estando  
 25 permisivamente sustituidos en su posición 3 ó 4 con hidro-  
 xilo,  $C_1$  a  $C_5$ -alcoxi ó  $C_1$  a  $C_3$ -alcanoilo; e incluyendo di-  
 cho anillo heterocíclico saturado monocíclico de nitrógeno,  
 un anillo de N-piperazino, sustituido permisivamente en  
 30 el nitrógeno-N' con un  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo;  $R_3$  es hidrógeno o

1 metilo;  $R_4$  es hidrógeno o metilo, ó  $R_3$  y  $R_4$  pueden tomarse  
 juntamente con el carbono, al que están enlazados para  
 completar un anillo de ciclopropileno;  $m$  es de 1 a 4 y el 2  
 a 4 sólo cuando  $R_3$  y  $R_4$  son ambos hidrógeno;  $n$  es 1 a 8; y  
 5 Q es 1-naftilo, 2-naftilo ó



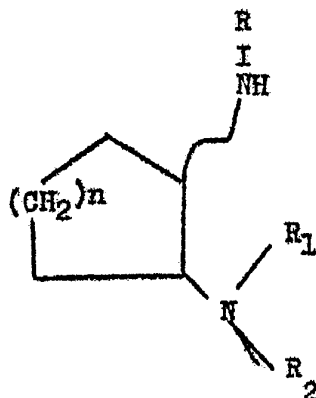
10 En que cada uno X, Y y Z es hidrógeno, un halógeno tenien-  
 do un número atómico de 9 a 35, trifluorometilo,  $C_1$  a  $C_3$ -  
 alquilo,  $C_1$  a  $C_3$ -alquiloxi, azido o fenilo, y por lo menos  
 15 uno de X, Y y Z es un sustituyente distinto a hidrógeno,  
 y cuando uno de X, Y y Z es azido, fenilo,  $C_1$  a  $C_3$ -alqui-  
 loxi o trifluorometilo, las restantes mitades de X, Y y Z  
 son hidrógeno, y cuando R es hidrógeno, por lo menos dos  
 20 de X, Y y Z son sustituyentes otros que hidrógeno; y sus  
 sales farmacépticamente aceptables.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado  
 por que se hace reaccionar una 1,2-cicloalifática diamina  
 de la fórmula

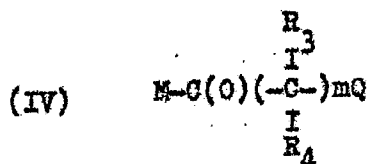


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

(II)



en que  $\sim$ ,  $R$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido en la reivindicación 1, con un acil haluro de la fórmula



en que  $M$  es cloruro o bromuro y  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$  y  $Q$  son como se define en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico durante un tiempo suficiente para formar un compuesto de la fórmula I en la reivindicación 1.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, especialmente para preparar un compuesto trans de la fórmula I en la reivindicación 1, en que  $R_2$  es un  $C_3$  a  $C_6$ -(alílico)alquenilo, caracterizado porque comprende las operaciones de (a) hacer reaccionar una amina de la fórmula



en que  $R_1$  es como se define en la reivindicación 1, con una aziridina bicíclica de la fórmula



1 foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

4 NOV. 1977.

CARLOS ROEB.  
P. P.

Fdo.: Alfonso Sánchez

5

10

15

20

25

30