

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

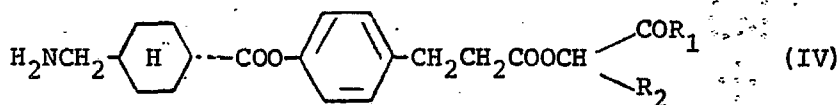
(10) ES	(11) NUMERO	(13) A1
(21)	469.422	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	3-5-78	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO			
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C08K		
(64) TITULO DE LA INVENCION			
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE TRANS-4-AMINOMETIL CICLOHEXANOCARBOXILATO DE 4'-(2-CARBOXILETIL) FENILO.			
(71) SOLICITANTE (ES)			
DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
No. 14-10 Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku. Tokyo. JAPON.			
(72) INVENTOR (ES)			
Masahiro Kamada y Masataka Mimura.			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE			
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.			

RESUMEN DE LA INVENCION

Un procedimiento para la producción de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-carboxietil)fenilo y sus sales de adición de ácidos, que consiste en hidrolizar selectivamente uno de los enlaces carboxilato en un compuesto representado por la fórmula (IV):



donde R_1 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alquilo, un grupo arilo, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo amino y R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi o un grupo ciano y compuestos representados por la fórmula (IV) anterior, útiles como intermediarios en la producción de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-carboxietil)fenilo o de sus sales de adición de ácidos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-carboxietil)fenilo (denominado en lo que sigue "éster-CEP") y a sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles, que son útiles como agentes antiplásmicos o como agentes anti-úlceras pépticas y se refiere a nuevos intermediarios útiles para la producción del éster-CEP.

1 2. Descripción de la técnica anterior

Se conocen los tres siguientes procedimientos convencio-
nales para la producción del éster-CEP:

5 (i) reducción catalítica del hidrocioruro de trans-4-N-
benciloxicarbonilaminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-
benciloxicarboniletíl)fenilo o del hidrocioruro de trans-
4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-benciloxicarbo-
niletíl)fenilo, que se obtienen por condensación de cloruro
10 de trans-4-N-benciloxicarbonilaminometilciclohexanocarboni-
lo o cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo, res-
pectivamente, con 4-hidroxifenilpropionato de bencilo y se-
paración sucesiva del grupo protector, es decir, un grupo
bencilo, para producir el éster-CEP, como se describe en la
solicitud de patentes japonesas examinadas y publicadas números
15 19.950/71 y n° 48.978/77.

(ii) condensación de cloruro de trans-4-aminometilciclo-
hexanocarbonilo con hidrocioruro de 4-hidroxifenilpropiona-
to de t-butilo para producir un compuesto intermedio, hi-
drocloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de
20 4'-(2-t-butoxicarboniletíl)fenilo, y después tratamiento
del compuesto intermedio con haluro de hidrógeno-ácido acé-
tico para separar el grupo protector del carbonilo, es de-
cir, un grupo t-butilo, y obtener el éster-CEP, como se des-
cribe en la solicitud de patente japonesa publicada y no
25 examinada n° 78.143/73. La razón de que estos grupos protec-
tores específicos sean esenciales en estos procedimientos
convencionales reside en que el enlace éster fenílico de la
molécula de éster-CEP tiende a hidrolizarse más fácilmente
que un enlace éster general. Además, en las reacciones de
30 condensación descritas en (i) y (ii) para la síntesis de los

1 intermediarios utilizados, el radical carboxilo de uno de los materiales de partida, es decir, el ácido p-hidroxifenilpropiónico, debe estar protegido con un grupo protector adecuado.

5 Por consiguiente, después de la reacción de condensación, el grupo protector del radical carboxilo terminal de estos intermediarios resultantes debe ser eliminado selectivamente para obtener el éster-CEP deseado. Para este fin, el radical carboxilo terminal debe ser protegido con un grupo protector bastante específico que pueda ser fácilmente separado por reducción catalítica en condiciones diferentes de las utilizadas en una hidrólisis normal.

10 Esto puede deducirse del bajo rendimiento resultante del tercer método convencional, descrito a continuación, en el que no se ha empleado dicho grupo protector específico como grupo protector del radical carboxi terminal sino más bien un éster alquílico normal.

15 (iii) Un compuesto intermedio, trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-alcoxicarboniletíl)fenilo, o una sal de adición de ácido del mismo, que se obtiene por reacción de un 4-hidroxifenilpropionato de alquilo con cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo, se hidroliza en presencia de un catalizador ácido para producir un éster-CEP, como se describe en la solicitud de patente japonesa publicada y no examinada n° 17.447/77.

20 El método (iii) anterior es el método más sencillo conocido que puede utilizarse para la producción del éster-CEP por procesos convencionales. Sin embargo, como el rendimiento según este método (iii) es inferior al 35 %, no es industrialmente utilizable. Como ya se ha dicho, el compuesto interme-

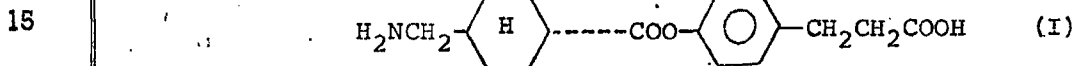
25

30

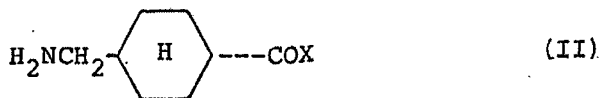
1 dio contiene dos tipos de enlaces éster, es decir, el éster
fenílico y un éster alquílico, en la molécula. En una reac-
ción de hidrólisis, la estabilidad del enlace éster alquíli-
co de la molécula es inferior a la del enlace éster feníli-
5 co solo en un estrecho margen. Como la diferencia es ligera,
el enlace ester alquílico no puede ser hidrolizado solo y
selectivamente sin hidrolizar también el enlace éster fení-
lico.

COMPENDIO DE LA INVENCION

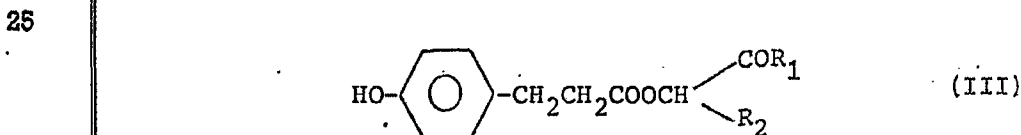
10 Como resultado de intensas investigaciones sobre pro-
cedimientos para la producción del éster-CEP, ahora se ha en-
contrado que el producto final éster-CEP representado por la
fórmula (I):



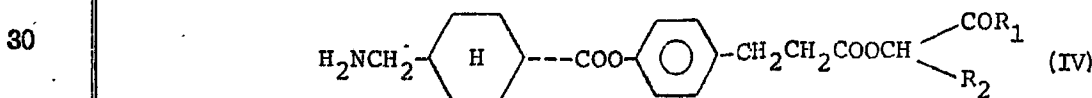
puede obtenerse con bastante facilidad haciendo reaccionar
un haluro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo o una sal
de adición de ácido del mismo, representado por la fórmula
20 (II):



con un compuesto representado por la fórmula (III):



para producir un compuesto representado por la fórmula (IV):

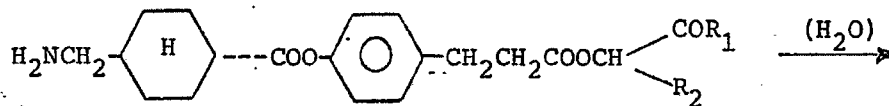
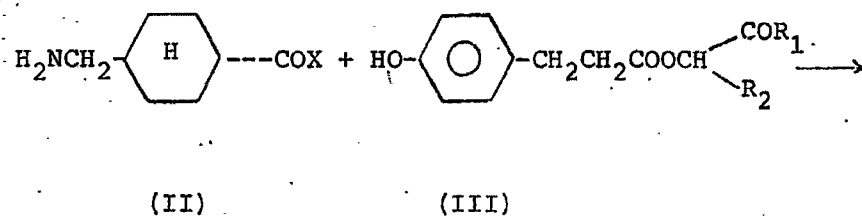


1 y después hidrolizar el compuesto representado por la fórmula
la (IV) sin ninguna técnica específica, en cuyas fórmulas (I)
a (IV), X representa un átomo de halógeno, R₁ representa un
grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo
5 sustituido de 1 a 6 átomos de carbono en su radical alquilo,
un grupo arilo, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono
o un grupo amino y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un
grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo,
un grupo acilo, un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de
10 carbono en el radical alcoxi o un grupo ciano.

Esta invención también proporciona un nuevo compuesto
intermedio representado por la fórmula (IV).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 El procedimiento de esta invención para obtener el
producto final éster-CEP representado por la fórmula (I) puede
de ser esquematizado como sigue:



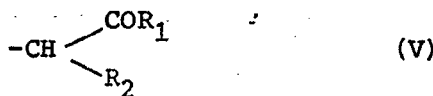
30 donde X, R₁ y R₂ son los descritos anteriormente.

La primera etapa en el procedimiento de esta invención comprende la reacción para producir un nuevo compuesto

1 intermedio representado por la fórmula (IV). El útil compues
to intermedio representado por la fórmula (IV) puede obtener
se por condensación de un haluro de trans-4-aminometilciclo-
5 hexanocarbonilo o una sal de adición de ácido del mismo, re-
presentado por la fórmula (II), con un compuesto representa-
do por la fórmula (III), calentando en un disolvente adecua-
do. En la reacción puede utilizarse cualquier disolvente que
no inhiba la reacción. Por ejemplo, puede utilizarse dicloro
10 etano, tricloroetano, cloroformo, benceno, tolueno o dioxano.
La reacción transcurre a una temperatura comprendida entre
unos 30 y unos 110°C, preferiblemente entre 50 y 80°C. Una
vez completada la reacción, el compuesto intermedio deseado
representado por la fórmula (IV) puede separarse fácilmente
15 de la mezcla de reacción de forma convencional, como se des-
cribe con detalle en los ejemplos.

El compuesto intermedio representado por la fórmula
(IV) antes obtenido presenta una notable ventaja en la sub-
siguiente etapa de hidrólisis. Así, el compuesto intermedio
representado por la fórmula (IV) contiene dos enlaces éster
20 en la molécula y cada enlace éster presenta diferencias cla-
ras en su resistencia a las condiciones de hidrólisis. Así,
cuando el compuesto intermedio representado por la fórmula
(IV) se somete a hidrólisis en condiciones suaves, por ejem-
plo en una solución débilmente ácida o débilmente alcalina
25 a la temperatura normal, el radical éster acetonílico puede
ser fácilmente escindido mientras que el radical éster fení-
lico permanece sin hidrolizar. Además, el grupo acetonilo
puede ser representado por el radical de fórmula (V):

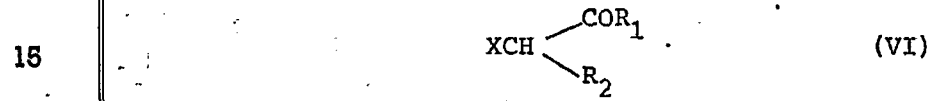
30



1 donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente. Desde este punto de vista, el intermediario representado por la fórmula (IV) es un compuesto muy útil e importante en la producción industrial del éster-CEP.

5 El material de partida representado por la fórmula (II), es decir, un haluro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo o una sal de adición del mismo, es un compuesto conocido y descrito en la solicitud de patente japonesa publicada y examinada n° 48.978/77.

10 El material de partida representado por la fórmula (III) empleado en la etapa anterior puede prepararse fácilmente con buen rendimiento por reacción de ácido 4-hidroxifenilpropiónico con un compuesto representado por la fórmula (VI):



20 donde X representa un átomo de halógeno y R₁ y R₂ son los definidos anteriormente. Una descripción detallada de la preparación del éster hidroxifenilpropiónico representado por la fórmula (III) se encuentra en el ejemplo de referencia dado más adelante.

25 La segunda etapa de esta invención comprende la hidrólisis del intermediario representado por la fórmula (IV) obtenido en la primera etapa. La reacción de hidrólisis transcurre simplemente suspendiendo el intermediario representado por la fórmula (IV) en agua, en presencia o ausencia de una base. La hidrólisis puede realizarse habitualmente a un pH de 5 a 12 aproximadamente.

30 Como ejemplos de bases adecuadas y preferidas para utilizar en la hidrólisis citaremos los hidróxidos de meta-

1 les alcalinos o alcalino-térreos o las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos de ácidos débiles, como carbonato
sódico, bicarbonato sódico, acetato sódico, hidróxido sódico,
5 carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido potásico, hidróxido bórico, etc, o bases orgánicas como piridina, trietilamina, trimetilamina, dietilamina, dimetilamina, monoetilamina, monometilamina, etc o sus bases débilmente ácidas.
La cantidad de base a utilizar no es especialmente crítica.
Por ejemplo, en el caso de hidrolizar sales de adición de
10 ácido del intermediario representado por la fórmula (IV), es suficiente una cantidad equimolecular o un ligero exceso molar de la base con respecto al intermediario representado por la fórmula (IV) para que transcurra la reacción de hidrólisis. Como se ha indicado anteriormente, el agua es un
15 disolvente adecuado y también puede utilizarse un disolvente orgánico acuoso como alcoholes, acetona o dioxano.

La temperatura de la reacción de hidrólisis depende del tipo de grupo protector empleado para el intermediario representado por la fórmula (IV) o del tipo y cantidad de la
20 base a utilizar o del pH del sistema de reacción. Sin embargo, la reacción de hidrólisis generalmente transcurre a una temperatura de unos 0 a unos 100°C y todavía mejor de unos 20 a 70°C.

25 Después de la reacción de hidrólisis descrita, el producto deseado (éster-CEP) puede separarse en forma de cristales por técnicas convencionales, por ejemplo las descritas en los ejemplos dados más adelante.

30 Los materiales de partida representados por las fórmulas (II) y (III) pueden prepararse fácilmente por el método descrito en el ejemplo de referencia dado a continuación.

1 En éste y en otros ejemplos, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares se dan en peso salvo indicación en contrario.

EJEMPLO DE REFERENCIA

5 Se disuelven 49,9 g de ácido 4-hidroxifenilpropiónico en 160 ml de dimetilformamida y se añaden a la solución a la temperatura ambiente (alrededor de 25°C) 21,8 g de carbonato potásico. Después se añaden gota a gota 29,1 g de monocloroacetona a la solución anterior a 60°C y se hace reaccionar
10 con el ácido 4-hidroxifenilpropiónico a 80-90°C durante una hora. Una vez terminada la reacción, la dimetilformamida se separa por destilación de la solución reaccionante para obtener un residuo. El residuo se disuelve en dicloroetano y después la solución se lava con agua. Se separa la capa de dicloroetano y el disolvente se separa por destilación para
15 obtener 64,7 g (rendimiento: 97 %) de 4-hidroxifenilpropiionato de acetoniilo. Después de recristalizar en éter diisopropílico, se obtienen cristales incoloros con un punto de fusión de 64,5°C.

20 Análisis elemental para $C_{12}H_{14}O_4$:

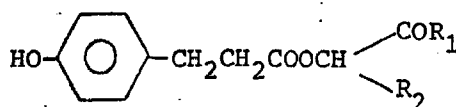
Calculado (%): C, 64,85; H, 6,35

Encontrado (%): C, 64,99; H, 6,39.

25 Otros materiales de partida representados por la fórmula (III) pueden prepararse de la forma descrita en este ejemplo de referencia. Los puntos de fusión y los resultados del análisis elemental de ejemplos representativos de materiales de partida representados por la fórmula (III) se encuentran en la siguiente Tabla I.

30

TABLA I



R ₁	R ₂	P.f. (°C)	(Calcul. Análisis elemental Encontr.)			
			C	H	N	Cl
		(o forma del producto)				
-CH ₃	-CH ₃	(aceite)	66,09 65,81	6,82 6,74	-	-
-CH ₃	-COCH ₃	(aceite)	63,63 63,41	6,10 6,03	-	-
-CH ₃	-COOC ₂ H ₅	(aceite)	61,22 61,15	6,16 6,25	-	-
-CH ₂ Cl	-H	86,5	56,15 56,43	5,10 5,08	-	13,81 13,80
-NH ₂	-H	149,5	59,19 59,39	5,87 5,99	6,27 6,30	-
-C ₆ H ₅	-H	78,5	71,82 71,56	5,67 5,65	-	-
-OCH ₃	-H	(aceite)	60,50 61,00	5,92 6,20	-	-
-OC ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	(aceite)	59,25 58,98	6,22 6,25	-	-

EJEMPLO 1

(a) Se hacen reaccionar 63,3 g de 4-hidroxifenilpropiano de acetono, preparado en la forma descrita, con 60,4 g de hidrocloreto de cloruro del ácido trans-4-aminometilciclohexanocarboxílico en 260 ml de 1,2-dicloroetano a 60-70°C, durante 2,5 horas, con agitación. Una vez completada la reacción, el precipitado cristalino se separa por filtración y se seca para obtener 105,5 g (rendimiento: 93,1 %) de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxycarboniletíl)fenilo. Este producto se recristaliza en una solución acuosa de alcohol isopropílico al 5 % para

1 obtener cristales incoloros con un punto de fusión de 199°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}NO_5Cl$:

5 Calculado (%) : C, 60,37; H, 7,09; N, 3,52; Cl, 8,91

Encontrado (%) : C, 60,45; H, 7,02; N, 3,61; Cl, 9,04.

(b) Se mezclan y hacen reaccionar a 40°C, durante 40 horas, con agitación, 4,97 g del hidrocioruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxicarbonil etil)fenilo, obtenido como se ha descrito antes, y 60 ml de una solución acuosa que contiene 2,10 g de bicarbonato sódico. Una vez completada la reacción, los cristales precipitados se separan por filtración y se secan para obtener 3,56 g (rendimiento: 93,4 %) de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-carboxietil)fenilo (éster-CEP). Este producto es identificado por su espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarrojo (IR). Después el producto se trata en una solución acuosa diluída de ácido clorhídrico para obtener 3,84 g (rendimiento: 89,9 %) de la correspondiente sal de adición de ácido clorhídrico, con un punto de fusión de 235°C (desc.).

EJEMPLO 2

15 El hidrocioruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxicarboniletíl)fenilo, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 1 (a), se disuelve en agua y la solución acuosa resultante se neutraliza con una solución acuosa diluída de bicarbonato sódico a la temperatura ambiente para obtener cristales. Los cristales se separan por filtración y se recristalizan en metanol acuoso para obtener trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxicarboniletíl)fenilo con un punto de fusión de 144°C

20

25

30

1 (desc.).

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}NO_5$:

Calculado (%) : C, 66,46; H, 7,53; N, 3,88

Encontrado (%) : C, 66,34; H, 7,34; N, 3,98

5 Se suspenden 4,52 g de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxicarboniletíl)fenilo, obtenido como se ha descrito antes, en 60 ml de agua y después se hidroliza a 40°C durante 40 horas, con agitación. Una vez completada la reacción, la solución se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) para obtener 3,25 g (rendimiento: 85,1 %) del éster-CEP. El producto obtenido se identifica por sus espectros de RMN e IR.

EJEMPLO 3

15 (a) Se hacen reaccionar 8,50 g de 4-hidroxifenilpropionato de α -metilacetono con 6,37 g de hidrocloreto de cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo en 50 ml de 1,2-dicloroetano, a 65-70°C, durante 3,5 horas, con agitación. Una vez completada la reacción, se separa el disolvente de la solución reaccionante por destilación y el residuo así obtenido se recristaliza en alcohol isopropílico para obtener 9,74 g (rendimiento: 78,4 %) de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-{2-(α -metil-acetoniloxicarbonil)etil}fenilo, con un punto de fusión de 187°C (desc.).

25 Análisis elemental para $C_{21}H_{30}NO_5Cl$:

Calculado (%) : C, 61,23; H, 7,43; N, 3,40; Cl, 8,62

Encontrado (%) : C, 61,20; H, 7,29; N, 3,46; Cl, 8,64

30 (b) Se añaden 5,15 g de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-{2-(α -metil-acetoniloxicarbonil)etil}fenilo, obtenido como se ha descrito en (a),

1 a 100 ml de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y la mezcla se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) para obtener 3,17 g (rendimiento: 83,0 %) del éster-CEP. Este producto se identifica por su espectro de RMN e IR.

5 EJEMPLO 4

(a) Se hacen reaccionar 15,86 g de 4-hidroxifenilpropionato de α -acetilacetono con 10,60 g de hidrocloreto de cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato en 50 ml de 1,2-dicloroetano, a 65-70°C durante 3 horas, con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente se separa por destilación y el residuo así obtenido se disuelve en éter dietílico. El precipitado cristalino resultante se separa por filtración y se seca para obtener 21,0 g (rendimiento: 95,5 %) de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-[2-(α -acetilacetonoiloxycarbonil)etil]fenilo. Este producto se recristaliza en alcohol isopropílico para obtener cristales de color amarillo pálido con un punto de fusión de 144°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{22}H_{30}NO_6Cl$:

20 Calculado (%): C, 60,06; H, 6,87; N, 3,18; Cl, 8,06

Encontrado (%): C, 59,95; H, 6,80; N, 3,46; Cl, 8,09

(b) Se añaden 5,50 g de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-[2-(α -acetilacetonoiloxycarbonil)etil]fenilo, obtenido como se ha descrito en (a), a 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y se hidroliza a 40°C durante 29 horas con agitación. La solución reaccionante se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) para obtener 2,79 g (rendimiento: 73,0 %) de éster-CEP. Este producto se identifica por su espectro de RMN e IR.

EJEMPLO 5

1 (a) Se hacen reaccionar 17,70 g de 4-hidroxifenilpro-
pionato de α -etoxicarbonilacetoni-
5 llo con 10,60 g de hidroclo-
ruro de cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo
en 50 ml de dicloruro de etileno a 65-70°C, durante 3 horas,
con agitación. Una vez completada la reacción, el disolvente
se destila y el residuo obtenido se disuelve en éter dietí-
lico. El precipitado cristalino resultante se separa por
10 filtración y se recristaliza en alcohol isopropílico/n-he-
xano para obtener 17,05 g (rendimiento: 72,6 %) de hidroclo-
ruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-{2-
(α -etoxicarbonil-acetoniloxicarbonil)etil}fenilo con un pun-
to de fusión de 140°C (desc.).

15 Análisis elemental para $C_{23}H_{32}NO_7Cl$:

Calculado (%): C, 58,78; H, 6,86; N, 2,98; Cl, 7,54

Encontrado (%): C, 58,62; H, 6,88; N, 2,88; Cl, 7,44

20 (b) Se disuelven 5,87 g de hidrocloruro de trans-4-
aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-{2-(α -etoxicarbonil-
acetoni-
20 lloxicarbonil)etil}fenilo, obtenido como se ha descri-
to en (a), en 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato
sódico al 5 % y la solución resultante se trata de la misma
forma que en el Ejemplo 3. (a) para obtener 2,74 g (rendimien-
to: 71,9 %) de éster-CEP. Este producto se identifica por
su espectro de RMN e IR.

EJEMPLO 6

25 (a) Se hacen reaccionar 1,80 g de 4-hidroxifenilpro-
pionato de γ -cloroacetoni-
30 llo con 1,48 g de hidrocloruro de
cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo en 10 ml
de dicloruro de etileno, a 65-70°C, durante 3 horas, con agi-
tación. Una vez completada la reacción, el producto de reac-

1 ción cristalino se separa por filtración y se seca para obtener 2,62 g (rendimiento: 86,8 %) de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-[2-(γ-cloroacetoni-
5 loxicarbonil)etil]fenilo. Por recristalización en alcohol isopropílico acuoso, se obtiene el producto en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 200°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}NO_5Cl_2$:

Calculado (%): C, 55,56; H, 6,29; N, 3,24; Cl, 16,40

Encontrado (%): C, 55,63; H, 6,20; N, 3,44; Cl, 16,17

10 (b) En 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % se disuelven 5,40 g de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-[2-(γ-cloroacetoni-
15 loxicarbonil)etil]fenilo, obtenido como se ha descrito en (a).

Después la solución se trata de la forma descrita en el Ejemplo 3 (b) para obtener 1,98 g (rendimiento: 52,0 %) de éster CEP. Este producto se identifica por su espectro de RMN e IR.

EJEMPLO 7

20 (a) Se hacen reaccionar 12,0 g de 4-hidroxifenilpropionato de fenacilo con 8,49 g de hidrocloreto de cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilo en 50 ml de dicloruro de etileno: La solución reaccionante se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 (a) para obtener 16,09 g (rendimiento: 87,4 %) de hidrocloreto de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-[2-(2-fenaciloxicarbonilet)etil]fenilo. Por recristalización en agua, se obtiene el producto en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 205°C (desc.).

25 Análisis elemental para $C_{25}H_{30}NO_5Cl$:

Calculado (%): C, 65,28; H, 6,57; N, 3,05; Cl, 7,71

Encontrado (%): C, 65,22; H, 6,49; N, 3,00; Cl, 7,43

30 (b) En 100 ml de una solución acuosa de acetona al

1 50 % se disuelven 5,75 g de hidrocioruro de trans-4-aminome-
tilciclohexanocarboxilato de 4'-(fenaciloxicarboniletíl)fe-
nilo, obtenido como se ha descrito en (a) y 5,3 g de bicar-
bonato sódico y se hace reaccionar a 50°C durante 45 horas,
5 con agitación. Una vez completada la reacción, la solución
se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) para obte-
ner 1,83 g (rendimiento; 47,9 %) de éster-CEP. Este producto
se identifica por su espectro de RMN e IR.

EJEMPLO 8

10 (a) Se hacen reaccionar 2,23 g de 4-hidroxifenil-
propionato de carbamilmétilo con 2,11 g de hidrocioruro de
cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo en 30 ml
de dioxano, a 75-80°C, durante hora y media, con agitación.
Una vez completada la reacción, el precipitado cristalino
15 resultante se separa por filtración y se seca para obtener
2,80 g (rendimiento: 70,5 %) de hidrocioruro de trans-4-ami-
nometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-carbamilmétoxicarbonil-
etil)fenilo. Este producto se recrystaliza en metanol para
obtener cristales incoloros con un punto de fusión de 242°C
20 (desc.).

Análisis elemental para $C_{19}H_{27}N_2O_5Cl$:

Calculado (%) : C, 57,21; H, 6,82; N, 7,02; Cl, 8,89

Encontrado (%) : C, 57,02; H, 6,74; N, 7,01; Cl, 9,16

25 (b) Se disuelven 4,99 g de hidrocioruro de trans-4-
aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-carbamilmétiloxi-
carboniletíl)fenilo, obtenido como se ha descrito en (a), en
50 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %
y se hidroliza a 50°C durante 10 horas, con agitación. Des-
pués la solución reaccionante se trata de la forma descrita
30 en el Ejemplo 1 (b) para obtener 1,32 g (rendimiento: 34,6 %)

1 de éster-CEP. Este producto se identifica por su espectro de RMN e IR.

EJEMPLO 9

5 Se hacen reaccionar 4,76 g de 4-hidroxifenilpropionato de metoxicarbonilmetilo con 4,23 g de hidrocioruro de cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo en 30 ml de 1,2-dicloroetano, en las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 4 (a), para obtener 7,30 g (rendimiento: 88,5 %) de hidrocioruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-metoxicarbonilmetiloxicarboniletíl) fenilo. Este producto se recristaliza en etanol para obtener cristales incoloros con un punto de fusión de 198°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}NO_6Cl$:

15 Calculado (%) : C, 58,04; H, 6,82; N, 3,38; Cl, 8,57

Encontrado (%) : C, 58,12; H, 6,87; N, 3,33; Cl, 8,35.

EJEMPLO 10

20 Se hacen reaccionar 10,8 g de 4-hidroxifenilpropionato de dietoxicarbonilmetilo en 6,36 g de hidrocioruro de cloruro de trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo en 30 ml de 1,2-dicloroetano, en las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 4 (a), para obtener 12,7 g (rendimiento: 84,7 %) de hidrocioruro de trans-4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4-(2-dietoxicarbonilmetiloxicarboniletíl) fenilo. Por cristalización en alcohol isopropílico, se obtiene el producto en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 131°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{24}H_{34}NO_8Cl$:

25 Calculado (%) : C, 57,65; H, 6,85; N, 2,80; Cl, 7,09

30 Encontrado (%) : C, 57,35; H, 6,61; N, 2,77; Cl, 6,98.

EJEMPLO 11

1
5
10
Se disuelven 4,97 g de hidrocioruro de trans-4-aminoetilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxicarbonil-
etilo)fenilo, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 1
(a), en 100 ml de agua y se añaden 6,0 ml de una solución
acuosa de hidróxido sódico al 10 %. Después la mezcla se
agita a 40°C durante 3 horas para efectuar la hidrólisis.
La solución de reacción se trata en la forma descrita en
el Ejemplo 1 (b) para obtener 2,32 g (rendimiento: 60,9 %)
del éster-CEP. Este producto se identifica por su espectro
de RMN e IR.

EJEMPLO 12

15
20
Se disuelven 4,97 g de hidrocioruro de trans-4-aminoetilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxicarbonil-
etil)fenilo, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 1 (a),
en 50 ml de agua y se añaden 35 ml de una solución acuosa
de carbonato sódico al 2 %. Después la mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 43 horas para efectuar la hidró-
lisis y a continuación la solución reaccionante se trata de
la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) para obtener 3,14 g
(rendimiento: 82,4 %) de éster-CEP. Este producto se identifi
ca por su espectro de RMN e IR.

EJEMPLO 13

25
30
Se disuelven 4,97 g de hidrocioruro de trans-4-aminoetilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-acetoniloxicarbonil-
etil)fenilo, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 1 (a),
en 50 ml de agua y se añaden 1,34 g de trietilamina. Después
la mezcla se agita a 40°C durante 17 horas para efectuar la
hidrólisis. Una vez completada la hidrólisis, la solución reac
cionante se trata de la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) pa

1 ra obtener 2,89 g (rendimiento: 75,9 %) de éster-CEP. Este
producto se identifica por su espectro de RMN e IR.

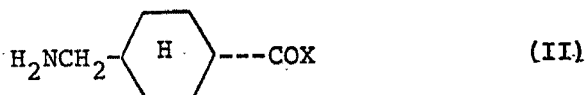
5 Aunque la invención se ha descrito con detalle y
haciendo referencia a realizaciones específicas de la misma,
resulta evidente para el experto en este campo que pueden
introducirse diversos cambios y modificaciones sin apartar-
se del espíritu y alcance de la invención.

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

10

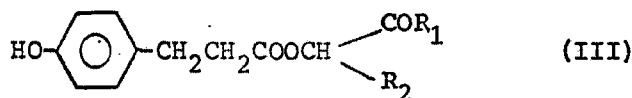
REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento para la producción de trans-
4-aminometilciclohexanocarboxilato de 4'-(2-carboxietil)
fenilo o sus sales de adición de ácido terapéuticamente
útiles, que consiste en hacer reaccionar un haluro de
trans-4-aminometilciclohexanocarbonilo representado por
la fórmula (II):



20

donde X es un átomo de halógeno, con un compuesto represen-
tado por la fórmula (III):

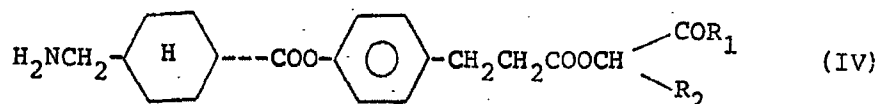


25

30

donde R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
alquilo sustituido de 1 a 6 átomos de carbono en el radical
alquilo, un grupo arilo, un grupo alcoxi y un grupo amino

1
5
y R₂ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi y un grupo ciano, para producir un compuesto representado por la fórmula (IV):



donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente o una sal de adición de ácido del mismo y después hidrolizar el compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal de adición de ácido del mismo.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE TRANS-4-AMINO METIL CICLOHEXANOCARBOXILATO DE 4'-(2-CARBOXIETIL) FENILO.

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

Madrid, 3 de mayo de 1.978
BERNARDO UNGRIA
p.p.

