

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

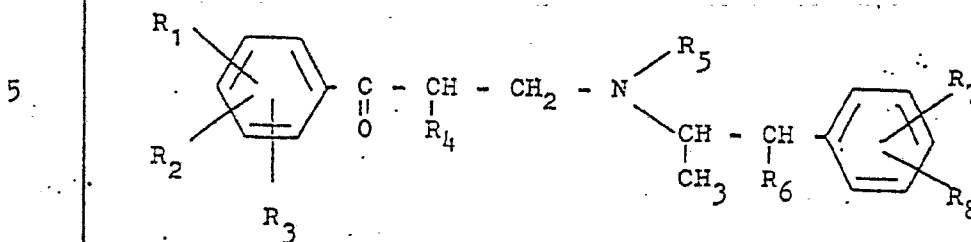
Concedido el registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

| | | |
|---------|-----------------------|---------|
| (19) ES | (11) NÚMERO | (10) A1 |
| (21) | 480594 | |
| (22) | FECHA DE PRESENTACION | |
| | 16.5.79 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|----------------------------------|--|
| (30) PRIORIDADES: | | |
| (31) NUMERO | (32) FECHA | (33) PAIS |
| 20049/78 parcial | 17.5.78 | G. Bretaña |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C 101/00 | |
| (54) TITULO DE LA INVENCION | | |
| "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CETOAMINAS CICLOALIFATICAS" | | |
| (71) SOLICITANTE (S) | | |
| DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main, República Federal Alemana | | |
| (72) INVENTOR (ES) | | |
| Dr. Jürgen Engel, Dr. Axel Kleemann, Dr. Klaus Posselt, Dr. Fritz Stroman y Dr. Klaus Thiemer | | |
| (73) TITULAR (ES) | | |
| | | |
| (74) REPRESENTANTE | | |
| D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ | | (P.- 71.699) |

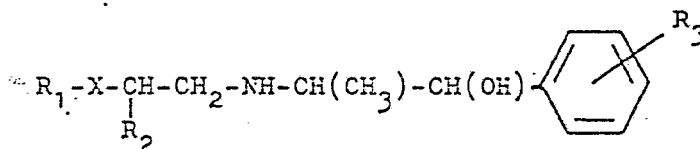
1 De la memoria de patente alemana 1.493.574 son co-
nocidos compuestos de la fórmula general



10 En esta fórmula R_1 , R_2 y R_3 , que son iguales o diferentes, significan hidrógeno o un grupo hidroxilo, un grupo metoxi o cloro, R_4 es hidrógeno o un radical metilo o etilo. R_5 significa hidrógeno o un radical metilo. R_6 es hidrógeno o un radical hidroxilo. R_7 y R_8 , que son iguales o diferentes, sig-
15 nifican hidrógeno, un radical metilo, un grupo metoxi o clo-
ro.

Estos compuestos son farmacodinámicamente activos y mejoran en especial la función cardíaca.

La invención se refiere a nuevos compuestos de la
20 fórmula



25 en que X significa el grupo $>CO$ ó $>CH(OH)$, R_2 significa hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R_3 es hidrógeno o un grupo hidroxilo, y R_1 significa el radical adamantilo o un radical cicloalcoholilo con 3 a 16 átomos de carbono, saturado o insaturado una vez, pudiendo tam-
30 bién estar este radical cicloalcoholilo con 3 a 16 átomos de

1 carbono sustituido con un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos
de carbono o con un átomo de halógeno, y también a sus sa-
les.

5 R_2 es preferentemente un grupo alcoholo con 1 a 4
átomos de carbono, en especial metilo o etilo. El radical
cicloalcoholo con 3 a 16 átomos de carbono, saturado o insa-
turado, consta preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono,
en especial de 3 a 8 átomos de carbono. En el caso de que
este radical cicloalcoholo esté sustituido, se trata enton-
ces preferentemente de uno o dos sustituyentes iguales o di-
ferentes, tales como metilo, etilo, cloro, bromo y/o flúor.

10 Los compuestos según la invención son farmacodiná-
micamente activos y dan lugar, por ejemplo, a una disminu-
ción de la presión sanguínea, así como a una mejora de la
circulación sanguínea cerebral o periférica. Además de ello,
15 poseen un efecto antiflogístico y se destacan por una buena
resorción. Por ejemplo en el caso de administración intra-
duodenal (perro narcotizado) ya al cabo de 15 minutos se al-
canza el máximo del efecto biológico (por ejemplo en la me-
20 jora de la circulación sanguínea femoral). La excelente re-
sorción se manifiesta también por el hecho de que los efec-
tos biológicos que se establecen (por ejemplo elevación de
la circulación sanguínea en la arteria femoral) son casi
idénticos, a igualdad de dosis, tanto en el caso de adminis-
25 tración intraduodenal como también en el caso de administra-
ción intravenosa.

En el caso del procedimiento de preparación indi-
cado, con frecuencia es conveniente proteger el grupo hidro-
xilo fenólico en las sustancias de partida con grupos pro-
tectores conocidos de por sí. A veces tales grupos protecto-
30

1 res son necesarios ya para la preparación de las sustancias
de partida propiamente dichas. Estos grupos protectores son
fácilmente separables de los productos finales. Se trata de
5 grupos acilo fácilmente separables por solvólisis, o de gru-
pos separables por hidrogenación, tales como por ejemplo el
radical bencilo. Los grupos protectores separables por sol-
vólisis son separados, por ejemplo, por saponificación con
ácidos minerales diluidos en un disolvente o agente de sus-
pensión (alcoholes inferiores) a temperaturas entre 10 y
10 150°C. No obstante, según el tipo del grupo protector, la
separación se realiza también ya durante la reacción del
procedimiento. Esto último ocurre, por ejemplo, si el grupo
hidroxi fenólico está protegido con un grupo bencilo o el
radical carbobenzoxi y el procedimiento contiene una etapa
de hidrogenación. Si el grupo protector no es separado du-
15 rante la reacción, es necesario un sencillo tratamiento pos-
terior del producto de reacción, realizándose entonces la
separación del grupo protector, por ejemplo, en condiciones
como las que han sido mencionadas antes.

Como grupos protectores entran en consideración,
20 por ejemplo: grupo bencilo, grupo α -feniletilo, grupos ben-
cilo sustituidos en el núcleo bencénico tales como por ejem-
plo el grupo para-bromo-bencilo o el grupo para-nitro-benci-
lo, el grupo carbobenzoxi, el grupo carbobenzotio, el grupo
trifluoroacetilo, el radical ftalilo, el radical tritilo,
25 el radical para-toluenosulfonilo, y similares, pero adicio-
nalmente son también adecuados en este caso grupos acilo
sencillos, tales como por ejemplo el grupo acetilo, el gru-
po formilo o el grupo ter-butilcarboxi.

La reducción del grupo ceto de compuestos, en que
X significa el grupo $>CO$ para formar compuestos en que X
30 es el grupo $>CHOH$, así como la reducción de un doble enla-

1 ce del radical R_1 , se llevan a cabo por lo general por hi-
drogenación catalítica. Como catalizadores entran en consi-
deración, por ejemplo, los catalizadores metálicos finamen-
te divididos habituales, tales como catalizadores de meta-
5 les nobles, por ejemplo níquel Raney, platino o en especial
paladio. El procedimiento puede ser llevado a cabo a tempe-
raturas normales o a temperaturas elevadas. Convenientemen-
te se trabaja en un margen de temperaturas desde aproximada-
mente 40 hasta 200°C, eventualmente bajo presión elevada
10 (1 - 100, en especial 1 - 50 bares). Si el grupo hidroxilo
fenólico contiene el grupo protector bencilo, éste es sepa-
rado simultáneamente en la hidrogenación catalítica, si por
ejemplo se emplea un catalizador de paladio.

Sin embargo, la reducción del grupo ceto es igual-
15 mente posible de otro modo, por ejemplo mediante hidruros
metálicos complejos (por ejemplo aluminohidruro de litio,
borohidruro de sodio, cianohidruro de boro, tri-ter-butoxi-
aluminohidruro de litio) o mediante alcoholatos de aluminio
según Meerwein y Ponndorf (por ejemplo mediante isopropila-
20 to de aluminio) a temperaturas entre 0 - 150°C, en especial
20 - 100°C. Como disolvente o agente de suspensión para es-
ta reacción entran en consideración, por ejemplo: alcoholes
alifáticos inferiores, dioxano, tetrahidrofurano, agua o hi-
drocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, así co-
25 mo mezclas de estos agentes. Una reducción selectiva de un
doble enlace del radical R_1 es posible, por ejemplo, en con-
diciones moderadas, por hidrogenación en presencia de cata-
lizadores de metales nobles (Pd, Pt) o níquel Raney.

La preparación de los compuestos según la inven-
ción se realiza según el procedimiento que está definido

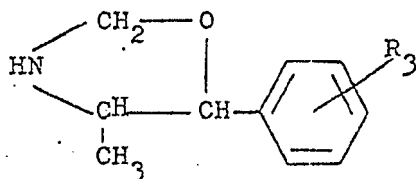
1 por las reivindicaciones.

Este procedimiento se lleva a cabo por lo general en un disolvente o agente de suspensión inerte, a temperaturas entre 5 y 250°C. Como disolvente entran en consideración, por ejemplo: alcoholes alifáticos inferiores (etanol, metanol, isopropanol, propanol), éteres saturados alicíclicos y cíclicos (dioxano, tetrahidrofurano, dietiléter), cetonas alifáticas inferiores (acetona), hidrocarburos alifáticos inferiores o hidrocarburos halogenados (cloroformo, 1,2-dicloroetano), hidrocarburos aromáticos (benceno, xileno, tolueno), ácido acético glacial, agua, o mezclas de estos agentes. En el caso de que como sustancia de partida se emplee un compuesto de la fórmula III, en que E es el grupo $>CH_2$, se trabaja la mayoría de las veces en la parte inferior del margen de temperaturas indicado (5 a 80°C), entrando en consideración en este caso como disolvente en especial alcoholes inferiores, éteres, acetona, dioxano o cloroformo. En el caso de utilizarse un compuesto III, en que E es hidrógeno y el grupo $-CH_2-NR_aR_b$, la mayoría de las veces se trabaja en un intervalo de temperaturas superior (80 a 250°C, en especial 80 a 150°C en el caso de X = CO), empleándose como disolvente en especial agua, alcohol/agua o un sistema de dos fases tal como agua/benceno o agua/tolueno.

En el caso de que se emplee una sustancia de partida de la fórmula III, en que E significa dos átomos de hidrógeno, se trabaja en especial entre 20 y 150°C.

Como sustancias que proporcionan formaldehído entran en consideración, por ejemplo, formaldehído-acetales a partir de los que en presencia de aniones ácidos se libera formaldehído, tales como por ejemplo poliformaldehído, para

1 formaldehído, hexametilentetramina. En lugar de formaldehído y de la amina de la fórmula II, se puede también hacer reaccionar una oxazolidina de la fórmula



10 preparada previamente a partir de estas sustancias, o una sal por adición con ácido mineral de la misma (por ejemplo clorhidrato, bromhidrato), con el compuesto de la fórmula $R_1-CO-C(R_2)H_2$. En caso de que el derivado de oxazolidina no se emplee como sal, es conveniente trabajar en presencia de ácidos minerales diluidos (por ejemplo ácido clorhídrico o

15 ácido bromhídrico alcohólico al 20%).

La preparación de las oxazolidinas antes indicadas se realiza según J. org. Chemistry 25, 1929 - 1937 [1960] o Liebigs Ann. 614, 149 - 158 [1958]. Las sustancias de partida de la fórmula $R_1-CO-C(R_2)H_2$, en que R_1 es un radical cicloalcohilo saturado, se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los correspondientes compuestos no saturados (preparables según J. Org. Chem. 15, 1147 (1950)) por hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores de hidrogenación metálicos (Pd), en alcoholes inferiores entre

20 20 y 100°C.

25 Sustancias de partida de la fórmula $R_1-X-C(R_2)H-CH_2-NR_aR_b$ pueden ser preparadas, por ejemplo, por reacción de Mannich a partir de cetonas de la fórmula $R_1-CO-C(R_2)H_2$ con clorhidrato de dimetilamina en presencia de formaldehído. Sustancias de partida de la fórmula $R_1-X-C(R_2)=CH_2$ pue-

1 den ser obtenidas, por ejemplo, a partir de cetonas de la
fórmula $R_1-CO-C(R_2)H-CH_2-NR_aR_b$ por separación de la parte
amínica (por ejemplo por destilación con vapor de agua) o
por separación térmica de HCl a partir de las correspondien-
5 tes β -cloro-etilcetonas cicloalifáticas de la fórmula
 $R_1-CO-CH(R_2)-CH_2Cl$. Un doble enlace existente en R_1 y/o el
grupo CO como X pueden ser eventualmente reducidos de modo
habitual (el grupo $>CO$ para formar el grupo $>CH(OH)$).

Según las condiciones del procedimiento y las sus-
10 tancias de partida, las sustancias finales de la fórmula I
se obtienen en forma libre o en forma de sus sales. Las sa-
les de las sustancias finales pueden ser transformadas de
nuevo en las bases de modo conocido de por sí, por ejemplo
con un álcali o con intercambiadores de iones. A partir de
15 las bases se pueden obtener sales por reacción con ácidos
orgánicos o inorgánicos, en especial con los que son adecua-
dos para la formación de sales terapéuticamente utilizables.
Como tales ácidos se pueden mencionar, por ejemplo; hidrácí-
dos halogenados, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, ácido
20 nítrico, ácido perclórico, ácidos orgánicos mono-, di- o
tri-carboxílicos de la serie alifática, alicíclica, aromáti-
ca o heterocíclica, así como ácidos sulfónicos. Ejemplos de
ellos son los ácidos: fórmico, acético, propiónico, succíni-
co, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbi-
25 co, maleico, fumárico, hidroximaleico, o pirúvico; fenilacé-
tico, benzoico, para-amino-benzoico, antranílico, para-hi-
droxi-benzoico, salicílico o para-amino-salicílico, embóni-
co, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico,
etilensulfónico; halogenobenzosulfónico, toluenosulfónico,
30 naftalenosulfónico, o sulfanílico, o también 8-cloro-teofi-

1 lina.

5 Los compuestos que contienen átomos de carbono asimétricos, y que por lo general resultan como racematos, pueden ser desdoblados en los isómeros ópticamente activos de modo conocido de por sí, por ejemplo mediante un ácido ópticamente activo. Sin embargo, también es posible emplear de antemano sustancias de partida ópticamente activas o tam-
10 bién sustancias de partida diastereoisómeras, obteniéndose entonces como producto final una forma ópticamente activa pura correspondiente o una configuración diastereoisómera. Por ejemplo se trata de compuestos con la configuración de norefedrina y de pseudonorefedrina. Pueden producirse tam-
15 bién racematos diastereoisómeros, puesto que en los compues- tos preparados pueden estar presentes dos o más átomos de carbono asimétricos. La separación es posible por el modo habitual, por ejemplo por recristalización.

Los compuestos según la invención son adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las com-
20 posiciones farmacéuticas o medicamentos pueden contener uno o varios de los compuestos según la invención, o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamen- te activas. Para la producción de los preparados farmacéuti- cos pueden ser empleados los excipientes y sustancias auxi-
25 liares farmacéuticos habituales. Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o per- lingual. Por ejemplo, la administración se puede realizar en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, suposito- rios, pomadas, polvos para espolvorear, líquidos o aeroso-
30 les. Como líquidos entran en consideración, por ejemplo: so- luciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, solu-

1 ciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables.

En los ejemplos siguientes, los rendimientos se refieren a la norefedrina o hidroxinorefedrina empleada en cada caso.

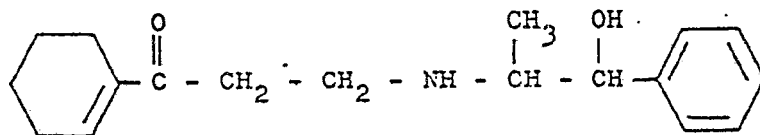
5 Los correspondientes isómeros dextro (d) o el racemato se obtienen, por ejemplo, si en lugar del compuesto de partida norefedrina levógira se emplea la correspondiente forma dextrógira o el racemato.

10 A veces se recomienda para el aislamiento del producto del procedimiento, transformar en la base libre el producto de reacción, que la mayoría de las veces resulta directamente como clorhidrato, por tratamiento con amoníaco por ejemplo diluido, y eventualmente transformar de nuevo la base libre en una sal de modo habitual.

15 Ejemplo 1

ℓ -[3-hidroxí-3-fenil-propil-(2)]-[3-(1-ciclohexen-1-il)-3-oxo-propil]-amina

20



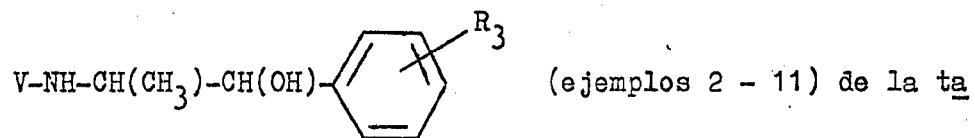
25

74,5 g (0,6 moles) de 1-acetil-1-ciclohexeno, 93,8 g (0,5 moles) de clorhidrato de ℓ -norefedrina y 11 g de paraformaldehído se suspenden en 400 ml de isopropanol y se calientan a ebullición durante 9 horas. Se añaden otros 10 g de paraformaldehído en el intervalo del tiempo de reacción, en porciones de 2 g. El producto que se separa por cristalización al enfriar se filtra con succión y se recristaliza en etanol/agua. Rendimiento: 48%. Punto de fusión del clorhidrato: 203 - 204°C.

30

02059

1 De modo análogo al del ejemplo 1 se obtienen los compuestos



5 bla 1 (para los significados de V y de R₃ véase la columna
i de la tabla 1.

10

15

20

25

TABLA 1

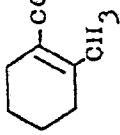

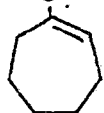
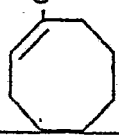
| Producto del T_0 procedimiento | | Sustancias de partida | | | | | |
|----------------------------------|---|-----------------------|---------------------------------|---------------|--------------------------------------|------------------|---|
| Ejemplo nº | V | R ₃ | Punto de fusión del clorhidrato | Rendimiento % | Componete amínico (como clorhidrato) | Paraformaldehido | Compuesto VH; eventuales desviaciones del ejemplo 1 |
| 2 |  | H | 197 (isopropanol) | 26 | l-NE 11,2 g | 3,6 g | 9,5 g 2-metil-1-acetil-1-cl-clohexeno |
| 3 |  | H | 192 (isopropanol) | 27 | l-NE 63,8 g | 14 g | 47 g 1-acetil-1-ciclopenteno |
| 4 |  | H | 217 - 219 (etanol/agua) | 40 | l-NE 37,5 g | 7,5 g | 33,7 g 1-acetil-1-ciclohepteno |
| 5 |  | H | 199 - 200 (etanol/agua) | 20 | l-NE 18 g | 5 g | 14 g 1-acetil-1-cicloocteno |

TABLA 1 (continuación)

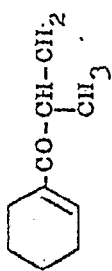
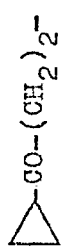
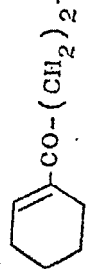
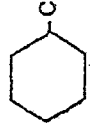
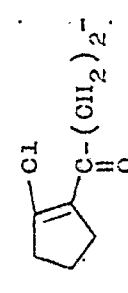
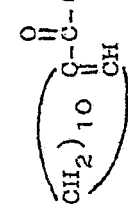
| Producto del procedimiento | | Sustancias de partida | | | | | |
|----------------------------|---|-----------------------|--|---------------|---------------------------------------|------------------|---|
| Ejemplo no. | V | R ₃ | Punto de fusión del clorhidrato °C | Rendimiento % | Componente amínico (como clorhidrato) | Paraformaldehído | Compuesto VH; eventuales desviaciones del ejemplo 1 |
| 6 |  | H | 211 - 213 | 23 | l-NE 43,2 g | 9 g | 39 g 1-propionil-1-ciclohexeno |
| 7 | Adamantil-CO-(CH ₂) ₂ - | H | 241 (etanol-meta-nol) | 17 | l-NE 9 g | 3 g | 9 g acetiladamantano |
| 8 | Adamantil-CO-(CH ₂) ₂ - | 4-OH | 193 - 194 (etanol-metanol) | 24 | dl-p-OH-NE 8 g | 2 g | 7 g acetiladamantano |
| 9 |  | H | 188 | 19 | l-NE 18 g | 4 g | 9 g acetilciclopropano; tiempo de reacción 2-3 horas |
| 10 |  | 4-OH | 137 - 140 oxalato (isopropanol/cloroformo) | 15 | dl-p-OH-NE 10,25 g | 1,5 g | 6,2 g de 1-acetil-1-ciclohexeno; tiempo de reacción 6 horas; eliminar el disolvente en vacío, preparar la base con amoniaco, y preparar el oxalato con solución isopropanólica de ácido oxálico |

TABLA 1 (continuación)

| Producto del procedimiento | | Sustancias de partida | | | | | |
|----------------------------|---|-----------------------|------------------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------|---|
| Ejemplo nº | V | R ₃ | Punto de fusión del clorhidrato °C | Rendimiento % | Componente amino (como clorhidrato) | Paraformaldehído | Compuesto VII; eventuales desviaciones del ejemplo 1 |
| 11 |  | H | 219 - 220 (etanol) | 15 | L-NE 52 g | 12,6 g | 35 g acetilciclohexano tiempo de reacción 2 - 3 horas |
| 12 |  | H | 204 - 205°C | 54 | L-NE 13,1 g | 3 g | 10 g 1-acetil-2-cloro-1-ciclopenteno |
| 13 |  | H | 150 - 151°C | 21 | L-NE 18,8 g | 6 g | 20 g 1-acetil-1-ciclododeceno |

NE = norefedrina

1 - Ejemplo 14

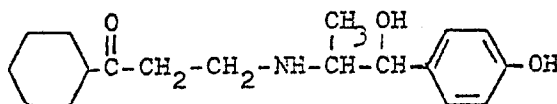
ℓ -[3-hidroxi-3-fenil-propil-(2)]-(3-ciclohexil-3-oxo-propil)-amina

2,2 g (0,01 moles) de clorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-
5 -ciclohexilcetona (preparado por reacción de Mannich de
1-acetil-1-ciclohexeno con formaldehído y clorhidrato de di-
metilamina, y subsiguiente hidrogenación con Pd-C como cata-
lizador) y 1,5 g (0,01 moles) de ℓ -norefedrina se disuel-
ven en caliente en 20 ml de isopropanol. El producto que se
10 separa por cristalización al enfriar se filtra con succión
y se recristaliza en etanol. Rendimiento: 24%.

Punto de fusión del clorhidrato 219 - 221°C.

Ejemplo 15

15 ℓ -[3-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-propil-(2)]-(3-ciclohexil-
-3-oxo-propil)-amina



2,0 g (0,009 moles) de clorhidrato de (2-dimetilamino-
20 -etil)-ciclohexilcetona y 1,6 g (0,009 moles) de ℓ -para-
-hidroxi-norefedrina se disuelven en caliente en 20 ml de
isopropanol. El producto que se separa por cristalización
al enfriar se filtra con succión y se recristaliza en iso-
propanol. Rendimiento: 24%.

25 Punto de fusión del clorhidrato: 212 - 214°C.

Ejemplo 16

ℓ -[3-hidroxi-3-fenil-propil-(2)]-(3-ciclohexil-3-oxo-pro-
pil)-amina

1

5

13,8 g (0,1 moles) de ciclohexil-vinilcetona (obtenible por separación de HCl durante la destilación de la ciclohexil- β -cloroetilcetona) y 15,1 g (0,1 moles) de ℓ -norefedrina se disuelven en 50 ml de isopropanol. Dejando en reposo durante la noche se separa por cristalización el compuesto deseado como base libre. La preparación del clorhidrato se realiza de modo habitual con ácido clorhídrico isopropanólico.

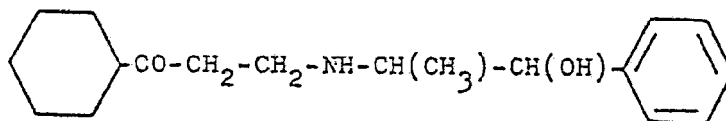
10

Punto de fusión del clorhidrato: 219 - 221°C.

Ejemplo 17

15

ℓ - β -hidroxi-3-fenil-propil-(2)- β -(3-ciclohexil-3-oxo-propil)-amina



20

25 g de clorhidrato de ℓ - β -hidroxi-3-fenil-propil-(2)- β -(1-ciclohexen-1-il)-3-oxo-propil- β -amina se disuelven en 250 ml de metanol/agua (2:1), se mezclan con 2,5 g de Pd-C (al 10%) y se hidrogenan a 50°C y 5 bares hasta la terminación de la absorción de hidrógeno. Después de ello se separa el catalizador por filtración, el disolvente se separa por destilación en vacío, y el producto se recristaliza en etanol. Rendimiento: 85%.

25

Punto de fusión del clorhidrato: 219 - 221°C.

Otros ejemplos de la etapa de reducción están indicados en la tabla 2.

30

02059

TABLA 2

| Ejemplo n° | Producto del procedimiento de la fórmula I | | | | Punto de fusión (clorhidrato) si no se indica otra cosa | Rendimiento | Cantidad de compuesto de la fórmula I utilizado (como clorhidrato); se indica el radical sólo cuando tiene otro significado que en la columna 1 | Observaciones |
|------------|--|-----------------|----------------|------|---|-------------|---|---|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X | | | | |
| 18 | 2-metil-ciclohexil | H | H | CO | 200°C | 67% | R ₁ : 2-metil-1-ciclohexenil, 4 g | análogo al ejemplo 17 |
| 19 | ciclopentil | H | H | CO | 194°C | 62% | R ₁ : 1-ciclopentenil, 6,5 g | análogo al ejemplo 17 |
| 20 | ciclohexil | CH ₃ | H | CO | 211°C | 60% | R ₁ : 1-ciclohexenil, 8 g | análogo al ejemplo 17 |
| 21 | ciclohexil | H | 4-OH | CO | 160 - 161°C | 59% | R ₁ : 1-ciclohexenil, 15 g | análogo al ejemplo 17 a partir de Di-para-OH-norefefrina *) |
| 22 | ciclohexil | H | H | CHOH | 119°C (base) | 66% | X: CO, 10 g | |
| 23 | 1-ciclohexenil | H | H | CHOH | 212 - 213°C | 68% | X: CO, 8 g | análogo al ejemplo 22 |
| 24 | 1-ciclopentenil | H | H | CHOH | 130 - 132°C (base) | 51% | X: CO, 10 g | análogo al ejemplo 22 |

TABLA 2 (continuación)

| Ejemplo nº | Producto del procedimiento de la fórmula I | | | | Punto de fusión (clorhidrato) si no se indica otra cosa | Hendimiento | Cantidad de compuesto de la fórmula I utilizado (como clorhidrato); se indica el radical sólo cuando tiene otro significado que en la columna 1 | Observaciones |
|------------|--|----------------|----------------|------|---|-------------|---|-----------------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X | | | | |
| 25 | cicloheptil | H | H | CO | 209 - 211°C | 85 | R ₁ : 1-cicloheptenil 24,8 g | análogo al ejemplo 17 |
| 26 | ciclooctil | H | H | CO | 190°C | 81 | R ₁ : 1-ciclooctenil 6 g | análogo al ejemplo 17 |
| 27 | ciclododecil | H | H | CO | 164°C | 42 | R ₁ : 1-ciclododecenil 5 g | análogo al ejemplo 17 |
| 28 | ciclopentil | H | H | CHOH | 197 - 198°C | 52 | X= CO 5 g | análogo al ejemplo 22 |
| 29 | ciclohexil | H | 4-OH | CHOH | 205°C | 65 | X= CO (4-para-OH-NE) .2,2 g | análogo al ejemplo 22 |
| 30 | cicloheptil | H | H | CHOH | 219 - 220°C | 63 | X= CO 10 g | análogo al ejemplo 22 |

*) La sustancia de partida se disuelve en 100 ml de metanol y se mezcla con una solución de 8 g de borohidruro de sodio en 100 ml de metanol. Se calienta a reflujo durante 8 horas, se mezcla con 50 ml de acetona, y el disolvente se elimina en vacío. Después de adición de 100 ml de agua, se extrae varias veces con cloroformo. El residuo obtenible después de secado con sulfato sodico y posterior eliminación del disolvente en vacío, se cristaliza en isopropanol.

1 Ejemplo 31 (preparación de la base libre)

3 g de clorhidrato de l -[3-hidroxi-3-fenil-propil-(2)]-(3-
-adamantil-3-oxo-propil)-amina se suspenden en amoníaco di-
luido. La suspensión se extrae varias veces por agitación
5 con cloroformo. Después de secado y eliminación del disol-
vente en vacío, el residuo se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento: 82%.

Punto de fusión: 119 - 121°C.

10

15

20

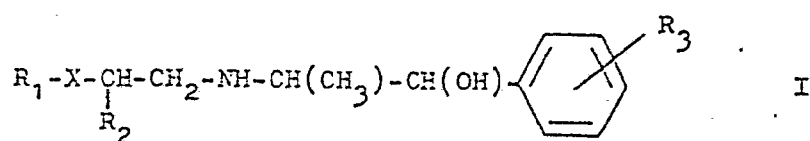
25

02059

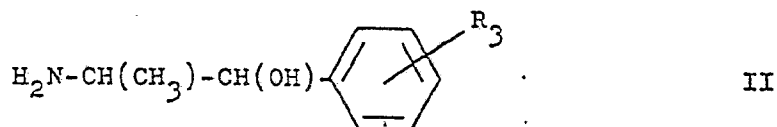
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

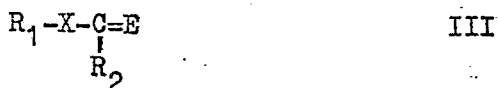
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas cetoaminas cicloalifáticas de la fórmula



en que X significa el grupo $>CO$ ó $>CH(OH)$, R_2 significa hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R_3 es hidrógeno o un grupo hidroxilo, y R_1 significa el radical adamantilo o un radical cicloalcohilo con 3 a 16 átomos de carbono, saturado o insaturado una vez, pudiendo también estar este radical cicloalcohilo con 3 a 16 átomos de carbono sustituido con un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono o con un átomo de halógeno, y de sus sales, caracterizado porque una amina de la fórmula general



en que R_3 tiene los significados indicados, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



1 -teniendo X, R₁ y R₂ los significados indicados y siendo E
un grupo metileno o un átomo de hidrógeno y el grupo
-CH₂-NR_aR_b, y R_a y R_b son radicales alcohilo de bajo peso
5 molecular, que también pueden estar cerrados para formar un
anillo, o pudiendo significar E también dos átomos de hidró-
geno si X es el grupo CO, y se trata en presencia de formal-
dehído o de una sustancia que proporciona formaldehído, y
en compuestos de la fórmula I obtenidos según el procedi-
miento indicado, en que R₁ contiene un doble enlace y/o X
10 significa el grupo >CO, eventualmente se reduce este doble
enlace y/o este grupo >CO.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque los compuestos obtenidos se transforman
en las sales.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque las sustancias de partida contienen gru-
pos protectores, y estos grupos protectores son separados du-
rante o después de la reacción del procedimiento.

20 4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
cetoaminas cicloalifáticas.

Tal y como se ha descrito en la memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de veinte hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

25

Madrid, 16. MAY 1979

P.A.

02059

F C M

Fernando de Elizaburu
Por Poder

