



304 850

304.850

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

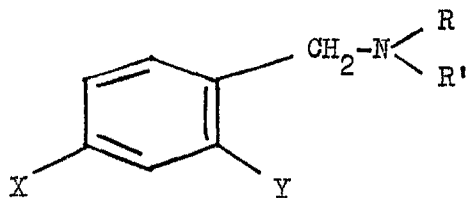
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINO-HALOGENO-BENCILAMINAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a procedimientos para la obtención de nuevas amino-halógeno-bencilaminas de la fórmula



5

- donde X representa cloro o bromo e Y representa el grupo amino libre, o X el grupo amino libre e Y cloro o bromo, y



304 850

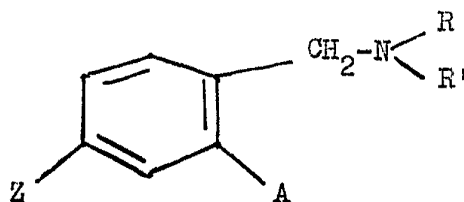
28 FEB 1965

10 R y R', que pueden ser iguales o distintos, representan restos inferiores de alquilo en cadena recta o ramificada, saturados o sin saturar, de cicloalquilo, de aralquilo o de arilo, o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina o de piperidina, que lleva eventualmente como sustituyentes restos inferiores de alquilo - así como de sus sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables.

15 Según la invención, la obtención de los nuevos compuestos se verifica por procedimientos usuales para la síntesis de amino-bencilaminas halogenadas. Los procedimientos descritos a continuación han dado los mejores rendimientos:

a) Reducción de halógeno-nitro-bencilaminas de la fórmula

20



II,

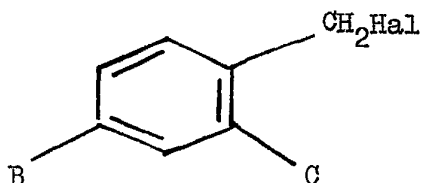
25 donde Z representa cloro o bromo y A representa el grupo nitró, o Z representa el grupo nitro y A cloro o bromo, y R y R' tienen los significados mencionados en principio. Se ejecuta la reacción por procedimientos corrientes, preferiblemente por reducción catalítica, por ejemplo con hidrógeno y en presencia de un catalizador como platino, paladio o níquel Raney, convenientemente en un disolvente, como metanol, etanol, 30 tetrahidrofurano o dioxano, por reducción con hidrato de hidracina/níquel Raney, ventajosamente en un disolvente como por ejemplo metanol, por reducción con hidrógeno naciente formado por ejemplo partiendo de hierro, cinc o estaño y un ácido mineral, o por 35 reducción con ditionito sódico.



304 850 25th

b) Reacción de mono- o diacilamino-halógeno-bencilhalogenuros de la fórmula

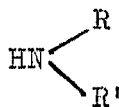
40



III,

45

- donde representan B cloro o bromo y C el resto $\begin{matrix} R'' \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ ac \end{matrix}$ re-
 presentando ac un resto de acilo cualquiera y R'' un átomo
 de hidrógeno o un resto de acilo cualquiera, o B el resto
 $\begin{matrix} R'' \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ ac \end{matrix}$ y C cloro o bromo y Hal cloro o bromo - con aminas
 de la fórmula



IV,

50

donde R y R' tienen el significado mencionado en principio, y subsiguiente separación de los restos de acilo.

55

Esta reacción se verifica en presencia de un medio fijador de hidrácidos de halógeno; como tal, puede servir una base inorgánica u orgánica terciaria, o también un exceso de la amina empleada de la fórmula IV, empleándose por cada mol de los componentes de la reacción un exceso de cuando menos 1 mol. La reacción se verifica convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo etanol, acetona, benceno, tolueno, etc. a temperaturas elevadas, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente empleado. De emplearse como medio fijador de hidrácidos de halógeno un exceso de la amina de la fórmula IV o una base orgánica terciaria, las mismas pueden servir simultáneamente de disolvente.

60

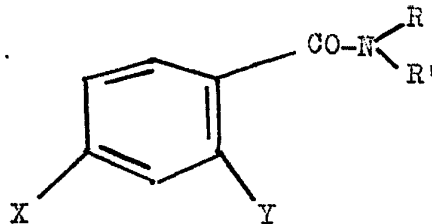


201
304 850

65 La desacetilación se verifica de manera conocida, preferiblemente por calentamiento con ácidos minerales diluidos o bases inorgánicas diluidas.

c) Reducción por procedimientos usuales de amino-halógeno-benzamidas de la fórmula

70



V,

- donde X,Y, R y R' tienen los significados indicados en principio.

75

Se obtienen los mejores rendimientos por reducción mediante hidruros metálicos complejos, preferiblemente mediante hidruros de litioaluminio. La reducción se verifica en un disolvente inerte anhidro, preferiblemente éter, a temperaturas moderadamente elevadas y convenientemente al punto de ebullición del disolvente empleado, verificándose la preparación de la mezcla de reacción de forma usual.

80

85

Los compuestos de las fórmulas II, III y V empleados como materias primas en los procedimientos a) a c) son conocidos por la bibliografía o pueden obtenerse por procedimientos conocidos por la bibliografía. Así, por ejemplo, las halógeno-nitro-bencilaminas de la fórmula II pueden obtenerse por halogenación de los halógeno-nitro-tolúoles conocidos con N-bromo-succinimida o bien con halógeno bajo irradiación UV y sucesiva transformación de los halógeno-nitro-bencilhalogenuros formados con las correspondientes aminas secundarias. Los mono- o diacilamino-halógeno-bencilhalogenuros de la fórmula III son obtenidos preferiblemente partiendo de los mono- o diacilamino-halógeno-

90



toluenos por reacción con N-bromo-succinimida, o bien con
halógeno bajo irradiación UV. Las amino-halógeno-benzamidas
95 de la fórmula V pueden obtenerse por reacción de los halógeno-
nitro-benzoil-halogenuros con las correspondientes aminas
secundarias y subsiguiente reducción del grupo nitro.

Los compuestos obtenidos pueden ser transformados de ma-
nera conocida, con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológi-
camente tolerables, en sus sales ácidas de adición, por ejemplo
100 por reacción de una solución alcohólica del ácido correspon-
diente con la cantidad equimolar de la base correspondiente. Co-
mo ácidos han resultado adecuados, por ejemplo, los ácidos
clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico, cítrico,
105 tartárico, maleico, etc. Las sales ácidas de adición son solu-
bles en agua; hallan empleo práctico, ante todo, las sales con
dos equivalentes del ácido correspondiente.

Los compuestos obtenidos según la invención revelan valio-
sas propiedades farmacológicas, teniendo especialmente, además
110 de un efecto antipirético, secretolítico y de monoaminooxidasa,
un efecto antitusivo muy bueno y una toxicidad mínima.

Los ejemplos siguientes tienen que explicar más detallada-
mente la invención:

Ejemplo 1

115 N,N-diisopropil-(2-amino-4-bromo-bencil)-amina

Se añaden aproximadamente 2 g de níquel de Raney a una so-
lución de 44 g de N,N-diisopropil-(4-bromo-2-nitro-bencil)-
amina en 200 cm³ de metanol. Agitando se añade lentamente a es-
ta mezcla una solución de 19 g de hidrato de hidracina al 80% en
120 50 cm³ de metanol. A continuación, se sigue agitando durante
corto tiempo la mezcla de reacción a unos 60°C. aproximadamente
y luego se filtra a través de Celite 545 el níquel Raney y se



200

200 250

concentra el filtrado con vacío de trompa de agua. Se destila dos veces en alto vacío el residuo oleoso; p.e._{0,03} : 105-120°. Se disuelve la base en etanol absoluto y se satura la solución con cloruro de hidrógeno. El diclorhidrato obtenido funde a 162-187° C. con descomposición.

Ejemplo 2

N,N-diamil-(2-amino-4-bromo-bencil)-amina

130 Se añaden aproximadamente 2 g de níquel Raney a una solución de 27 g de N,N-diamil-(4-bromo-2-nitro-bencil)-amina en 200 cm³ de metanol y agitando se añade lentamente a esta mezcla, una solución de 10,6 g de hidrato de hidracina al 80% en 50 cm³ de metanol. A continuación, se sigue agitando la mezcla de reacción durante algún tiempo a 60° C. aproximadamente, luego se filtra a través de Celite 545 el níquel Raney y se concentra el filtrado con vacío de trompa de agua. Se destila en alto vacío el residuo oleoso; p.e._{0,13} : 150-154°. Por disolución en etanol absoluto, saturación de la solución con cloruro de hidrógeno y adición de un poco de éter, se obtiene el diclorhidrato de p.f. = 128-132° C.

Ejemplo 3

N-(2-amino-4-bromo-bencil)-3-metil-piperidina

145 Se disuelven en 200 cm³ de metanol 33 g de N-(4-bromo-2-nitro-bencil)-3-metil-piperidina y se añaden aproximadamente 2 g de níquel Raney y, agitando y gota a gota, se añade una solución de 13,1 g de hidrato de hidracina al 80% en 50 cm³ de metanol. A continuación, se sigue agitando durante algún tiempo la mezcla de reacción a 60° C. aproximadamente, luego se filtra a través de Celite 545 el níquel Raney y se concentra en vacío de trompa de agua el filtrado. Se destila en alto vacío el re-

150



20 LNL

4 850

siduo oleoso; p.e._{0,02} : 136-142. Disolviendo en alcohol absoluto y saturando la solución con cloruro de hidrógeno, se obtiene el diclorhidrato de p.f. = 227-228° C (descomposición).

155 Ejemplo 4

N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-4-bromo-bencil)-amina

Se añaden aproximadamente 2 g de níquel Raney a una solución de 24 g de N-ciclohexil-N-metil-(4-bromo-2-nitro-bencil)-amina en 200 cm³ de metanol y se le añade a esta mezcla, agitando y gota a gota, una solución de 10,6 g de hidrato de hidracina al 80% en 50 cm³ de metanol. Luego se sigue agitando durante corto tiempo a 60° C. la mezcla de reacción, se filtra a continuación por aspiración el níquel Raney a través de Celite 545 y se concentra el filtrado en vacío de trompa de agua. Se destila en alto vacío el residuo que cristaliza; p.e._{0,18} : 140-144°. Se recristaliza en etanol la base que ha cristalizado. F = 78-81° C.

165 Ejemplo 5

N-alil-N-ciclohexil-(2-amino-4-bromo-bencil)-amina

Se añaden 500 cm³ de ácido clorhídrico concentrado a 26,5 g de N-alil-N-ciclohexil-(4-bromo-2-nitro-bencil)-amina y 82 g de cloruro estannoso y se calienta durante 2 horas la mezcla a 90-95° C. A continuación, se diluye la mezcla de reacción con 750 cm³ de agua, se extrae tres veces cada vez con 300 cm³ de éter y a continuación se alcaliniza la fase ácida con solución de sosa cáustica 10n. Se extrae agotando totalmente la fase alcalina con cloroformo y se concentra la fase de cloroformo, secada con sulfato sódico, en vacío de trompa de agua. Se destila en alto vacío el residuo oleoso; p.e._{0,01} : 144-150°. Disolviendo en etanol y añadiendo ácido clorhídrico concentrado, se obtiene el diclorhidrato de p.f. = 192-195° C (descomposición).

20 LINEA 1965

304 250

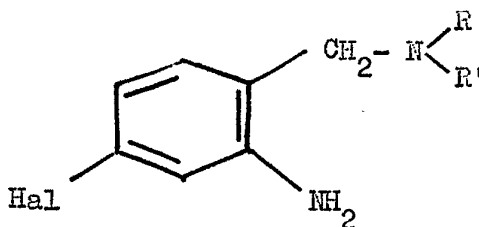
Ejemplo 6

N-(4-amino-2-bromo-bencil)-piperidina

Se añaden 2-3 g de níquel Raney a una solución de 25,5 g de N-(2-bromo-4-nitro-bencil)-piperidina en 300 cm³ de metanol y se añade agitando y gota a gota a esta solución una solución de 8,6 g de hidrato de hidracina al 80% en 50 cm³ de metanol. Una vez concluida la reacción exotérmica, se sigue agitando la mezcla durante algún tiempo, luego se filtra el níquel Raney a través de Celite 545 y se concentra en vacío de trompa de agua el filtrado. Se disuelve en poco etanol el residuo oleoso y se satura la solución con ácido clorhídrico. Se recristaliza en etanol/acetona el clorhidrato obtenido. P.r. = 205-206° C.

De la misma manera, se obtuvieron también las 2- y respectivamente 4-amino-halógeno-bencilaminas siguientes.

2-amino-compuestos:



Ejemplo nº	Hal	R	R'	Punto de fusión ° C.	Obtenido por el procedimiento
200 7	Br	-CH ₃	-CH ₃	en forma de diclorhidrato 207-209 (desc.)	a
205 8	Br	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	en forma de diclorhidrato 196-199 (desc.)	a

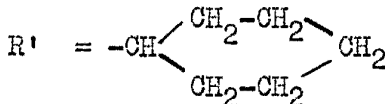




304 850

Ejemplo nº	Hal = Br R R'	Punto de fusión ° C.	Obtenido por el procedimiento
210	9 R = -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ R' = -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	en forma de diclorhidrato 177-183	a
215	10 R = -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ R' = -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	en forma de diclorhidrato 140-145	a
220	11 R = -CH ₂ -CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$ R' = -CH -CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	en forma de diclorhidrato 182-184	a
225	12 R = -CH ₂ -CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH}_2 \\ \diagup \end{matrix}$ R' = -CH ₂ -CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH}_2 \\ \diagup \end{matrix}$	en forma de diclorhidrato 212-214	a
230	13 R = -CH ₂ -CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH}_2 \\ \diagup \end{matrix}$ R' = -CH-CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH}_2 \\ \diagup \end{matrix}$ CH ₃	en forma de base 72-78	a
235	14 R = -CH ₂ -CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH-CH}_3 \\ \diagup \end{matrix}$ R' = -CH ₂ -CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH-CH}_3 \\ \diagup \end{matrix}$	en forma de diclorhidrato 208-210 (desc.)	a
240	15 R = -CH ₂ -CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH}_2 \\ \diagup \end{matrix}$ R' = -CH-CH ₂ $\begin{matrix} \diagdown \text{CH}_2 \\ \diagup \end{matrix}$ CH ₂ -CH ₃	en forma de diclorhidrato 198-201 (desc.)	a

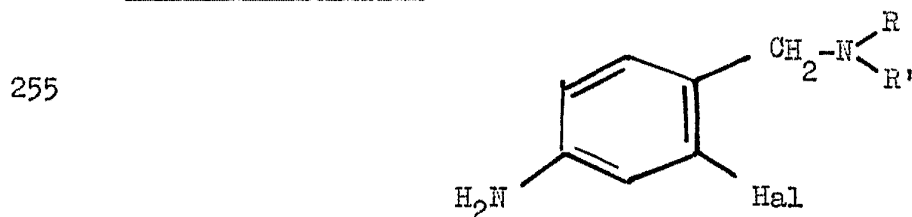


Ejemplo n°		Punto de fusión ° C.	Obtenido por el procedimiento
------------	--	----------------------	-------------------------------

245	16	Hal = Br R = -CH ₂ -CH ₃ R' = 	en forma de diclorhidrato 193-198 (desc.)	a
-----	----	---	--	---

250	17	Hal = Br R = -CH ₂ -CH ₂ -  R' = -CH ₂ -CH ₂ - 	en forma de base 96-99	a
-----	----	---	---------------------------	---



4-amino-compuestos:



Ejemplo n°		Punto de fusión ° C.	Obtenido por el procedimiento
------------	--	----------------------	-------------------------------

260	18	Hal = Br R = -CH ₂ -CH ₃ R' = -CH ₂ -CH ₃	en forma de clorhidrato 142-144	a
-----	----	---	------------------------------------	---

265	19	Hal = Br R = -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ R' = -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	en forma de clorhidrato 154-157	a
-----	----	---	------------------------------------	---

	20	Hal = Br R = -CH ₂ -CH ₂ -  R' = -CH ₂ -CH ₂ - 	en forma de base 100-101	a
--	----	---	-----------------------------	---



4 350

Ejemplo n ^o	Hal = Br R =	Punto de fusión ° C.	Obtenido por el procedimiento
270	$R = \begin{array}{l} -CH_2-CH_2- \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad CH_2 \end{array}$ $R' = \begin{array}{l} -CH-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	en forma de clorhidrato 179-180	e
275			
280	$R = \begin{array}{l} -CH_2-CH_2- \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad CH_2 \end{array}$ $R' = \begin{array}{l} -CH-CH_2- \\ \\ CH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	en forma de clorhidrato 174-176	a
285	$R = \begin{array}{l} \quad \quad \quad CH_2-CH_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ -CH_2 \quad \quad \quad CH_2 \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad CH_2-CH_2 \end{array}$ $R' = -CH_3$	en forma de clorhidrato 178-181 (desc.)	a

Ejemplo 24

N-ciclohexil-N-metil-(4-amino-2-cloro-bencil)-amina

Obtenida por el procedimiento c).

En el plazo de 1 hora, se añaden gota a gota, agitando, a una mezcla hirviendo de 11,4 g de hidruro de litioaluminio en 300 cm³ de tetrahidrofurano absoluto 30 g de 4-amino-2-cloro-(N-ciclohexil-N-metil-benzamida), disueltos en 400 cm³ de tetrahidrofurano absoluto. A continuación, se hace hervir a reflujo la mezcla algunas horas más, luego se descompone el exceso de hidruro de litioaluminio con acetato de etilo, agua y solución de sosa cáustica al 10% y se filtra el precipitado inorgánico. Se separa la fase orgánica del filtrado y se extrae nuevamente con cloroformo la fase acuosa. Entonces se reúnen todas las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se disuelve el residuo oleoso en 100 cm³ de etanol



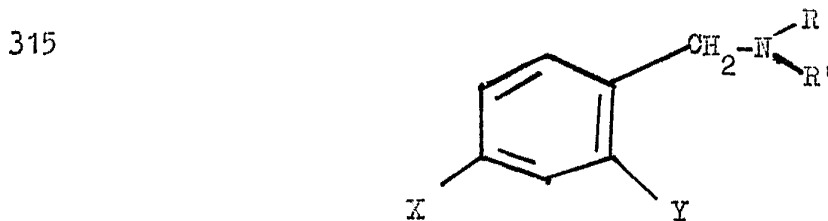
374 850

305 y se satura la solución con cloruro de hidrógeno. Después de
añadir 80 cm³ de éter y 120 cm³ de acetato de etilo, la N-
ciclohexil-N-metil-(4-amino-2-clorobencil)-amina se cristaliza
en forma de diclorhidrato. Recristalización en cloruro de eta-
nol-acetato de etilo.
P.f. = 188 - 194° C.

310 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania
el 14 de Octubre de 1.963 bajo el número T 24 890 IVb/12 o,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatu-
to sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio
de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas amino-halógeno-
bencilaminas de la fórmula



320 -donde representan X cloro o bromo e Y el grupo amino libre,
o X el grupo amino libre e Y cloro o bromo, y R y R', que pue-
den ser iguales o distintos, representan restos inferiores de
alquilo de cadena recta o ramificada, saturados o sin saturar,
restos de cicloalquilo, de aralquilo o de arilo, o, juntamen-
te con el átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina o de
piperidina, que comprende eventualmente como sustituyentes res-
325 tos inferiores de alquilo- así como de sus sales ácidas de adi-
ción con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tole-

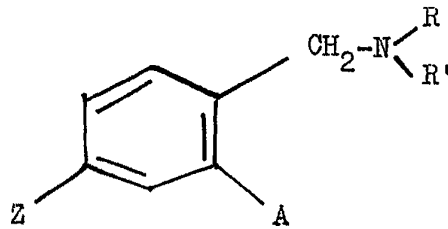
3 4 8 5 0



rables, caracterizado por el hecho de que, por procedimientos usuales:

a) se reducen halógeno-nitro-bencilaminas de la fórmula

330

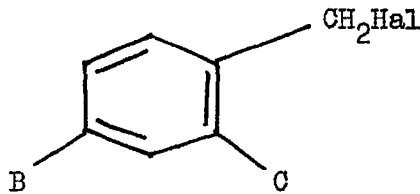


335

donde representan Z cloro o bromo y A el grupo nitro o Z el grupo nitro y A cloro o bromo, y R y R' tienen los significados mencionados en principio, o

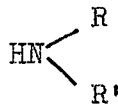
b) se transforman mono- o diacilamino-halógeno-bencil-halogenuros de la fórmula

340



345

donde representan B cloro o bromo y C el resto $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{ac} \end{array}$, representando ac un resto cualquiera de acilo y R'' un átomo de hidrógeno o un resto cualquiera de acilo, o B representa el resto $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{ac} \end{array}$ y C cloro o bromo, y Hal cloro o bromo, con aminas de la fórmula



350

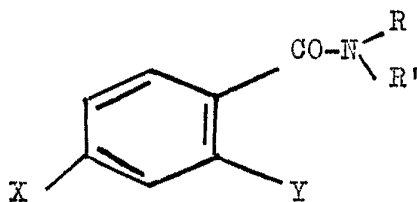
donde R y R' tienen los significados anteriormente indicados, en presencia de un medio fijador de hidrácidos de halógeno, y a continuación se disocian los restos de acilo, o

c) se reducen mediante hidruros metálicos complejos amino-halógeno-benzamidas de la fórmula

3 4 8 5 0



355



360

donde X, Y, R y R' tienen los significados anteriormente mencionados, y se transforman los compuestos así obtenidos, eventualmente de manera conocida, en sus sales ácidas de adición, con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables.

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS ALIENO-HALOGENO-BENCILAMINAS.

365

Esta Memoria consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 10 de Octubre de 1.964