



318302

318302

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

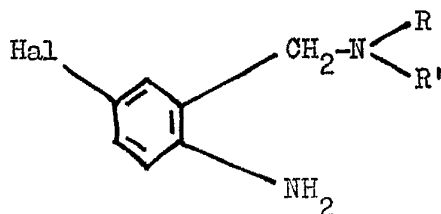
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-AMINO-5-HALOGENO-BENCILAMINAS".

Memoria descriptiva

El invento se refiere a procedimientos para la preparación de nuevas 2-amino-5-halógeno-bencilaminas de la fórmula general

5



I,

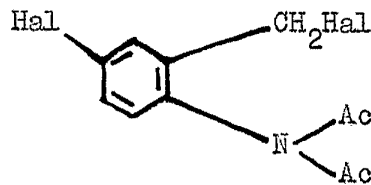
318302



en la cual Hal significa un átomo de bromo o de cloro y R y R', que pueden ser iguales o diferentes, significan restos
 10 alcoholo inferior, saturados o insaturados, de cadena recta o ramificada, hidroxialcoholo, cicloalcoholo, arilo, arilo sustituido, aralcoholo, aralcoholo sustituido, piridilalcoholo, o, junto con el átomo de nitrógeno, significan un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o hexametenimina
 15 eventualmente sustituido por restos alcoholo inferiores, así como a sus sales por adición de ácidos inorgánicos u orgánicos, fisiológicamente compatibles.

De acuerdo con el invento, la preparación de los nuevos compuestos se realiza según métodos usuales:

20 a) reacción de haluros de 2-diacilamino-5-halógeno-bencilo de la fórmula

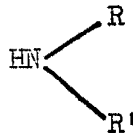


II

25

en la cual los restos Hal, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de bromo o cloro y Ac significa un resto acilo cualquiera, con aminas de la fórmula

30



III

en la cual R y R' poseen la significación mencionada al principio, y separación subsiguiente de los restos acilo.

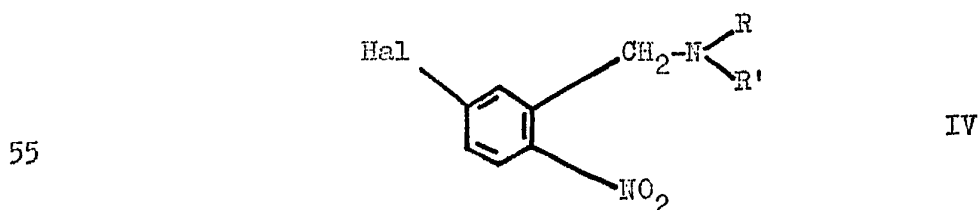
318302



35 Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un medio
que fije el haluro de hidrógeno; como tal sirve una base inor-
gánica u orgánica terciaria o también un exceso de la amina
utilizada de la fórmula III, empleándose por mol de los com-
ponentes de reacción un exceso de al menos un mol. La reacción
40 se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un disolvente
orgánico inerte, por ejemplo, tetracloruro de carbono, etanol,
acetona, benceno, tolueno y a temperaturas elevadas, con pre-
ferencia al punto de ebullición del disolvente empleado. Ca-
so de que se emplee un exceso de la amina de la fórmula III o
45 una base orgánica terciaria en calidad de medio que fija el
haluro de hidrógeno, éstas pueden servir al mismo tiempo de
disolvente.

La desacilación se realiza de modo conocido, preferiblemen-
te por calentamiento con ácidos minerales diluïdos o bases
50 inorgánicas diluïdas.

b) Reducción de 5-halógeno-2-nitro-bencilaminas de la fórmula



en la que R, R' y Hal poseen la significación mencionada al
principio. La reducción se lleva a cabo según métodos usuales,
haciendo uso preferiblemente de la reducción catalítica, por
ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador como
60 platino, paladio o níquel Raney, siendo adecuado trabajar

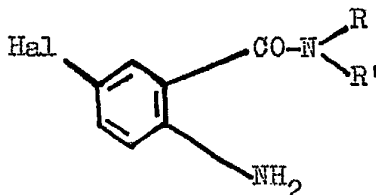
318302



65 en un disolvente como metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano, o se reduce con hidrato de hidrazina/níquel Raney, pudiendo usarse un disolvente, por ejemplo metanol, o se reduce con hidrógeno nascente que, por ejemplo, se forma a partir de hierro, cinc o estaño y un ácido mineral. La reducción puede también llevarse a cabo según todos los otros procedimientos conocidos para la transformación de nitro compuestos aromáticos en aminocompuestos aromáticos.

c) Reducción de 2-amino-5-halógeno-benzamidas de la fórmula

70



V

75

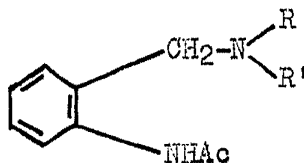
en la que R, R' y Hal poseen la significación indicada al principio, de acuerdo con métodos usuales.

80 Los mejores rendimientos pueden conseguirse por la reducción mediante hidruros metálicos complejos, preferiblemente con hidruro de litio y aluminio. La reducción se lleva a cabo en un disolvente anhidro inerte, preferiblemente en tetrahidrofurano o éter, a temperaturas moderadamente elevadas, adecuadamente al punto de ebullición del disolvente empleado. La elaboración posterior de la mezcla de reacción se realiza de la manera usual.

85

d) Cloración o bromación, respectivamente, de 2-acilaminobencilaminas de la fórmula

318302



90

VI

en la que R y R' poseen la significación indicada al principio y disociación subsiguiente del resto acilo.

95 La reacción se lleva a cabo en ácido acético glacial o en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente en un hidrocarburo halogenado en presencia de un catalizador, por ejemplo polvo de hierro, a temperatura ambiente o, mejor, a temperaturas entre 50-100°C. La 2-acil-amino-bencilamina se hace reaccionar con halógeno en exceso. Las sales de ácido clorhídrico o, respectivamente, de ácido bromhídrico formadas
100 primeramente pueden aislarse directamente y purificarse por recristalización. Pero los compuestos pueden también purificarse del modo usual pasando por sus bases que, a su vez, pueden transformarse en sus sales con otros ácidos cualesquiera.

105 Los compuestos empleados como sustancias de partida en los procedimientos a) a d), de las fórmulas II, IV, V y VI, son conocidos por la bibliografía o pueden prepararse por procedimientos dados a conocer en la bibliografía. Así, por ejemplo, los haluros de 2-diacilamino-5-halógeno-bencilo de la fórmula II pueden prepararse a partir de los correspondientes 2-diacilamino-5-halógeno-toluenos por reacción con
110 N-bromosuccinimida o con halógeno bajo radiación UV. Las 2-nitro-5-halógeno-bencilaminas de la fórmula IV se obtienen, por ejemplo, por la reacción de los correspondientes haluros

318302



de 2-nitro-5-halógeno-bencilo con aminas de la fórmula II.
115 Las 2-amino-5-halógeno-benzamidas de la fórmula V pueden ob-
tenerse por la reacción de los correspondientes anhídridos
de ácido halógeno-isatoico con las aminas de la fórmula III.
Las 2-acilamino-bencilaminas de la fórmula VI se obtienen,
por ejemplo, por acilación de las correspondientes 2-amino-
120 bencilaminas.

Los compuestos obtenidos pueden transformarse, con ácidos
orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, del mo-
do usual, en sus sales de adición. Como ácidos han demostrado
ser apropiados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido
125 bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el áci-
do láctico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido
maleico. Las sales de adición son acuosolubles, y encuentran
utilización, sobre todo las sales con 1, 2 y 3 equivalentes
de los ácidos correspondientes.

130 Los compuestos preparados de acuerdo con el invento mues-
tran valiosas propiedades farmacológicas. En especial, poseen,
además de actividad antipirética y secretolítica, una acción
antitusiva muy buena, presentando poca toxicidad.

Los siguientes ejemplos explicarán con más detalle el
135 invento:

Ejemplo 1

N,N-diisopropil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

Preparada según el procedimiento a).

140 A una solución de 64,5 g de bromuro de 5-bromo-2-diacetil-
amino-bencilo en 0,9 litros de tetracloruro de carbono se aña-

318302

10



den 39,4 g de diisopropilamina. La mezcla de reacción se hierve durante 1 hora a reflujo, a continuación se enfría, se filtra por succión el bromuro de diisopropil-amonio precipitado y el filtrado se concentra con vacío de trompa de agua. El residuo se disuelve en 520 c.c. de etanol y, después de añadir 280 c.c. de ácido clorhídrico concentrado, se hierve a reflujo durante 20 horas. Después de la saponificación, la solución se concentra a unos 80 c.c., separándose por cristalización la N,N-diisopropil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina en forma de diclorhidrato. Recristalizado en etanol absoluto, el compuesto muestra un p. de f. de 183-188°C (desc.).

Ejemplo 2

N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

Preparada según el procedimiento c).

6,3 g de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-benzamida se disuelven en 150 c.c. de tetrahidrofurano absoluto. Esta solución, se añade gota a gota lentamente y agitando a una suspensión de 1,9 g de hidruro de litio y aluminio en 50 c.c. de tetrahidrofurano. A continuación, la mezcla de reacción se hierve todavía 3 horas a reflujo y luego se descompone el hidruro de litio y aluminio en exceso con éster acético, agua y sosa cáustica al 15%. La solución orgánica se separa por decantación, el residuo se extrae todavía con cloroformo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran bajo vacío de trompa de agua. El residuo se disuelve en etanol absoluto y por saturación con ácido clorhídrico

318302



170 gaseoso se hace cristalizar la N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina en forma del diclorhidrato. Recristalizado en etanol absoluto, el compuesto tiene un p. de f. de 195-198° (desc.).

Ejemplo 3

N-(2-amino-5-bromo-bencil)-hexametenimina.

175 A una solución, caliente a unos 80°, de 10 g de N-(2-acetil-aminobencil)-hexametenimina en 180 c.c. de ácido acético glacial se añaden lentamente gota a gota, en presencia de un poco de polvo de hierro, con agitación, 19,5 g de bromo en 20 c.c. de ácido acético glacial. Después de agitar durante 5 horas, a 80-90°C., se concentra la solución, el residuo se recoge en amoníaco diluído y se extrae con cloroformo la N-(2-
180 acetil-amino-5-bromo-bencil)-hexametenimina. La fase orgánica se concentra, el residuo, se disuelve para su saponificación, en 550 c.c. de etanol y 300 c.c. de ácido clorhídrico concentrado y se hierve a reflujo durante 20 horas. Luego, se concentra la solución ampliamente, se alcaliniza con amoníaco
185 concentrado y se extrae la mezcla repetidamente con cloroformo. Después de evaporar el disolvente y de realizar una purificación cromatográfica del residuo en columna de óxido de aluminio, neutro, se precipita con ácido clorhídrico gaseoso en el seno de éster acético, en forma de su diclorhidrato,
190 la N-(2-amino-5-bromo-bencil)-hexametenimina. La recristalización en etanol absoluto da un p. de f. de 188-192° (desc.).

Ejemplo 4

N,N-dimetil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

318302



- P. de f. del diclorhidrato: 193-198°C. (desc.).
- 195 Preparada a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilami-
nobencilo y dimetilamina según el procedimiento a), análo-
gamente al Ejemplo 1.
- Ejemplo 5
- N,N-dietil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina
- 200 P. de f. del diclorhidrato: 200-204°C. (desc.)
- Preparada a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilami-
nobencilo y dietilamina según el procedimiento a) análogamen-
te al Ejemplo 1.
- Ejemplo 6
- 205 N,N-dipropil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina
- P. de f. del diclorhidrato: 183-186°C. (desc.).
- Preparada a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilami-
nobencilo y dipropilamina según el procedimiento a) análoga-
mente al Ejemplo 1.
- 210 Ejemplo 7
- N,N-dibutil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina
- P. de f. del diclorhidrato: 183-188°C. (desc.).
- Preparada según el procedimiento a), análogamente al
Ejemplo 1, a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminoben-
cilo, y dibutilamina.
- 215 Ejemplo 8
- N,N-diisobutil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina
- P. de f. del diclorhidrato: 147-153°C. (desc.).
- Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro
220 de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo, y diisobutilamina análo-



318302

logamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 9

N,N-diamil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina.

P. de f. del diclorhidrato: 163-169°C. (desc.)

225 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y diamilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 10

N,N-diisoamil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina.

P. de f. del clorhidrato: 167-170°C. (desc.)

230 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilamino-bencilo y diisoamilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 11

N,N-dihexil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina.

P. de f. del clorhidrato: 136,5-138°C. (desc.).

235 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilamino-bencilo y dihexilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 12

N-beta-hidroxietyl-N-metil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina.

P. de f. de la base libre: 63,5-64,5°C.

240 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y N-metil-beta-hidroxietylami na análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 13

N-etyl-N-ciclohexil-(2-amino-5-bromobencil)-amina.

P. de f. del diclorhidrato: 179-182°C. (desc.).

318302



250 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 14

N,N-diciclohexil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

P. de f. del diclorhidrato: 304-307°C. (desc.)

255 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y diciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 15

N,N-dialil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

260 P. de f. del diclorhidrato: 160-162°C. (desc.).

Preparada a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilamino bencilo y dialilamina según el procedimiento a) análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 16

265 N-alil-N-ciclohexil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina.

P. de f. del diclorhidrato: 178-180°C. (desc.).

Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y N-alil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

270 Ejemplo 17

N-bencil-N-metil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

P. de f. del diclorhidrato: 191-196°C. (desc.).

275 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y N-metil-bencilamina análogamente al Ejemplo 1.

318302



Ejemplo 18

N-etil-N-bencil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina.

P. de f. de la base libre: 57-58°C.

280 Preparada a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilamino
bencilo y N-etil-bencilamina según el procedimiento a) análogo
gamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 19

N,N-dibencil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

P. de f. del diclorhidrato: 225-230°C. (des.).

285 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro
de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y dibencilamina análogamen-
te al Ejemplo 1.

Ejemplo 20

N-(2-amino-5-bromo-bencil)-pirrolidina

290 P. de f. del diclorhidrato: 194-200°C. (desc.).

Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro
de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y pirrolidina análogamente
al Ejemplo 1.

Ejemplo 21

295 N-(2-amino-5-bromo-bencil)-piperidina

P. de f. del diclorhidrato: 203-207°C. (desc.).

Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro
de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y piperidina análogamente
al Ejemplo 1.

300

Ejemplo 22

N-(2-amino-5-bromo-bencil)-2'-metil-piperidina

P. de f. del diclorhidrato: 197-200°C. (desc.).

318302 10



305 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y 2-metil-piperidina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 23

N-(2-amino-5-bromo-bencil)-3'-metil-piperidina

P. de f. del diclorhidrato: 205-209°C. (desc.).

310 Preparada según el procedimiento a) a partir de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y 3-metil-piperidina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 24

N-(2-amino-5-bromo-bencil)-4'-metil-piperidina

P. de f. del clorhidrato: 211-213°C. (desc.).

315 Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y 4-metil-piperidina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 25

N-(2-amino-5-bromo-bencil)-2'-etil-piperidina

320 P. de f. del diclorhidrato: 193-198°C. (desc.).

Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y 2-etil-piperidina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 26

325 N-(2-amino-5-bromo-bencil)-N'-metil-piperazina

P. de f. del triclorhidrato: 220-228°C. (desc.).

Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y N-metil-piperazina análogamente al Ejemplo 1.



1906

318302

330 Ejemplo 27

N-metil-N-2'-picolil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

P. de f. del triclorhidrato: 174-177°C. (desc.).

Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y N-metil-2-picolilamina análogamente al Ejemplo 1.

335

Ejemplo 28

N-metil-N-fenil-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

Preparada según el procedimiento a) a partir de bromuro de 5-bromo-2-diacetilaminobencilo y N-metil-anilina análogamente al Ejemplo 1.

340

Ejemplo 29

N,N-diisopropil-(2-amino-5-cloro-bencil)-amina

Preparada según el procedimiento c) por reducción de 2-amino-5-cloro-N,N-diisopropil-benzamida con hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 2. P. de f. del diclorhidrato: 178-183°C. (desc.).

345

Esta solicitud corresponde a la presentada en Estados Unidos el 12 de Octubre de 1.964 bajo el número 403 339, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

350

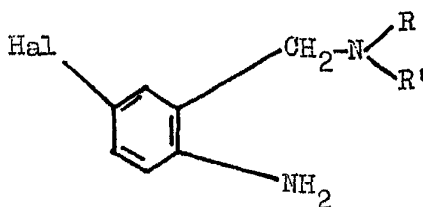
REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la preparación de nuevas 2-amino-5-halogenobencilaminas de la fórmula general

318302



355

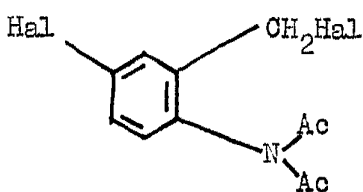


I

360

en la cual Hal significa un átomo de cloro o de bromo y R y R', que pueden ser iguales o diferentes, significan restos alcohilo inferior saturados o no, de cadena recta o ramificada, restos hidroxialcohilo, cicloalcohilo, arilo, arilo sustituido, aralcohilo, aralcohilo sustituido, piridilalcohilo o, junto con el átomo de nitrógeno, significan un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o hexametenimina, eventualmente sustituido por restos de alcohilo inferior, así como sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos, fisiológicamente tolerables, caracterizado porque a) haluros de 2-diacilamino-5-halógeno-bencilo de la fórmula

370

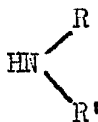


II,

375

en la cual los restos Hal, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de cloro o de bromo y Ac significa cualesquiera restos acilo, se hace reaccionar con aminas de la fórmula

380

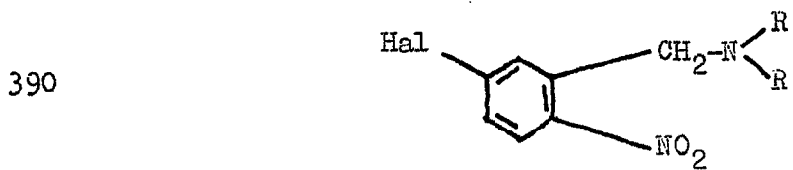


III

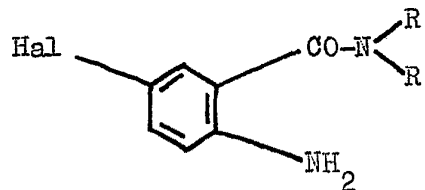


318302¹⁰

385 en la que R y R' tienen las significaciones indicadas al principio, en presencia de un agente que fija el haluro de hidrógeno y, a continuación, se separan los restos acilo, o b) se reducen 5-halógeno-2-nitro-bencilaminas de la fórmula



395 en la que R, R', y Hal poseen las significaciones mencionadas al principio, o c) 2-amino-5-halógeno-benzamidas de la fórmula



400 en la que R, R' y Hal poseen las significaciones indicadas al principio, se reducen por medio de hidruros metálicos complejos, o d) 2-acilamino-bencilaminas de la fórmula



410 en la que R y R' poseen las significaciones mencionadas al principio y Ac es un resto acilo cualquiera, se cloran o broman, y a continuación se desacilan, y los compuestos así

318302



obtenidos, eventualmente, se transforman del modo usual en sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente aceptables.

415 2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2-AMINO-5-HALOGENO-BENCILAMINAS".

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

Madrid, 8 de Octubre de 1965

ber