



340219

340219

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

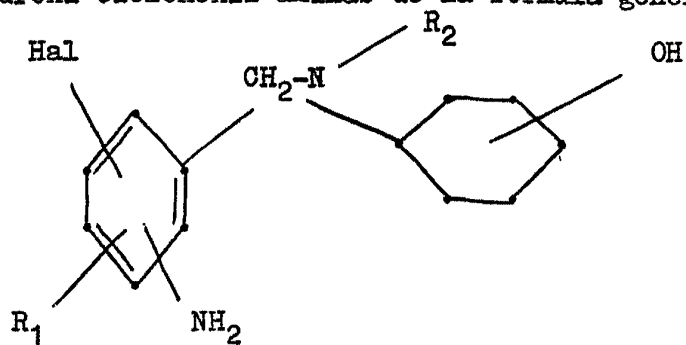
DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (Republica Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS HIDROXI-CICLOHEXIL-AMINAS"

-----

Memoria Descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas hidroxí-ciclohexil-aminas de la fórmula general



5

10



340219

en la cual

Hal= un átomo de cloro o de bromo

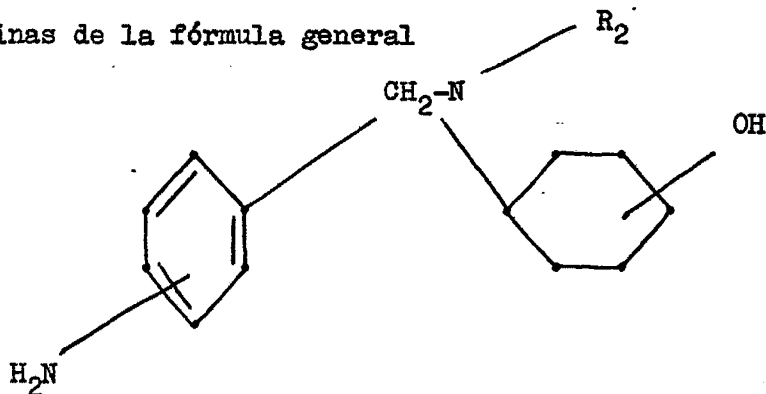
R<sub>1</sub> = un átomo de hidrogeno, de cloro o de bromo y

R<sub>2</sub> = un átomo de hidrogeno o un grupo metilo

15 así de sus sales de adición ,fisiologicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Para la obtención de estos nuevos compuestos ha demostrado ser especialmente ventajoso el siguiente procedimiento:

20 Bromación o cloración en el núcleo de hidroxí-ciclohexil-aminas de la fórmula general



en la que R<sub>2</sub> posee las significaciones indicadas al principio.

La reacción se lleva a cabo en ácido acético glacial o en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo halogenado y adecuadamente a temperaturas entre 20 y 100°, preferiblemente, no obstante, a temperatura ambiente, eventualmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, hierro. Por mol de hidroxí-ciclohexil-amina se emplean al menos 2 moles o un ligero exceso de halogeno. Los haluros que se producen primero pueden aislarse directamente y purificarse por recristalización. Los compuestos, sin embargo, pueden también purificarse de modo conocido pasando por sus bases que, luego, a su vez se transforman

30

35



340219

40 con otros ácidos cualesquiera en sus sales fisiologicamente to-  
lerables. Por este procedimiento se obtienen compuestos de la  
fórmula general I en la que R<sub>1</sub> significa cloro o bromo.

45 Los compuestos de la fórmula II empleados como sustan-  
cias de partida en este procedimiento, son conocidos por la bi-  
bliografía o pueden prepararse según procedimientos descritos en  
la bibliografía. Así, por ejemplo, las hidroxí-ciclohexil-aminas  
de la fórmula II pueden obtenerse a partir de los haluros de ni-  
trobencilo, ya conocidos por reacción con la correspondiente hi-  
droxí-ciclohexilamina y reducción subsiguiente del grupo nitro.

50 Los compuestos de la fórmula I así obtenidos pueden  
convertirse en sus sales de adición fisiologicamente tolerables  
con ácidos inorgánicos u orgánicos, de manera conocida, por ejem-  
plo, por reacción de una solución alcohólica del ácido correspon-  
diente con la cantidad equimolar de la base correspondiente. Co-  
mo ácidos han demostrado ser apropiados, por ejemplo, el ácido  
55 clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfurico, el ácido  
lactico, el ácido cítrico, el ácido tartarico o el ácido maleí-  
co. Las sales de adición con ácidos son solubles en agua y encuen-  
tran empleo práctico, sobre todo, las sales con uno o dos equi-  
valentes del ácido correspondiente.

60 Si se originan racematos, estos pueden eventualmente  
separarse en sus antipodas ópticamente activos, de la manera  
usual, por ejemplo, con ácidos ópticamente activos, por crista-  
lización fraccionada; en el caso en que se originen mezclas de  
diastereoisómeros, estas pueden separarse eventualmente, por  
ejemplo, por métodos cromatográficos.

340219



65

Los compuestos producidos de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas y tienen influencia especial sobre la función respiratoria periférica, y además de poseer acción antipiretica, presentan una actividad sobresaliente secretolitica y béquica, con una toxicidad extremadamente baja. Los compuestos inician muy rapidamente su actividad en la secretolisis y su acción mucolitica es buena. Su buena solubilidad en agua es muy ventajosa.

70

Los ejemplos siguientes explicarán con más detalle el invento:

75

Ejemplo 1

N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina

80

Se disuelven 6,5 g de N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-bencil)-amina en 80 c.c. de ácido acético glacial y 20 c.c. de agua, a temperatura ambiente, se tratan gota a gota con 9,6 g. de bromo. A continuación, la mezcla de reacción se agita todavía durante 2 horas y se concentra luego con vacío de la trompa de agua. El residuo se disuelve en amoniaco 2N, se extrae varias veces con cloroformo, y la fase orgánica se seca y se concentra. La base bruta se purifica cromatograficamente en columna sobre gel de silice con cloroformo y acetato de etilo y la N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina se precipita como clorhidrato en etanol-éter con ácido clorhidrico concentrado. Recristalización en etanol-éter. P. de f. 233-234,5<sup>o</sup> (desc.)

85

90

Ejemplo 2

N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina

340219



Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por bromación de N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-bencil)-amina.

95

P. de f. del clorhidrato: 216,5-217,5<sup>o</sup> (desc.)

Ejemplo 3

N-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por bromación de N-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-bencil)-amina.

100

P. de f. del diclorhidrato: 190-192<sup>o</sup> (desc.)

Ejemplo 4

N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por bromación de: N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-bencil)-amina.

105

P. de f. del clorhidrato: 200- 202,5<sup>o</sup>

Ejemplo 5

N-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina

110

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por bromación de : N-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-bencil)-amina.

P. de f. del clorhidrato: 206,5-208,5<sup>o</sup> (desc.)

Ejemplo 6

N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)

115

-amina

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por bromación de : N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-bencil-amina)

P. de f. del clorhidraro: 207-208<sup>o</sup> (desc. )

340219



Ejemplo 7

120

N-(trans-o-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por bromación de: N-(trans-o-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-bencil)-amina.

P. de F. del clorhidrato: 159-161<sup>o</sup>.

125

Ejemplo 8

N-(cis-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina.

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por bromación de N-(cis-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-bencil)-amina.

P. de F. del clorhidrato. 208-210<sup>o</sup>.

130

Los compuestos preparados de acuerdo con el invento pueden incorporarse de modo usual en preparados de administración farmacéutica. La dosis individual para adultos es de 1-50 mg.; la dosis individual preferente es de 4-20 mg.

135

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 10 de Mayo de 1966, bajo el número T 31 134 IVb/120, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4<sup>o</sup> del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

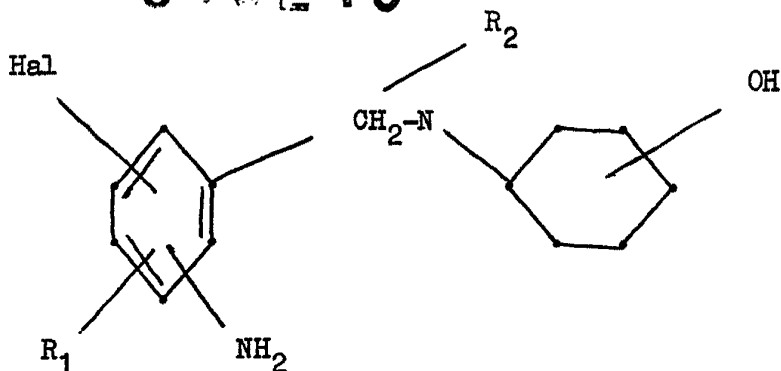
140

1).- Procedimiento para la obtención de nuevas hidroxi-ciclohexil-aminas de la fórmula



340219

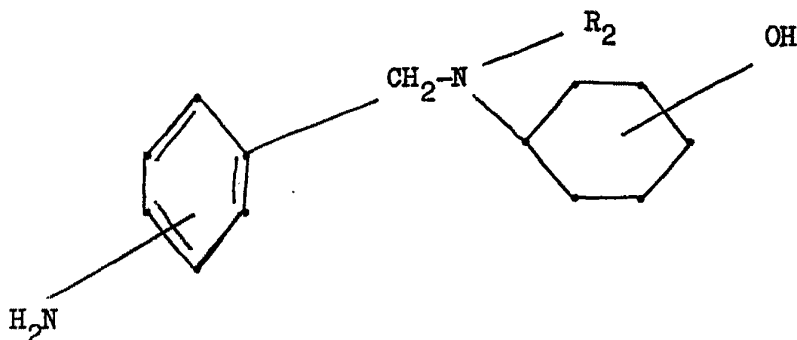
145



150

en la cual Hal es un átomo de cloro o de bromo, R<sub>1</sub> es un átomo de hidrogeno, cloro o bromo, y R<sub>2</sub> es un átomo de hidrogeno o un grupo metilo, así como da sus sales de adición fisiologica-mente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracteri- zado porque una hidroxí-ciclohexilamina de la fórmula

155



160

en la que R<sub>2</sub> posee las significaciones antes citadas, se haloge- na en el núcleo, en un disolvente orgánico, con al menos 2 moles de cloro o de bromo y los haluros que se forman primero se trans- forman, en caso deseado, en las bases libres según métodos cono- cidos. Los compuestos así obtenidos se transforman eventualmente según métodos conocidos, con ácidos inorgánicos u orgánicos, en sus sales de adición fisiologicamente tolerables.

165

2).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS HIDRO- XI-CICLOHEXIL-AMINAS"



340219

Esta Memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

170

Madrid, 6 Mayo 1967

*ba*

-----