



340220

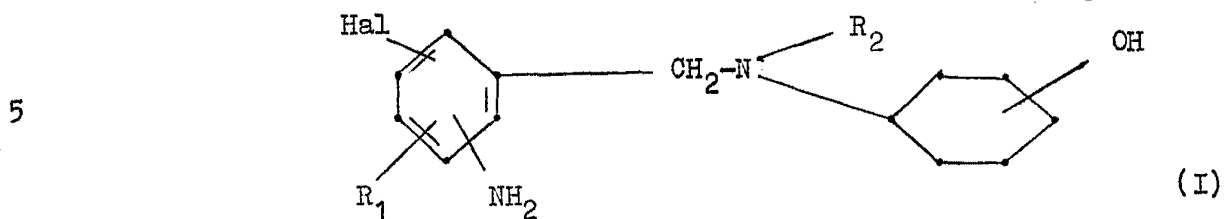
## P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (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 hidroxil-ciclohexil-aminas de la fórmula general



en la cual

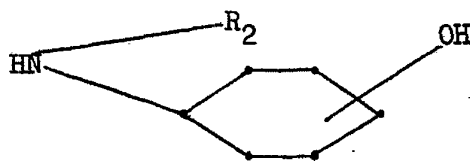
10 Hal = un átomo de cloro o de bromo  
 R<sub>1</sub> = un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo y  
 R<sub>2</sub> = un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  
 así como de sus sales de adición fisiológicamente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

15 Para la preparación de estos nuevos compuestos ha demostrado ser especialmente ventajoso el siguiente procedimiento

340220

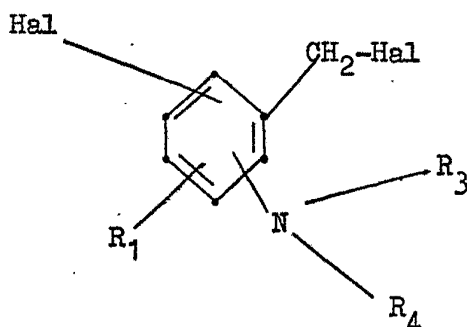


Se hacen reaccionar hidroxi-ciclohexil-aminas de la formula general



(II);

en la cual  $R_2$  posee las significaciones antes indicadas, con haluros de mono-o di acil-amino-halogeno-bencilo de la formula general



(III);

en la que Hal y  $R_1$  poseen las significaciones antes indicadas,  $R_3$  significa un grupo acilo alifático inferior o aromático y  $R_4$  un átomo de hidrógeno un grupo acilo alifático inferior o aromático y se escinden a continuación los restos acilo.

35

40

45

50

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de haluro de hidrogeno; como tal puede servir una base orgánica terciaria o inorgánica o también un exceso de la amina empleada de la formula II empleandose por mol de los componentes de la reacción un exceso al menos de 1 mol de la amina. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en presencia de tetracloruro de carbono, cloroformo, etanol, benceno o tolueno y, de manera especialmente rapida, a temperaturas elevadas, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente empleado. Caso de que se emplee un exceso de la amina de la formula II o una base orgánica terciaria como agente fijador del haluro de hidrogeno, las mismas pueden servir al mismo tiempo también como disolventes.

La desacilación se realiza de manera conocida, de pre-



1968

340220

ferencia por calentamiento del compuesto N-acílico con ácidos minerales diluidos o bases inorgánicas diluidas.

55 Los compuestos de las formulas II y III empleados como materiales de partida en el procedimiento pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en la bibliografía o son ya ellos mismos conocidos por ella. Las hidroxí-ciclohexil-aminas de la formula II pueden obtenerse, por ejemplo, por hidrogenación de los correspondientes aminofenoles conocidos, separación subsiguiente de la mezcla de isómeros cis-trans obtenida y, eventualmente metilación subsiguiente. Las o-hidroxí-ciclohexil-aminas son accesibles a partir del conocido óxido de ciclohexeno.

60 Los haluros de diacilamino-halogeno-bencilo de la formula III se obtienen ventajosamente a partir de los conocidos 2- ó -4-diacilamino-halogeno-toluenos por reacción con bromo succinimida.

65 Los compuestos de la formula I obtenidos pueden transformarse de manera conocida, con ácidos inorgánicos u orgánicos, en sus sales de adición de ácido fisiológicamente tolerables; así, por ejemplo, por reacción de una solución alcohólica del ácido en cuestión con la cantidad equimolar de la base correspondiente. Como ácidos han demostrado ser apropiados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido láctico, el ácido cítrico, 75 el ácido tartárico o el ácido maleico. Las sales de adición con ácidos son solubles en agua y encuentran empleo práctico, sobre todo, las sales con uno o dos equivalentes del ácido correspondiente.

80 Si se producen racematos, estos pueden separarse eventualmente en sus antipodas ópticamente activos, de la manera usual, por ejemplo, con ácidos ópticamente activos, por cristalización fraccionada; si se producen mezclas de diastereo-isómeros, estas pueden separarse eventualmente, por ejemplo, por métodos cromatográficos.

85 Los compuestos preparados de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas; en especial tienen influencia sobre la función de respiración periférica y, además



340220

de acción antipiretica, muestran una sobresaliente actividad se-  
cretolitica y béquica con toxicidad extremadamente baja. La  
90 actividad de los compuestos se inicia muy rapidamente en la se-  
cretolisis y tienen buena eficacia mucolitica. Es muy ventajosa  
la buena solubilidad en agua de los compuestos.

Los siguientes ejemplos explicarán con más detalle el  
invento.

95

Ejemplo 1

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

100

11,3 g. de bromuro de 2- diacetilamino-3,5-dibromo-  
bencilo, disueltos en 200 c.c. de tetracloruro de carbono, se  
tratan con 2,7 g. de trietilamina y 3,4 de trans-p-metilamino-  
ciclohexanol y se hierven durante 2 horas a reflujo. Después de  
enfriar, se filtra el bromuro de trietilamonio resultante y se  
concentra el filtrado. El residuo se disuelve en 40 c.c. de eta-  
mol y 21 c.c. de ácido clorhídrico concentrado y se hierve a re-  
105 flujo durante 20 h. A continuación se concentra algo la mezcla,  
se alcaliniza con amoníaco diluido y se extrae varias veces con  
cloroformo. Se seca y se concentra la solución orgánica. El re-  
siduo se disuelve en algo de etanol y se acidifica con ácido clor-  
hídrico concentrado. Después de añadir un poco de éter, la N-  
110 trans-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-  
amina se separa por cristalización en forma de clorhidrato. Re-  
cristalización en etanol-éter. P. de f. 216-217,5° (desc.)

Ejemplo 2

115

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

Se prepara análogamente al ejemplo 1 a partir del  
bromuro de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-bencilo-y trans-m-metila-  
mino-ciclohexanol. P. de F. del clorhidrato: 206,5-208,5° (desc.)

Ejemplo 3

120

N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-3,5-dibromo-ben-  
cil)-amina

Se prepara análogamente al ejemplo 1 a partir de bro-  
muro de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-bencilo- y cis-m-metilamino-  
ciclohexanol. P. de F. del diclorhidrato: 207-208°(Desc.)



1968

340220

Ejemplo 4

125

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

Se prepara analogamente al ejemplo 1 a partir de bromuro de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-bencilo y trans-o-metilamino-ciclohexanol. P. de F. del clorhidrato: 159-161º

130

Ejemplo 5

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

Se prepara analógamente al ejemplo 1 a partir de bromuro de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-bencilo y cis-p-metilamino-ciclohexanol. P. de F. del clorhidrato: 208-210º (desc.)

135

Ejemplo 6

N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-6-cloro-bencil)-amina

Se prepara analógamente al ejemplo 1 por la reacción de bromuro de 2-diacetilamino-6-clorobencilo con trans-p-metilamino-ciclohexanol. P. de F. del diclorhidrato: 201-204º (desc.)

140

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

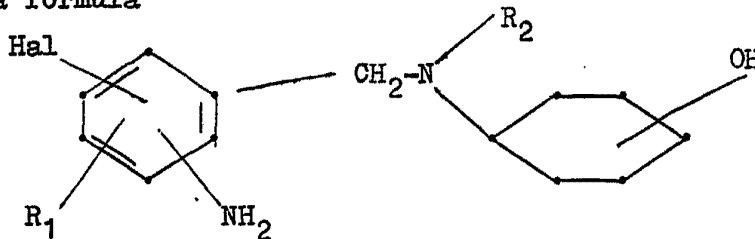
145

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 4º del Convenio de la Unión.

150

REIVINDICACIONES

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



155

(I);

en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R<sub>1</sub> sig-

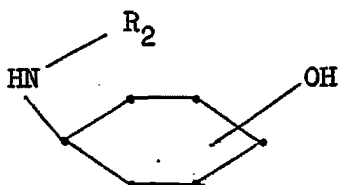
160



340220

nifica un átomo de hidrogeno, de cloro o de bromo y  $R_2$  significa un átomo de hidrogeno o un grupo metilo, así como sus sales de adición fisiologicamente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque una hidroxí-ciclohexilamina de la formula

165

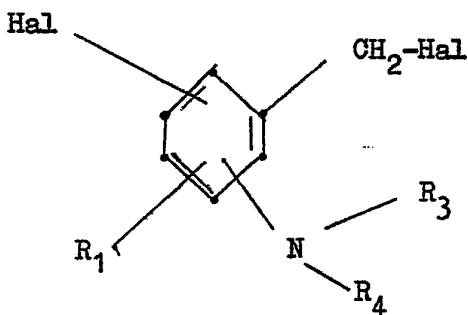


(II);

170

en la que  $R_2$  posee las significaciones antes citadas, se hace reaccionar con un haluro de mono- o di-acil-amino-halogeno-bencilo de la formula

175



(III);

180

en la que Hal y  $R_1$  poseen las significaciones antes citadas  $R_3$  significa un grupo acilo alifático inferior o aromático, y  $R_4$  significa un átomo de hidrogeno o un grupo acilo alifático inferior o aromático, en presencia de un medio fijador de haluro de hidrogeno, adecuadamente en un disolvente inerte y, preferiblemente, a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición de este disolvente y el compuesto así obtenido se desacila en la forma usual y los compuestos entonces obtenidos, eventualmente, según métodos en sí conocidos, se transforman con ácidos inorgánicos u orgánicos en sus sales de adición fisiologicamente tolerables.

185

190

2).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque como agente fijador del haluro de hidrogeno y, al propio tiempo, como disolvente, se emplea un exceso de la hidroxí-ciclohexilamina de la formula III.

195

3).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque la desacilación se realiza calentando el compuesto N-acilico con ácidos minerales diluidos o con bases inorgánicas diluidas.

200

4).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS-HIDROXI-CICLO-HEXIL-AMINAS"

340220



Esta memoria consta de 7 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 6 Mayo de 1967

-----