



340221

C 07 C 85/11 // A 61 K 31/135

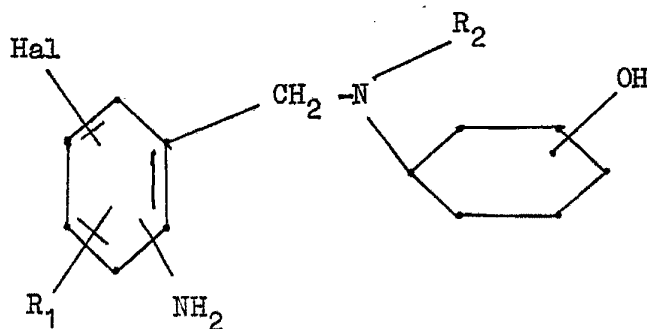
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE GMBH; 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 preparación de nuevas hidroxi-ciclohexil-aminas de la formula general.



en la cual

340221



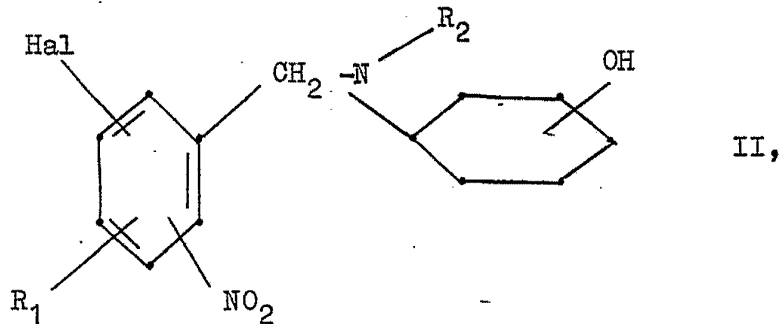
Hal= un átomo de cloro o de bromo

R₁ = un átomo de hidrogeno, de cloro o de bromo y

15 R₂ = un átomo de hidrogeno o un grupo metilo,
así como , sus sales de adición fisiologicamente tolerables,
con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Para la preparación de los nuevos compuestos ha
demostrado ser especialmente ventajoso el siguiente procedimiento:

20 Reducción de hidroxí-ciclohexil-aminas de la formula
general.



30 en la que Hal, R₁ y R₂ poseen las significaciones antes dichas.
La reacción se lleva a cabo de la manera usual, preferiblemente
por reducción catalitica, por ejemplo con hidrogeno en presencia
de un catalizador de metal noble, como platino o paladio y
convenientemente en un disolvente como metanol, etanol, tetra-
35 hidrofurano o dioxano. Para la reducción es apropiada también
una mezcla de hidrato de hidrazina y níque Raney, ventajosa-
mente en un disolvente como metanol. Los compuestos de la
formula II, sin embargo, pueden reducirse tambien con hidrogeno
naciente, formado, por ejemplo, a partir de hierro, cinc o
40 estaño y un ácido mineral. No obstante, la reducción puede
también realizarse según todos los otros procedimientos conocidos
para la transformación de nitrocompuestos aromaticos en amino-
compuestos aromaticos.

45 Los compuestos de la formula II empleados como materia-
les de partida en el procedimiento son conocidos por la biblio-
grafia o pueden prepararse por procedimientos dados a conocer en
ella. Por ejemplo, pueden prepararse por la bromación de los co-
nocidos 2- o 4-nitro-halogenotoluenos con bromosuccinimida y
reacción subsiguiente del bromuro de nitro-halogeno-bencilo for-

340221



50

mado con la hidroxí-ciclohexilamina correspondiente.

55

Los compuestos de la fórmula I obtenidos pueden transformarse con ácidos inorgánicos u orgánicos, de manera conocida, en sus sales de adición fisiológicamente tolerables, 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, el ácido tartárico o el ácido maléico. Las sales de adición con ácidos son solubles en agua y encuentran aplicación práctica, sobre todo, las sales con uno o dos equivalentes del ácido correspondiente.

60

65

Si se producen racematos, estos pueden ser eventualmente separados 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 ser separadas eventualmente, por ejemplo por métodos cromatográficos.

70

Los productos separados de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas, influyendo en especial sobre la función de respiración periférica y, además de una acción antipirética, presentan una señalada eficacia secretolítica y béquica con toxicidad extremadamente baja. En la secretolisis, la actividad de los compuestos se inicia muy rápidamente y poseen buena acción mucolítica. Su buena solubilidad en agua es muy ventajosa.

75

Los siguientes ejemplos explicarán con más detalle el invento.

Ejemplo 1

80

N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(4-amino-2-cloro-bencil)-amina

85

11 g. de clorhidrato de N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-cloro-4-nitro-bencil)-amina se disuelven en 150 c.c. de metanol y 20 c.c. de agua, se les añade 0,1 g. de dióxano de platino y, a temperatura ambiente, se reducen con hidrógeno a 5 at. El catalizador es separado por filtración y el filtrado es diluido

340221



con algo de éter. Precipita entonces la N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(4-amino-2-cloro-bencil)-amina en forma del clorhidrato. Recristalización en metanol. P.f. 208-209^o (desc.)

Ejemplo 2

90 N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina

Se separa de modo analogo al ejemplo 1 por reducción de N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-nitro-5-bromo-bencil)-amina P. de F. 141-142,5^o.

Ejemplo 3

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

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por reducción de N-trans-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-nitro-3,5-dibromo-bencil)-amina P. de F. del diclorhidrato: 190-192^o (desc.)

Ejemplo 4

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

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por reducción de N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-nitro-3,5-dibromobencil)-amina P. de F. del clorhidrato: 200-202,5^o.

Ejemplo 5

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

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por reducción de N-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-nitro-3,5-dibromo-bencil)-amina.

110 P. de F. del clorhidrato: 206,5- 208,5^o (desc.)

Ejemplo 6

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

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por reducción de N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-nitro-3,5-dibromo-bencil)-amina.

P. de F. del clorhidrato: 207-208^o(desc.)

Ejemplo 7

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

340221 27



Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por reducci3n de N-(trans-o-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-nitro-3,5-dibromo-bencil)-amina.

P. de F. del cloridrato: 159-1612.

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 reducci3n de N-(cis-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-nitro-3,5-dibromo-bencil)-amina.

130

P. de F. del clorhidrato: 208-2102 (desc.)

Ejemplo 9

N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-4-cloro-bencil)-amina.

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por reducci3n de N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-nitro-4-clorobencil)-amina.

135

P. de F. del oxalato : : 217,5-218,52 (desc.)

Ejemplo 10

N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-amino-6-clorobencil)-amina.

140

Se prepara de modo analogo al ejemplo 1 por reducci3n de N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-(2-nitro-6-clorobencil)-amina.

P. de F. del clorhidrato: 201-2042 (desc.)

145

Los compuestos preparados de acuerdo con el invento pueden incorporarse en la manera usual en preparados de aplicaci3n farmaceutica. La dosis individual, para adultos, es de 1-50 mg. la dosis individual preferente es de 4-20 mg.

150

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el dia 10 de Mayo de 1966, bajo el numero T 31 134 IVb/120 se acoge a los beneficios del articulo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del articulo 42 del Convenio de la Uni3n.

REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento para la obtenci3n de nuevas hidroxi-ciclohexil-aminas de la formula

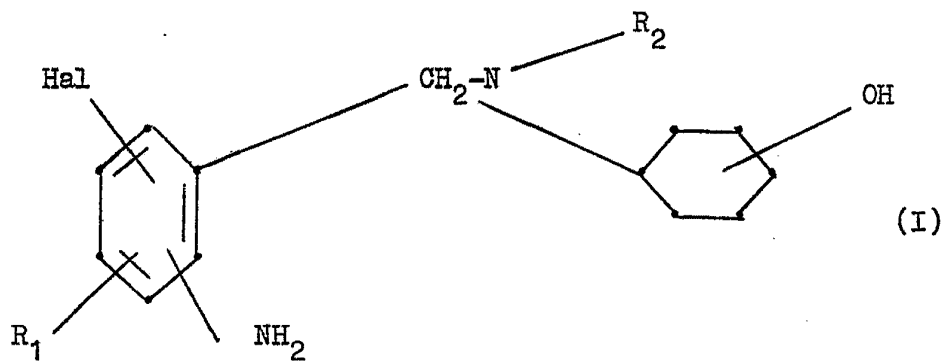
340221

23



- 6 -

155

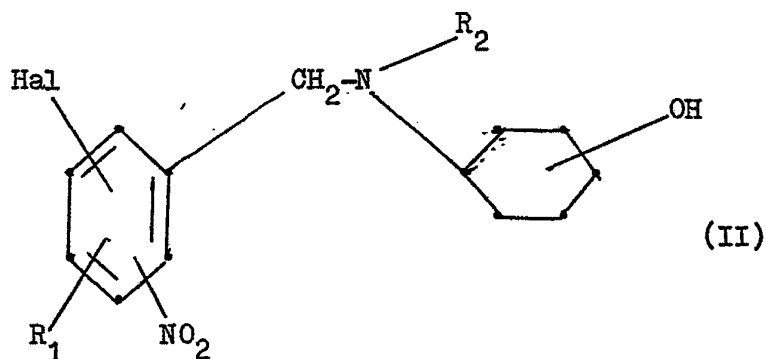


160

165

en la cual Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R₁ un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo y R₂, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como sus sales de adición fisiológicamente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos caracterizado porque una hidroxí-ciclohexil-amina de la fórmula

170



175

180

en la que Hal, R₁ y R₂ poseen las significaciones antes citadas, se reduce según métodos usuales, pero preferiblemente con hidrógeno, catalíticamente en un disolvente, y los compuestos así obtenidos se transforman eventualmente según métodos en si conocidos, con ácidos inorgánicos u orgánicos en sus sales de adición fisiológicamente aceptables.

340221

- 7 -



2).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS
HIDROXI-CICLOHEXIL-AMINAS"

Esta Memoria consta de 7 hojas foliadas y mecano-
grafiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 6 de Mayo de 1967

Lo
