



340222

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)

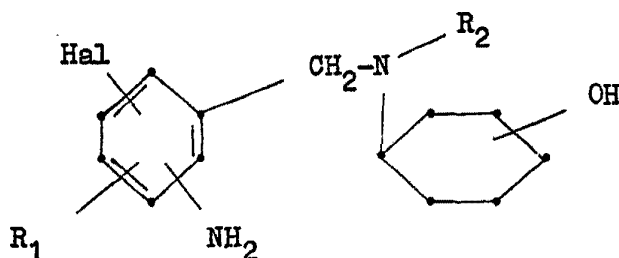
por:

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

Memoria Descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de nuevas hidroxii-ciclohexil-aminas de la f3rmula general

5



340222



10 en la cual

Hal = un átomo de cloro o de bromo

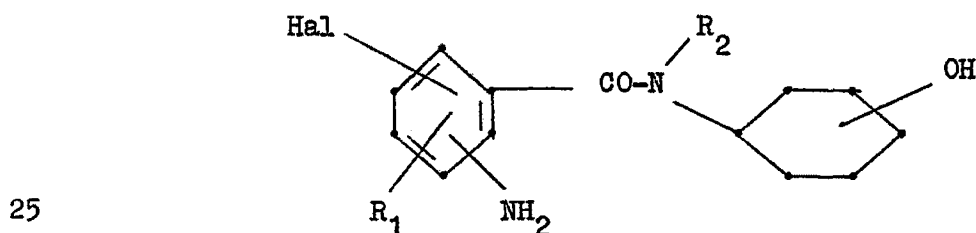
R₁ = un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, y

R₂ = un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

15 Así como sus sales de adición, fisiológicamente tolerables
con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Para la preparación de estos nuevos compuestos
ha demostrado ser especialmente adecuado el siguiente pro-
cedimiento:

20 Reducción de hidroxí-ciclohexil-amidas de fórmu-
la general



en la cual Hal, R₁ y R₂ poseen las significaciones antes
indicadas, según procedimiento conocidos, con ayuda de
hidruros metálicos complejos.

30 Los mejores rendimientos se obtienen por medio
del hidruro de litio-aluminio.

La reducción se lleva a cabo en un disolvente iner-
te anhidro preferiblemente en tetrahidrofurano o éter, ade-
cuadamente a temperaturas elevadas, por ejemplo, al punto
de ebullición del disolvente empleado, el tratamiento de
35 la mezcla de reacción se ejecuta en la fórmula usual.



23
340222

Los compuestos de la fórmula II usados como sustancias de partida son, conocidos de la bibliografía o pueden obtenerse por procedimientos bibliograficos.

40 Por ejemplo, los compuestos del invento se obtienen por halógenación en el núcleo de las correspondientes aminobenzamidas, que pueden prepararse análogamente a los procedimientos conocidos en la bibliografía.

45 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 50 láctico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, o el ácido maleico. Las sales de adición con ácidos son solubles en agua y encuentran empleo practico, sobre, todo, las que tienen uno o dos equivalentes del ácido correspondiente.

55 Si se producen racematos, estos pueden eventualmente separarse en sus antipódas ópticamente activos, de la manera usual, por ejemplo, con ácidos ópticamente activos, por cristalización fraccionada; caso de que se produzcan mezclas de diastereoisómeros, estas pueden eventualmente separarse, por ejemplo, por métodos cromatogra- 60 ficos.



340222

65 Los compuestos preparados de acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades farmacológicas y tienen influencia especial sobre la función respiratoria periférica mostrando, además de acción antipirética, una señalada eficacia secretolítica y béquica, con toxicidad extremadamente baja. Los compuestos entran en acción rápidamente en la secretolisis y poseen buena eficacia mucolítica. Es muy ventajosa su buena solubilidad en agua.

70 Los ejemplos siguientes explicarán con más detalle el invento:

Ejemplo 1

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

75 38 g. de hidruro de litio y aluminio, en 3 litros de tetrahidrofurano absoluto, con agitación y a temperatura ambiente, reciben la adición lenta de una solución de 122 g de 2-amino-5-bromo-N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-benzamida en 0,5 litros de tetrahidrofurano absoluto. A continuación la mezcla es hervida a reflujo con agitación durante 20 horas. Luego se descompone el hidruro de litio-aluminio en exceso con acetato de etilo, agua y solución de hidróxido sódico 5N, se separa por filtración el lodo de hidróxido y la fase orgánica se concentra a sequedad. El residuo es recogido en benceno, precipitando al principio todavía algo de la amida de partida.

80

85



340222

Al seguir diluyendo el filtrado con benceno, la N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-5-bromo-bencil)-amina se separa por cristalización. Recristalización en benceno. P. de F. 141 - 142,5^o.

Ejemplo 2

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

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

Ejemplo 3

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

Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-benzamida. P. de F. del clorhidrato: 233 - 234,5^o (desc.)

Ejemplo 4

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

Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-benzamida. P. de F. del clorhidrato: 216,5-217,5^o (desc.)



340222

Ejemplo 5

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

115

Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-3,5-dibromo-N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-benzamida, P. de F. del clorhidrato: 200-202,5^g.

Ejemplo 6

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

120

Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-benzamida, P. de F. del clorhidrato: 206,5 - 208,5^g (desc.)

Ejemplo 7

125

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

Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-3,5-dibromo-N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-benzamida. P. de f. del clorhidrato: 207-208^g (desc.)

130

Ejemplo 8

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

135

Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-o-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-benzamida. P. de F. del clorhidrato: 159-161^g



340222

Ejemplo 9

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

140 Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-3,5-dibromo-N-(cis-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-benzamida. P. de F. del clorhidrato: 208-210^a (desc.)

Ejemplo 10

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

145 Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-4-cloro-N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-benzamida P. de F. del oxalato: 217,5-218,5^a (desc.)

Ejemplo 11

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

150 Se prepara de modo análogo al ejemplo 1 por reducción de 2-amino-6-cloro-N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-benzamida. P. de F. del diclorhidrato: 201-204^a (desc.)

155 Los compuestos preparados de acuerdo con el invento pueden incorporarse del modo 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.

160 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 10 de Mayo de 1966, con el número T 31 134 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4^o del Convenio de la Unión.



1968 340222

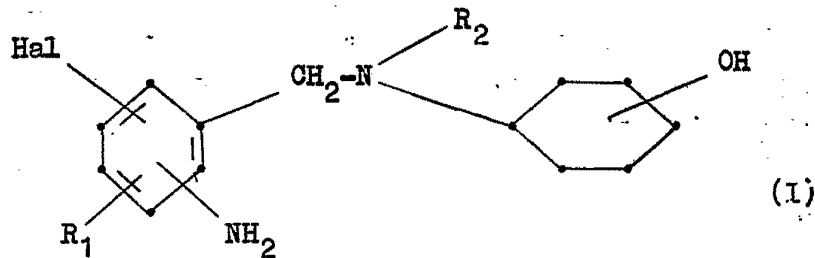
REIVINDICACIONES

=====

165

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

170

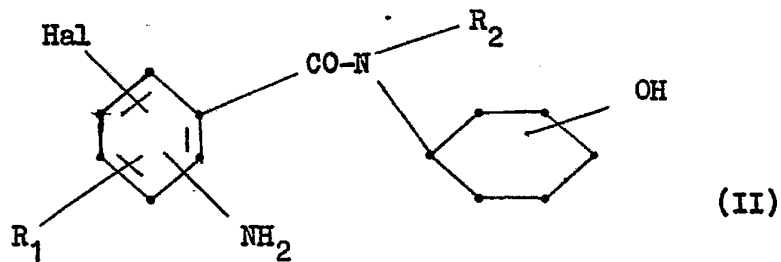


175

en la cual Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R_1 un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, R_2 un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como sus sales de adición fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se reduce según métodos usuales con ayuda de hidruros metálicos complejos en un disolvente inerte anhidro una hidróxi-ciclohexil-amida de la fórmula

180

185



en la cual Hal, R_1 y R_2 poseen las significaciones antes citadas, y los compuestos así obtenidos se transforman



340222

190

eventualmente según métodos en sí conocidos con ácidos inorgánicos u orgánicos en sus sales de adición fisiológicamente tolerables

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

Esta Memoria consta de 9 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 6 de Mayo de 1967

bas