



407661

PATENTE DE INVENCION

por veinte años

no. : CA C 103/44 // AGIK 31/65

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio

nacional a favor de:

Int. Cl.: C07C//A61K

LABORATORIOS FERRER S.L.

entidad española con residencia en Barcelona, calle
Capitán López Varela, nº 106 por

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIHALO-
GENO ACETAMINO-BENCILAMINA

Inventores

Don Carlos Ferrer Salat

Don Jorge Ferrer Batlle y

Don Juan Colomé Riera

407661

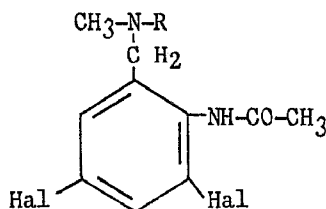
16 OCT



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas dihalogeno-acetamino-bencilaminas de formula:

5



10

Donde Hal representa un átomo de bromo ó de yodo y R, un resto de adamantilo.

15

Según este invento, se obtienen estos compuestos partiendo de 2-bromometil, 4,6-dihalo-N,N-diacetilani-
lina, donde Hal puede ser bromo ó yodo, que se trata a feflujo durante 8 horas con N-metil adamantina disuel-
ta en etanol absoluto, y el residuo se lava varias veces con eter etílico. El producto sólido resultante se trata a reflujo durante 2 horas con 150 ml. de CLH 2N. El
conjunto se enfria y mantiene durante diez ó doce
horas en una nevera a 4°C. El sólido cristalino obte-
nido se lava con abundante agua destilada y el producto resultante se cristaliza en una mezcla de ácido aceti-
co y agua en proporción de 2/1 (v/v).

20



Los estudios realizados permiten poner de manifiesto que estos productos poseen una buena actividad espasmolítica y antitusiva. El estudio de la actividad espasmolítica "in vitro" se ha efectuado sobre tráquea aislada de cobayo y rata, provocando espasmo con diversos agentes agonistas tales como la histamina, serotonina y cloruro bórico, obteniéndose los resultados que se expresan en la tabla I.

Tabla I

Porcentajes de reducción de espasmo "in vitro" sobre tráquea aislada de cobayo y rata en el caso del cloruro bórico.

Producto	Dosis Antagonista mM/ml.	Histamina 27×10^{-5}	Serotonina 86×10^{-6} mM/ml.	Cloruro bórico 48×10^{-6} mM/ml.
Clorhidrato de N-(3,5 diyodo-2-acetaminobencil) N-metiladantina	47×10^{-8}		33,38	
	94×10^{-8}		62,25	
	189×10^{-8}		76,78	
	15×10^{-6}			35,33
	30×10^{-6}			54,33
N-metiladantina	61×10^{-6}			73,96
	121×10^{-6}	19,12		
	242×10^{-6}	34,88		
Clorhidrato de N-(3,5-dibromo-2-acetaminobencil) N-metiladantina	485×10^{-6}	54,74		
	61×10^{-6}			33,90
	121×10^{-6}	13,39		
	242×10^{-6}	21,67	31,20	50,80
acetaminobencil) N-metiladantina	485×10^{-6}	30,99	46,70	66,03
			63,00	



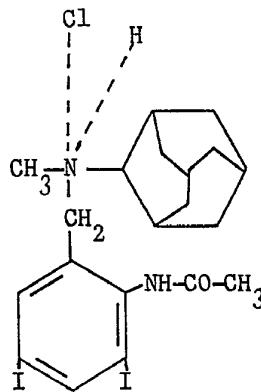
Seguidamente viene detallada a titulo de ejemplo ilustrativo, no limitativo, la preparaci3n de los compuestos:

Ejemplo -1-

5

Para obtener el Clorhidrato de N-(3,5-diyodo-2-acetaminobencil)-N-metil adamantina, cuya formula desarrollada es:

10



15

5,25 gr. de 2-bromometil-4,6-diyodo-N,N-diacetil anilina se tratan a reflujo durante 8 horas con 1,650 gr. de N-metil adamantina previamente disuelta en 100 ml de etanol absoluto. Transcurrida dicha primera fase, se evapora el etanol y se lava el residuo varias veces con eter etílico. El sólido que resulta se trata nuevamente a reflujo durante 2 horas con 150 ml de ClH 2N, y el producto resultante se enfria y se mantiene en nevera a 4°C durante diez o doce horas. El sólido cristalino que se obtiene se filtra y lava con abundante agua destilada. El producto puede recristalizarse en

25

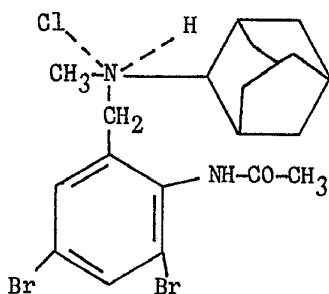


una mezcla de ácido acético-agua en proporción de 2/1 (v/v).

El producto final obtenido en el clorhidrato de N-(3,5-diyo-2-acetaminobencil)-N-metil adamantina que se presenta en forma de polvo cristalino blanco de P.M. 600,70 y punto de fusión (Köfler) 223-226°C. Presenta un maximo al espectro U.V. a 228 mu.

Ejemplo-2

Para obtener el clorhidrato de N-(3,5-dibromo-2-acetaminobencil)-N-metil adamantina, cuya fórmula desarrollada es:



En síntesis, el proceso se efectua de modo análogo al descrito con ralación al Ejemplo-1, pero partiéndose de 4,30 gr. de 2-bromometil-4,6-dibromo,N-N-diacetil anilina y 1,650 gr. de N-metil adamantina.

El clorhidrato de N-(3,5-dibromo-2-acetaminobencil)-N-metil-adamantina se presenta en forma de polvo cristalino blanco de P.M. 506,72 y punto de fusión (Köfler) 250-254°C. Presenta un máximo al espectro U.V. a 221 mu.



Los productos obtenidos según esta invención tienen propiedades espasmolíticas y antitusivas, y se utilizan en terapéutica como mucolíticos en todas las afecciones del aparato respiratorio que cursan con producción de moco, su empleo es por vía oral en forma de comprimidos y soluciones ó de aerosol, a dosis diarias comprendidas entre 0,05 mg/Kg. y 1,5 mg/Kg.

Descritas suficientemente las características fundamentales del procedimiento a que se refiere esta Patente de Invención, se hace constar que en el mismo se podrán introducir todas aquellas modificaciones que la experiencia, la práctica y la técnica pudieran aconsejar, siempre que con ellas no se cambie, altere o modifique su idea fundamental que es la que se resume y concreta en la siguiente:

NOTA

Se declaran de novedad y propiedad para todo el territorio nacional las siguientes:

REINVINDICACIONES

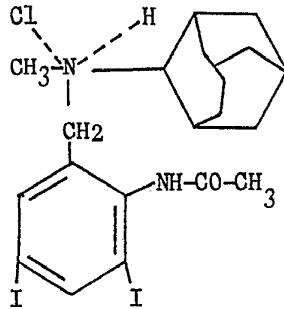
1) Un procedimiento para la obtención de nuevas dihalógeno acetamino-bencilaminas, tal como el clorhidrato de N-(3,5-diiodo-2-acetaminobencil)-Nmetil adamantina de fórmula desarrollada:

407 661

16



5

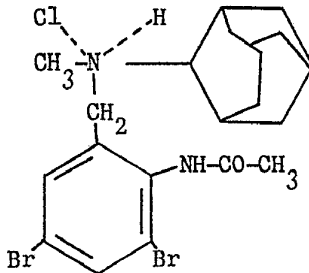


que se caracteriza en hacer reaccionar 2-bromometil-
4,6-diyodo N,N-diacetilanolina a reflujo con N-metil
adamantina.

10

2) Un procedimiento para la obtención de nuevas diha-
lógeno-acetamino-bencilaminas, tal como el clorhidrato
de N-(3,5-dibromo-2-acetaminobencil) N-metil adamantina
de fórmula desarrollada:

15



que se caracteriza en hacer reaccionar 2-bromometil-
4,6-dibromo-N,N-diacetilanolina a reflujo con N-metil
adamantina.

20

3) UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIHA-
LOGENO-ACETAMINO-BENCILAMINAS.

407661

Ms



Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5

Madrid, 16 de Octubre de 1972