

413827

17 ABR.



413827

P.- 53.624

Case 5/540

FC-29-4-75

Memoria Descriptiva

Int. Cl.: 607C/A 61K
----------------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemana

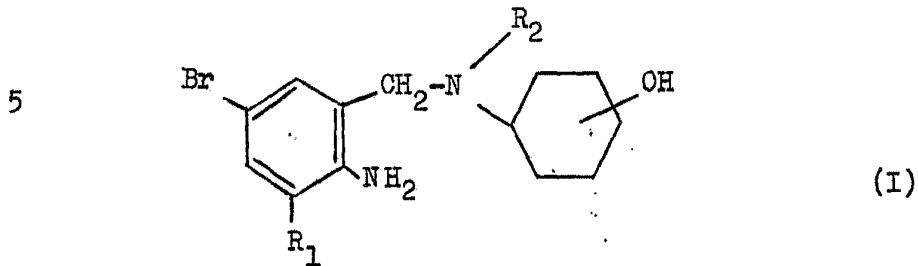
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(TRANS-4-HIDROXI-CICLOHEXIL)-(2-AMINO-3,5-DIBROMOBENCIL)-AMINA"  
(Clase Internacional 007c)

4.3.73.

-1-



En la DAS 1.593.579 se describen nuevas hidro  
xiciolohexilaminas de la fórmula general



10 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de bromo  
y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo,  
sus sales por adición de ácido y diferentes procedimien  
15 tos para su preparación. Estos nuevos compuestos, así  
como sus sales, poseen valiosas propiedades farmacológi  
cas, especialmente, además de una pequeña toxicidad, una  
pronunciada actividad secretolítica.

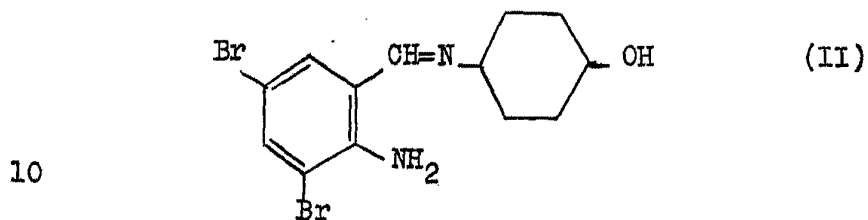
Una actividad secretolítica especialmente in-  
tensa la manifiesta especialmente el compuesto N-(trans-  
-4-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-ami  
20 na y sus sales por adición de ácido.

No obstante este compuesto puede ser prepara-  
do sólo con rendimiento moderado siguiendo los procedi-  
mientos descritos en la DAS citada. Así, de acuerdo con  
el Ejemplo 1 de esta DAS, por bromación del correspon-  
25 diente compuesto libre de halógeno es obtenido con un

413827



5 rendimiento de sólo 36% de la teoría. Se ha comprobado  
ahora con sorpresa que el compuesto anterior puede ser  
preparado con rendimientos superiores al 90% de la teo-  
ría y con grado de pureza sobresaliente por reducción del  
nuevo compuesto de la fórmula general



15 La reducción se efectúa con hidrógeno activado catalíti-  
camente, por ejemplo con hidrógeno en presencia de ní-  
quel Raney o cobalto en calidad de catalizador, con hi-  
drógeno nascente, por ejemplo con aluminio metálico ac-  
tivado, con amalgama de sodio y etanol o con zinc y áci-  
do clorhídrico, o de modo especialmente ventajoso con  
un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio  
20 y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente apro-  
piado tal como etanol, etanol/agua, tetrahidrofurano,  
dioxano, dioxano/agua o éter y a temperaturas hasta la  
temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La  
base libre eventualmente obtenida puede ser transforma-  
25 da en caso deseado, preferiblemente sin previo aisla-

413827

17.3



miento, en una sal por adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico fisiológicamente compatible.

5 El nuevo compuesto de partida de la fórmula general II se obtiene con altos rendimientos haciendo reaccionar el 2-amino-3,5-dibromo-benzaldehído, conocido en la bibliografía, con trans-4-amino-ciclohexanol.

10 La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente tal como etanol o benceno, ventajosamente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, por ejemplo ácido para-toluensulfónico, y a temperaturas que llegan hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado; de modo especialmente ventajoso la reacción se lleva a cabo en el separador de agua.

15 El siguiente Ejemplo sirve para explicar el invento con más detalle.

EJEMPLO A.

N-(2-amino-3,5-dibromo-benciliden)-trans-4-amino-ciclohexanol.

20 500 g de clorhidrato de trans-4-amino-ciclohexanol son mezclados con una solución de 190 g de hidróxido de potasio en 4 litros de etanol absoluto caliente, son calentados a ebullición bajo agitación y son enfriados de nuevo a la temperatura ambiente. El cloruro de potasio precipitado es filtrado con succión, el producto  
25 filtrado es mezclado con 893 g de 4-amino-3,5-dibromo-

4.3.1973.

413827

17



benzaldehido y es puesto en ebullición a reflujo bajo agi-  
tación; después de alrededor de 20 minutos se ha disuelto  
completamente el aldehido. La solución de reacción, des-  
pués de ponerse en ebullición durante 4 horas en el va-  
5 cío de trompa de agua, es concentrada, el residuo es re-  
cogido en 1,8 litros de benceno caliente, es separado por  
filtración del precipitado insoluble y el producto fil-  
trado es dejado reposar durante 1 día a + 5°C con el fin  
de efectuar la cristalización. El precipitado amarillo  
10 es filtrado con succión, es lavado con 400 ml de benceno  
y con 200 ml de ciclohexano y es secado en aire. P. de  
f. 124-125,5°C.

Ejemplo 1.

15 Clorhidrato de N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-  
dibromobencil)-amina.

1.000 g de N-(2-amino-3,5-dibromo-benciliden)-  
-trans-4-amino-ciclohexanol son mezclados con 6 litros  
de etanol absoluto y 100 g de borohidruro de sodio y son  
agitados durante 8 horas. Después de aproximadamente 2  
20 horas se ha disuelto la totalidad. La temperatura de  
reacción sube lentamente en el espacio de 3 horas desde  
14°C hasta 29°C, permanece durante 3 horas a esta tempe-  
ratura, para luego disminuir lentamente de nuevo. La so-  
lución de reacción es dejada reposar durante la noche y  
25 luego se descompone cuidadosamente el borohidruro de

413827



sodio en exceso con 0,8 litros de ácido clorhídrico concentrado. De este modo precipita clorhidrato de N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amina. Se diluye con 12 litros de agua, se alcaliniza con 0,8 litros de amoníaco concentrado y se extrae por agitación dos veces cada vez con 3 litros de cloroformo. La fase orgánica es mezclada con carbón activo y sulfato de sodio, es filtrada y es concentrada en el vacío de trompa de agua. El residuo es disuelto en 1,8 litros de etanol absoluto moderadamente caliente, es filtrado y mezclado con ácido clorhídrico etanólico absoluto. De este modo se separa por cristalización clorhidrato de N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina, que es filtrado con succión después de reposar durante 20 horas, es lavado con etanol absoluto y acetona y a continuación es secado. Rendimiento: 1.003 g (91% de la teoría).

Punto de fusión del clorhidrato: 233-234º (con descomposición).

De igual manera pueden prepararse otras sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 18 de Abril de 1972, bajo el N° P 22 18 647.6, se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

413827

17.5



R E I V I N D I C A C I O N E S

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(trans-4-hidrox ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce N-(2-amino-3,5-dibromobenciliden)-trans-4-aminociclohexanol y la base eventualmente obtenida se transforma en caso deseado en su sal por adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico fisiológicamente compatible.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo en un disolvente y a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

20 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con un hidruro metálico complejo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque en calidad de hidruro metálico complejo se utiliza hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio.

onE

4.3.73.

-7-

413827



5a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
N-(TRANS-4-HIDROXI-CICLOHEXIL)-(2-AMINO-3,5-DIBROMO  
BENCIL)-AMINA".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

10  
P.A. For [unclear] [unclear]

10

ole

29-11-73