



414671

P - 53.985

Case 5/542

F.E. 21-4-75

Memoria descriptiva

Int. Cl.:	C07C

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach an der Riss,
República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
2-AMINO-BENCILAMINAS"
(Clase Internacional C07c)

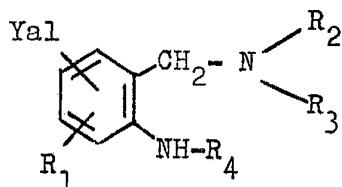
414671

11



En la química orgánica es una opinión generalmen
 te reconocida el hecho de que los amino-benzaldehidos son
 muy inestables y tienden a condensaciones espontáneas. Por
 lo tanto, para reacciones ulteriores éstos constituyen com
 5 puestos de partida extraordinariamente desfavorables (véase
 por ejemplo Fieser & Fieser en Organic Chemistry, 3ª edi-
 ción 1.956, página 688, Editorial Reinhold Publishing Cor-
 poration Nueva York y Houben-Weyl, Methoden der organischen
 Chemie, 4ª edición, volumen VII/1, página 408). Así, hasta
 10 el momento no se ha descrito en la bibliografía tampoco la
 aminación reductiva de aminobenzaldehidos y de acilamino-
 -benzaldehydos con ácido fórmico y amins, toda vez que de
 la bibliografía es sabido que en el caso de la aminación re
 ductiva con ácido fórmico o con la correspondiente formami
 15 da se logra un rendimiento tanto menor cuanto mayor es el
 grado de sustitución del aldehido aromático utilizado (véa
 se por ejemplo Org. Reactions Volumen 5, 309 (1949)).

Por lo tanto resulta extraordinariamente sorpren
 dente el hecho de que se puedan preparar con buenos rendi-
 20 mientos compuestos de la fórmula general I



(I)

25



en la que

Hal significa un átomo de cloro o de bromo,

R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

R₂ significa un radical ciclohexilo, hidroxiciclohexilo,

5 morfolinocarbonilmetilo o isopropilaminocarbonilmetilo,

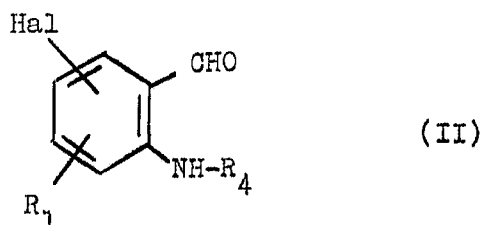
R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

R₄ significa un átomo de hidrógeno o, caso de que R₂ repre-

sente un átomo de isopropilaminocarbonilmetilo o morfolino-

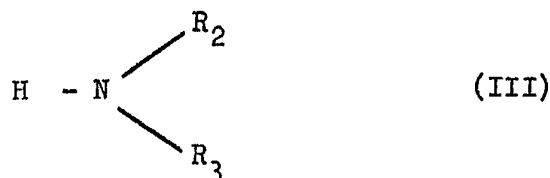
carbonilmetilo, significa el radical benzoilo, mediante re-

10 acción de un aldehído de la fórmula general II,



15

en la que Hal, R₁ hasta R₄ son como se han definido inicial-
mente, con una amina de la fórmula general III,



20

en la que R₂ y R₃ son como se han definido inicialmente, en
presencia de ácido fórmico o de la correspondiente formami-

25 da, a temperaturas elevadas.

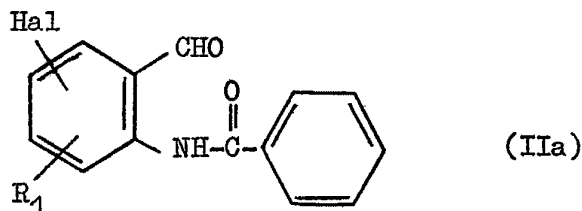
414671 18/11/57



La aminación reductiva se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 150 y 250°C eventualmente en un disolvente y convenientemente separando simultáneamente por destilación el agua formada; no obstante, es especialmente ventajoso que en la reacción la amina utilizada de la fórmula general III y/o el ácido fórmico sirvan simultáneamente como disolventes. Si R_3 en un compuesto de la fórmula general III significa un átomo de hidrógeno, la mezcla de reacción obtenida, después de haber efectuado la reacción con un ácido diluido tal como ácido clorhídrico 2 N, es calentada a reflujo.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en sus sales, tal como ya se ha descrito en la bibliografía, con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles. Como ácidos se han manifestado como apropiados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Los compuestos de la fórmula general IIa, utilizados como sustancias de partida

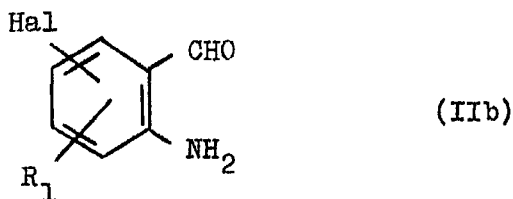


4-4-74.



en la que Hal y R₁ son como se han definido inicialmente, son nuevos y pueden ser preparados de acuerdo con los siguientes procedimientos:

5 a) Benzoilación de un 2-amino-benzaldehído de la fórmula general IIb



10

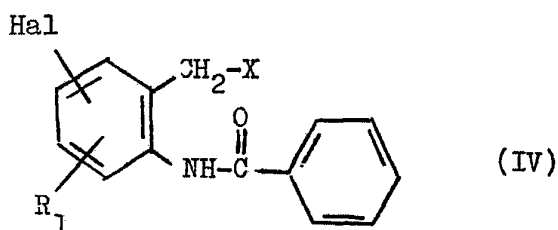
en la que Hal y R₁ son como se han definido inicialmente.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente con un derivado del ácido benzoico capaz de reaccionar, por ejemplo cloruro de benzoilo o anhídrido de ácido benzoico, o con ácido benzoico en presencia de un agente activador
15 del ácido tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida en un disolvente tal como éter, dioxano o cloroformo y eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, convenientemente a temperaturas entre 0°C y el punto
20 de ebullición del disolvente utilizado.

b) Oxidación de un compuesto de la fórmula general IV,

414671

11



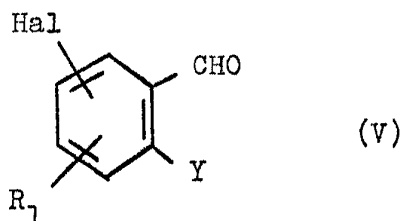
5

en la que Hal y R₁ son como se han definido inicialmente, y X representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro, bromo o yodo.

Si X significa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso en un disolvente tal como acetona o tolueno y convenientemente a temperaturas entre 0 y 50°C.

Si X significa un átomo de halógeno, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV con piridina en un disolvente tal como tetracloruro de carbono, cloroformo o piridina a temperaturas entre 0 y 100°C para formar la correspondiente sal, que a continuación es hecha reaccionar con para-nitroso-dimetilanilina en un disolvente tal como etanol/agua a temperaturas entre 0 y 100°C para formar la correspondiente nitrona, que a continuación es hidrolizada en presencia de un ácido acuoso a temperaturas entre 0 y 100°C.

c) Reacción de un compuesto de la fórmula general V



5

en la que Hal y R_1 son como se han definido inicialmente, e Y significa un átomo de halógeno, con benzamida a temperaturas elevadas.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 100 y 200°C, convenientemente en un disolvente tal como nitrobenzeno y eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio y en presencia de un agente acelerador de la reacción tal como polvo de cobre y/o bromuro de cobre monovalente.

Los aldehidos de la fórmula general IIB utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo por oxidación de los correspondientes alcoholes bencílicos con dióxido de manganeso.

Los compuestos de la fórmula general IV utilizados como sustancias de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos a partir de las correspondientes toluidinas por halogenación de cadenas laterales y eventualmente subsiguiente reacción con acetato de

414671

27



potasio e hidrólisis.

Los compuestos de la fórmula general V utilizados como sustancias de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos, por ejemplo por oxidación de los correspondientes alcoholes bencílicos.

Por consiguiente, es objeto de la presente solicitud un nuevo procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, que poseen varias propiedades farmacológicas, especialmente propiedades secretolíticas, antitusivas y/o analépticas respiratorias.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1.

15 Clorhidrato de N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-trans-4-amino-ciclohexanol

20 5 g de 2-amino-3,5-dibromo-benzaldehido, 5,75 g de trans-4-metilamino-ciclohexanol y 2 ml de ácido fórmico son calentados durante 30 minutos a 200°C, siendo separada por destilación el agua resultante. Después de esto se agrega la misma cantidad de amina y de ácido fórmico y se calienta durante 1,5 horas más. El producto de reacción es disuelto agitando con 0,5 litros de amoníaco diluido y 50 ml de cloroformo. La fase en cloroformo es separa

414671



da y la fase acuosa es extraída por agitación con 50 ml de cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son concentradas hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 30 ml de etanol y se acidifica con ácido clorhídrico etanólico. Después de haber añadido algo de éter se separa el clorhidrato por cristalización.

Rendimiento: 6,3 g (82% de la teoría).

Punto de fusión: 216,5-217,5°C (con descomposición).

10 Ejemplo 2.

Clorhidrato de N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-trans-4-amino-ciclohexanol

5 g de 2-amino-3,5-dibromo-benzaldehído, 5,75 g de trans-4-amino-ciclohexanol y 2 ml de ácido fórmico son calentados a 200°C durante 30 minutos, siendo separada por destilación el agua resultante. Después de esto se agregan las mismas cantidades de amina y ácido fórmico y se calienta durante 1,5 horas más. El producto de reacción es disuelto por agitación con 0,5 litros de amoníaco diluido y 50 ml de cloroformo. La fase en cloroformo es separada y la fase acuosa es extraída por agitación con 50 ml de cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son concentradas hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 ml de ácido clorhídrico 2 N, se pone en ebullición a reflujo durante algún tiempo, se decolora con carbón activo, se aloaliniza

414671

11



con amoníaco concentrado y se extrae por agitación dos veces cada vez con 50 ml de cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son concentrados hasta sequedad. El residuo se disuelve en 30 ml de etanol y se acidifica con ácido clorhídrico etanólico. Después de haber añadido algo de éter se separa el clorhidrato por cristalización.

Rendimiento: 4,5 g (60,6% de la teoría).

Punto de fusión: 233-234°C (con descomposición).

Ejemplo 3.

10 N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-ciclohexilamina

Preparada a partir de 2-amino-3,5-dibromo-benzaldehído y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

15 Punto de fusión del clorhidrato: 232-235°C (con descomposición).

Ejemplo 4.

N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-cis-3-amino-ciclohexanol

20 Preparado a partir de 2-amino-3,5-dibromo-benzaldehído y cis-3-metil-amino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión del clorhidrato: 207-208°C (con descomposición).

414671



Ejemplo 5.

N-(2-benzoilamino-4-cloro-bencil)-N-metil-glicin-isopropilamida

5 10,4 g (0,04 moles) de 2-benzoilamino-4-cloro-
-benzaldehído y 26,0 g (0,2 moles) de sarcosin-isopropil
amida son mezclados gota a gota con 7,64 ml (0,2 moles)
de ácido fórmico al 98%, produciéndose calentamiento hasta
aproximadamente 60°C. Después de esto la mezcla de reacción
se calienta durante 5 horas a 150°C. Después de enfriamien
10 to se añaden otros 0,2 moles de ácido fórmico y 0,2 moles
de sarcosin-isopropilamida. Después de 5 horas más a 150°C
se deja enfriar, se añaden 0,02 moles de ácido fórmico y
0,02 moles de sarcosin-isopropilamida y se calienta nueva-
mente durante 8 horas a 150°C. La mezcla fría es mezclada
15 con aproximadamente 200 ml de lejía de sosa 2 N y es extraí
da con cloroformo. La fase orgánica es lavada con agua, se
cada sobre sulfato de magnesio y concentrada por evapora-
ción en vacío. Se obtiene un aceite de color pardo, que es
purificado por cromatografía sobre una columna (gel de sí-
lice; cloroformo/metanol = 19:1). El residuo oleoso de con
20 centración por evaporación de las fracciones que contienen
sustancia es cristalizado por trituración con aproximada-
mente 10 ml de isopropanol. Se enfría intensamente (con hie
lo/metanol), se filtra y se recristaliza en 10 ml de iso-
25 propanol.

414671



Rendimiento: 6,1 g (40,8% de la teoría).

Punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 6.

N-(2-benzoilamino-6-bromo-bencil)-N-metil-glicin-morfolida

5 Preparada a partir de 2-benzoilamino-6-bromo-
-benzaldehído y sarcosin-morfolida de modo análogo al Ejem-
plo 5.

Punto de fusión: 159-161°C.

Ejemplo 7.

10 N-(2-benzoilamino-6-cloro-bencil)-N-metil-glicin-morfolida

2,6 g de 2-benzoilamino-6-cloro-benzaldehído,
15,8 g de sarcosinmorfolida y 4,6 ml de ácido fórmico son
calentados durante 2,5 horas a 150°C. El producto de reac-
ción enfriado es recogido en 20 ml de ácido clorhídrico
15 diluido, es filtrado y el producto filtrado es alcaliniza-
do con amoníaco diluido. La bencilamina deseada resulta en
forma oleosa. Mediante separación por decantación y adi-
ción de algo de éter se obtiene la base cristalina.

Rendimiento: 1,3 g (32,4% de la teoría).

20 Punto de fusión: 122°C.

Ejemplo 8.

N-(2-benzoilamino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-glicin-mor-
folida

25 Preparada a partir de 2-benzoilamino-3,5-dibromo-
-benzaldehído y sarcosin-morfolida análogamente al Ejemplo 7.

414671



Punto de fusión de la base: 164°C.

Ejemplo 9.

2-benzoilamino-4-cloro-benzaldehido

5 a) 824 g (2,53 moles) de bromuro de 2-benzoilami
no-4-cloro-bencilo son añadidos bajo agitación, en porcio-
nes, a 1100 ml de piridina, produciéndose un ligero calen-
tamiento. Una vez terminada la adición se calienta durante
una hora sobre baño de vapor de agua con el fin de comple-
tar la reacción, se deja enfriar y se filtra con succión
10 el bromuro de N-(2-benzoilamino-4-cloro-bencil)-piridinio
separado por cristalización, el cual es lavado con éter.

Punto de fusión: 190-193°C.

15 b) 350 g (0,87 moles) de bromuro de N-(2-benzoil
amino-4-cloro-bencil)-piridinio son disueltos bajo calenta
miento en 4,5 litros de agua. Se enfría a la temperatura
ambiente y se agrega una solución de 130 g (0,87 moles) de
para-nitroso-N,N-dimetil-anilina en 1000 ml de etanol así
como 34,6 g (0,87 moles) de hidróxido de sodio en 350 ml
de agua. Se deja reposar a la temperatura ambiente durante
20 la noche y se filtra con succión luego la C-(2-benzoilami
no-4-cloro-fenil)-N-(4-dimetilamino-fenil)-nitrona de co-
lor amarillo, separada por cristalización, la cual es la-
vada con agua. El producto bruto obtenido se descompone en
tre 190 y 196°C.

25 c) 150 g (0,38 moles) de C-(2-benzoilamino-4-clo

414671



ro-fenil)-N-(4-dimetilamino-fenil)-nitrona son suspendidos en 900 ml de agua y agitados por medios mecánicos. Bajo enfriamiento externo con hielo se añaden gota a gota 300 ml de ácido clorhídrico concentrado en el transcurso de 30 minutos. Después de 45 minutos adicionales a la temperatura ambiente se vierte sobre 3 litros de agua, se filtra con succión el 2-benzoil-amino-4-cloro-benzaldehido separado por cristalización y se lava con agua a neutralidad. Para la purificación se pone en ebullición con 1,5 litros de etanol y se filtra con succión después del enfriamiento. La sustancia obtenida se vuelve gradualmente de color pardo por encima de 140°C y se descompone entre 154 y 158°C.

Ejemplo 10.

2-benzoilamino-6-bromo-benzaldehido

Preparado a partir de bromuro de 2-benzoilamino-6-bromo-bencilo (preparado por bromación de 3-bromo-orto-benzotoluidida) análogamente al Ejemplo 9. Punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 11.

2-benzoilamino-6-cloro-benzaldehido

En 80 ml de nitrobenzono se calientan a 160°C durante 2 horas 30,0 g (0,175 moles) de 2,6-dicloro-benzaldehido, 21,2 g (0,175 moles) de benzamida, 2 g de carbonato de potasio, 1 g de polvo de cobre y 1 g de bromuro de cobre monovalente. Durante este tiempo se incorporan en por

414671



ciones otros 23 g de carbonato de potasio. A continuación se calienta durante 3 horas más a 180°C. Después de enfriamiento se mezcla con 300 ml de agua caliente y se expulsa el nitrobenceno con vapor de agua. La solución acuosa es
5 extraída con cloroformo, los extractos orgánicos son lavados con agua y concentrados por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación es purificado por cromatografía sobre gel de sílice con benceno en calidad de disolvente. Después de haberse tratado las fracciones
10 que contienen la sustancia se obtiene el 2-benzoilamino-6-cloro-benzaldehído con un punto de fusión de 110-111°C (en ciclohexano).

Ejemplo 12.

2-benzoilamino-3,5-dibromobenzaldehído

15 7 g de 2-amino-3,5-dibromobenzaldehído, 175 g de cloruro de benzoilo y 21,0 g de carbonato de sodio anhidro finamente pulverizado son puestos en ebullición a reflujo durante 4 horas en 70 ml de tolueno. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción la papilla cristalina
20 es succionada en seco con éter y el contenido del aparato de succión es extraído por agitación con agua, filtrado con succión y secado.

Punto de fusión: 184°C.

414671



Ejemplo 13.

2-benzoilamino-6-clorobenzaldehido

15 15,6 g de 2-amino-6-clorobenzaldehido, 98,5 g de
cloruro de benzoilo y 42,3 g de carbonato de sodio anhidro
son calentados a reflujo durante 2,5 horas en 750 ml de to
luego. Después de separar por filtración la solución de
reacción enfriada el producto filtrado es mezclado con apro
ximadamente 400 ml de amoniaco diluido (200 ml de amoniaco
concentrado y 200 ml de agua), es agitada durante 15 minu
10 tos y la fase en tolueno se separa en el embudo separador.
Mediante concentración hasta sequedad de la fase orgánica
secada con sulfato de sodio se obtiene un producto crista
lino.

Punto de fusión: 110-111°C.

15

Ejemplo 14.

2-benzoilamino-6-cloro-benzaldehido

10 g de alcohol 2-benzoilamino-6-cloro-bencílico,
16,5 g de dióxido de manganeso y 100 ml de tolueno son ca
lentados a 90°C durante una hora con agitación. Después de
20 separar por filtración la solución caliente, el producto
filtrado es concentrado hasta sequedad en vacío, el residuo
es disuelto en 100 ml de etanol caliente y es separado por
filtración. Al enfriar resulta el aldehido en forma crista
lina.

25

Punto de fusión: 110-111°C (en etanol).

414671



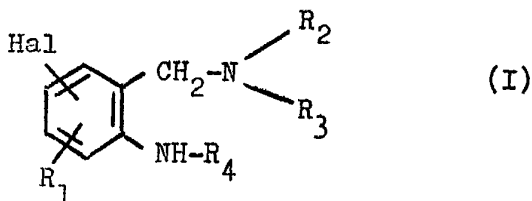
Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 12 de Mayo de 1.972, bajo el N° P 22 23 193.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10 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:

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-amino-bencilaminas de la fórmula general I



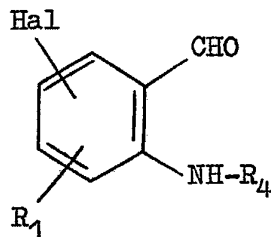
20

en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, R₂ significa un radical ciclohexilo, hidroxiciclohexilo, morfolino-carbonilmetilo o isopropilaminocarbonilmetilo, R₃ significa
25 ca un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R₄ significa

414671

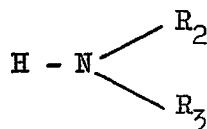


un átomo de hidrógeno o, caso de que R_2 represente un radical isopropilaminocarbonilmetilo o morfolinocarbonilmetilo, significa el radical benzoilo, caracterizado porque se hace reaccionar un aldehído de la fórmula general
5 II



(II)

10 en la que Hal, R_1 y R_4 son como se han definido inicialmente, con una amina de la fórmula general III,



(III)

15

en la que R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente, en presencia de ácido fórmico o de la correspondiente formamida a temperaturas elevadas y, caso de que R_3 en
20 un compuesto de la fórmula general III represente un átomo de hidrógeno, se calienta a reflujo a continuación la mezcla de reacción obtenida con un ácido diluido.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 150 y 250°C.

4-4-74.

ME

414671



3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque el agua formada es separada por destilación durante la reacción.

5 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada y de ácido fórmico.

5ª.- Procedimiento para la preparación de 2-amino-bencilaminas.

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

Esta Memoria consta de diez y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 NOV. 1973
P.A. Alberto de Eizoburu
Per Fodes *[Handwritten signature]*

AMC