



418986

Int. Cl. C07C

PATENTE DE INVENCION

Por: "Nuevo procedimiento de obtención de la bromexina".

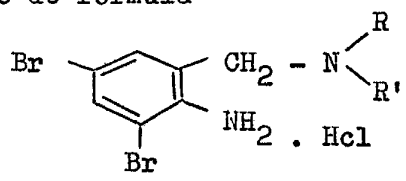
A favor de Laboratorios Roger, S.A., domiciliado en Barcelona, c/ Córcega, 541-

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

Consiste la presente patente de invención en un nuevo procedimiento de obtención de la bromexina o sea el clorhidrato del alfa,2-diamino-3,5-dibromo-N,alfa-cicloexil-N, alfa-metil-tolueno de fórmula

10

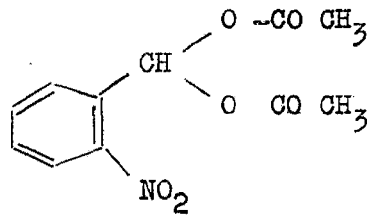


siendo R=cicloexilo, y R' = CH3 caracterizado porque se parte

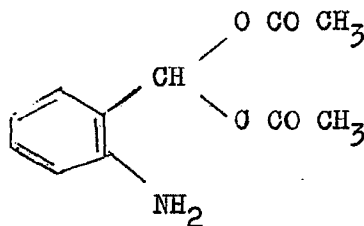


418986

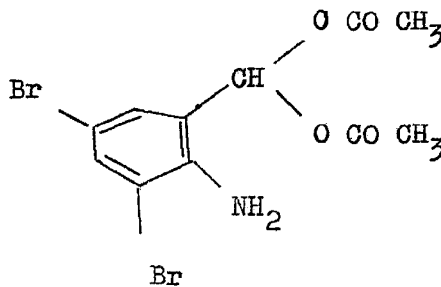
del orto-nitrobenzaldiacetato de fórmula



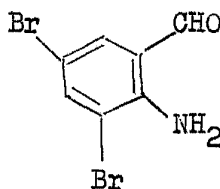
de manera que la reducción del nitro-grupo se efectúa con hidracina en solución alcohólica en presencia de una cantidad catalítica de Nickel Raney, y el amino derivado



se transforma en el producto intermedio



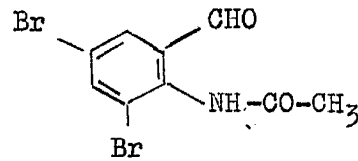
por la acción del bromo en solución de cloruro de metileno o bien de cloroformo; tal producto intermedio, es tratado con ácidos minerales diluidos eliminándose el grupo protector de modo que el aldehído 3,5 dibromoantranílico así obtenido,



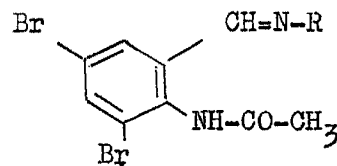
se transforma en el correspondiente acetyl-derivado

418986

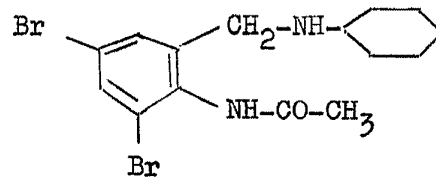
21 SET



por la acción del anhídrido acético en presencia de piridina. El acetyl derivado es condensado con una amina primaria del tipo H₂N-R



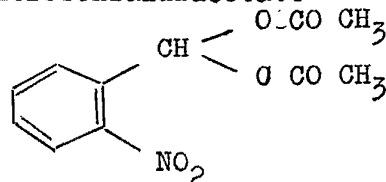
5 siendo R= cicloexilo y se reduce con aluminio activado con cloruro mercúrico en solución etanólica a la amina,



10 que es posteriormente alquilada con yoduro de metilo o sulfato de dimetilo en presencia de bicarbonato, para llegar tras una hidrólisis con clorhídrico al compuesto deseado, en forma de clorhidrato.

Tal como hemos indicado anteriormente, citamos a continuación, a título de ejemplo un esquema de reacción:

Se parte del orto-nitrobenzaldiacetato

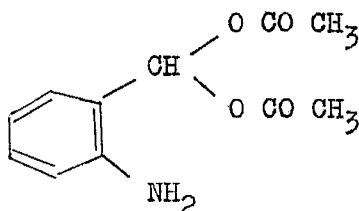


15

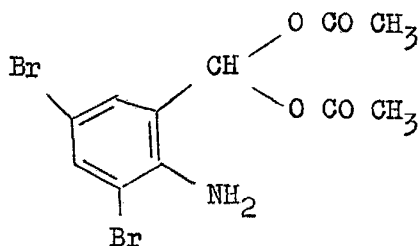
obtenido mediante técnicas conocidas y se reduce el nitro-grupo con hidracina en solución alcohólica y en presencia de un



catalizador tipo Nickel Raney obteniéndose la amina

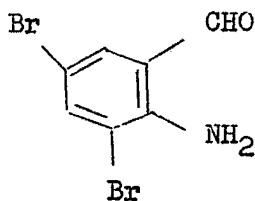


que se transforma por la acción del bromo en solución de cloruro de metileno o de cloroformo en

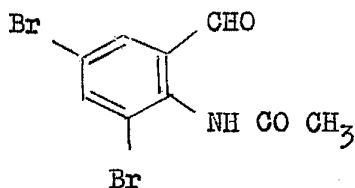


5

que tratado con ácidos minerales diluidos elimina el grupo protector, y el aldehído 3,5 dibromo-antranílico obtenido



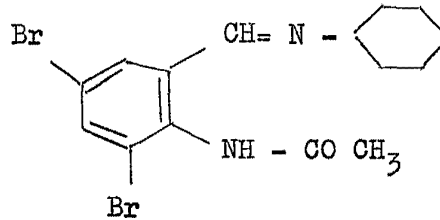
10 dá el acetil derivado por la acción del anhídrido acético en presencia de piridina



que condensado con la ciclohexilamina,

418986

21 SET 1957



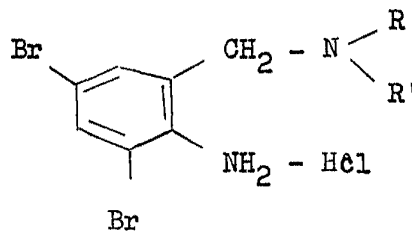
5 y reducida con aluminio activado con cloruro mercúrico en solución etanólica y sucesivamente alquilada con yoduro de metilo o sulfato de metilo en presencia de bicarbonato sódico, llegándose a la obtención final de la bromexina a base de una posterior hidrólisis clorhídrica para que aparezca bajo la forma de clorhidrato.

10 En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

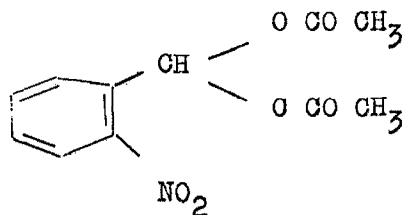
15 12.- Nuevo procedimiento de obtención de la bromexina o sea el clorhidrato del alfa,2-diamino-3,5-dibromo-N,alfa-cicloexil-N,alfa-metil-tolueno de fórmula general



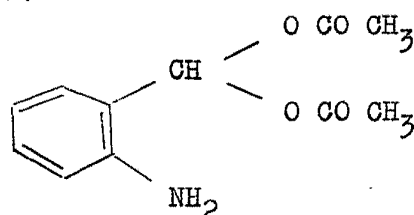
siendo R = cicloexilo R' = CH₃, caracterizado porque se



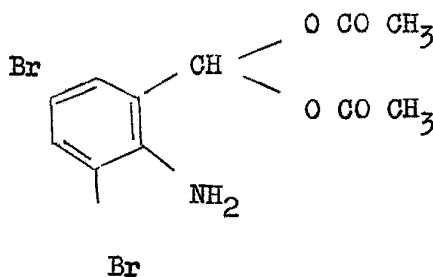
parte del orto-nitrobenzaldiacetato de fórmula



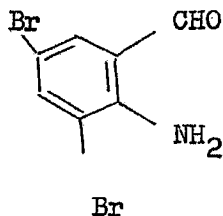
de manera que la reducción del nitro-grupo se efectúa con hidracina en solución alcohólica en presencia catalítica de Nickel Raney, de manera que el amino derivado



se transforma en el producto intermedio



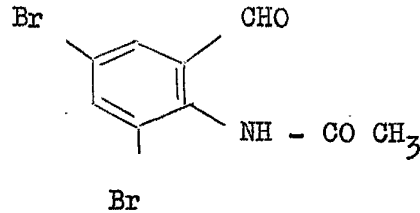
por la acción del bromo en solución de cloruro de metileno o bien de cloroformo; tal producto intermedio es tratado con ácidos minerales diluidos eliminándose el grupo protector de modo que el aldehído 3,5 di bromo-antranílico así obtenido



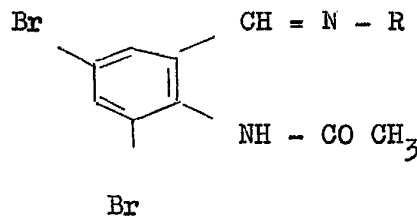
Handwritten mark resembling a stylized 'A' or a signature.



se transforma en el correspondiente acetil-derivado

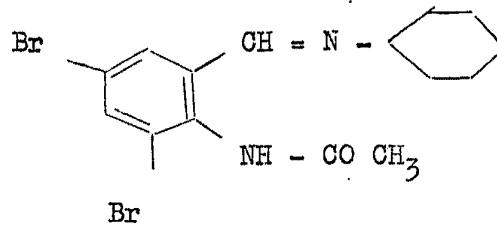


por la acción del anhídrido acético en presencia de piridina. El acetil derivado es condensado con una amina primaria del tipo H₂N-R



siendo R = cicloexilo y reducida con aluminio activado con cloruro mercurico en solución etanólica, siendo sucesivamente alquilada con yoduro de metilo o sulfato de dimetilo en presencia de bicarbonato sódico para llegar, por hidrólisis clorhídrica, a la obtención de la bromexina.

2º.- Nuevo procedimiento de obtención de la bromexina según 1), caracterizado porque siendo el acetil-derivado condensado con cicloexilamina, da el producto



15

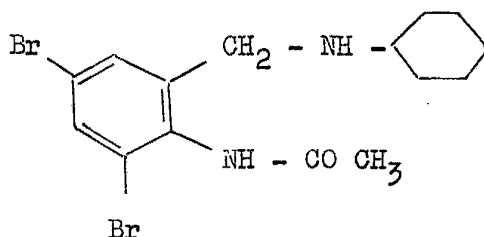
↓

418986

21 SET



que es reducido a



5 con la adición de aluminio activado con cloruro mercúrico, según la anterior reivindicación en solución etanólica, siendo sucesivamente alquilada con yoduro de metilo o sulfato de dimetilo en presencia de bicarbonato sódico, para llegar por hidrólisis clorhídrica a la obtención de la bromexina.

3º.- NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA BROMEXINA.

10 Consta la presente memoria de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 21 de Septiembre de 1.973

LABORATORIOS ROGER, S.A.

p/a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER

P. P.

Fdo. Pedro Sugañes Ferrer

M,