

A1 423393 760516 C07C 87/62
F.C. 21-11-75



423393

P.- 56.629

Case 5/580

Int. Cl.:	C07C//A61K
-----------	------------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

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

8-2-74

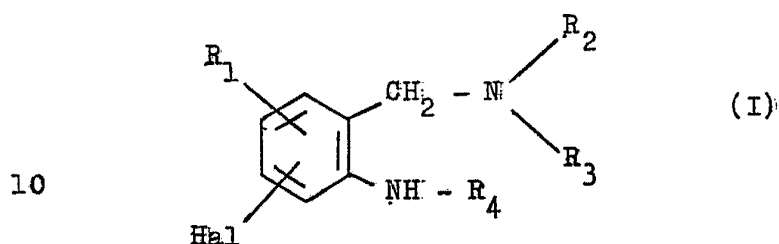
- 1 -

423393



En las memorias de patente británicas 968.254 y 1.098.140 se describen entre otras, bencilaminas de la fórmula general I,

5



15 en la que

Hal significa un átomo de cloro o de bromo;

R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo;

R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono;

20 R₃ significa un radical ciclohexilo o hidroxiciclohexilo; y

R₄ significa un átomo de hidrógeno; o

R₃ significa un radical isopropilaminocarbonilmetilo o morfolinocarbonilmetilo; y

25 R₄ significa un átomo de hidrógeno o el radical benzoilo,

423393



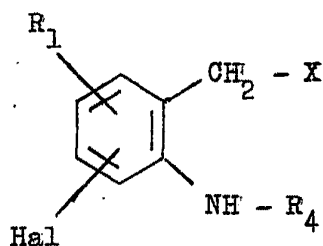
las sales por adición de ácido fisiológicamente compati-
bles de éstos con ácidos orgánicos o inorgánicos, así co
mo procedimientos para su preparación.

Los compuestos de la antedicha fórmula general I tie
5 nen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente
efectos secretolíticos, béquicos antitusivos y/o activado-
res de la respiración.

Con sorpresa se ha comprobado ahora que los compues-
tos de la fórmula general I antedicha se pueden preparar
10 también con excelentes rendimientos y con elevado grado
de pureza según el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

15



(II)

20

en la que

R₁, R₄ y Hal son como se han definido inicialmente y
25 X representa un radical aciloxi orgánico, tal como el

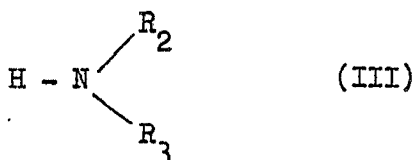
423393

26



grupo acetoxi, butiriloxi, benzoiloxi o 4-clorobenzoilo
xi, un radical de la fórmula $-O-SO_2-R_5$, representando
 R_5 de modo conveniente el radical metilo o 4-metilfenilo
o, también en el caso de que R_4 represente un átomo de
5 hidrógeno, significa un átomo de cloro, bromo o yodo,
con una amina de la fórmula general III,

10



en la que

15

R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente.

El procedimiento de la presente solicitud puede rea
lizarse por tanto con todos los radicales X que hagan po
sible, de forma intermedia, la formación de un catión
bencilo a partir de un compuesto de la fórmula general
20 II anterior.

20

La reacción se efectúa convenientemente en un
disolvente orgánico tal como etanol, éter, acetona, tetrahi
drofurano, benceno, dioxano, cloroformo o tetracloruro
de carbono, eventualmente en presencia de una base inor
gánica tal como carbonato de sodio o hidróxido de sodio,
25

21.3.74
MCM

423393



o de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina, pero preferiblemente en un exceso de la amina utilizada de la fórmula general III, y dependiendo de la capacidad del radical X para reaccionar, a temperaturas entre -70 y 200°C. En el caso de utilizarse una base orgánica terciaria o un exceso de la amina de la fórmula general III, éstas pueden servir al mismo tiempo en calidad de disolvente. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.

Si X significa un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0 y 100°C; si X significa por ejemplo un radical 4-metilfenilsulfoniloxi, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre -70 y 50°C; y si X significa un radical aciloxi orgánico, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 80 y 170°C.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado a continuación en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos se han acreditado en este caso ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico.

Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados a par-

423393



5 tir de los correspondientes alcoholes bencílicos, que
a su vez son preparados por reducción de los correspon-
dientes aldehidos con borohidruro de sodio, por reac-
ción con un correspondiente hidrácido halogenado, con
un correspondiente halogenuro de ácido sulfónico en
presencia de hidruro de sodio, con un correspondiente
halogenuro de tionilo o con un correspondiente haloge-
nuro de ácido orgánico en presencia de piridina. Las
10 sustancias de partida de la fórmula general II obteni-
das se pueden hacer reaccionar sin embargo ulteriormen-
te sin su previo aislamiento.

 El nuevo procedimiento de la presente solicitud
no podía ser previsto, ya que es sabido que ésteres de
la fórmula general II, en que R_4 representa un átomo
15 de hidrógeno, se polimerizan en presencia de bases ta-
les como aminas de la fórmula general III, y por consi-
guiente no son apropiados para posteriores reacciones en
presencia de bases (véase por ejemplo Ber. dtsh. chem.
Ges. 27, 3509 - 3525 (1894)), y además, normalmente,
20 en el caso de la reacción de aminas con ésteres de áci-
dos carboxílicos resultan amidas y alcoholes.

 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento
con mayor detalle.

25

423393



Ejemplo 1

2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina.

5 10,0 g de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico
son disueltos en 50 ml de cloruro de tionilo y dejados
reposar durante la noche. A continuación se concentra
hasta sequedad en vacío a 25°C. El residuo es mezclado
con 10,1 g de N-metil-ciclohexilamina en 50 ml de
etanol absoluto y es calentado a reflujo durante 1 ho
10 ra. La solución es concentrada hasta sequedad. El re
siduo se disuelve en 30 ml de etanol y se acidifica con
ácido clorhídrico etanólico. De este modo se separa
por cristalización el clorhidrato. El rendimiento es
de 12,6 g (85,7% de la teoría).

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

Ejemplo 2

20 2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina.

10,0 g de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico
son calentados a 100°C con 100 ml de ácido bromhídrico
al 48%. Después del enfriamiento se diluye con agua,
se filtra con succión la sustancia precipitada y se la
25 va con agua. A continuación se calienta a reflujo du-

423393



5 rante 30 minutos con 8,7 g de N-metil-ciclohexilamina y 50 ml de etanol. La solución es concentrada hasta sequedad. El residuo se disuelve en 30 ml de etanol y se acidifica con ácido clorhídrico etanólico. De es

El rendimiento es de 9,6 g (65,8 % de la teoría).

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

10

Ejemplo 3

2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina.

15 7,0 g de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico y 1,4 g de hidruro de sodio (dispersión al 50% en aceite) son calentados a reflujo con agitación durante 6 horas en 200 ml de éter absoluto y 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se enfría a -70°C y a esto se añaden gota a gota 4,75 g de cloruro de ácido para-toluensulfónico en 100 ml de éter. Después de ello

20 se deja calentar lentamente a -30°C y se enfría de nuevo a -70°C. A continuación se añaden 5,7 g de N-metil-ciclohexilamina, se retira el baño de refrigeración y se continúa agitando hasta que la mezcla de reacción ha alcanzado la temperatura ambiente. Se extrae dos ve

25 ces por agitación con agua y la fase orgánica se concen

423393



tra hasta sequedad. Para la purificación se cromatogra-
fía sobre una columna de gel de sílice con cloroformo/
/acetato de etilo (10 :1). Las correspondientes frac-
ciones son concentradas,, el residuo es recogido en eta-
5 nol, y con ácido clorhídrico etanólico se precipita el
clorhidrato.

Rendimiento: 2,8 g (27,2% de la teoría).

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

10

Ejemplo 4

2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-ben-
cilamina.

15

Punto de fusión del clorhidrato: 233-234,5°C (con
descomposición).

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-
-bencílico, cloruro de tionilo y trans-4-amino-ciclohe-
20 xanol análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 5

25 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-

423393



-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 233-234,5°C (con descomposición).

5 Preparada a partir de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico, ácido bromhídrico y trans-4-amino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 6

10

2-amino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-bencilamina

Punto de fusión: 116-118°C.

15 Preparada a partir de alcohol 2-amino-6-cloro-bencílico, cloruro de tionilo y sarcosin-morfolida análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 7

20

2-amino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-bencilamina

Punto de fusión: 116-118°C.

25 Preparada a partir de alcohol 2-amino-6-cloro-bencílico, ácido bromhídrico al 48% y sarcosin-morfolida

423393



análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 8

5

2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina

4,2 g (0,01 moles) de éster (2-amino-3,5-dibromo-
-bencílico) de ácido para-clorobenzoico son puestos en
ebullición a reflujo durante 2 $\frac{1}{2}$ horas (baño de aceite,
165°C) junto con 5,7 g (0,05 moles) de N-metil-ciclohexi-
10 xilamina, después del enfriamiento son disueltos en
éter y extraídos tres veces por agitación con agua. La
fase orgánica es secada con sulfato de sodio, es con-
centrada, el residuo es disuelto en etanol absoluto, es
15 acidificado con ácido clorhídrico etanólico y por adi-
ción de éter se completa la cristalización del clorhi-
drato de 2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-ben-
cilamina.

Rendimiento: 3,7 g (89,7 % de la teoría).

20 Punto de fusión: 232-235°C (con descomposición).

Ejemplo 9

25 2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina



423393

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

Preparada a partir de éster (2-amino-3,5-dibromo-bencílico) de ácido acético y N-metil-ciclohexilamina
5 análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 10

10 2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina

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

Preparada a partir de éster (2-amino-3,5-dibromo-bencílico) de ácido butírico y N-metil-ciclohexilamina
15 análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 11

20 2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina

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

Preparada a partir de éster (2-amino-3,5-dibromo-bencílico) de ácido benzoico y N-metil-ciclohexilamina
25 análogamente al Ejemplo 8.

423393



Ejemplo 12

2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 233-234,5°C (con
descomposición).

Preparada a partir de éster (2-amino-3,5-dibromo-
-bencílico) de ácido butírico y trans-4-amino-ciclohexa
nol análogamente al Ejemplo 8.

10

Ejemplo 13

2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina

15

Punto de fusión del clorhidrato: 233-234,5°C (con
descomposición).

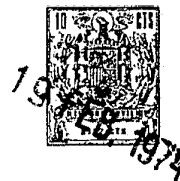
Preparada a partir de éster (2-amino-3,5-dibromo-
-bencílico) de ácido benzoico y trans-4-amino-ciclohexa
nol análogamente al Ejemplo 8.

20

Ejemplo 14

25 2-amino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-

423393



-bencilamina

Punto de fusión: 116-118°C.

Preparada a partir de éster (2-amino-6-cloro-bencílico) de ácido benzoico y sarcosín-morfolida, análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 15

10 2-benzoilamino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-
15 -metil)-bencilamina

2 g (0,0055 moles) de alcohol N, O-dibenzoil-2-amino-6-cloro-bencílico y 5 g (0,0316 moles) de sarcosin-morfolida son calentados a 140°C durante 6 horas. Después del enfriamiento la mezcla de reacción es diluida con 50 ml de agua y extraída con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo es lavado con agua y con solución saturada de bicarbonato de potasio, es secado sobre sulfato de magnesio y concentrado por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice en el sistema de cloroformo-metanol (19:1). Se obtienen 1,75 g de un producto bruto, que tras cristalización en éter proporciona 1,68 g (76% de la teoría) de 2-benzoilamino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-

423393



-metil)-bencilamina.

Punto de fusión: 122,5-123°C.

5

Ejemplo 16

2-benzoilamino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-
-metil)-bencilamina

2,62 g (0,01 moles) de alcohol 2-benzoilamino-6-
10 -cloro-bencílico son disueltos en 50 ml de éter absolu
to y 10 ml de tetrahidrofurano absoluto y son mezclados
a la temperatura ambiente, con agitación, durante 5 mi-
nutos con 0,32 g (0,01 moles) de hidruro de sodio al
75% en aceite. Después de agitar durante media hora
15 comienza a precipitar la sal sódica en forma de preci-
pitado gelatinoso. Se agita durante 1 hora más, se de-
ja reposar durante la noche a la temperatura ambiente,
se diluye la papilla resultante con 150 ml de éter ab-
soluta y se enfría a -50°C. Con agitación, se añade go-
20 ta a gota durante 15 minutos una solución de 1,91 g
(0,01 moles) de cloruro de ácido para-toluensulfónico
en 50 ml de éter absoluto y se agita ulteriormente du-
rante 2 horas a -50°C hasta -40°C. A continuación se
añade gota a gota durante 5 minutos a -50°C una solu-
25 ción de 7,9 g (0,05 moles) de sarcosin-morfolida en

423393



50 ml de éter absoluto durante 5 minutos. Se agita durante 3 horas más y al mismo tiempo se deja subir la temperatura a 10°C. A continuación la mezcla de reacción es concentrada en vacío, el residuo es recogido en 100 ml de acetato de etilo, es lavado con agua y con solución al 5% de bicarbonato de sodio y es extraído dos veces con ácido clorhídrico 2 N. El extracto ácido es lavado con acetato de etilo, alcalinizado con amoníaco concentrado y extraído tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua, secada con sulfato de magnesio y concentrada en vacío. La 2-benzoilamino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-bencilamina oleosa cristaliza en éter.

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

Punto de fusión: 122,5-123°C.

Ejemplo 17

2-benzoilamino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 206-208°C (con descomposición).

Preparada a partir de éster (2-benzoilamino-6-cloro-bencílico): de ácido butírico y sarcosin-morfolida

423393



análogamente al Ejemplo 15.

Ejemplo 18

5

2-benzoilamino-6-cloro-N-isopropil-N-(morfolino-carbonil-
-metil)-bencilamina

Punto de fusión: 125-127°C.

Preparada a partir de éster (2-benzoilamino-6-cloro-
10 -bencílico) de ácido benzoico y N-isopropil-glicin-morfo-
lida análogamente al Ejemplo 15.

Ejemplo 19

15

2-benzoilamino-4-cloro-N-metil-N-(isopropilamino-carbonil-
-metil)-bencilamina.

Punto de fusión: 140-142°C.

Preparada a partir de éster (2-benzoilamino-4-cloro-
20 -bencílico) de ácido para-cloro-benzoico y sarcosín-iso-
propilamida análogamente al Ejemplo 15.

Ejemplo 20

25 2-benzoilamino-6-bromo-N-metil-N-(morfolino-carbonil-



423393

-metil)-bencilamina

Punto de fusión: 159-161°C.

Preparada a partir de alcohol N, O-dibenzoil-2-amino-
-6-bromo-bencílico y sarcosín-morfolida análogamente al
5 Ejemplo 15.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas
en República Federal Alemana, el día 9 de Marzo de 1973,
bajo el Nº P 23 11 637.2 y el día 28 de Julio de 1973,
bajo el Nº P 23 38 408.9 y el Nº 23 38 409.0, se acoge
10 a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial.

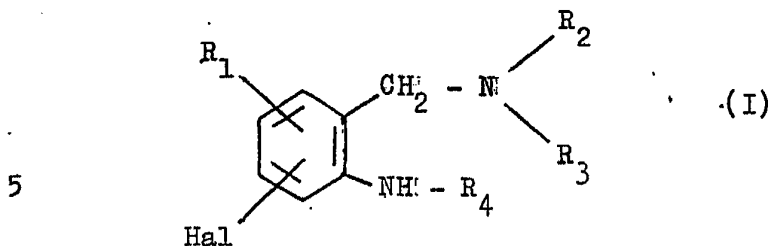
15

REIVINDICACIONES

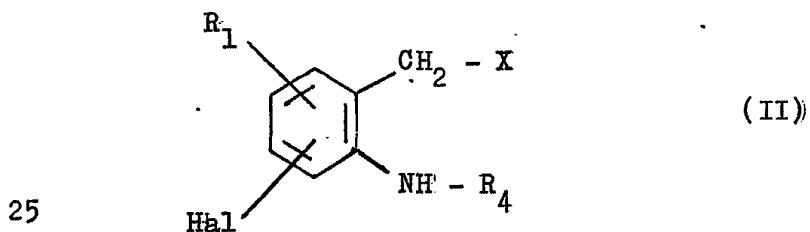
20 Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de bencila
25 minas de la fórmula general I,

423393



10 en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo;
 R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; R₂
 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo
 inferior con 1 a 3 átomos de carbono; R₃ significa un
 radical ciclohexilo o hidroxiciclohexilo; y R₄ signi-
 15 fica un átomo de hidrógeno; o R₃ significa un radical
 isopropilaminocarbonilmetilo o morfolinocarbonilmetilo;
 y R₄ significa un átomo de hidrógeno o el radical ben-
 zoilo, así como de sus sales por adición de ácido fi-
 siológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inor-
 20 gánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un
 compuesto de la fórmula II



Handwritten signature or initials.

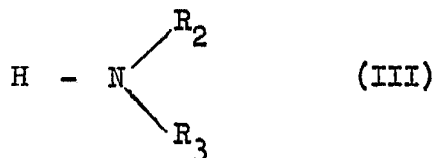
423393

26



en la que R_1 , R_4 h Hal son como se han definido inicial-
mente y X representa un radical aciloxi orgánico, un ra-
dical de la fórmula $-O-SO_2-R_5$, representando R_5 de modo
conveniente el radical metilo o 4-metil-fenilo o, también
5 en el caso de que R_4 represente un átomo de hidrógeno, sig-
nifica un átomo de cloro, bromo o yodo, con una amina de
la fórmula general III

10



15

en la que R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente,
y en caso deseado se transforma un compuesto obtenido de
la fórmula general I en su sal fisiológicamente compati-
ble con un ácido orgánico o inorgánico.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo a tempera-
tura entre -70 y $+ 200^\circ\text{C}$.

25

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª
y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en
un disolvente, por ejemplo etanol, éter, acetona, tetra-
hidrofurano, benceno, dioxano, cloroformo, tetracloruro
de carbono o en un exceso de la amina de la fórmula ge-

21.3.74
MCM

423393



neral III utilizada.

5 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción, caso de que X represente un átomo de cloro, bromo o yodo o un radical de la fórmula $-O-SO_2-R_5$, se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, de una base orgánica terciaria o en un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada.

10 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque en calidad de radical aciloxi orgánico en un compuesto de la fórmula general II se utiliza el radical acetiloxi, butiriloxi, benzoiloxi o 4-clorobenzoiloxi.

15 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, y 5ª, caracterizado porque en la reacción se utiliza un compuesto de la fórmula general II sin haber sido aislado previamente.

20 7ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILAMINAS".

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

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

Madrid,

19 FEB. 1974

25

P.A. Alberto de Siquero
Por el autor

8-2-74

- 21 -

MPB.-