

2



P. - 56.729

Case 5/554 IV
Dr. Fl/Kp
Verfahren e)
Div. IV

Int. Cl. C07C//A61K

423972

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D 7950 Biberach an der Riss, República Fe
deral Alemana

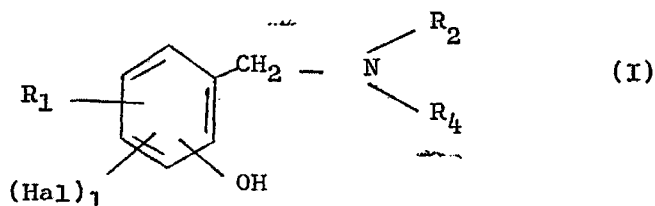
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENCILO
MINAS"

(Clase Internacional C07c)



Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas de la fórmula general I,

5



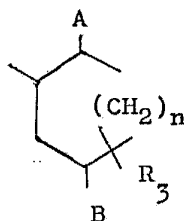
en la que

10

Hal significa un átomo de cloro o de bromo,
 R_1 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

15

R_2 significa el radical morfolino-carbonilmetilo, un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, el grupo isopropilo, ter.- butilo o ter.- pentilo, o un grupo de la fórmula

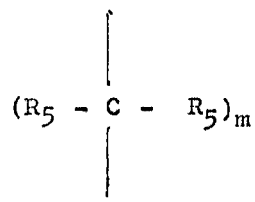


20

en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono;

n significa los números 0, 1 ó 2 y los dos radicales A y B significan átomos de hidrógeno o, conjuntamente, el grupo _____

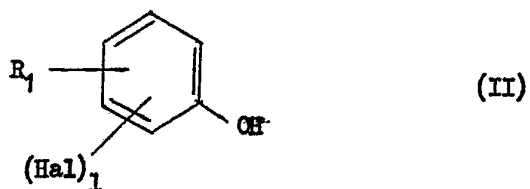
25



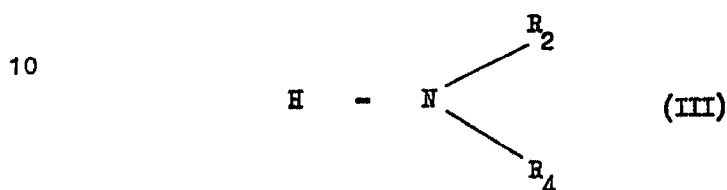
en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior con 1 o 2 átomos de carbono y m representa los números 1 ó 2, R_4 significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, o un radical cicloalcoholo con 3 ó 4 átomos de carbono, caso de que R_3 no represente ningún átomo de hidrógeno o R_2 represente un radical alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y l significa los números 1 ó 2, encontrándose un átomo de halógeno en posición 2, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de la fórmula general I anterior y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente, además de un efecto acrecentador sobre la producción del agente tensioactivo o factor antiatlectasa de los alveolos, un efecto secretolítico y antitusivo, y puedan ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un fenol de la fórmula general II,



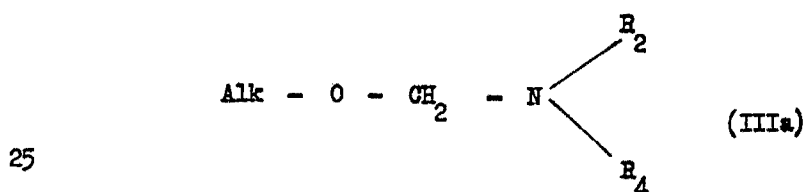
5 en la que R_1 , Hal y l son como se han definido inicialmente, encontrándose uno de los radicales Hal en la posición 2 del compuesto de la fórmula general II, con formaldehído o paraformaldehído y una amina de la fórmula general III,



15 en la que R_2 y R_4 son como se han definido inicialmente.

15 La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente tal como agua, metanol, etanol o dioxano, a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

20 La reacción puede llevarse a cabo también haciendo reaccionar eventualmente un compuesto formado "in situ" de la fórmula general IIIa,





en la que R_2 y R_4 son como se han definido inicialmente y Alk significa un radical alcohilo inferior, con un compuesto de la fórmula general II.

5 Los compuestos utilizados como sustancias de partida en el procedimiento son parcialmente conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía.

10 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales fisiológicamente compatibles. En calidad de ácidos se han manifestado como apropiados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido maleico.

15 Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; además de un efecto acrecentador sobre la producción del agente tensioactivo o factor antiatalectasa, especialmente un efecto secretolítico y antitusivo.

Por ejemplo los compuestos:

- 20 A= Clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina;
- B= Clorhidrato de 3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
- C= Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
- 25 D= Clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.butil)-2-hidroxi-bencilamina; y



E= Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter.pentil-bencilamina fueron investigados en cuanto a su actividad biológica.

1.- Efecto antitusivo

5

A grupos cada uno de 10 ratas blancas despiertas, que recibieron en cada caso 50 mg/kg administrados por vía peroral de las sustancias a investigar, se provocaron toses irritativas por inhalación de un aerosol acuoso al 7,5% de ácido cítrico. Se midió la variación porcentual media del número de los ataques de tos 30 minutos después de la administración de las sustancias a investigar en comparación con un grupo testigo de 10 animales (véase Engelhorn y Püschmann en Arzneimittelforschung 13, 474 - 480 (1963)):

10

15

Sustancia	Variación porcentual media del número de los ataques de tos 30 minutos después de administración de 50 mg/kg p.o.
A	- 38

20

2.- Efecto expectorante.

Los ensayos de expectoración se llevaron a cabo después de administración de porciones de 8 mg/kg por vía peroral de cada una de las sustancias a investigar a 8 hasta 10 conejos narcotizados o a 5 cobayas narcotizados. El cálculo del aumento de secreción de valores de 2 horas se efectuó después y antes de administración de sustancia (véase Perry y Boyd in Pharmakol.

25



exp. Therap. 73, 65 (1941)).

El efecto de las sustancias sobre la circulación de gatos fué determinado según la narcosis con cloralosa-uretano después de administración por vía intravenosa de las sustancias (3 animales por dosis):

5

Ensayos con conejos:

10

Sustancia	Aumento de la secreción	Efecto sobre la circulación
A	+ 81%	4 mg/kg : ninguna variación 8 mg/kg : pequeña y corta disminución de la presión sanguínea

Ensayos con cobayas:

15

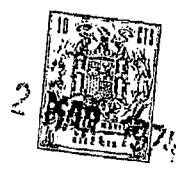
Sustancia	Aumento de la secreción
B	+ 66%
C	+ 70%
D	+ 88%
E	+ 80%

20

3.- Toxicidad aguda.

La toxicidad aguda orientativa fué determinada en grupos cada uno de 5 ratones blancos después de administración de una dosis entre 500 mg/kg por vía peroral y 5.000 mg/kg por vía peroral por animal (Tiempo de observación : 72 horas):

25



Sustancia	Toxicidad aguda
A	>1.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
B	>500 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
C	>5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
5 D	>5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
E	>5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)

Los compuestos de la fórmula general I preparados de acuerdo con el invento pueden ser incorporados en las formas de preparados farmacéuticos usuales, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, y en este caso la dosis individual es de 1 a 20 mg, pero preferiblemente de 2 a 10 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

Clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina.

51 g de N-etil-ciclohexilamina y 12 g de paraformaldehido son disueltos con calentamiento en 200 ml de etanol. Después del enfriamiento se añaden 100 g de 2,4-dibromo-fenol, se deja reposar durante 1 hora a la temperatura ambiente y se pone en ebullición a reflujo durante 7 horas. La solución es concentrada hasta sequedad. El residuo se disuelve en éter y se le extrae por agitación con amoníaco 2 N y a continuación



con agua. La fase en éter es mezclada con ácido clorhídrico 2 N bajo intensa agitación, hasta que la mezcla reacciona de modo fuertemente ácido. Tras corto tiempo se separa el clorhidrato por cristalización. Este es filtrado con succión, lavado con agua y a continuación con acetona. Después de la recristalización en metanol/éter el punto de fusión es de 193-194°C (con descomposición).

Ejemplo 2.

N-etil-3-cloro-N-ciclohexil-2-hidroxi-bencilamina

13 g de N-etil-ciclohexilamina y 3 g de paraformaldehído son disueltos con calentamiento en 100 ml de etanol, son enfriados de nuevo, mezclados con 13 g de 2-cloro-fenol, dejados reposar a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, y finalmente puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas más. Luego se concentra la solución y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo. La base bruta se disuelve en etanol absoluto, se acidifica con ácido clorhídrico etanólico absoluto y se lleva a cristalización por adición de acetato de etilo el clorhidrato de N-etil-3-cloro-N-ciclohexil-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fusión: 177-178°C (con descomposición).

Ejemplo 3.

N-etil-3-bromo-N-ciclohexil-4-hidroxi-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato : 185-190°C (con descomposición). Preparado a partir de 2-bromo-fenol, para



formaldehido y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 4.

5 N-etil-4-cloro-N-ciclohexil-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 144-146°C. Preparado a partir de 3-cloro-fenol, paraformaldehido y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 5.

10 N-etil-3-bromo-N-ciclohexil-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 171-173°C. Preparado a partir de 2-bromo-fenol, paraformaldehido y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 2.

15 Ejemplo 6.

N-etil-4-bromo-N-ciclohexil-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 175-177°C. Preparado a partir de 3-bromo-fenol, paraformaldehido y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 2.

20 Ejemplo 7.

N-etil-2-cloro-N-ciclohexil-4-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 165-166,5°C. Preparado a partir de 3-cloro-fenol, paraformaldehido y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 2.



Ejemplo 8.

4-cloro-2-hidroxi-N-metil-N-morfolinocarbonilmetil-bencilamina.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 210-213°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-cloro-fenol, paraformaldehído y morfólida de sarcosina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 9.

2-cloro-4-hidroxi-N-metil-N-morfolinocarbonilmetil-bencilamina.

10 Punto de fusión del clorhidrato : 216-217°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-cloro-fenol, paraformaldehído y morfólida de sarcosina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 10.

3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-bencilamina

15 4,2 g de dihidroxi-ter.-butilamina y 1,2 g de paraformaldehído son disueltos con calentamiento en 20 ml de etanol absoluto, son mezclados a la temperatura ambiente con 10,0 g de 2,4-dibromo-fenol y después de reposar durante una hora son puestos en ebullición a reflujo durante 7 horas más. La solución de reacción es acidificada seguidamente con ácido clorhídrico etanólico y mediante adición de éter se lleva a cristalización el clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fusión: 187-189°C (en etanol absoluto-éter).

20

25



Ejemplo 11.

3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 194-196°C (con descomposición). Preparado a partir de 2-bromo-fenol, trans-4-hidroxi-ciclohexilamina y paraformaldehido análogamente al ejemplo 2.

Ejemplo 12.

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

10 Punto de fusión del clorhidrato: 212-218,0°C (con descomposición). Preparado a partir de 2,4-dibromo-fenol, trans-4-hidroxi-ciclohexilamina y paraformaldehido análogamente al ejemplo 2.

Ejemplo 13.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter.-pentil-bencilamina

15 Punto de fusión: 202-206°C (con descomposición). Preparado a partir de 2,4-dibromo-fenol, ter.-pentilamina y paraformaldehido análogamente al ejemplo 2.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 23 de Octubre de 1972, bajo el N° P 22 51 891.8, el 26 de Abril de 1973, bajo el N° P 23 20 967.8, y el 17 de Septiembre de 1973, bajo el N° P 23 46 743.8, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

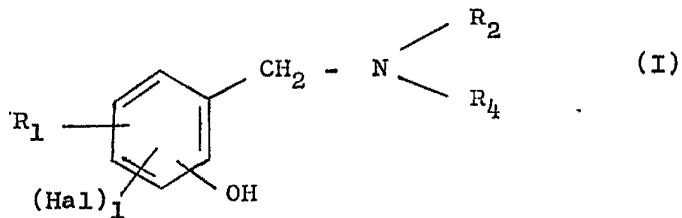


REIVINDICACIONES

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 nuevas
bencilaminas de la fórmula general I,

10

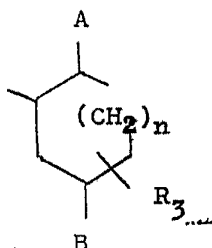


15

20 en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R₁
significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, R₂ signifi-
ca el radical morfolinocarbonilmetilo, un radical alcoholo
ramificado con 3 a 5 átomos de carbono sustituido con 1 a 3
grupos hidroxilo, el grupo isopropilo, ter.- butilo o ter.-
pentilo, o un grupo de la fórmula _____

25

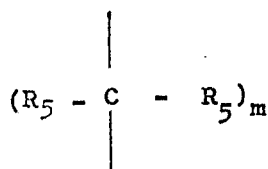
10.12.75



5

en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, n significa los números 0, 1 ó 2 y los dos radicales A y B significan átomos de hidrógeno o conjuntamente el grupo

10



15

en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono y m significa los números 1 ó 2, R_4 significa un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, o un radical cicloalcohilo con 3 ó 4 átomos de carbono, caso de que R_3 no represente ningún átomo de hidrógeno o R_2 represente un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y l significa los números 1 ó 2, encontrándose un átomo de halógeno en posición 2, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos,

20

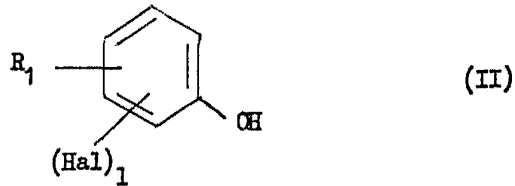
25

10.12.75



caracterizado porque se hace reaccionar un fenol de la fórmula general II,

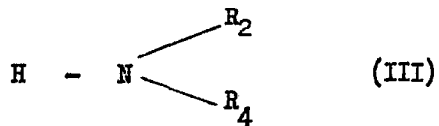
5



10

en la que R_1 , Hal y l son como se han definido inicialmente, encontrándose uno de los radicales Hal en posición 2 del compuesto de la fórmula general VIII, con formaldehído o paraformaldehído y con una amina de la fórmula general III,

15



20

en la que R_2 y R_4 son como se han definido inicialmente; y un compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el procedimiento es transformado en caso deseado a continuación en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

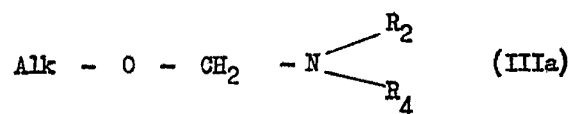
25



2ª. - Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un
disolvente.

5 3ª. - Procedimiento según las reivindicaciones 1ª
y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a tem-
peraturas entre 0 y 100°C.

10 4ª. - Procedimiento según las reivindicaciones 1ª
y 3ª, caracterizado porque un compuesto formado "in situ" de
la fórmula general IIIa,



15 en la que R₂ y R₄ son como se han definido inicialmente y Alk
significa un radical alcohilo inferior, es hecho reaccionar
con un compuesto de la fórmula general II.

20 5ª. - Procedimiento para la preparación de nuevas
bencilaminas.

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

25



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

Madrid, 23-2-74
P.A. Alberto de Lizasoain
Por haber *Alta*

5

10

15

20

25

23-2-74
EBI/ *M*