



2

P.- 56.732

F.C. 19-1-76

Case 5/554 VII  
Dr. Fl/Kp  
Verfahren h)  
Div. VII

CO7C;A61K

423975

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLESCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

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

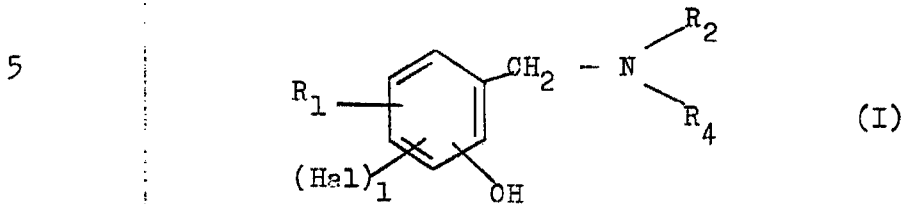
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
BENCILAMINAS"

(Clase Internacional CO7c)

# 423975



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



10 en la que

Hal significa un átomo de cloro o de bromo,

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

R<sub>2</sub> significa un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituido con 1 a 3 grupos

15 hidroxilo, o un grupo de la fórmula



en donde R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono,

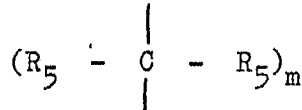
n significa los números 0, 1 ó 2 y los dos radicales A y

B significan átomos de hidrógeno o, conjuntamente, el

25 grupo

423975

2



5 en donde  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un radical  
alcohilo inferior con 1 o 2 átomos de carbono y  $m$  repre-  
senta 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 alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, un ra-  
dical cicloalcohilo con 3 ó 4 átomos de carbono o también  
un átomo de hidrógeno, caso de que  $R_3$  no represente ningún  
10 átomo de hidrógeno o  $R_2$  represente un radical alcohilo  
ramificado con 3 a 5 átomos de carbono eventualmente sus-  
tituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y 1 significa los  
números 1 ó 2, sus sales por adición de ácido fisiológica-  
mente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

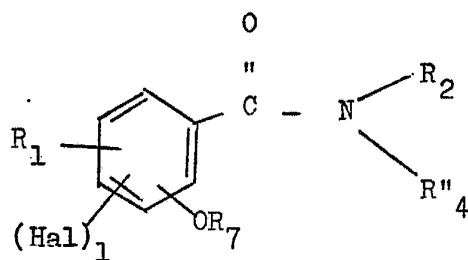
15 Los compuestos de la fórmula general I anterior  
y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-  
tibles con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen valiosas  
propiedades farmacológicas, especialmente, además de un  
efecto acrecentador sobre la producción del agente tensio-  
20 activo o factor antiataelectasa de los alveolos, un efecto  
secretolítico y antitusivo, y pueden ser preparados de  
acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reducción de un compuesto de la fórmula general  
II,

25

423975

2



(II)

5

en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , Hal y l son como se han definido inicialmente,  $\text{R}''_4$  significa el grupo formilo o acetilo o posee los significados inicialmente citados para  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_7$  significa un átomo de hidrógeno o un radical de ácido carboxílico.

10

La reducción se efectúa convenientemente con hidrógeno activado catalíticamente, caso de que  $\text{R}_7$  represente un átomo de hidrógeno, o con hidrógeno nascente, por ejemplo con un metal alcalino en un alcohol tal como sodio en etanol, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado; no obstante, de manera especialmente ventajosa la reacción se lleva a cabo con un hidruro metálico complejo, por ejemplo con borohidruro de sodio, en piridina o con hidruro de litio y aluminio en éter o tetrahidrofurano. Si  $\text{R}''_4$  en un compuesto de la fórmula general II significa el grupo formilo o acetilo, éste durante la reducción es reducido conjuntamente de manera simultánea para formar el correspondiente grupo alcohol, y/o  $\text{R}_7$  significa un radical de ácido carboxílico, éste es separado

15

20

25

423975



durante la reacción, caso de que dicha reacción se lleve a cabo con hidrógeno nascente o con un hidruro metálico complejo.

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 Las benzamidas de la fórmula general II utilizadas como sustancias de partida pueden ser preparadas por ejemplo por reacción de los correspondientes halogenuros de ácido con las correspondientes aminas, y eventualmente por subsiguiente acilación.

15 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.

20 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 anti-talectasa, especialmente un efecto secretolítico y antitussivo.

25

423975



Por ejemplo, los compuestos:

- A = Clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina;
- 5 B = Clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilamina;
- C = Clorhidrato de 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
- D = Clorhidrato de 3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
- 10 E = Clorhidrato de 3-bromo-5-cloro-N-ciclohexil-4-hidroxi-N-metil-bencilamina;
- F = Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
- G = Clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.butil)-2-hidroxi-bencilamina;
- 15 H = Clorhidrato de 3,5-dicloro-N-(dihidroxi-ter.butil)-4-hidroxi-bencilamina; y
- I = Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter.pentil-bencilamina fueron investigados en cuanto a su actividad biológica.
- 20

1.- Efecto antitusivo

Agrupos cada uno de 10 ratas blancas despiertas, que recibieron en cada caso 50 mg/kg administrados por

25 vía peroral de las sustancias a investigar, se provocaron

423975



5 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)):

Sustancia	Variación porcentual media del número de los ataques de tos 30 minutos después de administración de 50 mg/kg p.o.
A	- 38
B	- 34
C	- 35

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

25 El efecto de las sustancias sobre la circulación de gatos fue determinado según la narcosis con clo-



# 423975

ralosa-uretano después de administración por vía intra-venosa de las sustancias (3 animales por dosis):

### Ensayos con conejos:

5

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.
B	+ 87%	8 mg/kg : ninguna variación

10

15

### Ensayos con cobayas:

Sustancia	Aumento de la secreción
D	+ 66%
E	+ 65%
F	+ 70%
G	+ 88%
H	+ 88%
I	+ 80%

20

25

423975



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):

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

10

Ejemplo 1

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

0,4 g de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-benzamida son puestos en ebullición durante 5 horas con 0,12 g de borohidruro de sodio en 20 ml de piridina anhidra. Para la destrucción de borohidruro de sodio en  
15 exceso se añade algo de acetona, luego la piridina se separa por destilación en vacío, se reparte el residuo entre agua y cloroformo, la fase en cloroformo se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El residuo,  
20 para la purificación, es cromatografiado sobre gel de sílice con acetato de etilo. Se obtiene un aceite, que es disuelto en etanol y es transformado con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fusión:  
25 193-194°C (con descomposición).

# 423975



## Ejemplo 2

### N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

1 g. de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-benzamida es puesto en ebullición durante una hora con  
5 0,17 g de hidruro de litio y aluminio en 80 ml de tetra-  
hidrofurano absoluto. Se enfría, se descompone cuidadosamente con agua, se separa el precipitado, se le pone  
en ebullición con tetrahidrofurano, se reúnen las soluciones en tetrahidrofurano, se concentran en vacío, se re-  
10 parte el residuo entre agua y cloroformo, la fase en cloroformo se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en  
vacío. Se obtiene un aceite, que es disuelto en etanol y transformado con ácido clorhídrico etanólico en clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-benci-  
15 lamina. Punto de fusión: 193-194°C (con descomposición).

## Ejemplo 3

### N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

2,25 g de 2-acetoxi-N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-benzamida son disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano absoluto y, con agitación, se añaden gota a gota a una suspensión de 0,8 g de hidruro de litio y aluminio en 120 ml de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla es puesta en ebullición durante 75 minutos, luego es enfriada a aproximadamente 10°C y descompuesta con agua. El precipitado  
25

423975



5 formado es separado y lavado una vez con tetrahidrofurano.  
Las soluciones en tetrahidrofurano que contienen agua,  
reunidas, son concentradas para la eliminación del disol-  
vente orgánico. La solución acuosa obtenida es extraída  
10 tres veces con cloroformo, los extractos en cloroformo  
reunidos son secados sobre sulfato de sodio y concentra-  
dos. Se obtienen N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidro-  
xi-bencilamina en forma de aceite, que es disuelto en  
etanol y transformado con ácido clorhídrico etanólico en  
el clorhidrato. Punto de fusión: 193-194°C (con descompo-  
sición).

Ejemplo 4

15 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-  
bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C (con  
descomposición). Preparado por reducción de 3,5-dibromo-  
-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-benzamida con  
hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 2.

20

Ejemplo 5

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

25 Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C (con  
descomposición). Preparado por reducción de 2-acetoxi-

423975



3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-benzamida con hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 6

5 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-benzila-  
lamina

Punto de fusión del clorhidrato: 216-218°C  
(con descomposición). Preparado por reducción de 3,5-di-  
bromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-benzamida  
10 con hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 7

15 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-benzila-  
lamina

Punto de fusión del clorhidrato: 216-218°C  
(con descomposición). Preparado por reducción de 4-aceto-  
xi-3,5-dibromo-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-benzamida con  
hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 3.

20 Ejemplo 8

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(trans-3-hidroxi-ciclohexil)-benzila-  
cilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C  
(con descomposición). Preparado por reducción de 3,5-di-  
25 bromo-4-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-benzamida

# 423975



con hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 2.

### Ejemplo 9

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

Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C  
(con descomposición). Preparado por reducción de 4-acetoxi-  
3,5-dibromo-N-(trans-3-hidroxi-ciclohexil)-benzamida con  
10 hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 3.

### Ejemplo 10

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

0,8 g de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter.-pentil-  
15 benzamida son puestos en ebullición a reflujo durante  
5 horas con 0,3 g de borohidruro de sodio en 30 ml de pi-  
ridina anhidra. Para la descomposición del borohidruro  
de sodio en exceso se añade algo de acetona y se separa la  
piridina por destilación en vacío. El residuo se recoge  
20 en ácido clorhídrico 2 N caliente, se filtra, se alcali-  
niza con amoníaco 2 N y se extrae por agitación tres ve-  
ces con cloroformo. La fase orgánica es secada con sulfa-  
to de sodio y concentrada. Para la purificación adicional  
se cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice  
25 con cloroformo-acetato de etilo (2:1). La base obtenida

423975

2



5 se disuelve en un poco de acetona, se acidifica con ácido clorhídrico etanólico y se lleva a cristalización el clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-ter.-pentil-bencilamina mediante adición de éter. Punto de fusión: 202-206°C (con descomposición, en agua).

Ejemplo 11

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilamina

10 Punto de fusión del clorhidrato: 180-181°C (con descomposición). Preparado por reducción de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-benzamida con hidruro de litio y aluminio análogamente al ejemplo 2.

Ejemplo 12

15 3-bromo-2-hidroxi-N-trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

20 Punto de fusión del clorhidrato: 194-196°C (con descomposición). Preparado por reducción de 3-bromo-2-propioniloxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-benzamida con hidruro de litio y aluminio análogamente al ejemplo 3.

Ejemplo 13

3-bromo-5-cloro-N-ciclohexil-4-hidroxi-N-metil-bencilamina

25 Punto de fusión: 136-138°C. Preparado por reducción de 3-bromo-5-cloro-N-ciclohexil-4-hidroxi-N-metil-

423975



benzamida con hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 14

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

Punto de fusión: 187-189°C. Preparado por reducción de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-benzamida con hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 2.

10

Ejemplo 15

15 3,5-dicloro-N-(dihidroxi-ter.-butil)-4-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 166-169°C (con descomposición). Preparado por reducción de 3,5-dicloro-N-(dihidroxi-ter.-butil)-4-hidroxi-benzamida con hidruro de litio y aluminio análogamente al ejemplo 2.

15

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana el 2 de Abril de 1973, con el nº P 23 16 325.9, el 26 de Abril de 1973, con el 20 nº P 23 20 967.8 y el 17 de Septiembre de 1973 con el nº P 23 46 743.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

# 423975



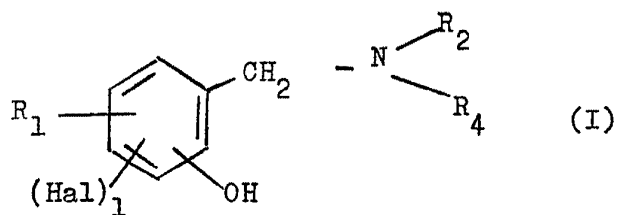
1974

## REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas de la fórmula general I,

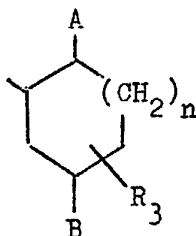
10



15

en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo,  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,  $R_2$  significa un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un grupo de la fórmula

25



20-2-74

-17-

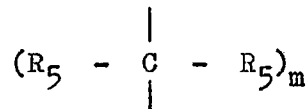
423975

2



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

5



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, un radical cicloalcohilo con 3 ó 4 átomos de carbono o también un átomo de hidrógeno, 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 eventualmente con 1 a 3 grupos hidroxilo, y  $l$  significa los números 1 ó 2, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos orgánicos o inorgánicos caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general II,

10

15

20

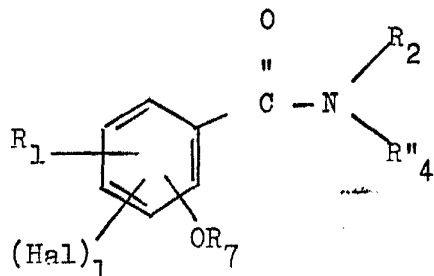
25

20-2-74

423975



1974



(II)

5

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , Hal y 1 son como se han definido inicialmente,  $R''_4$  representa el grupo formilo o acetilo o posee los significados inicialmente citados para  $R_4$ , y  $R_7$  significa un átomo de hidrógeno o un radical de ácido carboxílico; 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.

10

15

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

20

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno activado catalíticamente, caso de que  $R_7$  represente un átomo de hidrógeno, con hidrógeno nascente o con un hidruro metálico complejo, caso de que  $R_7$  represente un átomo de hidrógeno o un radical de ácido carboxílico, y a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

25

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas.

423975

2



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

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

2 MAR. 1974

Madrid,

Alberto de Eizaburu  
P.A. - Por Poder.