



F.C. 19-1-76

P.- 56.733

Case 5/554 VIII  
Dr. Fl/Kp  
Verfahren i-1  
Div.VII

423976

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

CO7C, A61K

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
BENCILAMINAS"

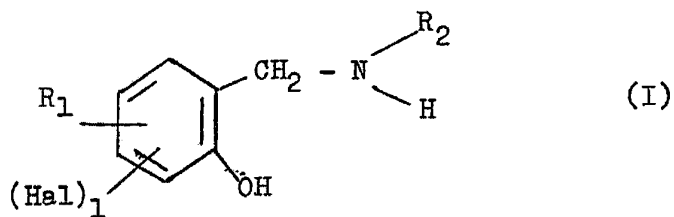
(Clase Internacional CO7c)

423976



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

5



10

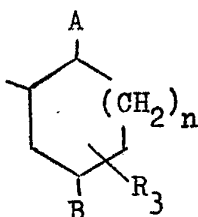
en la que

Hal significa un átomo de cloro o de bromo,

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

15 R<sub>2</sub> significa el radical morfolinocarbonilmetilo, 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

20



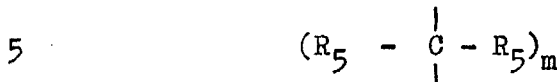
25

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;

423976



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



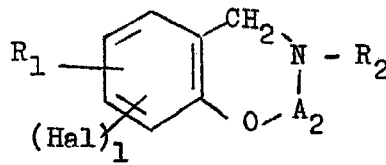
en donde  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior con 1 o 2 átomos de carbono y m representa los números 1 ó 2, y l significa los números 1 ó 2, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

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 antiataelectasa de los alveolos, un efecto secretolítico y antitusivo, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Hidrólisis de un compuesto de la fórmula general II

25

423976



(II)

5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Hal y l son como se han definido inicialmente, y

A representa el grupo -CH<sub>2</sub>- ó -CO-

Si A significa el grupo -CH<sub>2</sub>- y la hidrólisis se efectúa eventualmente en presencia de un ácido tal  
10 como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, pero convenientemente sin ningún ácido en un disolvente polar tal como agua, metanol/agua o dioxano/agua, y a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

15 Si A significa el grupo -CO-, la hidrólisis se efectúa convenientemente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o de modo especialmente ventajoso en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente  
20 apropiado tal como etanol, isopropanol, ter.-butanol, acetona o dioxano, y a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

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

423976



procedimientos conocidos de la bibliografía.

5 Los compuestos de la fórmula general II en la que A representa el grupo  $-CO-$  utilizados como sustancias de partida se obtienen por ejemplo por halogenación de las correspondientes benzoxazinas.

Un compuesto de la fórmula general II en la que A representa el grupo  $-CH_2-$  se obtiene por condensación de un correspondiente fenol y de una amina correspondiente con formaldehído en exceso.

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 malei-  
15 co.

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 antia-  
20 telectasa, especialmente un efecto secretolítico y antitusive.

Por ejemplo, los compuestos:

25 A= Clorhidrato de 3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;

423976



B = Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;

C = Clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.butil)-2-hidroxi-bencilamina, y

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

1.- Efecto expectorante.

10 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 5 cobayas narcotizadas. 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)).

Sustancia	Aumento de la secreción
A	+ 66%
B	+ 70%
C	+ 88%
20 C	+ 80%

2.- Toxicidad aguda.

25 La toxicidad aguda orientativa fué determinada en grupos cada uno de 5 ratones blancos después de adminis-

423976



tración 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):

5	Sustancia	Toxicidad agua
	A	> 500 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
	B	> 5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
	C	> 5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
10	D	> 5.000 ,g/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:

20

Ejemplo 1.

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

1,0 g de 6,8-dibromo-3-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-2-ona es puesta en ebu-

423976



llición a reflujo durante una hora en una mezcla de 30 ml  
de ter.-butanol y 25 ml de lejía de sosa 2 N. Se enfría,  
se mezcla en primer término con 30 ml de ácido clorhídrico  
2 N y luego con solución de bicarbonato de sodio en exceso.  
5 Se separa el alcohol por destilación en vacío y se extrae  
la fase acuosa dos veces con una mezcla de tetrahidrofu-  
rano y éter (1:1). Los extractos orgánicos son secados con  
sulfato de magnesio y son concentrados en vacío hasta un  
pequeño volumen. Se mezcla en caliente con éter de petró-  
leo hasta enturbiamiento incipiente y se deja separar por  
10 cristalización en frío el producto arriba citado, que  
funde a 191-193°C.  
Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C (con descompo-  
sición).

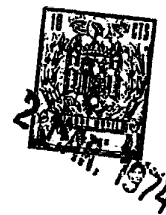
15

Ejemplo 2.

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

2 g de 6,8-dibromo-3,4-dihidro-3-(trans-4-hidro-  
20 xi-ciclohexil)-2H-1,3-benzoxazina son disueltos a la tem-  
peratura ambiente en 20 ml de metanol y son mezclados con  
5 ml de agua. Tras 15 minutos se añaden 10 ml más de meta-  
nol, se filtra con succión el precipitado cristalino re-  
sultante y se le lava con metanol. La base se disuelve  
25 en etanol absoluto, se acidifica con ácido clorhídrico

423976



etanólico, cristalizando clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina. Punto de fusión: 212-218°C (con descomposición).

5

Ejemplo 3.

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

10

3 g de 6,8-dibromo-3,4-dihidro-3-(dihidroxi-ter.-butil)-2H-1,3-benzoxazina son disueltos en 30 ml de metanol y mezclados con 10 ml de agua. De este modo comienza a separarse un precipitado. Después de 1 hora se filtra con succión el precipitado y se lava posteriormente con algo de metanol. La base se disuelve en algo de etanol absoluto, se acidifica con ácido clorhídrico etanólico y se mezcla con éter para la cristalización del clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fusión: 187-189°C.

15

Ejemplo 4.

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

20

1,8 g de 6,8-dibromo-3,4-dihidro-3-(dihidroxi-ter.-butil)-2H-1,3-benzoxazin-2-ona son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora en una mezcla de 50 ml de ter.-butanol absoluto y 40 ml de lejía de sosa 2 N. Se enfría, se mezcla con 50 ml de ácido clorhídrico 2 N, se separa el alcohol por destilación en vacío y luego se añade solu-

25

423976



5 ción en exceso de bicarbonato de sodio. La base precipitada es filtrada con succión y lavada con agua. El residuo se disuelve en etanol absoluto, se acidifica con ácido clorhídrico etanólico y se lleva a cristalización mediante adición de éter el clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fusión: 187-189°C.

Ejemplo 5

10 3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 194-196°C (con descomposición). Preparado a partir de 6-bromo-3-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-2-ona análogamente al Ejemplo 1, o a partir de 6-bromo-3-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-2H-1,3-benzoxazina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 6

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

20 Punto de fusión: 202-206°C (con descomposición). Preparado a partir de 6,8-dibromo-3-ter.-pentil-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-2-ona análogamente al Ejemplo 1, o a partir de 6,8-dibromo-3-ter.-pentil-2H-1,3-benzoxazina análogamente al Ejemplo 2.

25

423976



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 nº P 23 20 967.8, el 17 de Septiembre de 1973 con el nº P 23 46 743.8 y el 26 de Julio de 1973 con el nº 23 37 932.0 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

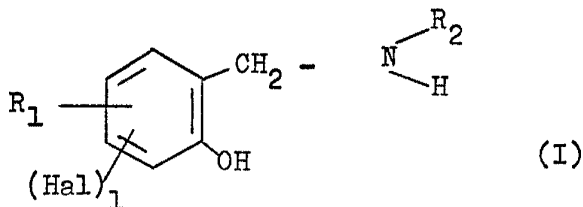
10

#### 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,

20



25

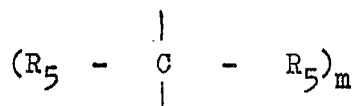
423976



5 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 el radical morfolinocarbonilmetilo, un radical  
 alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono eventual-  
 mente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un grupo  
 de la fórmula



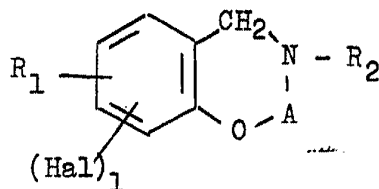
15 en donde R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo  
 hidroxilo o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,  
 n significa los números 0, 1 ó 2 y los dos radicales A y  
 B significan átomos de hidrógeno o conjuntamente el grupo



20 en donde R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical  
 alcoholo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono y m signi-  
 fica los números 1 ó 2, y l significa los números 1 ó 2,  
 así como de sus sales por adición de ácido fisiológica-  
 mente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos,  
 caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la  
 25 fórmula general II

20-2-74

423976



5

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , Hal y l son como se han definido inicialmente; y A representa el grupo  $-CH_2-$  ó  $-CO-$  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

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

15

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque en el caso de que A represente un grupo  $-CO-$ , la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un ácido o base y a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

20

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque en el caso de que A represente el grupo  $-CH_2-$ , la hidrólisis se lleva a cabo eventualmente en presencia de un ácido a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

25

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

423976



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

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

2 MAR, 1974

Madrid,

P.A. Alberto de Ezaburu  
Por Poder

Mr  
20-2-74

-14-