

426800

24 JUN. 1974



P.- 57.642

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: <i>CO7C//A61K</i>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de LEDIPOLAR OY

entidad finlandesa

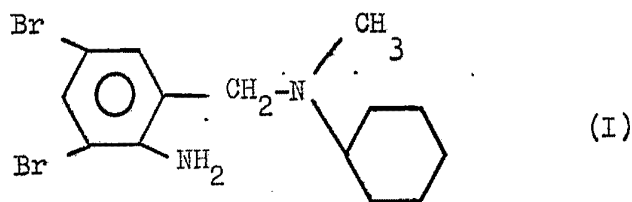
establecida en 90100 Oulu 10, Finlandia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA DIHALO
GENOAMINO BENZILAMINA TERAPEUTICAMENTE ACTIVA"

(Clase Internacional CO7c)



La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina o bromhexina, la cual tiene la fórmula



y sus sales de adición de ácido, especialmente el clorhidrato.

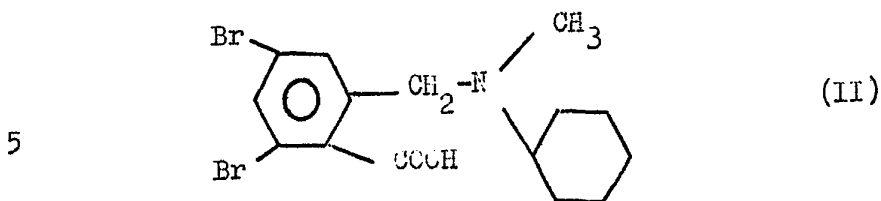
15 La bromhexina es un agente broncoespasmódico, que tiene un efecto extremadamente poderoso de mitigación de la tos, siendo la dosificación y la toxicidad del mismo extremadamente bajas.

20 La preparación de bromhexina ha sido ya descrita, por ejemplo, en las patentes finlandesas 40631, 40803, 40804 y 41962.

25 Los autores de la presente invención han ideado un procedimiento que difiere completamente de los métodos descritos en las patentes arriba mencionadas. Como material de partida, se utiliza el ácido 2,4-dibromo-6-[(N-metil-N-ciclohexil)-aminometil]-benzoico, el cual es

24 JUN 1974

un agente nuevo y tiene la fórmula



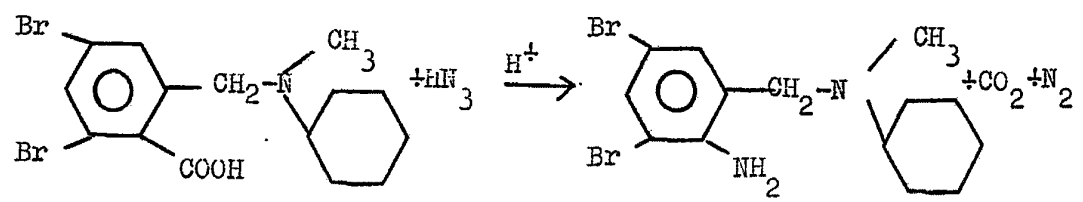
10 De acuerdo con la presente invención, esta sustancia se hace reaccionar con ácido hidra-
zoico (HN₃) en presencia de un ácido fuerte (la denominada reacción de Schmidt), en cuya reacción el grupo carboxilo se convierte en un grupo amino. Esta reacción no ha sido aplicada con anterioridad a la preparación de una sustancia de esta clase.

15 Por la bibliografía se sabe que por la acción del ácido hidrazoico en solución ácida se producen degradaciones de ácidos, aldehidos y cetonas. Los ácidos carboxílicos libres se convierten en aminas, los aldehidos en nitrilos, y las cetonas en amidas.
20

En el caso de la presente invención, la reacción es la siguiente:

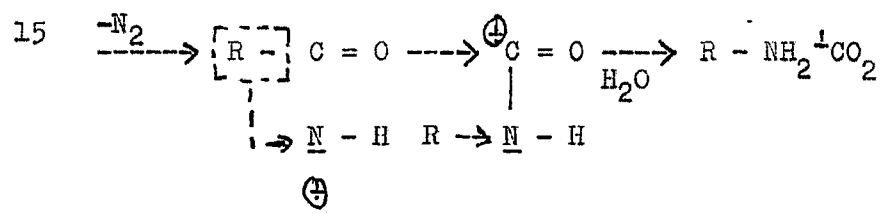
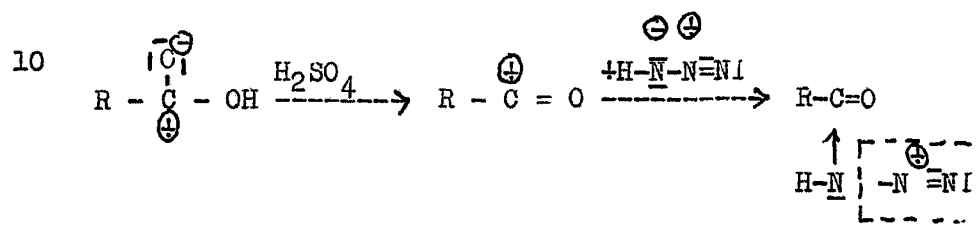
25

24 JUN.



5

El mecanismo de reacción en la reacción de Schmidt es el siguiente:



En la preparación, los autores de la invención han utilizado ácido sulfúrico concentrado como ácido fuerte, pero se puede utilizar también poli(ácido fosfórico) o cualquier otro ácido fuerte. Como el ácido hidrazoico libre es inestable, muy venenoso y volátil, los autores de la invención han utilizado azida de sodio, la cual se añade gradualmente a un disol-



vente, que contiene un ácido fuerte, para formar ácido hidrazoico en estado naciente. Como disolvente se puede utilizar un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, cloroformo. La temperatura utilizada ha sido aproximadamente de 35 a 100°C, a cuya temperatura la reacción transcurre con rapidez. La base formada se convierte en sales de adición de ácido por métodos usuales. La reacción tiene lugar de un modo inesperadamente satisfactorio (rendimiento del 40 al 60%), y es sorprendente que tenga lugar en absoluto, teniendo en cuenta el impedimento estérico.

El material de partida II se ha preparado a partir del ácido 2,4-dibromo-6-metil-benzoico (p.f. 162 a 164°), cuyo grupo metilo se ha sometido a bromación, y el producto de la reacción se ha hecho reaccionar, sin aislamiento del producto puro, con metil-ciclohexilamina para formar el ácido 2,4-dibromo-6- χ (N-metil-N-ciclohexil)-aminometil χ -benzoico, el cual es una sustancia nueva y tiene un punto de fusión de 277 a 280°.

El ejemplo que sigue ilustra la invención:

Ejemplo

20,25 g de ácido 2,4-dibromo-6- χ (N-metil-N-ciclohexil)-aminometil χ -benzoico, 100 ml de ácido

24 JU



sulfúrico concentrado y 200 ml de cloroformo se
agitan a 35°C y se añaden a esta temperatura 10 g
de azida de sodio durante una hora. Después de esto,
la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas,
5 se enfría y se vierte sobre hielo. El producto de
la reacción se extrae con heptano y se evapora el
heptano. El residuo se disuelve en ácido sulfúrico,
y se añade ácido clorhídrico para precipitar el clor-
hidrato de N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-3,5-dibro-
10 mobencil)-amina. El rendimiento es de 11,3 g (55%
de la cantidad teórica), p.f. 240 a 242°C.

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en Finlandia, con fecha 1 de Junio
de 1.973, bajo el Número 1800/73, se acoge a los
15 beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de invención propia y nueva, que

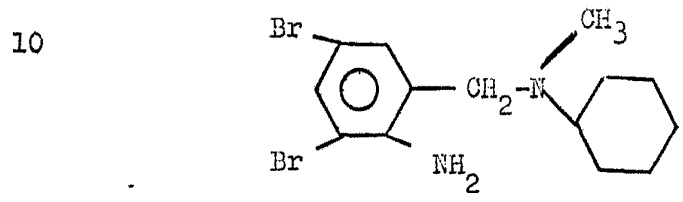
15.6.74

- 6 -

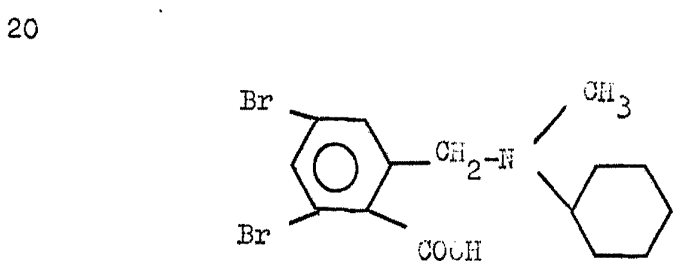
26 JUN 1974

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:

5 1ª.- Un procedimiento para la preparación de una dinalogenoaminobencilamina terapéuticamente activa, que tiene la fórmula



15 y sus sales de adición de ácido, en especial el clorhidrato, que comprende la reacción del ácido 2,4-dibromo-6-[(N-metil-N-ciclohexil)-aminometil]-benzoico, que tiene la fórmula



25

15.6.74

24 JUN



5 con ácido hidrazoico (HN_3) en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo, el cual contiene ácido sulfúrico concentrado, poli(ácido fosfórico) o algún otro ácido fuerte a una temperatura de 35 a 100°C, en cuyas condiciones el ácido hidrazoico reacciona en estado naciente, por adición a dicha solución de una sal de ácido hidrazoico, por ejemplo azida de sodio, después de lo cual la N-ciclohexil-
10 -N-metil(2-amino-3,6-dibromobencil)-amina, si se desea, se convierte en una sal de adición de ácido por métodos convencionales.

2ª.- Un procedimiento para la preparación de una dihalogenoaminobencilamina terapéuticamente activa.

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

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

Madrid, 24 JUN. 1974

P.A.

Fernando de Euzaburu
Per Pato

15.6.74/RTA.-