

25 JUN 1974

P - 57.762

Case 5/590

CO7C/A61K

Memoria descriptiva

7622

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

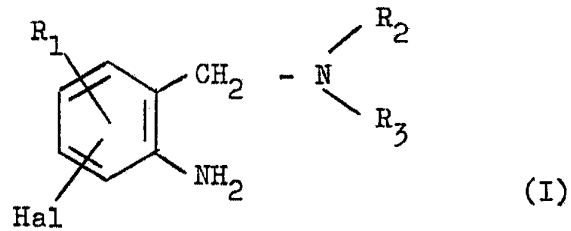
con domicilio en D-7950 Biberach an der Riss,
República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
2-AMINO-BENCILAMINAS"
(Clase Internacional CO7c)



En la patente de los Estados Unidos 3 546 713 y en la patente de los Estados Unidos 3 712 924 se describen, entre otras, 2-amino-bencilaminas de la fórmula general I,

5



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 y

15

R₃ significa el radical hidroxiciclohexilo o morfolinocarbonylmetilo, sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente compatibles y procedimientos para su preparación, las cuales tienen valiosas propiedades farmacológicas, en especial efectos secretolíticos y/o antitusivos.

20

Sorprendentemente, se ha comprobado ahora que los compuestos de la fórmula general anterior I se pueden preparar, con rendimientos excelentes, por el procedimiento siguiente:

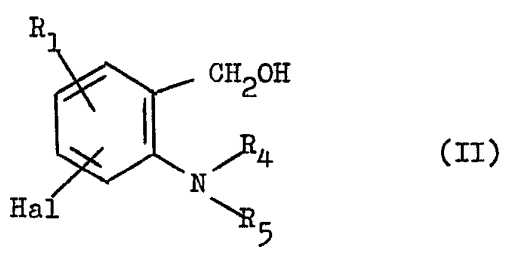
25



25 JUN.

Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

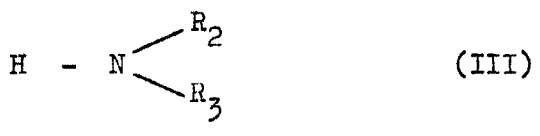
5



en la que

Hal y R₁ son definidos como al principio,

10 R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o radicales acilo orgánicos, con una amina de la fórmula general III,



15

en la que

R₂ y R₃ son definidos como al principio, en presencia de un ácido orgánico, en el caso de R₄ y R₅ representen átomos de hidrógeno.

20

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como tetralina o xileno, a temperaturas entre 100 y 220°C y en presencia de un ácido orgánico, que puede servir simultáneamente como disolvente, en el caso de que R₄ y R₅ signifiquen átomos de hidrógeno. Sin embargo, para la reacción se puede utilizar también

25

25 JUN 1974



como disolvente un exceso de la amina de fórmula general III utilizada.

Si en un compuesto de la fórmula general II R_4 y R_5 significan átomos de hidrógeno, la reacción se lleva a ca
5 bo de preferencia a temperaturas entre 140 y 180°C, o si R_4
y/o R_5 representan radicales acilo, la reacción se lleva a ca
bo de preferencia a temperaturas entre 120 y 190°C.

Para la reacción han resultado ser especialmente
idóneos como ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáti-
10 cos, tales como ácido acético, ácido butírico, ácido valérico,
ácido trimetilacético o ácido caproico.

Para los radicales acilo orgánicos antes menciona-
dos en la definición de los radicales R_4 y R_5 , entran en con-
sideración, en especial, los radicales acetilo, butirilo, ben-
15 zoílo o para-clorobenzoílo.

Si así se desea, los compuestos de la fórmula gene-
ral I obtenidos pueden ser transformados a continuación en sus
sales con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente com-
patibles. Como ácidos han resultado ser idóneos en este caso
20 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico.

Los compuestos de la fórmula general II, utilizados
como materiales de partida, se pueden preparar a partir de
los correspondientes alcoholes bencílicos, que a su vez se pre-
25 paran por reducción de los correspondientes aldehidos con boro

25 JUN 1964



hidruro de sodio, y eventualmente por acilación posterior con los correspondientes halogenuros de acilo en presencia de piridina, y los ésteres formados simultáneamente en este caso son saponificados por vía alcalina. No obstante, las
5 sustancias de partida obtenidas de la fórmula general II, se pueden emplear también sin su aislamiento previo.

El procedimiento de la presente solicitud no podía ser previsto, puesto que la misma reacción con el alcohol bencílico de la fórmula general II desacilado y una amina de
10 la fórmula general III o su clorhidrato, no proporciona el producto final deseado de la fórmula general I.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar más detalladamente la invención:

Ejemplo 1.

15 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina
5,8 g (0,018 moles) de alcohol 2-acetilamino-3,5-dibromo-bencílico se agitan durante 4 horas a 175°C con 2,3 g (0,020 moles) de trans-4-amino-ciclohexanol en 20 ml de tetralina. A
20 continuación, la solución se concentra a 120°C en vacío de trom
pa de agua, el residuo se recoge en éter, se extrae tres veces por agitación con agua, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se la concentra a sequedad. El residuo se disuelve en etanol absoluto, se acidifica con ácido clorhídrico etanólico y se hace cristalizar el clorhidrato de 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina por adición
25



de éter. Rendimiento: 4,4 g (59,0 % del teórico). Después de la recristalización en etanol absoluto, el compuesto funde a 233-234,5°C con descomposición.

Ejemplo 2

5 2-amino-6-cloro-N-metil-N-morfolinocarbonilmetil-bencilamina

Punto de fusión: 116 - 118°C.

Preparada a partir de alcohol 2-benzoilamino-6-cloro-bencílico y sarcosinmorfolida, en forma análoga al ejemplo 1.

Ejemplo 3

10 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

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

Preparada a partir de alcohol 2-diacetilamino-3,5-dibromo-bencílico y trans-4-amino-ciclohexanol, en forma análoga al ejemplo 1.

15 Ejemplo 4

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

5,6 g (0,02 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico se agitan durante 10 horas a 165°C con 11,5 g (0,10 moles) de trans-4-amino-ciclohexanol y 8,8 g (0,10 moles) de ácido butírico. A continuación la solución de reacción se recoge en éter, se extrae dos veces por agitación con agua, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se la concentra a sequedad. El residuo se disuelve en etanol absoluto y éter (1 : 1) y se acidifica con ácido clorhídrico etanólico. Primeramente
20
25 cristalizan 1,5 g de un producto secundario y, después de una

25 JUN 1974



nueva adición de éter, 3,5 g (42 % del teórico) de clorhidrato de 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina de punto de fusión 233 - 234,5°C (descomposición).

5 Ejemplo 5

2-amino-6-cloro-N-metil-N-morfolinocarbonilmetil-bencilamina

Punto de fusión: 116 - 118°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-6-cloro-bencílico, sarcosinmorfolida y ácido butírico, análogamente al ejemplo 4.

10 Ejemplo 6

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

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

Preparada a partir de alcohol 2-butirilamino-3,5-dibromo-bencílico y trans-4-amino-ciclohexanol, análogamente al ejemplo 1.

15 Ejemplo 7

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

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

20 Preparada a partir de alcohol 2-para-clorobenzoílamino-3,5-dibromo-bencílico y trans-4-amino-ciclohexanol, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 8

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

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

25 JUN 1974



ción).

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

5 Ejemplo 9

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

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

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

Ejemplo 10

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

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

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

Ejemplo 11

20 2-amino-3,5-dibromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

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

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

25 JUL



Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 23 de Julio de 1.973, bajo el Nº P 23 37 334.4 y el 23 de Julio de 1.973, bajo el Nº P 23 37 363.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

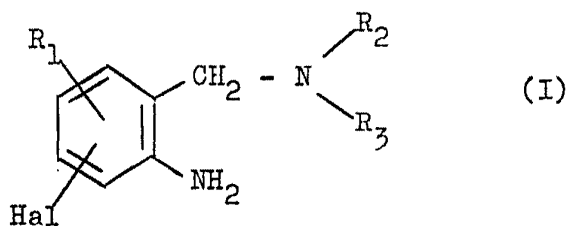
10

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:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-amino-bencilaminas de la fórmula general I,

20



en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, R₂ significa un

17.6.74

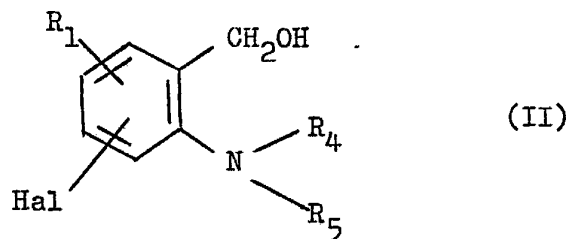


25 JUN



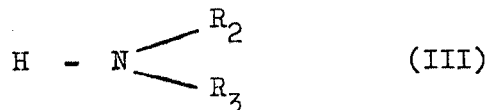
átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior con 1-3
 átomos de carbono, y R_3 significa el radical hidroxiciclohe
 xilo o morfolinocarbonilmetilo, así como de sus sales con
 ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente compatibles,
 5 caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

10



15

en la que Hal y R_1 son definidos como al principio, R_4 y R_5 ,
 que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de
 hidrógeno o radicales acilo orgánicos, se hace reaccionar con
 una amina de la fórmula general III,



20

en la que R_2 y R_3 son definidos como al principio, en presen
 cia de un ácido orgánico, en el caso de que R_4 y R_5 represen
 ten átomos de hidrógeno, y, si así se desea, un compuesto de
 la fórmula general I obtenido se transforma en su sal fisio
 lógicamente compatible con un ácido inorgánico u orgánico.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca
 racterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disol-

17.6.74



25 JUN



vente y a temperaturas entre 100 y 220°C.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque como disolvente se utiliza un ex ceso de la amina de fórmula general III utilizada y/o un ex ceso del ácido orgánico utilizado.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque para la reacción se utiliza un compuesto de la fórmula general II, incluso sin su aislamien to previo.

10 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque como ácido orgánico se emplea ácido acético, ácido butírico, ácido valérico, ácido trimetilacéti co o ácido caproico.

15 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque como radicales acilo en un compuesto de la fórmula general II se emplean el radical acetilo, buti rilo, benzoílo o para-clorobenzoílo.

7ª.- Procedimiento para la preparación de 2-amino- -bencilaminas.

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

17.6.74



25 JUN. 1974

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

Madrid,
P.A.

25 JUN. 1974

Alberto de Lizaso
For Foder

17.6.74
AMC/