



P.- 57.829

Case 5/594

CO7C/AGAK

MEMORIA DESCRIPTIVA

427951

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana.

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ACILAMINO-  
-BENCILAMINAS "

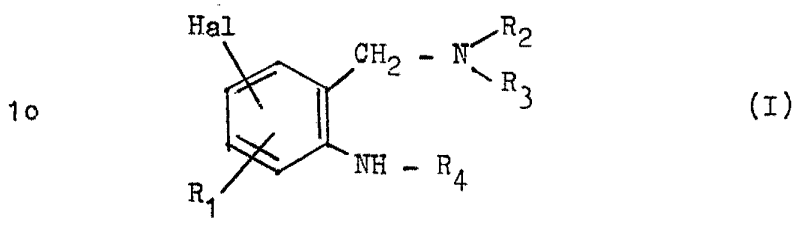
(Clase Internacional CO7c)

22.6.74



Es sabido de la bibliografía que 4H-3,1-benzoxa-  
zinas proporcionan con aminas las correspondientes 2-amino-  
-bencilaminas (véase por ejemplo R. C. Elderfield "Hetero-  
cyclic Compounds", volumen 6, página 574).

5 Con sorpresa se ha comprobado ahora que los com-  
puestos de la fórmula general I,



en que

Hal significa un átomo de cloro o bromo;

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

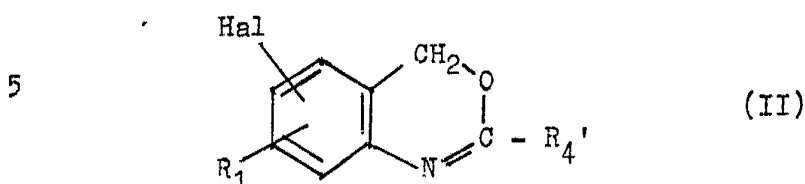
R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo  
inferior con 1 a 3 átomos de carbono;

R<sub>3</sub> significa un radical ciclohexilo, hidroxiciclohexilo,  
isopropilaminocarbonilmetilo o morfolinocarbonilmetilo; y

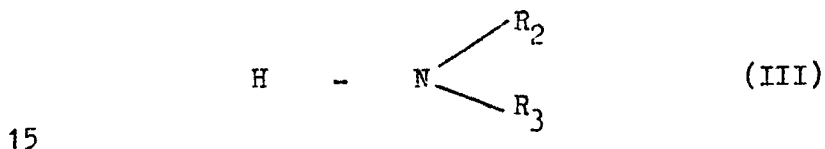
20 R<sub>4</sub> significa un radical acilo orgánico aromático, que tienen  
valiosas propiedades farmacológicas y/o son valiosos pro-  
ductos intermedios para la preparación de compuestos far-  
macéuticamente valiosos, pueden ser preparados de acuerdo  
con el siguiente procedimiento con excelentes rendimien-  
25 tos:



Reacción de una benzoxazina de la fórmula general II,



en la que  
Hal y R<sub>1</sub> son como se han definido al comienzo y  
10 R'<sub>4</sub> significa un radical arilo, con una amina de la fórmula general III,



en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido al comienzo.

Para R'<sub>4</sub> entra en consideración en este caso en especial el significado del radical fenilo, 2-clorofenilo o 4-metilfenilo.

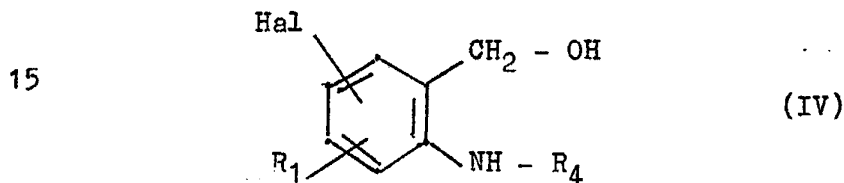
20 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como tetralina o en un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada, a temperaturas entre 100 y 200° C, pero preferiblemente a temperaturas entre 130 y 180° C. No obstante, la reacción se puede llevar a  
25 cabo también sin disolvente.



Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado a continuación en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos. Como ácidos se han manifestado como apropiados en este caso ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico.

Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida son nuevos y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un alcohol bencílico de la fórmula general IV,



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Hal son como se han definido al comienzo, en presencia de un agente de deshidratación.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano o dioxano en presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo de un ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o bromuro de hidrógeno, convenientemente a temperaturas entre 0 y 50° C, pero preferiblemente



te a temperaturas entre 15 y 25° C.

Los alcoholes bencílicos de la fórmula general IV utilizados como sustancias de partida se obtienen, por ejemplo, por reacción del correspondiente alcohol 2-amino-  
5 -bencílico, que se obtiene por reducción del correspondiente benzaldehído con borohidruro de sodio, con un halogenuro de ácido aromático correspondiente en piridina, y subsiguiente saponificación alcalina del éster resultante.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.  
10

#### EJEMPLO A

##### 6,8-dibromo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina

11 g de alcohol 2-benzoilamino-3,5-dibromo-bencílico son mezclados con 600 ml de éter absoluto. En la mezcla se introduce, con agitación, durante 30 minutos, bromuro de hidrógeno gaseoso. De este modo el producto de partida pasa a disolución, y precipita bromhidrato de 6,8-dibromo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina. Después de agitar durante  
15 seis horas el precipitado se filtra con succión y se recristaliza en etanol absoluto. Punto de fusión del bromhidrato:  
20 218 - 221° C.

#### EJEMPLO B

25 5-cloro-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina.



Punto de fusión: 88,5 - 89,5° C.

Preparado a partir de alcohol 2-benzoilamino-6-cloro-bencílico análogamente al Ejemplo A.

EJEMPLO 1

5

2-benzoilamino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina

11,2 g (0,025 moles) de bromhidrato de 6,8-dibromo-2-fenil-4H-3,1-benzoxazina son puestos en ebullición a reflujo durante 1,5 horas con 17,0 g (0,15 moles) de N-metil-ciclohexilamina. A continuación la mezcla de reacción es mezclada con lejía de sosa 2 N, es extraída por agitación varias veces con éter, la fase orgánica es secada con sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad. El residuo es disuelto en etanol absoluto y éter, y es acidificado con ácido clorhídrico etanólico, separándose por cristalización el clorhidrato de 2-benzoilamino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina.

10

15

Rendimiento: 12,1 g (93,7 % de la teoría), punto de fusión: 270 - 272° C (con descomposición).

20

EJEMPLO 2

2-benzoilamino-6-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-bencilamina.

Punto de fusión: 122,5 - 123° C.

25

Preparado a partir de 5-cloro-2-fenil-4H-3,1-ben-



zoxazina y sarcosin-morfolida análogamente al Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

5 2-benzoilamino-6-cloro-N-isopropil-N-(morfolino-carbonil-  
metil)-bencilamina.

Punto de fusión: 125 - 127° C.

Preparado a partir de 5-cloro-2-fenil-4H-3,1-benzo-  
zoxazina y N-isopropil-glicin-morfolida análogamente al  
Ejemplo 1.

10

EJEMPLO 4

2-benzoilamino-4-cloro-N-metil-N-(isopropilamino-carbonil-  
-metil)-bencilamina.

Punto de fusión: 140 - 142° C.

15

Preparado a partir de 7-cloro-2-fenil-4H-3,1-benzo-  
zoxazina y sarcosin-isopropilamida análogamente al Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

20 2-benzoilamino-6-bromo-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-  
bencilamina

Punto de fusión: 159 - 161° C.

Preparado a partir de 5-bromo-2-fenil-4H-3,1-ben-  
zoxazina y sarcosin-morfolida análogamente al Ejemplo 1.



EJEMPLO 6

2-benzoilamino-3,5-dibromo-N-metil-N-(morfolino-carbonil-  
-metil)-bencilamina.

5 Punto de fusión: 164-166°C.

Preparado a partir de 6,8-dibromo-2-fenil-4H-3,1-  
-benzoxazina y sarcosin-morfolida análogamente al Ejemplo 1.

La presente solicitud que corresponde a la presen-  
tada en la República Federal Alemana, el 24 de Julio de 1973,  
10 con el número P 23 37 456.3, se acoge a los beneficios del  
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

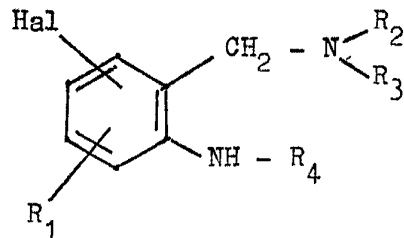
15

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
20 te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se  
recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

22.6.74

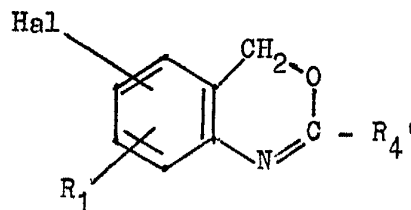


(I)

5

en 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 átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior con 1 a 3 átomos de carbono; R<sub>3</sub> significa un radical ciclohexilo, hidroxiciclohexilo, isopropilaminocarbonilmetilo o morfolinocarbonilmetilo; y R<sub>4</sub> significa un radical acilo orgánico aromático, así como de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar una benzoxazina de la fórmula general II,

15



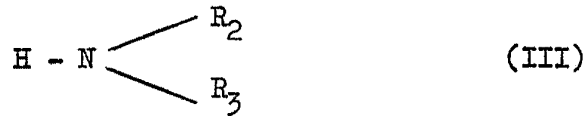
(II)

20

en la que R<sub>1</sub> y Hal son como se han definido al comienzo, y R'<sub>4</sub> significa un radical arilo, con una amina de la fórmula general III,

22.6.74

26 DIC. 1974



5 en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son como se han definido al comienzo, y en caso deseado se transforma un compuesto de la fórmula general I obtenido, a continuación, en una sal fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

10 3a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a y 2a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperatura entre 100 y 200°C.

15 4a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a, 2a y 3a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada.

20 5a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a, 2a, 3a y 4a, caracterizado porque el radical  $\text{R}'_4$  en un compuesto de la fórmula general II representa el radical fenilo, 2-clorofenilo o 4-metilfenilo.

18-12-74.



26 DIC. 1974

6ª.- Procedimiento para la preparación de 2-acilamino-bencilaminas.

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

5

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

26 DIC. 1974

Madrid,

P. A.

Alberto de Etxaburu  
Per Etxer

18-12-74.

G.D.S.-

- 11 -