



P.- 57.889

Case 5/596

CO7C;AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

427954

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-AMINO-N-CICLO
HEXIL-3,5-DIBROMO-N-METIL-BENCILAMINA"

(Clase Internacional CO7c)

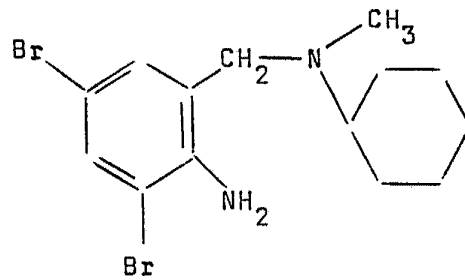
25.6.74

- 1 -



Es sabido que la 2-amino-N-ciclohexil-
-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina de la fórmula I,

5



(I)

10

y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-
tibles con ácidos orgánicos o inorgánicos tienen valio-
sas propiedades farmacológicas, especialmente un buen
efecto secretolítico.

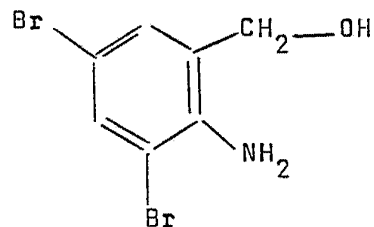
15

Sorprendentemente se ha encontrado aho-
ra que el compuesto de la fórmula general I arriba citado
puede ser preparado de acuerdo con el siguiente procedi-
miento con excelentes rendimientos:

20

Reacción del alcohol bencílico de la fó-
mula II,

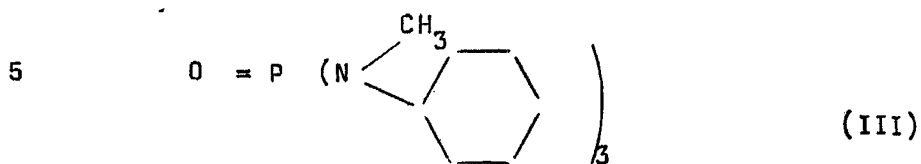
25



(II)



con el nuevo compuesto de la fórmula III,



10 La reacción se lleva a cabo eventual-
mente en un disolvente inerte, tal como tetralina, a
temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre
200 y 280°C. No obstante, la reacción se puede llevar a
15 cabo también sin disolvente o con la amida de la fórmu-
la III en calidad de disolvente.

El compuesto de la fórmula I obtenido
puede ser transformado, después de haber sido aislado,
en caso deseado en sus sales fisiológicamente compati-
bles con ácidos orgánicos o inorgánicos. Como ácidos han
20 manifestado ser apropiados en este caso ácido clorhídri-
co, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
ácido láctico, ácido cítrico, o ácido maleico.

El alcohol bencílico de la fórmula II
utilizado como sustancia de partida se obtiene, por ejem-
25 plo, por reducción del 2-amino-3,5-dibromobenzaldehido.



El nuevo compuesto de partida de la fórmula III puede ser preparado por reacción de un oxihalogenuro de fósforo con la N-metil-N-ciclohexilamina eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria.

5 El procedimiento de acuerdo con el invento proporciona, en una reacción fácil y rápida y con buenos rendimientos, la bencilamina de la fórmula I. Esto es sorprendente, toda vez que el alcohol bencílico de la fórmula II ya se descompone a las temperaturas
10 utilizadas de acuerdo con la reacción, y no podía ser previsible para un técnico en la materia su comportamiento modificado en presencia del nuevo compuesto de fórmula III.

15 El compuesto de fórmula III puede ser preparado a su vez en una reacción sencilla y contribuye por consiguiente de modo esencial a la buena realizabilidad del procedimiento de acuerdo con el invento.

20 En lo que sigue se explica con mayor detalle con ayuda de Ejemplos el procedimiento de acuerdo con el invento:

Ejemplo A.

N,N',N"-tríciclohexil-N,N',N"-trimetil-triamida de ácido fosfórico.

25 306 g de N-metil-ciclohexilamina son



mezclados con agitación durante 20 minutos con 46 g de oxícloruro de fósforo y luego son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas (baño de aceite: 170°C). A continuación la solución de reacción enfriada se recoge en 1,2 litros de cloroformo y 0,8 litros de agua, la fase orgánica se extrae por agitación todavía dos veces más con agua, dos veces con ácido acético 2 N y una vez con amoníaco 2 N, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice con cloroformo-acetato de etilo (1:1). Las correspondientes fracciones son reunidas, con concentradas y el residuo es recogido en éter de petróleo, después de lo cual cristaliza una pequeña cantidad de un subproducto que es filtrado con succión después de un largo reposo. Se concentra el producto filtrado hasta sequedad, al final a 100°C y 15 Torr. La N,N',N"-triciclohexil-N,N',N"-trimetil-triamida de ácido fosfórico obtenida en forma de aceite cristaliza a fondo con lentitud.

Punto de fusión: 60-64°C.

Ejemplo 1.

2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina.

0,56 g (0,002 moles) de alcohol 2-ami



no-3,5-dibromo-bencílico y 3,1 g (0,008 moles) de N,N',
N"-tríciclohexil-N,N',N"-trimetil-triamida de ácido fos-
fórico, son calentados a 230°C durante 1 hora. Después
del enfriamiento se recoge en éter y en amoníaco 2N,
5 la fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato
de sodio y se mezcla con algo de etanol absoluto. Tras
añadir ácido clorhídrico etanólico se separa por cris-
talización en forma de clorhidrato la 2-amino-N-ciclo-
hexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina.

10 Rendimiento: 0,46 g (55,8% de la teo-
ría); punto de fusión del clorhidrato: 232-235°C (con
descomposición).

15 La presente solicitud, que correspon-
de a la presentada en la República Federal Alemana, el
26 de Julio de 1973, bajo el nº P 23 37 931.9, se acoge
a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25 Los puntos de invención propia y nueva,

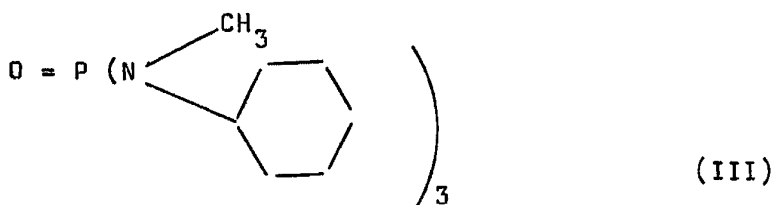
A handwritten signature in black ink.

25.6.74

10
13 MAY 1975

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:

5 1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilamina así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar el alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico con la amida de la fórmula
10 III,




a temperaturas elevadas.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 200 y 280°C.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo sin disolvente.

25 4ª.- Procedimiento para la prepara-


7.3.75



ción de 2-amino-N-ciclohexil-3,5-dibromo-N-metil-bencilami
na.

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

5

Esta Memoria consta de ocho hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 13 MAR. 1975
P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes

15

20

25

7.3.75
EAS.-