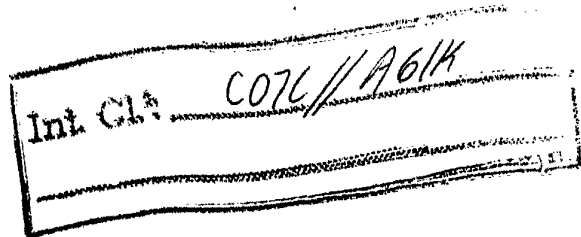


432699

18 DIC. 1974

P.- 59.114

Case 5/626



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar ler. CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

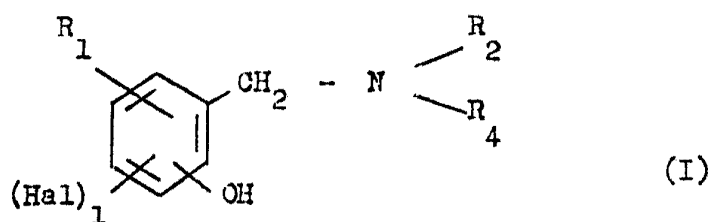
entidad alemana

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

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente princi-
pal Nº 419.607, solicitada el 13 de Octubre de 1973,
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
BENCILAMINAS"
(Clase Internacional C07c)

En la memoria de la patente española nº 419.607
se describen bencilaminas de la fórmula general I,

5



10

en la que

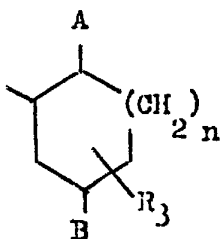
Hal representa un átomo de cloro o de bromo,

R_1 representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo,

15

R_2 representa 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

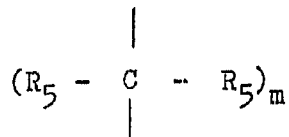
20



25

en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono. n representa el número 0, 1 ó 2, y los dos radicales A y B representen átomos de hidrógeno o conjuntamente el grupo

5



en el que

10 R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono y m representa el número 1 ó 2,

R_4 representa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo con 3 ó 4 átomos de carbono, o también un átomo de hidrógeno, en el caso de que R_3 no represente un átomo de hidrógeno o R_2 represente un radical alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y

20

1 significa el número 1 ó 2, sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos, así como modos de procedimiento para su preparación.

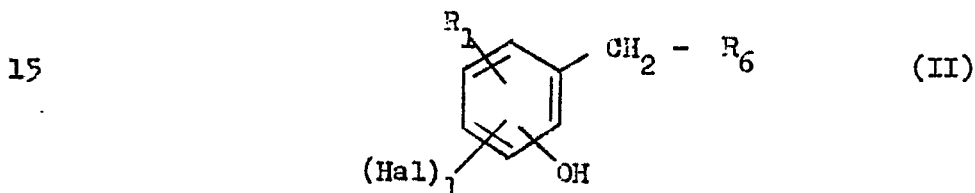
25

Los compuestos de la fórmula general I anterior

5 y sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial, junto a un efecto potenciador sobre la producción del agente tensioactivo o del factor antiatlectásico de los alveolos, un efecto secretolítico o calmante de la tos (antitusivo).

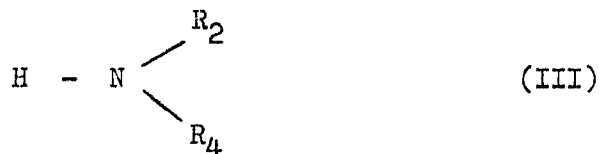
10 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que los compuestos de la anterior fórmula general I se pueden preparar también con rendimientos excelentes según el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general II,



20 en la que
R₁, Hal y l son como se han definido al principio y
R₆ significa un grupo amino, que eventualmente puede estar
monosustituído o disustituído, un radical trialcohilamonio
o piridinio, con una amina de la fórmula general III,

25



5 en la que

R_2 y R_4 son como se han definido al principio.

En la anterior fórmula general II entra en consideración para R_G en especial la significación de los grupos amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metiletilamino, trimetilamonio, trietilamonio, metil-dietilamonio, o piridinio. Por consiguiente, el procedimiento de la presente solicitud puede ser llevado a cabo con todos los radicales R_G que hacen posible de modo intermedio la formación de un catión bencilo a partir de un compuesto de la anterior fórmula general II.

La reacción se lleva a cabo de preferencia en un exceso de la amina de la fórmula general III empleada, eventualmente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en presencia de una sal metálica o de yodo, a temperaturas entre 0 y 180°C, pero de preferencia entre 100 y 160°C.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado a continuación, en sus sales fisiológicamente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Como ácidos, han mostrado ser adecuados en este caso ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico.

5 Los compuestos de la fórmula general II, empleados como materiales de partida, se obtienen, por ejemplo, por reacción de una bencilamina correspondiente con un agente de alcoholación, tal como yoduro de metilo, o por reacción de un correspondiente halogenuro de bencilo con piri-
10 dina.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar más detalladamente la invención:

Ejemplo 1

15 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina.

10 g de clorhidrato de 3,5-dibromo-N,N-dimetil-2-hidroxi-bencilamina se calientan a 160°C durante 1 hora con 30 g de trans-4-amino-ciclohexanol. Después de ello se deja enfriar la mezcla de reacción, se diluye con agua y el precipitado se separa por filtración con succión. La base bruta
20 obtenida se disuelve en isopropanol y se acidifica con ácido clorhídrico etanólico, después de lo cual cristaliza el clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-
25 ciclohexil)-bencilamina.

Punto de fusión: 212-218°C (con descomposición).

Ejemplo 2

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

5

4,5 g de yoduro de N-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-trimetilamonio se calientan a 160°C durante 15 minutos con 8 g de trans-4-amino-ciclohexanol. El producto de reacción enfriado se trata con agua, y el precipitado se separa por filtración con succión. Por disolución en isopropanol y acidificación con ácido clorhídrico etanólico se obtiene, a partir de la base bruta, el clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina.

10

Punto de fusión: 212-218°C (con descomposición).

15

Ejemplo 3

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 193-194°C (con descomposición).

20

Preparada a partir de clorhidrato de 3,5-dibromo-N,N-dimetil-2-hidroxi-bencilamina y de N-etil-ciclohexilamina, de modo análogo al del ejemplo 1.

Ejemplo 4

25

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

Punto de fusión del clorhidrato: 216-218°C (con descomposición).

Preparada a partir de clorhidrato de 3,5-dibromo-N,N-dimetil-4-hidroxi-bencilamina y cis-3-amino-ciclohexanol, de modo análogo al del ejemplo 1.

Ejemplo 5

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

Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C (con descomposición).

Preparada a partir de bromuro de N-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-piridinio y trans-4-amino-ciclohexanol, de modo análogo al del ejemplo 2.

Ejemplo 6

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 193-194°C (con descomposición).

Preparada a partir de bromuro de N-(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil)-piridinio y N-etil-ciclohexilamina, de modo análogo al del ejemplo 2.

Ejemplo 7

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

Punto de fusión del clorhidrato: 216-218°C (con descomposición).

5 Preparada a partir de bromuro de N-(3,5-dibromo-4-hidroxibencil)-piridinio y cis-3-amino-ciclohexanol, de modo análogo al del ejemplo 2.

Análogamente a los ejemplos 1 a 7, se prepararon los siguientes compuestos:

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxibencilamina

10 Punto de fusión del clorhidrato: 180-181°C (con descomposición).

3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 194-196°C (con descomposición).

15

3-bromo-5-cloro-N-ciclohexil-4-hidroxi-N-metil-bencilamina

Punto de fusión: 136-138°C.

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

20 Punto de fusión del clorhidrato: 187-189°C.

3,5-dicloro-N-(dihidroxi-terc.butil)-4-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 166-169°C (con descomposición).

25

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

Punto de fusión del clorhidrato: 202-206°C (con descomposición).

5 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(trans-3-hidroxi-ciclohexil)-benzila-
mina

Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C (con descomposición).

10 Naturalmente, según el procedimiento de la presente solicitud se pueden preparar todos los compuestos de la memoria de la patente española nº 419.607.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 25 de Enero de 1974, bajo el nº P 24 03 511.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

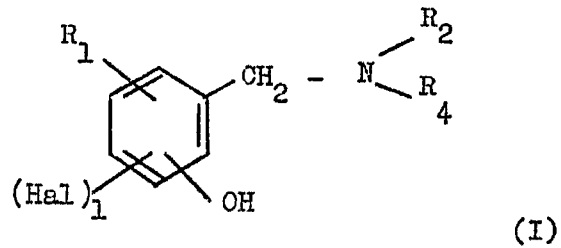
20

REIVINDICACIONES:

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de este Ier. Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 419.607, solicitada el 13 de Octubre de 1973, por "Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas", refiriéndose dichas mejoras a la preparación de bencilaminas de la fórmula general I

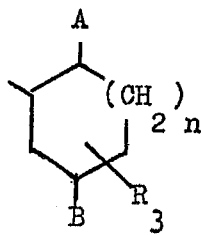
5



10

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

15

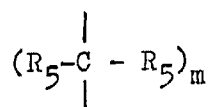


20

25

en la que R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, n significa el número 0, 1 ó 2, y los dos radicales A y B significan átomos de hidrógeno o conjuntamente el grupo

5



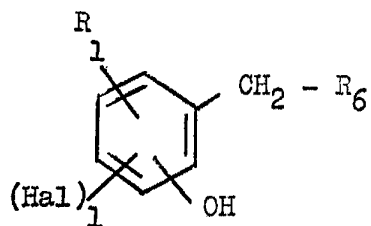
en el que R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono y m representa el número 1 ó 2, R_4 significa un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalcoholilo con 3 ó 4 átomos de carbono o también un átomo de hidrógeno, en el caso de que R_3 no represente un átomo de hidrógeno o que R_2 represente un radical alcoholilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, y l significa el número 1 ó 2, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizadas por que un compuestos de la fórmula general II,

10

15

20

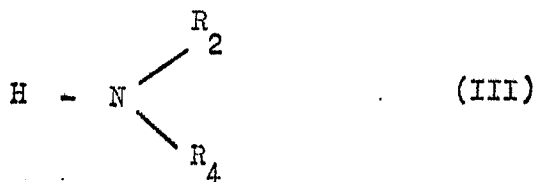
25



(II)

en la que R₁, Hal y 1 son como se han definido al principio y R₆ significa un grupo amino, que eventualmente puede estar monosustituído o disustituído, un radical trialcohilamonio o piridinio, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general III

5



(III)

en la que R₂ y R₄ son como se han definido al principio, y un compuesto de la fórmula general I, obtenido en el caso de que así se desee, se transforma a continuación en sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10

2^a.- Mejoras según la reivindicación 1^a, caracterizadas porque la reacción se lleva a cabo en un exceso de la amina de la fórmula general III empleada.

15

3^a.- Mejoras según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizadas porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 180°C, pero de preferencia entre 100 y 160°C.

20

4ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizadas porque X representa el grupo dimetilamino, trimetilamonio o piridinio.

5 5ª.-Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 419.607, solicitada el 13 de Octubre de 1973, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZILAMINAS".

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

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

Madrid, 18 DIC. 1974

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poderes

