

432789



P - 59.160

Case 5/640

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

Int. Cl.: C07C 85/04, 87/18

entidad alemana

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

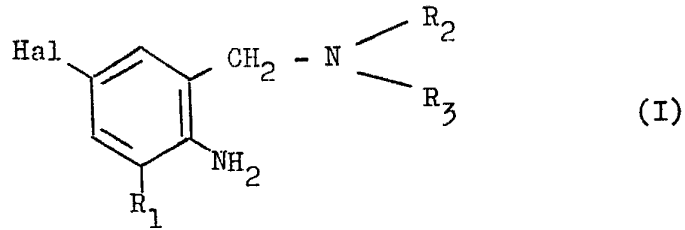
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
BENCILAMINAS" (Clase Internacional C07c)

- 1 -

28.12.74

Por la bibliografía es conocido (véase patente belga 797.516) que bencilaminas de la fórmula general

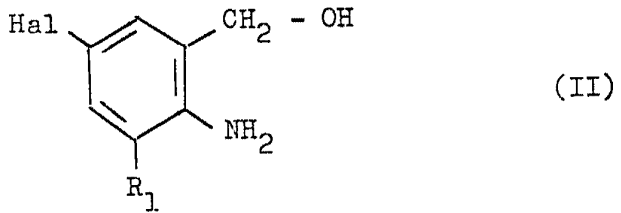
5



10

en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, R<sub>2</sub> significa un grupo metilo o etilo y R<sub>3</sub> significa un radical ciclohexilo, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, y sus sales por adición de ácido, que tienen valiosas propiedades farmacológicas, en especial calmantes de la tos y/o secretolíticas, se pueden preparar por reacción de un alcohol bencílico de la fórmula general

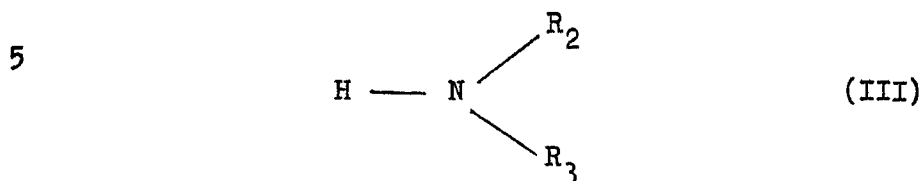
20



25

en la que

R<sub>1</sub> y Hal son como se han definido al principio, con una amina de la fórmula general



10 en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido al principio, en presencia de un ácido graso.

De la publicación antes mencionada el especialis  
ta tenía que deducir que la realizabilidad de este procedi  
miento está limitada al empleo de los ácidos grasos allí  
mencionados, en especial porque allí se menciona que la  
15 reacción de un compuesto de la fórmula II con una amina de  
la fórmula III, sin adición de un ácido o en presencia de  
un ácido mineral, no proporciona el producto final deseado  
de la fórmula general I.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que las  
20 bencilaminas de la fórmula general I anterior se pueden pre  
parar con rendimientos excelentes, que en parte son todavía  
mayores que los de la patente mencionada, por reacción de  
un alcohol bencílico de la fórmula general II anterior con  
una amina de la fórmula general III anterior y en presencia  
25 de cualquier otro ácido orgánico. Como ácidos entran en con



-9 ENE. 1975

sideración en este caso, en especial, el ácido benzoico, el ácido fenilacético, el ácido tolilacético, el ácido xililacético, el ácido tolilpropiónico, el ácido etilfenilacético, el ácido fenilbutírico, el ácido tolilbutírico, 5 el ácido láctico, el ácido  $\beta$ -metoxipropiónico, el ácido levúlico o el ácido glucónico.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente, tal como xileno, tetralina, o en un exceso de la amina de la fórmula general III empleada y/o del ácido 10 orgánico empleado, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 120 y 200°C, pero de preferencia entre 130 y 180°C.

Si así se desea, los compuestos de la fórmula general I, obtenidos, se pueden transformar a continuación 15 en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos han resultado ser adecuados en este caso ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico.

20 Los compuestos de la fórmula general II, utilizados como materiales de partida, se pueden preparar, por ejemplo, por reducción de los aldehidos correspondientes con boro-hidruro de sodio.

Los siguientes ejemplos ilustran más detalladamente 25 la invención:

Ejemplo 1

N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-ciclohexil-  
amina

3,65 g (0,013 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibro  
5 mobencílico, 3,7 g (0,032 moles) de N-metilciclohexilamina  
y 2,2 g (0,015 moles) de ácido fenilacético se añaden a un  
matraz provisto de un refrigerante de reflujo y se agitan  
durante 6 horas en un baño de aceite a 170-180°C. Se enfría  
la solución de reacción, se mezcla con 30 ml de agua y 7 g  
10 de una solución al 45 por ciento de hidróxido de sodio y se  
agita durante 30 minutos a 80-85°C. La fase acuosa se ex-  
trae con benceno, la fase orgánica se seca con sulfato de  
sodio anhidro y se concentra por evaporación en vacío. Se  
obtiene así N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metilciclo-  
15 hexilamina con un rendimiento de 92,2 % de la teoría.

La base libre obtenida se mezcla con 10 ml de áci  
do clorhídrico concentrado y se agita durante 30 minutos a  
80-85°C. A continuación la solución se vierte en 100 ml de  
agua y se agita hasta que se separe el clorhidrato en for-  
20 ma cristalina. El precipitado se filtra con succión, se la  
va con 50 ml de acetona caliente y se seca.  
Punto de fusión del clorhidrato: 233-235°C (con descomposi-  
ción).



Análisis elemental ( $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ )

Encontrado: C 40,58 H 5,10 Br 39,03 Cl 8,52 N 6,55

Calculado: 40,75 5,09 38,76 8,61 6,79

5

Ejemplo 2

N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-etil-ciclohexil-  
amina

5,6 g (0,02 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibromobencílico, 6,4 g (0,05 moles) de N-etilciclohexilamina y 6,8 g (0,05 moles) de ácido fenilacético se añaden a un matraz provisto de un refrigerante de reflujo y se agitan durante 6 horas en un baño de aceite a 170-180°C. Se enfría la mezcla de reacción, se mezcla con 30 ml de agua y 7 g de una solución al 45 por ciento de hidróxido de sodio, y se agita durante 30 minutos a 80-85°C para la eliminación del ácido fenilacético. La porción oleosa, insoluble en agua, se extrae con benceno, la solución bencénica se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene así N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-etil-ciclohexilamina con un rendimiento de 77,9 % de la teoría.

6,0 g de la base libre se mezclan con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitan durante 30 minutos a 80-85°C hasta la disolución completa. Después la solución se vierte en 100 ml de agua y se agita hasta que se



separa el clorhidrato en forma cristalina granular. El producto se recristaliza en metanol/acetona.

Punto de fusión del clorhidrato: 207-209°C (con descomposición).

5      Análisis elemental ( $C_{15}H_{22}Br_2N_2 \cdot HCl$ )  
Encontrado: C 41,75 H 5,33 Br 37,02 Cl 8,05 N 6,50  
Calculado :    42,22    5,39    37,48    8,32    6,56

Ejemplo 3

10      N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-ciclohexil-  
amina

3,65 g (0,013 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibromobencílico, 3,7 g (0,032 moles) de N-metilciclohexilamina y 3,8 g (0,032 moles) de ácido levúlico se añaden a un matraz provisto de un refrigerante de reflujo y se agitan durante 5 horas en un baño de aceite a 180°C. La solución de reacción se enfría y se mezcla con 30 ml de agua. Después se calienta la solución a 80°C y se separa la N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-N-metil-ciclohexilamina oleosa. El producto se transforma en el clorhidrato de modo análogo al del ejemplo 1.

15

20

Punto de fusión del clorhidrato: 235°C (con descomposición).

Ejemplo 4

25      N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-ciclohexil-  
amina

  
-9 ENE 1976

3,65 g (0,013 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibromobencílico, 3,7 g (0,032 moles) de N-metilciclohexilamina y 2,9 g (0,029 moles) de ácido DL-láctico se añaden a un matraz provisto de un refrigerante de reflujo y se agitan durante 6 horas en un baño de aceite a 150-155°C. Se enfría la solución de reacción, se mezcla con 20 ml de agua y se separa la N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-ciclohexilamina insoluble. El producto se transforma en el clorhidrato de modo análogo al del ejemplo 1.

Punto de fusión del clorhidrato: 234-235°C (con descomposición).

Ejemplo 5

N-(2-amino-5-bromo-bencil)-N-metil-ciclohexilamina

4,1 g (0,02 moles) de alcohol 2-amino-5-bromo-bencílico, 5,7 g (0,05 moles) de N-metilciclohexilamina y 1,0 g (0,006 moles) de ácido p-tolil-acético se añaden a un matraz provisto de refrigerante de reflujo y se agitan durante 5 horas en un baño de aceite a 180-185°C.

Se enfría la solución de reacción, se separa el producto de reacción y se lava con lejía de sosa diluida. Al residuo insoluble se añaden 15 ml de ácido clorhídrico concentrado hasta disolución completa. A continuación se diluye con 100 ml de agua y se añaden 0,5 g de carbón activo. El producto filtrado se concentra por evaporación en vacío, se mezcla con acetona y se aísla por filtración el clorhidra



to separado.

Punto de fusión del diclorhidrato: 212-215°C (con descomposición) (recristalizado en etanol).

Análisis elemental ( $C_{14}H_{21}BrN_2 \cdot 2HCl$ )

5 Encontrado: C 45,51 H 6,35 Br 21,47 Cl 19,02 N 7,52  
Calculado: 45,42 6,22 21,60 19,19 7,57

Ejemplo 6

N-(2-amino-3,5-dicloro-bencil)-N-metil-ciclohexil-  
10 amina

1,5 g (0,010 moles) de alcohol 2-amino-3,5-diclorobencílico, 1,5 g (0,013 moles) de N-metilciclohexilamina y 1,5 g (0,020 moles) de ácido glucónico se añaden a un matraz provisto de refrigerante de reflujo y se agitan durante  
15 6 horas a 170-175°C. Se enfría la solución de reacción y se mezcla con 30 ml de agua. Se separa la N-(2-amino-3,5-dicloro-bencil)-N-metil-ciclohexilamina insoluble y se transforma en el clorhidrato de modo análogo al del ejemplo 1.

20 Punto de fusión del clorhidrato: 224-225°C (con descomposición).

Análisis elemental ( $C_{14}H_{20}Cl_2N_2 \cdot HCl$ )

Encontrado: C 51,73 H 6,54 Cl 32,70 N 8,64  
Calculado: 51,93 6,49 32,92 8,66



Ejemplo 7

N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-(4-hidroxiciclohexil)-metilamina

5 12,6 g (0,045 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibromobencílico, 14,4 g (0,011 moles) de 4-metilaminociclohexanol y 1,1 g (0,011 moles) de ácido DL-láctico se agitan en un matraz provisto de refrigerante de reflujo, durante 5 horas a 180°C. Se enfría la solución de reacción y se mezcla con 60 ml de agua. Los cristales obtenidos se separan por  
10 filtración con succión, se mezclan con 27 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calientan a 80°C hasta disolución completa. La solución se vierte en 200 ml de agua, los cristales separados se separan por filtración y se secan. Para  
15 una nueva purificación se lava con tetrahidrofurano y acetona caliente, y se recristaliza en agua con adición de carbón activo.

Punto de fusión del clorhidrato: 210-213°C (con descomposición).

Análisis elemental ( $C_{14}H_{20}Br_2N_2O.HCl$ )

20 Encontrado: C 38,97 H 4,95 Br 37,22 Cl 8,20 N 6,50  
Calculado: 39,20 4,90 37,23 8,25 6,53

Ejemplo 8

Bromhidrato de N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-ciclohexilamina

25

15 ml de ácido bromhídrico concentrado se añaden a 4,5 g de N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-N-metilciclohexil amina, que se obtiene de modo análogo al del ejemplo 1, y se agitan durante 30 minutos a 80-85°C hasta disolución completa. La solución se vierte en 100 ml de agua. El bromhidrato precipitado se separa por filtración con succión, se lava con 50 ml de acetona caliente y se obtiene así el bromhidrato de N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-N-metilciclohexilamina deseado.

10 Punto de fusión: 228,0-228,5°C (con descomposición)  
Análisis elemental (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>.HBr)  
Encontrado: C 36,72 H 4,55 Br 52,35 N 6,10  
Calculado: 36,79 4,60 52,49 6,13

15 Ejemplo 9  
N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-metil-ciclohexil-  
amina

3,7 g de clorhidrato de N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-N-metilciclohexilamina, en 50 ml de agua, se mezclan con 7,5 g de una solución de hidróxido de sodio al 47,5 por ciento, y se agitan a 40-45°C. Los cristales precipitados se separan por filtración con succión.  
Punto de fusión: 50 - 53°C.

14 MAR 1975

Análisis elemental ( $C_{14}H_{20}Br_2N_2$ )

Encontrando: C 44,55 H 5,40 Br 42,39 N 7,43

Calculado: 44,70 5,32 42,52 7,43

5

Ejemplo 10

Oxalato de N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-  
-metil-ciclohexilamina

A N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-N-metilciclohexil  
amina, que se había obtenido según el ejemplo 1, se añaden  
10 60 ml de agua y 1,1 g de ácido oxálico, dihidratado y se  
agita durante una hora a 70-80°C. Gradualmente se forma un  
polvo cristalino. Se enfría, se filtra, se lava con ace-  
tona y se seca.

Punto de fusión del oxalato: 182-183°C (con descomposición).

15

Análisis elemental ( $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot C_2H_2O_2$ )

Encontrando: C 41,28 H 4,63 Br 34,17 N 5,83

Calculado: 41,22 4,73 34,30 6,01

Ejemplo 11

20

Clorhidrato de N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-N-  
-metil-ciclohexilamina

Preparado de modo análogo al del ejemplo 1 a par  
tir de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico, N-metil-ciclo  
hexilamina y ácido benzoico.

25

Punto de fusión del clorhidrato: 233-235°C (con descomposi-



ción).

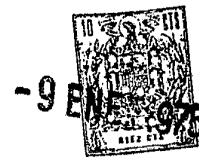
Ejemplo de referencia

5 a) 5,6 g (0,02 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibromobencílico (punto de fusión: 148-150°C) y 11 g (0,1 moles) de N-metilciclohexilamina se añaden a un matraz provisto de refrigerante de reflujo y se agitan durante 6 horas en un baño de aceite a 160-165°C.

10 Después se recupera de la solución de reacción, por destilación en vacío, la N-metil-ciclohexilamina en exceso y que no ha reaccionado. El residuo obtenido (5,5 g) se mezcla con 20 ml de agua. El producto obtenido después de filtración y secado tiene un punto de fusión de 147-150°C.

15 b) 5,6 g (0,02 moles) de alcohol 2-amino-3,5-dibromo-bencílico se mezclan con 30 g de clorhidrato de N-metilciclohexilamina y se agitan durante 8 horas a 160-170°C. En este caso no se pudo obtener el producto deseado, igual que en el caso de la reacción análoga en presencia de 0,5 g de ácido sulfúrico concentrado.

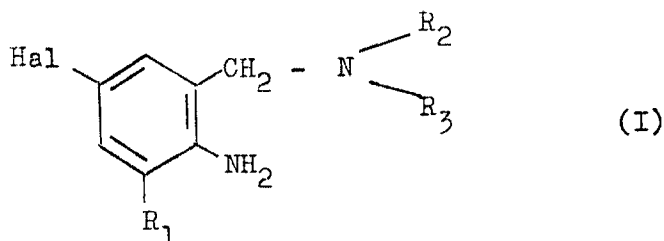
20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 13 de Diciembre de 1.973, bajo el N° 138 163/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



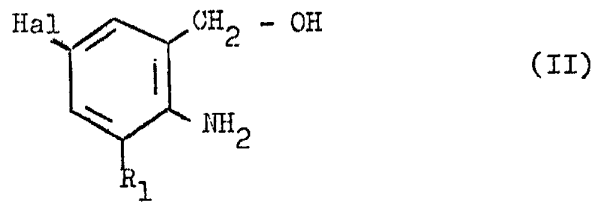
## REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
Invención en España, son los que se recogen en las reivindi-  
caciones siguientes:

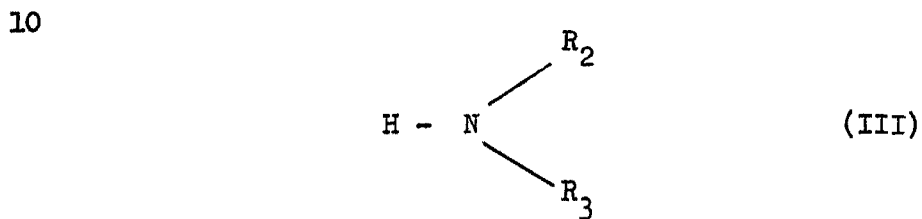
1ª.- Procedimiento para la preparación de bencil-  
aminas de la fórmula general



en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R<sub>1</sub> sig-  
nifica un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, R<sub>2</sub> signi-  
fica un grupo metilo o etilo y R<sub>3</sub> significa un radical ciclo-  
hexilo, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, así  
como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-  
tibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado  
porque un alcohol bencílico de la fórmula general



en la que Hal y R<sub>1</sub> son como se han definido al principio, se hace reaccionar a temperaturas elevadas con una amina de la fórmula general



15 en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido al principio, en presencia de un ácido orgánico, exceptuado un ácido graso no sustituido, y en el caso de que se desee, un compuesto de la fórmula general I obtenido se transforma en su sal por adición de ácido y/o en la base libre.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca  
 racterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido alcanoico, que está sustituido con un radical arilo, con un grupo hidroxilo, con un grupo alcoxi o con un grupo carbonilo.

25 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª

*Be*

-9 ENE. 1975

y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 120 y 200°C, de preferencia entre 130 y 180°C.

5

4ª.- Procedimiento para la preparación de bencilaminas.

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

Esta Memoria consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

-9 ENE. 1975

Alberto de Elzaburu  
Por Poderes

- 16 -

28.12.74  
AMC/

*AMC*