



1/EN
P.- 58.500

Case 5/578 IX
Dr.Fl/Kp

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR.KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

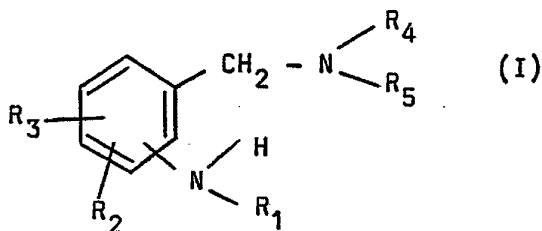
establecida en D 7950 Biberach/Riss,
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
BENCILAMINAS"
(Clase Internacional C07c; C07d)



Objeto de la presente solicitud son nuevas
bencilaminas de la fórmula general I,

5



10 sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos y procedimientos para su preparación.

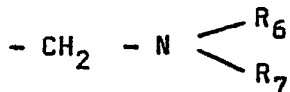
En la fórmula general I antedicha

R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido;

15 R_2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

R_3 significa un átomo de fluor, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, ciano, carbamilo, carboxilo, carbalcoxi, alcoxi, acetilo, así como el grupo aminometi

20 lo de la fórmula



en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholo, cicloalcoholo o hidroxicloalcoholo o juntamente con el átomo de nitrógeno repre

25

sentan un anillo pirrolidino, piperidino o morfolino;

R₄ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono;

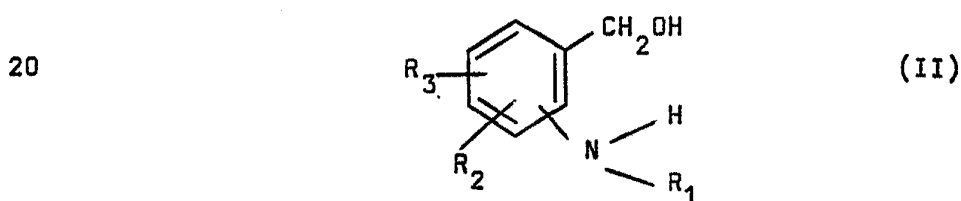
5 R₅ significa un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o el grupo ciclohexilo; o

R₄ y R₅ significan, juntamente con el átomo de nitrógeno, el radical morfolino o piperidino.

Los compuestos de la fórmula general I antedicha tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secretolítico, 10 béquico (antitusivo) y un efecto acrecentador en la producción del factor tensioactivo o factor antiataelectasa de los alveolos.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento: 15

Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

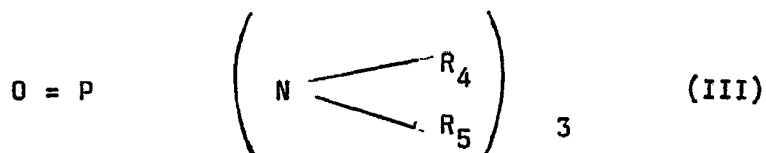


en la que

25 R₁, R₂ y R₃ son como se han definido al comienzo,



con una amida de la fórmula general III,



5

R_4 y R_5 son como se han definido al comienzo.

10

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como tetralina y a temperaturas entre 100 y 250°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 120 y 180°C. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.

15

20

25

Si de acuerdo con el procedimiento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que R_3 representa un grupo ciano, éste puede ser transformado mediante hidrólisis parcial, por ejemplo mediante lejía de sosa acuoso-alcohólica en el correspondiente compuesto carbamóilico de la fórmula general I, y/o un compuesto de la fórmula general I, en que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 con excepción de los radicales que contienen un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar son como se han definido inicialmente, éstos en caso deseado pueden ser acilados posteriormente. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente con un derivado de ácido capaz de reaccionar tal como un halogenuro de ácido, anhídrido de ácido o anhídrido mixto de ácido o en presencia

17 ENE. 1975

de un agente sustractor de agua tal como N,N'-diciclohexil-carbodiimida.

5 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con uno, dos o tres equivalentes del correspondiente ácido. Como ácidos se han
10 mostrado apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

15 Un compuesto de las fórmulas generales II utilizado como sustancia de partida se obtiene por ejemplo por reducción de un correspondiente aldehído o por saponificación de un correspondiente halogenuro de bencilo.

20 Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secretolítico, béquico (antitusivo) y un efecto acrecentador sobre la producción del factor tensioactivo o factor de antiataelectasa de los alveolos.

25 Por ejemplo las siguientes sustancias fueron investigadas en cuanto a sus efectos biológicos.



17 ENE. 1975

- A = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina;
- B = Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina;
- 5 C = Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-bencilamina;
- D = Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-morfolina;
- E = 5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-bencilamina; y
- 10 F = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-bencilamina.

1.- Efecto secretolítico

Los ensayos de expectoración se llevaron a cabo con cobayas narcotizados o con conejos narcotizados (véase para ello Perry y Boyd, Pharmacol. exp. Therap. 73, 65 (1941)). Las sustancias fueron administradas por vía peroral en cada caso a 6 hasta 8 animales en una dosis de 8 mg/kg. El cálculo del aumento de la secreción (valores de 2 horas) se efectuó mediante comparación de la cantidad de producto secretado antes y después de la administración de sustancia.

15

20

Los ensayos sobre la circulación se llevaron a cabo en cada caso con 3 gatos según la narcosis con cloralosa-uretano después de administración por vía intravenosa de 2, 4 y 8 mg/kg de la sustancia a investigar:

25



Ensayos con cobayas:

Sustancia	Aumento de la secreción	Efecto sobre la circulación
A	+ 90 %	2,4 y 8 mg/kg: ninguna modificación
B	+ 81 %	2,4 y 8 mg/kg: ninguna modificación
C	+ 100 %	
F	+ 84 %	

Ensayos con conejos:

Sustancia	Aumento de la secreción
D	+ 77 %
E	+ 75 %

2.- Efecto antiulceroso

El efecto de la sustancia a investigar sobre úlceras se llevó a cabo de acuerdo con el método de K. Takagi y otros (Jap. J. Pharmac. 19, 418 (1969)). Para ello ratas hembras con un peso corporal entre 220 y 250 g fueron sometidas según la narcosis con éter a apertura de la cavidad ventral y se sacó y almacenó el estómago.



Después de ello se inyectaron, entre las mucosas musculares y las submucosas del estómago en un lugar, 0,05 ml de una solución al 5% de ácido acético. La cavidad ventral fue cerrada de nuevo después de la inyección. Las ulceraciones resultantes en la mucosa en el lugar de administración después de 3 a 5 días fueron tratadas durante 3 semanas agregando al pienso la sustancia a investigar en las dosificaciones de 50 y 100 mg/kg (6 animales por dosis). Los animales testigo recibieron sólo el pienso pulverizado.

Después de tratamiento durante tres semanas los animales fueron muertos, se sacaron los estómagos y se determinaron las úlceras mediante medición de la longitud de ulceraciones y la anchura de ulceraciones. Se determinó el efecto de la sustancia en comparación con testigos (100%):

Con una dosificación de la sustancia A de 50 mg/kg p.o. se encontró una reducción de las úlceras de un 52% y con una dosificación de 100 mg/kg p.o. se encontró una reducción de las úlceras de un 79% en comparación con testigos.

3.- Toxicidad aguda:

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada orientativamente por vía peroral en grupos de 5 ratones blancos cada uno, después de una so-



la administración de 1.000 ó 2.000 mg/kg.

5

10

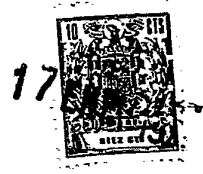
Sustancia	Toxicidad aguda
A	>2 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
B	>1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
C	>1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
D	>1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
E	~1 000 mg/kg p.o. (Murieron 2 de 5 animales)
F	>1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)

15

20

25

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de administración farmacéutica usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ampollas y soluciones, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual es en este caso de 1 a 100 mg, preferiblemente de 4 a 60 mg, y la dosis diaria es de 2 a 300 mg, preferiblemente de 4 a 200 mg. En el caso de compuestos con efecto secretolítico la dosis individual es de 1 a 20 mg, pero preferiblemente es de 4 a 15 mg, y en el caso de compuestos con un efecto antiulceroso es de 25 a 100 mg, pero preferiblemente de 30 a 60 mg.



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

2,5 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboxi-bencílico y 15,3 g de N,N',N"-triciclohexil-N,N',N"-trimetil-triamida de ácido fosfórico son calentados a 210°C durante una hora. Se enfría, se reparte el residuo entre cloroformo y ácido clorhídrico diluido, la solución en ácido clorhídrico se filtra sobre carbón, se alcaliniza con amoníaco, se extrae con cloroformo, el extracto en cloroformo se seca y se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en etanol y a partir del mismo, por adición de ácido clorhídrico etéreo, se precipita el clorhidrato de punto de fusión 230-240°C.

Ejemplo 2

2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina

11 g de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N,N-dietil-bencilamina son puestos en ebullición a reflujo con 70 ml de etanol y 100 ml de lejía de sosa 5 N. Después del enfriamiento se diluye con 100 ml de agua y se extrae con cloroformo. El extracto en cloroformo es secado sobre sulfato de sodio, es concentrado y el residuo es recristali-



zado en isopropanol. Se obtiene 2-amino-3-bromo-5-carbamoyl-N,N-dietil-bencilamina de punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 3

2-acetamino-3-bromo-5-carboestoxi-N,N-dietil-bencilamina

5 1 g de 2-amino-3-bromo-5-carboestoxi-N,N-dietil-bencilamina es disuelto en 2 ml de cloruro de acetilo y es calentado a 50°C durante 1 hora. Se evapora en vacío el cloruro de acetilo, se reparte el residuo entre amoníaco diluido frío y cloroformo, se concentra por evaporación la solución en cloroformo, se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente : acetato de etilo) se disuelve en isopropanol el residuo de concentración por evaporación desde el eluato y mediante adición de ácido clorhídrico isopropanólico y de éster se lleva a cristalización el clorhidrato de 2-acetamino-10 -3-bromo-5-carboestoxi-N,N-dietil-bencilamina.
15

Punto de fusión: 190-194°C.

Ejemplo 4

2-acetamino-3-bromo-N,N-dietil-5-metil-bencilamina.

20 1,53 g de clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dietil-5-metil-bencilamina son disueltos a 75°C en 50 ml de anhídrido acético. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y se recrystaliza el residuo en etanol. El clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-N,N-dietil-5-25 -metil-bencilamina que se ha obtenido funde a 170-172°C.



Ejemplo 5

3-bromo-2-butirilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencil-
amina

5 3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-
-bencilamina son disueltos en 30 ml de benceno y son ca-
lentados a 50°C durante 30 minutos con 3 ml de cloruro de
ácido butírico. Se concentra en vacío hasta sequedad y se
purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice
(agente eluyente: benceno:acetato de etilo = 6:1); se ob-
10 tiene 3-bromo-2-butiril-amino-5-carboetoxi-N,N-dietil-
-bencilamina, que es transformada con ácido clorhídrico
etanólico en el clorhidrato de punto de fusión 134°C.

Ejemplo 6

2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-
-bencilamina

15

Punto de fusión del clorhidrato: 220-223°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carbo-
etoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de ace-
tilo análogamente al Ejemplo 5.

20

Análogamente a los Ejemplos 1 a 6 se prepara-
ron los siguientes compuestos:

Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(morfolino-metil)-ani-
lina;

25

p. de f.: 251-257°C (con descomposición).



- Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(piperidino-metil)-acetanilida;
p. de f.: 308-312°C (con descomposición)
N-(2-amino-5-metoxi-bencil)-piperidina;
- 5 Aceite, comprobación de la estructura por espectros de IR, UV y RMN.
5-acetil-2-acetilamino-N,N-dietil-bencilamina;
p. de f.: 102-103°C.
Clorhidrato de 5-acetil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-N-
- 10 -metil-bencilamina;
p. de f.: 229-231°C.
Diclorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-dimetilaminometil-N,N-dimetil-bencilamina;
p. de f.: 284-287°C (con descomposición).
- 15 Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-N,N-dietil-3-metil-bencilamina;
p. de f.: 192,5-194°C.
Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilamina;
- 20 p. de f.: 206,5-207,5°C (con descomposición).
N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-morfolina;
p. de f.: 105-110°C
Clorhidrato de 2-acetilamino-N,N,3-trimetil-bencilamina;
p. de f.: 162-164°C.
- 25 Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-pipe



17 ENE. 1975

ridina;

p. de f.: 176-179°C (con descomposición).

Diclorhidrato de 4-amino-5-bromo-3-ter.-butil-N,N-dietil-
-bencilamina;

5 p. de f.: 201-204°C (con descomposición).

Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-3-ter.-butil-N-ciclo
hexil-N-metil-bencilamina;

p. de f.: 231-234°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-ter.-butil-N-ciclohexil-
-N-metil-bencilamina;

10

p. de f.: 214-215°C (con descomposición).

N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-piperidina;

p. de f.: 132-134°C.

2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-3-(N-metil-
-ciclohexil-aminometil)-bencilamina;

15

p. de f.: 194-199°C

2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina;

p. de f.: 88-91°C.

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-
-N-metil-bencilamina;

20

p. de f.: 202-202,5°C (con descomposición).

Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-
-morfolina;

p. de f.: 194-198°C (con descomposición).

25

2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina;



comprobación de la estructura por espectros de IR, UV y RMN.

2-amino-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina;

comprobación de la estructura por los espectros de IR,
5 UV y RMN.

5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-bencilamina;

p. de f.: 92-95°C.

Clorhidrato de 5-acetil-2-amino-N,N-dimetil-bencilamina;

p. de f.: 209-215°C (con descomposición).

10 Clorhidrato de N-metil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-
-fluor-bencilamina;

p. de f.: 176-178°C.

Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-

-fluor-bencilamina;

15 p. de f.: 193-195°C.

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-N-me-
til-bencilamina;

p. de f.: 226-228°C (con descomposición).

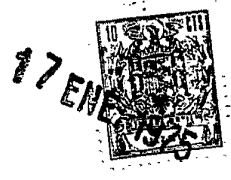
Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-fluor-bencil)-morfo-
20 lina;

p. de f.: 230-232°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-bencil-
amina;

p. de f.: 241-243°C.

25 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-fluor-bencil



- amina;
p. de f.: 263-265°C (con descomposición).
Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-metil-bencil
amina;
5 p. de f.: 177-179°C (con descomposición).
Diclorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-
-metil-bencilamina;
p. de f.: 183-187°C (con descomposición).
2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencil-
10 amina;
p. de f.: 102-104°C.
N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina;
p. de f.: 119-124°C.
Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboxi-N,N-dietil-
15 -bencilamina;
p. de f.: 165-168°C.
Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclo-
hexil-bencilamina;
p. de f.: 227-229°C (con descomposición).
20 2-amino-5-carboxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;
p. de f.: 200-205°C.
Clorhidrato de 2-amino-5-carboxi-N,N-dietil-bencilamina;
p. de f.: 194-198°C.
Clorhidrato de N-etil-2-amino-N-ciclohexil-5-metil-bencil
25 amina;



p. de f.: 189-191°C (con descomposición)

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-cian-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;

p. de f.: 236-240°C.

5 Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;

p. de f.: 212-215°C.

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-trifluorometil-bencilamina;

10 p. de f.: 198-200°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dietil-5-fluor-bencilamina;

p. de f.: 182-184°C.

Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina;

15

p. de f.: 193-197°C.

Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-3-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina;

p. de f.: 130-140°C.

20

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 5 de Febrero de 1974, bajo el N° P 24 05 322.3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

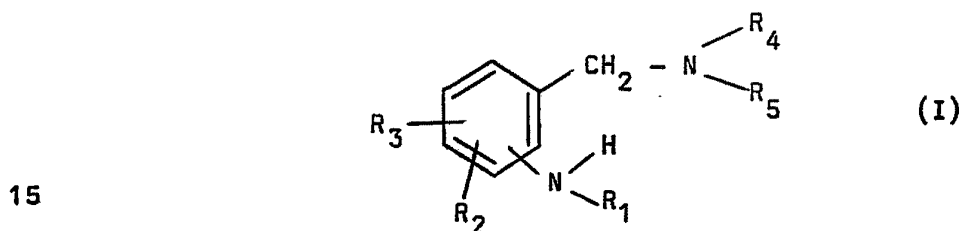
25

17 ENE 1975

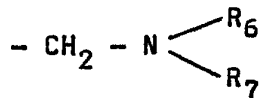
REIVINDICACIONES

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

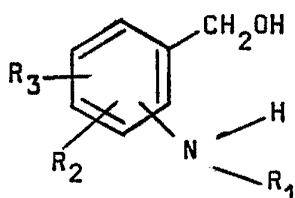
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vas bencilaminas de la fórmula general I



20 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radi-
cal acilo alifático o aromático eventualmente sustituido;
 R_2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo;
 R_3 significa un átomo de fluor, un radical alcohilo con
1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, un
grupo trifluorometilo, ciano, carbamoilo, carboxilo, car-
balcoxi, alcoxi, acetilo, así como el grupo aminometilo
25 de la fórmula

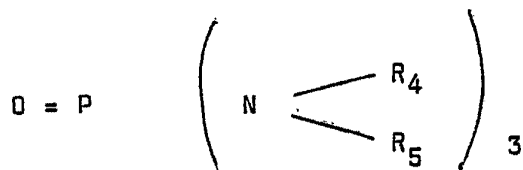


5 en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcohol, cicloalcohol o hidroxicicloalcohol o conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina, R_4 re-
10 presenta un átomo de hidrógeno o un radical alcohol con 1 a 3 átomos de carbono, R_5 significa un radical alcohol con 1 a 3 átomos de carbono o el grupo ciclohexilo; o R_4 y R_5 significan, juntamente con el átomo de nitrógeno, el radical morfolino o piperidino, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,
15



20

en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente, con una amida de la fórmula general III,
25



5 en la que R_4 y R_5 son como se han definido inicialmente,
y un compuesto de la fórmula general I obtenido de acuerdo con el procedimiento en que R_3 representa un grupo
ciano, se transforma mediante hidrólisis parcial en el
correspondiente compuesto carbamóilico de la fórmula general I, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I,
10 en que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 con excepción de los radicales que contienen un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar, son como se han definido inicialmente, es acilado en caso deseado de modo posterior, y/o un compuesto obtenido de la
15 fórmula general I es transformado en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 100 y 250°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 120 y 180°C.

25 4ª.- Procedimiento para la preparación de nue-



vas bencilaminas.

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

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

5

Madrid, 7 ENE. 1975
P.A.

Fernando de Elzaburu
por Poder

12-12-74
GAM/.