

433901

P.- 58.503

Case 5/578 XII  
Dr.Fl/Kp

17 ENE 1975

Int. Cl.: C07C, D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

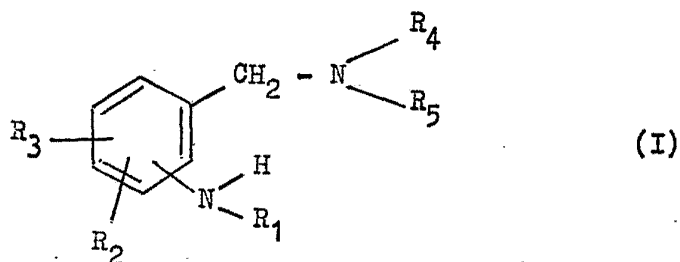
entidad alemana

establecida en D 7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
BENCILAMINAS"

(Clase Internacional C07c; C07a)

Objeto de la presente solicitud son nuevas ben  
cilaminas de la fórmula general I,



10 sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgáni-  
cos o inorgánicos y procedimientos para su preparación.

En la fórmula general I antedicha

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo ali-  
fático o aromático eventualmente sustituido;

15 R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

R<sub>3</sub> significa un grupo carbalcoxi,

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significan  
átomos de hidrógeno, radicales alcoholo de cadena recta o  
ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden estar

20 sustituidos con uno o dos grupos hidroxil, radicales alque-  
nilo con 2 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo  
con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos con

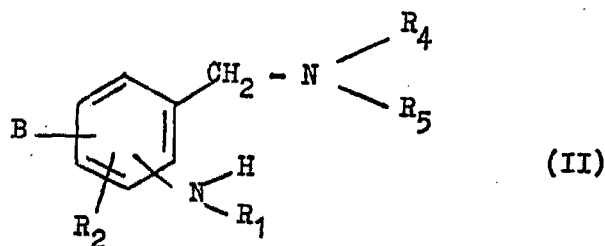
uno o dos grupos hidroxil, grupos bencilo, morfolinocarbonil  
metilo o juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo pi-  
25 rrolidino, piperidino, hexametileno, morfolino, N-metil-

-piperazino o o camfidino.

5 Los compuestos de la fórmula general I antedi-  
cha tienen valiosas propiedades farmacológicas, especial-  
mente un efecto antiulceroso, un efecto secretolítico, bé-  
quico (antitusivo) y un efecto acrecentador en la produc-  
ción del factor tensioactivo o factor antiatlectasa de  
los alveolos.

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

10 Reacción de un compuesto de la fórmula general  
II,



en la que

20 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido inicialmente y  
B representa un grupo carboxilo o uno de sus derivados  
funcionales, con un compuesto de la fórmula general III,



en la que

25 R<sub>10</sub> significa un radical alcohilo inferior y  
C representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.

Para los derivados funcionales citados con ocasión de la definición del radical B entran en consideración especialmente anhídricos, halogenuros de ácido, amidas, amidinas, ésteres o nitrilos.

5 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como etanol, tetrahidrofurano, dioxano o en un exceso del compuesto de la fórmula general III utilizado, eventualmente en presencia de un alcoholato tal como etilato de sodio o de un ácido tal como ácido  
10 clorhídrico etanólico a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Una hidrólisis, eventualmente subsiguiente del iminoéster formado como intermedio se lleva a cabo con agua y una desacilación eventualmente subsiguiente se  
15 lleva a cabo con el correspondiente alcohol y un ácido.

Si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> con excepción de los radicales que contienen un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar son como se han  
20 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 de un agente  
25 sustractor de agua tal como N,N'-diciclohexil-carbodiimi

da.

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 mostrado apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados de acuerdo con modos de procedimiento usuales, por ejemplo por reacción de un correspondiente halogenuro de bencilo con una correspondiente amina.

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 precaución del factor tensioactivo o factor de antiatelectasa de los alveolos.

Por ejemplo la siguiente sustancia fue investigada en cuanto a sus efectos biológicos.

A = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietilbencilamina;

1.- Efecto secretolítico.

5 Los ensayos de expectoración se llevaron a cabo con cobayas narcotizados (véase para ello Perry y Boyd, Pharmacol. exp. Therap. 73, 65 (1941)). La sustancia fue administrada por vía peroral 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.

10 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;

15

Sustancia	Aumento de la secreción	Efecto sobre la circulación
A.	+ 90 %	2,4 y 8 mg/kg: ninguna modificación

2.- Efecto antiulceroso.

20 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 secó y almacenó el estómago. Después de

25

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 la sustancia a investigar fue determinada orientativamente por vía peroral en grupos de 5 ratones blancos cada uno, después de una so-

la administración de 2.000 mg/kg.

Sustancia	Toxicidad aguda
A	2.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)

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-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

1 g de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N,N-dietil-bencil

amida son disueltos en 50 ml de etanol; la solución es saturada con cloruro de hidrógeno, es puesta en ebullición durante 10 horas y tras añadir 5 ml de agua es puesta en ebullición durante 5 horas más; luego se concentra hasta sequedad en vacío. El producto bruto es transformado en la base y es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: acetato de etilo). Después de la concentración del eluato, el residuo obtenido es transformado con ácido clorhídrico isopropanólico en el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 2

2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

5 g de 2-amino-3-brom-5-carboxi-N,N-dietil-bencilamina son disueltos en 150 ml de etanol absoluto; esta solución es saturada con cloruro de hidrógeno, calentada durante 1 hora a ebullición y luego concentrada hasta sequedad en vacío. Por cristalización del residuo en etanol se obtiene el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 3

2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

0,7 g de 2-amino-3-bromo-5-carbometoxi-N,N-dietil-bencilamina son disueltos en 75 ml de etanol absoluto,

mezclados con 0,02 g de hidróxido de sodio, puestos en ebullición durante 15 minutos y luego concentrados hasta sequedad en vacío. El residuo es repartido entre agua y cloroformo, la solución en cloroformo es secada y concentrada hasta sequedad. El residuo es transformado con ácido clorhídrico etéreo en el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 4

2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencil-amina.

3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboxi-N,N-dietil-bencilamina son calentados a aproximadamente 100°C durante 1 hora en 30 ml de tolueno con 9 ml de cloruro de tionilo y luego son concentrados hasta sequedad en vacío. El clorhidrato de cloruro de 4-amino-3-bromo-5-(N,N-dietil)-aminometil-benzoilo así obtenido es agitado durante 3 horas en una solución de 1 g de sodio en 20 ml de etanol absoluto. Se concentra en vacío hasta sequedad y se reparte el residuo entre cloroformo y agua, la solución en cloroformo se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. A partir del residuo, por disolución en etanol y adición de ácido clorhídrico etéreo, se obtiene el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 5

2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencil-

amina.

5 1,1 g de 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N,N-die  
til-bencilamina son disueltos en 30 ml de etanol absolu  
to; la solución es saturada con cloruro de hidrógeno y  
puesta en ebullición durante 6 horas. Se concentra hasta  
sequedad en vacío y se reparte el residuo entre clorofor  
mo y amoníaco diluido. La solución en cloroformo es con  
centrada y el residuo es purificado por cromatografía  
10 sobre gel de sílice (agente eluyente: tolueno: acetona =  
4:1). A partir del residuo de concentración por evapora  
ción del eluato se obtiene a partir de etanol con ácido  
clorhídrico etéreo, el clorhidrato de punto de fusión:  
165-168°C.

Ejemplo 6

15 2-acetamino-3-bromo-5-carboetóxi-N,N-dietil-  
bencilamina.

20 1 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-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 amo  
níaco diluido frío y cloroformo, se concentra por evapo  
ración la solución en cloroformo, se purifica el produc  
to por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyen  
te : acetato de etilo), se disuelve en isopropanol y el  
25 residuo de concentración por evaporación desde el eluato

y mediante adición de ácido clorhídrico isopropanólico y de éter se lleva a cristalización el clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

Punto de fusión: 190-194°C.

5

Ejemplo 7

3-bromo-2-butirilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

10

3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina son disueltos en 30 ml de benceno y son calentados 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 obtiene 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.

15

Ejemplo 8

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

20

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

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 7.

25

Análogamente a los Ejemplos 1 a 8 se prepararon

los siguientes compuestos:

N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-morfolina;

p. de f.: 105-110°C.

5

2-amino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;

p. de f.: 122-123,5°C.

10

2-acetilamino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;

p. de f.: 136,5-138°C.

Clorhidrato de 2-acetilamino-N,N,3-trimetil-bencilamina;

p. de f.: 162-164°C.

15

Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina;

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

20

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

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

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

p. de f.: 231-234°C.

25

- Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;  
p. de f.: 214-215°C (con descomposición).
- 5 Clorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-pirrolidina;  
p. de f.: a partir de 190°C (con descomposición).
- N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-piperidina;  
10 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.
- Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-bencil)-pirrolidina;  
p. de f.: 204-205°C.
- 20 Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;  
p. de f.: 137°C (con descomposición).
- Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-bencil)-hexametilamina;  
25 p. de f.: 219-221°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-N-ciclohexil-  
-N-metil-bencilamina;  
p. de f.: 212-21520.

5           La presente solicitud, que corresponde a la pre-  
sentada en la República Federal Alemana, el 5 de Febrero  
de 1974, bajo el Nº P 24 05 322.3, se acoge a los benefi-  
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

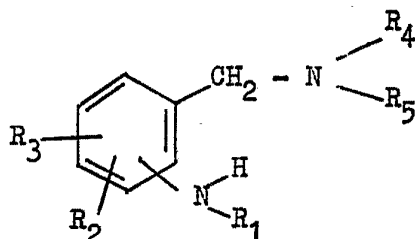
15

20           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:

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

25

11.12.74



(I)

5

en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; R<sub>3</sub> significa un grupo carbalcoxi, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno,

15

radicales alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, radicales alqueni-  
lo con 2 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos

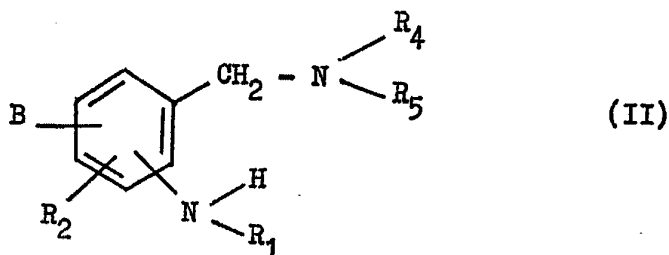
20

con uno o dos grupos hidroxilo, grupos bencilo, morfolinocarbonilmetilo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno significan un anillo pirrolidina, piperidina, hexametilnamina, morfolina, N-metil-piperazina o camfidina, así como de sus sales por adición de ácido fisiológica-

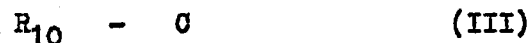
25

mente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de

la fórmula general II,



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se han definido inicialmente y B representa un grupo carboxilo o uno de sus derivados funcionales, con un compuesto de la fórmula general III,



20 en la que  $R_{10}$  significa un radical alcoholo inferior y O representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, y un compuesto de la fórmula general I obtenido, 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 fórmula general I es transformado en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

25

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,

caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas.

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

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

Madrid, 17 ENE. 1975

15 P.A.  
Alberto de Lizaduru  
Por Poder.

20

25