



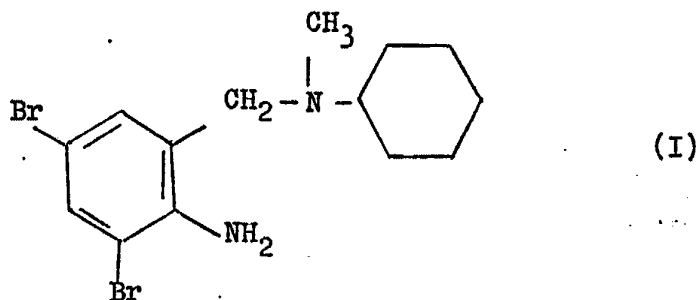
⑩ ES	⑪ NUMERO	⑫ A1
	⑪ 450.304	
	⑬ FECHA DE PRESENTACION	
	30-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.642
16688-62
MR/KED

⑭ PRIORIDADES:		
⑮ NUMERO	⑯ FECHA	⑰ PAIS
EE-2384	28-10-75	Hungría
⑱ FECHA DE PUBLICIDAD	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C / A61K	
㉑ TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-CICLOHEXIL-N-METIL-N-(2-AMINO-3,5-DIBROMOBENCIL)-AMINA"		
㉒ SOLICITANTE (S)		
EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
30, Kereszturi ut, Budapest X., Hungría		
㉓ INVENTOR (ES)		
János Egri, Dr. Tamás Fodor, Dr. József Rákóczi, Dr. János Fischer y Pál Vágó		
㉔ TITULAR (ES)		
㉕ REPRESENTANTE		
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar N-ciclohexil-N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina de fórmula general:



15 y sus sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos y orgánicos. El compuesto de fórmula I posee un extraordinario efecto broncosecretolítico, y es útil en el tratamiento de enfermedades crónicas no específicas del sistema respiratorio.

20 Según un procedimiento industrial conocido para preparar N-ciclohexil-N-metil-N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina de fórmula I, el material de partida es bromuro de o-nitrobencilo que se hace reaccionar con N-metilciclohexilamina, seguido por reducción y dibromación en la posición 3,5 del anillo aromático. El rendimiento de la bromación es solo 38,5%, y el rendimiento total de la síntesis asciende solo al 32%, es decir, el procedimiento no es económico (memoria descriptiva de la patente de Alemania Occidental nº 1.169.939). Otra desventaja de este procedimiento estriba en que el bromuro de o-nitrobencilo es insano y lacrimógeno.

25 Según otro procedimiento conocido, se diacetila 3,5-dibromo-2-aminotolueno y se hace reaccionar con N-bromosuccinimida, y así se prepara bromuro de 3,5-dibromo-2-diaceta

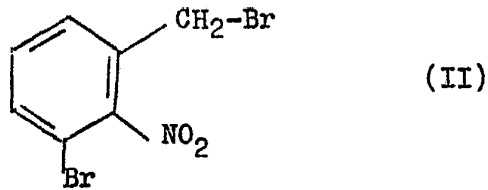
30

minobencilo, que luego se hace reaccionar con N-metil-ciclohexilamina, seguido por hidrólisis con ácido clorhídrico (memoria descriptiva de la patente de Alemania Occidental nº 1.169.939). El rendimiento de la bromación con N-bromosuccinimida es 16%, y el rendimiento total de las síntesis es muy bajo, es decir, 7%. El bromuro de 3,5-dibromo-2-diacetaminobencilo también es lacrimógeno, y ha de ser recristalizado al menos 4 a 6 veces para dar un producto final de pureza apropiada.

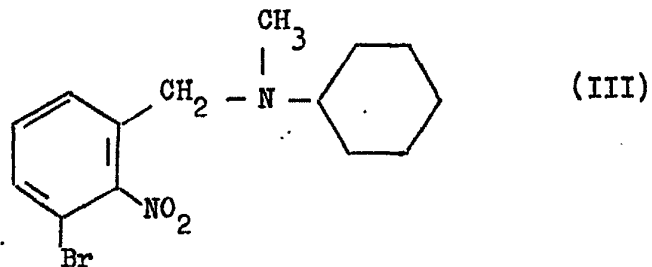
Según otro procedimiento conocido se usa ácido o-nitrobenzoico como material de partida, y se prepara a través del correspondiente cloruro de ácido la N-metil-N-ciclohexil-o-nitrobenzamida, haciendo reaccionar dicho cloruro con N-metil-ciclohexilamina. Después, el grupo nitro de este último producto se convierte en un grupo amino por reducción de Bechamp, el anillo aromático se dibroma en posición 3,5, y finalmente el grupo oxo se reduce con hidruro de litio y aluminio (solicitud de patente holandesa nº 64.03.355). El rendimiento total de la síntesis asciende solo a 24%, y el hidruro de litio y aluminio usado en la etapa final puede causar fuego o explosión.

Ninguno de los métodos hasta ahora conocidos es adecuado para la preparación industrial económica del compuesto de fórmula I.

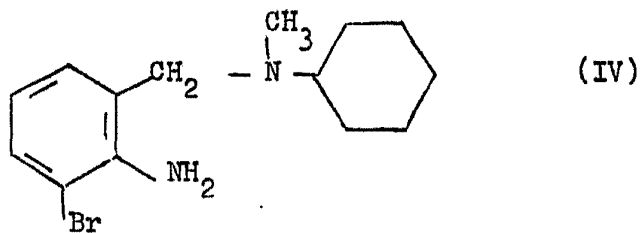
Se ha hallado que la N-ciclohexil-N-metil-N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina se puede preparar fácilmente, con rendimiento de más del 80%, haciendo reaccionar bromuro de 3-bromo-2-nitrobencilo, de fórmula:



5 con N-metil-ciclohexilamina, en presencia de un agente de fijación de ácido, reduciendo el grupo nitro de la N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-3-bromo-benzamina así formada, de fórmula:



10 y bromando la N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina así obtenida, de fórmula:



15 La reacción del bromuro de 3-bromo-2-nitrobencilo de fórmula II con N-metil-ciclohexilamina se efectúa en presencia de un agente de fijación de ácido, a una temperatura de 60 a 110°C, preferiblemente a 70 a 80°C. Como medio o como disolvente se usan particularmente hidrocarburos alifáticos o aromáticos, hidrocarburos clorados o alcoholes alifáticos.

20

25

30 Como agente de fijación de ácido se puede usar cual-

quier base que no reaccione con el material de partida en reacción secundaria. Particularmente, se puede usar un exceso de N-metil-ciclohexilamina como agente de fijación de ácido. La amina se puede recuperar del bromhidrato de N-metil-ciclohexilamina formado durante la reacción, y se puede usar de nuevo en el procedimiento, es decir, se puede recircular.

El compuesto amino de fórmula IV se puede preparar reduciendo N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-2-bromobenzamina, de fórmula III, con agentes reductores conocidos por sí mismos. Como agente reductor se puede usar preferiblemente hidrato de hidrazina y níquel Raney en solución alcohólica C₁₋₄, o alternativamente también se puede usar estaño o cloruro de estaño (II) en medio ácido. La reducción se efectúa a una temperatura de 15 a 25°C mientras se enfría opcionalmente la mezcla de reacción, seguida por una corta reacción posterior. Sin embargo, en ciertos casos se puede usar una temperatura elevada, preferiblemente una temperatura de 60 a 100°C, para reducir el tiempo de reacción.

La N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina de fórmula IV se convierte en el producto final mediante bromo elemental. Como medio de reacción o como disolvente se pueden usar hidrocarburos alifáticos clorados, una mezcla de alcohol y éter, o ácido acético glacial. Como agente de fijación de ácido se puede usar preferiblemente acetato sódico o bases inorgánicas, tales como carbonato sódico o carbonato potásico. La bromación se efectúa preferiblemente a una temperatura de 10 a 25°C, opcionalmente con enfriamiento y efectuando una reacción posterior, si se desea, a una temperatura elevada, preferiblemente a 60°C.

La N-ciclohexil-N-metil-N-(2-amino-3,5-dibromoben-
cil)-amina de fórmula I se puede separar en forma de la sal
bromhidrato formada durante la bromación. Según otra carac-
terística de la presente invención, la base libre de fórmu
5 la I se puede suministrar a la propia mezcla de reacción de
bromación, y luego se puede hacer reaccionar opcionalmente
la base libre con un ácido orgánico o inorgánico, y aislar
en forma de sal de adición de ácido. Además, la base libre
de fórmula I se puede suministrar como sal de adición de
10 ácido de la misma, y convertir en otra sal de adición de á
cido.

Según una realización ventajosa de la presente inven
ción, la N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina de
fórmula IV se broma después de la reducción sin aislamiento

15 Según otra realización ventajosa de la invención, la
N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina de fórmula
IV se hace reaccionar con bromo elemental después de la con
versión a una sal de adición de ácido.

20 El material de partida de fórmula II, bromuro de 3-
bromo-2-nitroencilo (un compuesto nuevo, igual que otros
productos intermedios de la presente invención), se prepa
ra a partir de 3-bromo-2-nitrotolueno, por bromación con
N-bromosuccinimida.

25 Así, según la presente invención, el bromuro de 3-
bromo-2-nitroencilo de fórmula II se hace reaccionar con
N-metil-ciclohexilamina en presencia de un agente de fija
ción de ácido, la N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-3-bromoben
zamina obtenida, de fórmula III, se trata con un agente re
ductor, y la N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina
30 así obtenida, de fórmula IV, se convierte con bromo elemen

tal en el compuesto de fórmula I en cuestión, preferiblemente sin separación, y, si se desea, después de conversión a sal de adición de ácido y separación, si se desea, del compuesto de fórmula I en forma de sal de adición de ácido formada con un ácido orgánico o inorgánico.

Según una realización particularmente ventajosa de la presente invención, se usa un exceso de N-metil-ciclohexilamina como agente de fijación de ácido.

Según otra realización particularmente ventajosa de la presente invención, se usa como agente reductor hidrato de hidrazina y níquel Raney.

Según otra realización particularmente ventajosa de la presente invención, se usa como agente reductor estaño en ácido clorhídrico.

En el procedimiento de la invención se incluyen etapas de reacción que se pueden efectuar fácilmente en la práctica, y que son muy económicas. El producto de reacción se puede preparar con un rendimiento de aproximadamente 80%, calculado en base al bromuro de 3-bromo-2-nitrobencilo de fórmula II.

El material de partida de fórmula II no es perjudicial para la salud humana, a diferencia de los derivados de bromuro de bencilo y análogos usados en los procedimientos conocidos.

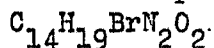
Los detalles de la invención se ilustran más por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

a) Se disuelven 14,5 g (0,049 moles) de bromuro de 2-nitro-3-bromobencilo en 100 ml de benceno anhidro, y se añaden 11,2 g (0,098 moles) de N-metil-ciclohexilamina en 50

ml de benceno anhidro, con agitaci3n. La mezcla de reacci3n se trata a reflujo durante 5 horas, luego se enfria y se filtra la sal precipitada. La N-metil-ciclohexilamina se puede recuperar del bromhidrato de N-metil-ciclohexilamina precipitado con un rendimiento del 85%. El filtrado se somete a extracci3n con 100 ml de agua, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El benceno se separa por destilaci3n y los 16 g de producto crudo obtenidos se recristalizan con 50 ml de etanol. Se obtienen 14,7 g (92%) de N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-3-bromobenzamina cristalina amarilla; p.f. 59-61°C. El punto de fusi3n de la sal clorhidrato es 223-226°C.

Análisis: calculado para la fórmula



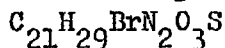
(peso molecular: 327,21)

C 51,39 % H 5,85 % Br 24,42 % N 8,56 %

hallado: C 51,61 % H 6,08 % Br 24,75% N 8,64 %.

b) Se disuelven 3,27 g (0,01 moles) de N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-3-bromobenzamina en 20 ml de metanol, y se le añaade una suspensi3n de 0,3 g de catalizador de níquel Raney en 10 ml de metanol. La mezcla de reacci3n se calienta durante 1 hora, el catalizador se elimina por filtraci3n tras enfriamiento, y el disolvente se elimina por evaporaci3n. Se obtienen como residuo 2,9 g (97 a 99%) de N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina, en forma de un aceite verde. Se identific3 la sal de ácido p-toluenosulf3nico, cuyo punto de fusi3n es 187-189°C.

Análisis: calculado para la fórmula



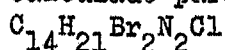
(peso molecular: 469,43)

C 53,73 % H 6,22 % N 5,97 % S 6,83 %
hallado: C 54,45 % H 6,72 % N 5,54 % S 7,13 %

5 c) Se disuelven 5,9 g (19,9 moles) de N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina y 1,63 g (19,9 moles) de acetato sódico anhidro en 90 ml de ácido acético glacial, y bajo enfriamiento con hielo se añaden gota a gota 3,18 g (19,9 moles) de bromo en 30 ml de ácido acético glacial. Precipita una sustancia amarilla. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas sobre un baño de agua a 60°C, tras
10 lo cual la mezcla de reacción se vierte en 150 ml de agua y se alcaliniza bajo enfriamiento, con 840 ml de solución de hidróxido sódico al 10%. La mezcla de reacción se somete dos veces a extracción con 250 ml de cloroformo, y las capas orgánicas reunidas se secan, filtran sobre carbón vegetal y evaporan. Los 6,9 g residuales (91,5%) de aceite se
15 disuelven en 30 m. de etanol, y el clorhidrato de N-ciclohexil-N-metil-N(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina se separa con una mezcla de ácido clorhídrico y éter.

Rendimiento: 7,2 g (87,7%). P.f. 242-245°C.

Análisis: calculado para la fórmula:



(peso molecular: 412,69)

C40,75% H5,13% Br38,73 % Cl 8,59 % N6,79 %
hallado: C40,39% H5,27% Br38,34 % Cl 8,63 % N6,71 %

25 Otras sales preparadas a partir de la base libre con un ácido adecuado en alcohol son las siguientes:

perclorato: p.f. 132-134°C

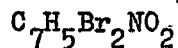
oxalato: p.f. 181-183°C

30 El punto de fusión del bromhidrato correspondiente es 227-228°C.

El material de partida, bromuro de 3-bromo-2-nitroben-
cilo, se preparó como sigue:

Se disolvieron 32,4 g (0,15 moles) de 3-bromo-2-nitro-
tolueno en 200 ml de tetracloruro de carbono anhidro, tras
lo cual se añaden 25,5 g (0,143 moles) de N-bromo-succinimi-
da y 1 g de peróxido de dibenzóilo. Luego se calentó la mez-
cla de reacción durante 16 horas. Se filtró la succinimida
precipitada, se evaporó el filtrado, y se añadieron al resi-
duo 80 ml de éter de petróleo con punto de ebullición de
40-70°C, tras lo cual se cristalizó a 0°C el bromuro de 3-
bromo-2-nitrobencilo. El producto ascendió a 10,4 g, y fun-
día a 91-93°C. Las aguas madres se evaporaron y los 25,0 g
residuales de aceite se sometieron a repetida bromación. Con-
siderando la primera conversión, el rendimiento fué 55,0%.

Análisis: calculado para la fórmula



(peso molecular: 294,95)

C 28,50 % H 1,66 % Br 54,20 % N 4,74 %

hallado: C 28,91 % H 1,90 % Br 54,91 % N 4,70 %.

Ejemplo 2

A 3,27 g (0,01 moles) de N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-
3-bromo-benzamina preparada según el Ejemplo 1 a, se añaden
6 g (0,05 moles) de estaño en polvo y 16 ml de agua, y lue-
go se añaden gota a gota, con agitación, 16 ml de solución
acuosa de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reac-
ción decolorada se calienta durante 2 horas en un baño de
agua, seguido por enfriamiento de la mezcla hasta temperatu-
ra ambiente y por decantación, tras lo cual se alcaliniza
con solución acuosa de hidróxido sódico al 20%. La solución
alcalina se somete a extracción con 2 x 50 ml de cloroformo-

mo, las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se elimina por destilación. Se obtienen 2,9 g (97-99%) de N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina, de la que se prepara clorhidrato de N-ciclohexil-N-metil-N-(2-amino-3,5-dibromobencil)amina según el método descrito en el Ejemplo 1 c).

Ejemplo 3

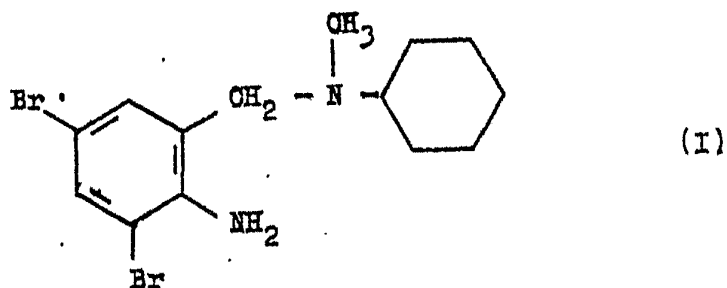
A partir de N-ciclohexil-N-metil-3-bromo-2-aminobenzamina preparada según el método descrito en el Ejemplo 1 b), se prepara la sal clorhidrato correspondiente con ácido clorhídrico gaseoso seco en medio etanólico. El punto de fusión no es marcado, debido a su carácter higroscópico, y es de 100-120°C (descomposición).

Se disuelven 1 g (3 moles) de clorhidrato de N-ciclohexil-N-metil-3-bromo-2-aminobenzamina y 0,5 g (6 mmoles) de acetato sódico anhidro en 20 ml de ácido acético glacial, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, 0,25 ml (4 mmoles) de bromo en 5 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas en un baño de agua a 60°C, con agitación. Tras enfriar se añaden 50 ml de agua, tras lo cual la mezcla se alcaliniza con solución de hidróxido amónico concentrado, y se somete dos veces a extracción con 70 ml de éter. Los extractos reunidos se secan sobre hidróxido potásico y se evaporan. Se obtienen como residuo 1,1 g de un aceite que se disuelven en 20 ml de etanol, y el clorhidrato de N-ciclohexil-N-metil-N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina se separa con éter que contiene ácido clorhídrico. Se obtiene 1 g de producto, que pesa 0,95 g tras recristalización con etanol (70%); p.f. 242-244°C.

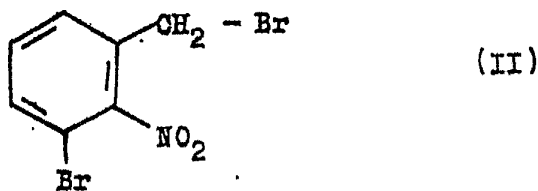
-REIVINDICACIONES-

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

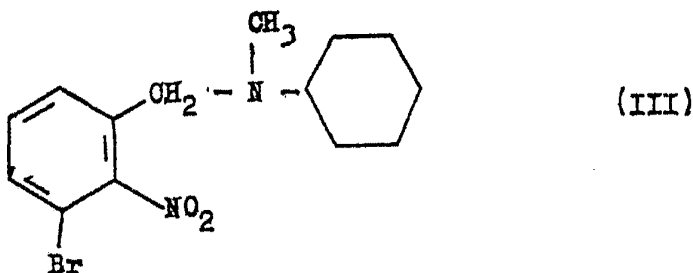
1ª.- Procedimiento para preparar N-ciclohexil-N-metil-
N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina de fórmula:



15 y sus sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, que comprende hacer reaccionar bromuro de 3-bromo-2-nitrobencilo, de fórmula:

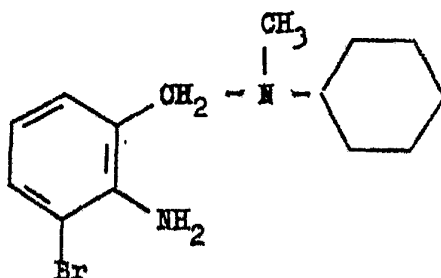


25 en presencia de un agente fijador de ácido, con N-metilciclohexilamina, tratar la N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-3-bromobenzamina de fórmula:



así formada, con un agente reductor, y convertir la N-ciclohexil-N-metil-2-amino-3-bromobenzamina así obtenida, de fórmula:

5



(IV)

10

preferiblemente sin aislar, si se desea, después de una conversión a una sal de adición de ácido, en dicho compuesto de fórmula I, mediante reacción con bromo elemental, y dicho compuesto de fórmula I se aísla opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido formada con un ácido orgánico o inorgánico.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que comprende usar un exceso de N-metil-ciclohexil-amina como agente fijador de ácido.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, que comprende usar hidrato de hidrazina y níquel Raney juntos, como agente reductor.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, que comprende usar estaño en ácido clorhídrico, como agente reductor.

25

5ª.- Un procedimiento para la preparación de N-ciclohexil-N-metil-N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amina.

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

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina

30


na por una sola cara.

Madrid,

08.SET.1976

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder



- MTS.

