

CH 622 488 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM



51 Int. Cl. 3: C 07 C 87/60

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

622 488

21 Gesuchsnummer: 9359/76

73 Inhaber:  
Egy Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)

22 Anmeldungsdatum: 19.07.1976

72 Erfinder:  
Janos Egri, Budapest III (HU)  
Dr. Tamas Fodor, Budapest VI (HU)  
Dr. Jozsef Rakoczi, Budapest XII (HU)  
Dr. Janos Fischer, Budapest XI (HU)  
Pal Vago, Budapest XVII (HU)

24 Patent erteilt: 15.04.1981

74 Vertreter:  
Dipl.-Ing. R. Rottmann & Co., Zollikon

45 Patentschrift  
veröffentlicht: 15.04.1981

54 Verfahren zur Herstellung von N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin.

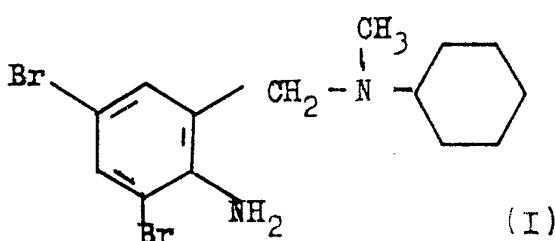
57 Zur Herstellung von N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin wird von 3-Brom-2-nitrobenzylbromid ausgegangen, welches man in Gegenwart eines Säureakzeptors mit N-Methylcyclohexylamin umsetzt. Die Nitrogruppe des entstehenden N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamins wird sodann reduziert und das erhaltene N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin bromiert.

Dieses Verfahren erlaubt die Herstellung dieser Verbindung auf einfache Weise mit einer Ausbeute von mehr als 80%.

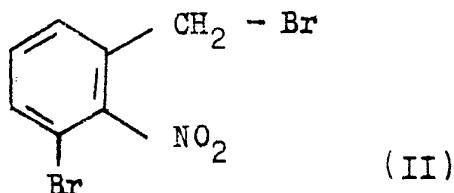
Die Verbindung verfügt über ausgezeichnete bronchosekretolytische Wirkung und kann in der Therapie chronischer, nichtspezifischer Erkrankungen der Luftwege verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

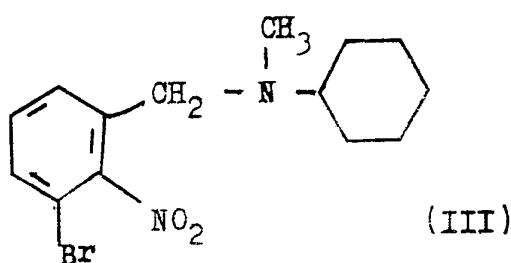
1. Verfahren zur Herstellung des N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amins der Formel (I)



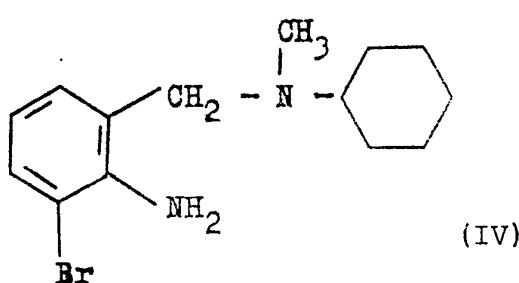
sowie der mit anorganischen und organischen Säuren gebildeten Säureadditionssalze dieser Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Brom-2-nitrobenzylbromid mit der Formel (II)



in Gegenwart eines Säureakzeptors mit N-Methylcyclohexylamin umgesetzt, die Nitrogruppe des entstehenden N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamins der Formel (III)



reduziert und das erhaltene N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin der Formel (IV)



mit elementarem Brom zu der Verbindung der Formel (I) umgesetzt und diese gegebenenfalls in Form ihrer mit organischen oder anorganischen Säuren gebildeten Säureadditionsalze isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säureakzeptor den Überschuss des N-Methylcyclohexylamins verwendet.

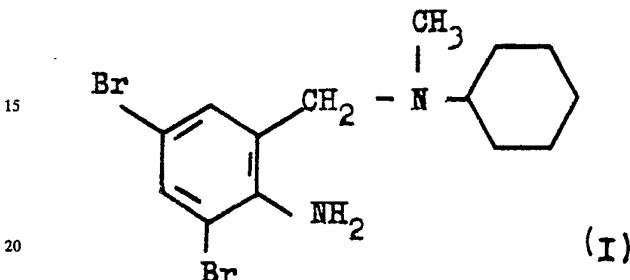
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Hydrazinhydrat zusammen mit Raney-Nickel verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Zinn in salzsaurer Lösung verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (IV) ohne zwischenzeitli-

che Isolierung und nach Umsetzen zu einem Säureadditionsalz mit elementarem Brom zu der Verbindung der Formel (I) umsetzt.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des der Formel (I) entsprechenden N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amins und seiner mit anorganischen oder organischen Säuren gebildeten Säureadditionssalze



Die Verbindung der Formel (I) verfügt über eine ausgezeichnete bronchosekretolytische Wirkung und wird in der Therapie chronischer, nichtspezifischer Erkrankungen der Luftwege verwendet.

Von den zur Herstellung des N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-ams bekannten Verfahren sind nur wenige zur industriellen Herstellung dieser Verbindung geeignet. Gemäss einem der bekannten industriellen Verfahren geht man von o-Nitrobenzylbromid aus, welches mit N-Methylcyclohexylamin umgesetzt und nach anschliessender Reduktion und Dibromierung des aromatischen Ringes in 3,5-Stellung das Endprodukt erhalten wird. Die Ausbeute der Bromierung beträgt lediglich 38,5%, die Gesamtausbeute der Synthese 32%; das Verfahren ist daher nicht sehr wirtschaftlich (DE-PS Nr. 1 169 939). Ein weiterer Nachteil des beschriebenen Verfahrens besteht darin, dass das als Ausgangsstoff verwendete o-Nitrobenzylbromid gesundheitsschädlich ist und die Augen stark reizt.

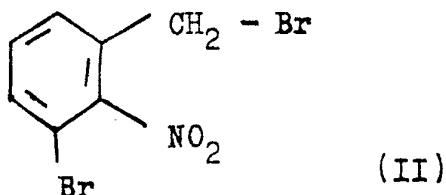
Gemäss einem anderen bekannten Verfahren wird 3,5-Dibrom-2-aminotoluol diacetyliert, dann mit N-Bromsuccinimid zu 3,5-Dibrom-2-diacetaminobenzylbromid umgesetzt, dieses mit N-Methyl-cyclohexylamin zur Reaktion gebracht und schliesslich durch salzaure Hydrolyse das Endprodukt gewonnen (DE-PS Nr. 1 169 939). Die Bromierung mit N-Bromsuccinimid liefert eine Ausbeute von 16%, die Gesamtausbeute dieses außerordentlich unwirtschaftlichen Verfahrens beträgt 7%. Auch das 3,5-Dibrom-2-diacetaminobenzylbromid greift die Augen stark an und ist darüber hinaus erst nach vier- bis sechsmaligem Umkristallisieren zur Herstellung eines hinreichend reinen Endproduktes geeignet.

Bei einem weiteren bekannten Verfahren wird von o-Nitrobenzoësäure ausgegangen, aus diesem über das Säurechlorid durch Umsetzen mit N-Methyl-cyclohexylamin das N-Methyl-N-cyclohexyl-o-nitrobenzoësäureamid hergestellt, dessen Nitrogruppe durch Bechamp-Reduktion in die Aminogruppe übergeführt, dann der aromatische Ring in 3,5-Stellung dibromiert und schliesslich die Oxogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert (holländische Patentanmeldung Nr.

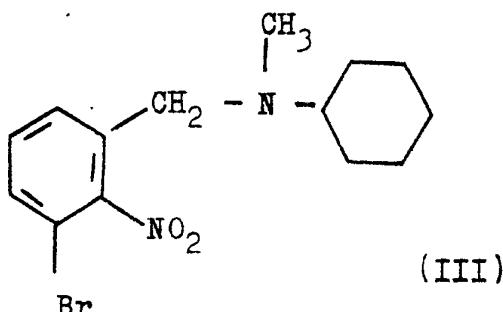
64 03 356). Die Gesamtausbeute dieser Synthese beträgt 24%. Ein weiterer Nachteil ist die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid, welches eine ständige Gefahrenquelle (Feuer- und Explosionsgefahr) darstellt.

65 Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass kein einziges der bekannten Verfahren zur industriellen Herstellung der Verbindung der Formel (I) auf wirtschaftliche Weise geeignet ist.

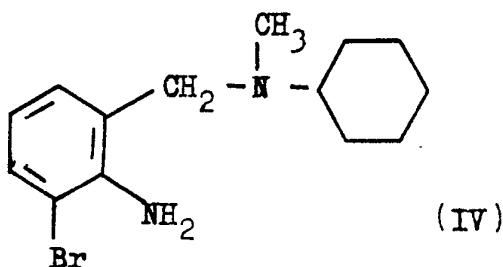
Es wurde nun gefunden, dass das N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin in mehr als 80%iger Ausbeute auf sehr einfache, leicht ausführbare Weise hergestellt werden kann, indem man 3-Brom-2-nitrobenzylbromid der Formel (II)



in Gegenwart eines Säureakzeptors mit N-Methylcyclohexylamin umgesetzt, die Nitrogruppe des entstehenden N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamins der Formel (III)



reduziert und das erhaltene N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin der Formel (IV)



bromiert.

Die Reaktion des 3-Brom-2-nitrobenzylbromides der Formel (II) mit N-Methylcyclohexylamin wird in Gegenwart eines Säureakzeptors vorzugsweise bei 60–110°C ausgeführt. Als Reaktionsmedium beziehungsweise Lösungsmittel werden zweckmäßig aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe oder aliphatische Alkohole verwendet. Als Säureakzeptor sind alle Basen geeignet, die mit den Ausgangsstoffen keine Nebenreaktionen eingehen. Bevorzugt wird als Säureakzeptor der Überschuss des N-Methylcyclohexylamins verwendet. Das Amin kann aus dem gebildeten N-Methylcyclohexylamin-hydrobromid zurückgewonnen und dem Verfahren wieder zugeführt werden.

Das N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamin der Formel (III) wird in an sich bekannter Weise reduziert, wobei die Amino-Verbindung der Formel (IV) erhalten wird. Die Reduktion wird vorzugsweise mit Hydrazinhydrat unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator in einem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohol als Reaktionsmedium oder aber in salzaurem Medium mit Zinn oder Zinn(II)chlorid als Reduktionsmittel ausgeführt. Die Reduktion wird im allgemeinen bei 15–25°C, gegebenenfalls unter Anwendung von Kühlung ausgeführt, zweckmäßig mit einer gewissen Nachreaktionszeit. Es kann in manchen Fällen zur Beschleunigung der Reaktion jedoch auch vorteilhaft sein, bei höherer Temperatur, zum Beispiel bei 60–100°C, zu arbeiten.

Das N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin wird mit elementarem Brom zum Endprodukt umgesetzt. Als Reaktionsmedium beziehungsweise Lösungsmittel können zum Beispiel chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther-Gemische oder Eisessig verwendet werden. Als Säureakzeptor finden zweckmäßig Natriumacetat oder anorganische Basen, zum Beispiel Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Verwendung. Die Bromierung wird vorzugsweise bei 10–25°C – gegebenenfalls unter Kühlung – vorgenommen.

Zweckmäßig lässt man das Gemisch nachreagieren, gewünschtenfalls zur Beschleunigung der Reaktion bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel bei 60°C.

Das N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin kann auch unmittelbar in Form des bei der Bromierung entstehenden Hydrobromides isoliert werden. Erfundungsgemäß kann jedoch die Base der Formel (I) auch unmittelbar in dem Reaktionsgemisch der Bromierungsreaktion freigesetzt werden. Die Base kann gewünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren umgesetzt und in Form ihres Säureadditionssalzes isoliert werden. Ferner kann erfundungsgemäß die Verbindung der Formel (I) aus einem ihrer Säureadditionssalze freigesetzt und zu einem anderen Säureadditionssalz umgesetzt werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird nach der Reduktion das N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin der Formel (IV) ohne zwischenzeitliche Isolierung bromiert.

Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird das N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin zum Säureadditionssalz umgesetzt und in dieser Form mit elementarem Brom zur Reaktion gebracht.

Das als Ausgangsstoff dienende 3-Brom-2-nitrobenzylbromid – welches ebenso wie die Intermediären des erfundungsgemäßen Verfahrens eine neue Verbindung ist – wird aus 3-Brom-2-nitrotoluol durch Umsetzen mit N-Bromsuccinimid hergestellt.

Erfundungsgemäß wird demnach so vorgegangen, dass man 3-Brom-2-nitrobenzylbromid der Formel (II) in Gegenwart eines Säurebindemittels mit N-Methylcyclohexylamin umgesetzt, das erhaltene N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamin der Formel (III) reduziert und das erhaltene N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin zweckmäßig ohne vorherige Isolierung und gewünschtenfalls nach seiner Überführung in ein Säureadditionssalz mit elementarem Brom zu der Verbindung der Formel (I) umsetzt, welche gewünschtenfalls in Form eines mit organischen oder anorganischen Säuren gebildeten Säureadditionssalzes isoliert wird.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird als Säurebindemittel der Überschuss des N-Methylcyclohexylamins verwendet.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird als Reduktionsmittel Hydrazinhydrat zusammen mit Raney-Nickel als Katalysator verwendet.

Gemäß einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird als Reduktionsmittel Zinn in salzaurem Medium verwendet.

Die Reaktionsschritte des erfundungsgemäßen Verfahrens lassen sich industriell leicht realisieren. Das Verfahren ist außerordentlich wirtschaftlich, seine Ausbeute an Zielverbindung beträgt, bezogen auf den Ausgangsstoff 3-Brom-2-nitrobenzylbromid der Formel (II), mehr als 80%.

Die Ausgangsverbindung der Formel (II) ist im Gegensatz zu den bei den bekannten Verfahren verwendeten Benzylbromid-Derivaten nicht gesundheitsschädlich.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

## Beispiel 1

a) 14,5 g (0,049 Mol) 2-Nitro-3-brombenzylbromid werden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst und unter Rühren zu der Lösung 11,2 g (0,098 Mol) N-Methylcyclohexylamin in 50 ml wasserfreiem Benzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden lang gekocht, dann abgekühlt und das ausgeschiedene Salz abfiltriert. Aus dem ausgeschiedenen N-Methylcyclohexylamin-hydrobromid kann das N-Methylcyclohexylamin mit 85%igem Wirkungsgrad zurückgewonnen werden. Das Filtrat wird mit 100 ml Wasser extrahiert und dann über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen werden 16 g Rohprodukt erhalten. Dieses wird aus 50 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält in Form eines gelben kristallinen Produktes 14,7 g (82%) N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamin, das bei 59–61°C schmilzt. Der Schmelzpunkt des Hydrochlorids beträgt 223–226°C.

Analyse für  $C_{14}H_{19}N_2O_2Br$  ( $M = 327,21$ )

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

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

b) 3,27 g (0,01 Mol) N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamin werden in 20 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung werden 0,3 g Raney-Nickel, suspendiert in 10 ml Methanol, gegeben und dann unter Rühren 1,25 g (0,025 Mol) Hydrazinhydrat in 10 ml Methanol zugetropft. Das Gemisch wird eine Stunde lang gekocht, dann abgekühlt, durch Filtrieren der Katalysator entfernt und das Lösungsmittel abgedampft. Als Rückstand werden 2,9 g N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin in Form eines grünlichen Öls erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 97–99%. Die Verbindung wird in Form ihres p-toluolsulfonsauren Salzes identifiziert, dessen Schmelzpunkt bei 187–189°C liegt.

Analyse für  $C_{21}H_{29}N_2O_3SBr$  ( $M = 469,43$ )

Ber.: C 53,73 H 6,22 N 5,97 S 6,83%

Gef.: C 54,45 H 6,72 N 5,54 S 7,13%

c) 5,9 g (19,9 Mol) N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin und 1,63 g (19,9 mMol) wasserfreies Natriumacetat werden in 90 ml Eisessig gelöst und zu der Lösung unter Eiskühlung 3,18 g (19,9 mMol) Brom in 10 ml Eisessig zugetropft. Ein gelber Niederschlag scheidet sich aus. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang auf einem 60°C warmen Wasserbad erwärmt, dann in 150 ml Wasser gegossen und unter Kühlung mit 840 ml 10%iger Natronlauge alkalisch gemacht. Das Gemisch wird zweimal mit je 250 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten chloroformischen Phasen werden getrocknet, geklärt und eingedampft. Die zurückbleibenden 6,9 g (91,5%) Öl werden in 30 ml Äthanol gelöst und mit ätherischer Salzsäure das N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin-hydrochlorid ausgefällt. Ausbeute: 7,2 g (87,7%). Schmelzpunkt: 242–245°C.

Analyse für  $C_{14}H_{21}N_2Br_2Cl$  ( $M = 412,69$ ):

Ber.: C 40,75 H 5,13 Br 38,73 Cl 8,59 N 6,69%

Gef.: C 40,39 H 5,27 Br 38,34 Cl 8,63 N 6,71%

Aus der Base können mit den entsprechenden Säuren ferner die folgenden Salze hergestellt werden:

Perchlorat Schmp.: 132–134°C

Oxalat Schmp.: 181–183°C

Hydrobromid Schmp.: 227–228°C

Das als Ausgangsstoff verwendete 3-Brom-2-nitrobenzylbromid wird folgendermassen hergestellt:

32,4 g (0,15 Mol) 3-Brom-2-nitrotoluol werden in 200 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und zu der Lösung 25,5 g (0,143 Mol) N-Bromsuccinimid und 1 g Dibenzoylperoxyd gegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch 16 Stunden lang gekocht. Das ausgeschiedene Succinimid wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit 80 ml Petroläther ( $K_p$ : 40–70°C) aufgenommen und bei 0°C kristallisiert. 10,4 g 3-Brom-2-nitrobenzylbromid werden erhalten. Das Produkt schmilzt bei 91–93°C. Die Mutterlauge der Kristallisation wird eingedampft und die zurückbleibenden 25,0 g Öl erneut bromiert. Die Gesamtausbeute beträgt auf diese Weise 55,0%.

Analyse für  $C_7H_5NO_2Br$  ( $M = 294,95$ ):

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

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

## Beispiel 2

3,27 g (0,01 Mol) des gemäss Beispiel 1, Punkt a), hergestellten N-Cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzylamins werden mit 6 g Zinnpulver (0,05 Mol) und 16 ml Wasser versetzt und zu dem Gemisch unter Rühren 16 ml konzentrierte wässrige Salzsäure getropft. Das entfärbte Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad 2 Stunden lang gekocht, dann auf 25 Zimmertemperatur abgekühlt, dekantiert und mit 20%iger wässriger Natronlauge alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird mit je 50 ml Chloroform zweimal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Eindampfen vom 30 Lösungsmittel befreit. Auf diese Weise werden 2,9 g (97–99%) N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzylamin hergestellt, aus dem auf die in Beispiel 1, Punkt c), beschriebene Weise N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin-hydrochlorid gewonnen wird.

35

## Beispiel 3

Aus auf die in Beispiel 1, Punkt b), beschriebene Weise hergestelltem N-Cyclohexyl-N-methyl-3-brom-2-aminobenzylamin wird in äthanolischem Medium durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas das Hydrochlorid hergestellt. Das Produkt ist hygroskopisch, sein Schmelzpunkt ist daher nicht scharf. Schmp. 100–120°C (unter Zersetzung).

1 g (3 mMol) N-Cyclohexyl-N-methyl-3-brom-2-amino-45 benzylamin-hydrochlorid und 0,5 g (6 mMol) wasserfreies Natriumacetat werden in 20 ml Eisessig gelöst und zu der Lösung bei Zimmertemperatur 0,25 ml (4 mMol) Brom in 5 ml Eisessig getropft. Das Gemisch wird unter Rühren zwei Stunden lang auf einem 60°C warmen Wasserbad erwärmt. Nach 50 dem Abkühlen wird das Gemisch mit 50 ml Wasser versetzt und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht. Anschliessend wird mit je 70 ml Äther zweimal extrahiert. Die ätherische Phase wird über Kaliumhydroxyd getrocknet und dann eingedampft. Das zurückbleibende Öl (1,1 g) wird in 55 20 ml Äthanol gelöst und aus der Lösung das N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin-hydrochlorid mit ätherischer Salzsäure ausgefällt. Das erhaltene Rohprodukt (1 g) wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei 0,95 g (70%) erhalten werden. Schmelzpunkt: 242–244°C.