
Octooraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8003153**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van N-(2-amino-3,5-dibroombenzyl)-N-methylcyclohexylamine ('bromhexin').**
- ⑤1 Int.Cl³: C07C87/60// C07D265/18.
- ⑦1 Aanvrager: A/S Gea te Kopenhagen.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.J.G. Lips c.s.
Haagsch Octrooibureau
Breitnerlaan 146
2596 HG 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8003153.
- ②2 Ingediend 30 mei 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 1 juni 1979, 1 juni 1979.
- ③3 Land van voorrang: Denemarken (DK).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 2300/79 , 2301/79 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 3 december 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor het bereiden van N-(2-amino-3,5-dibroombenzyl)-N-methylcyclohexylamine ("bromhexin").

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor het bereiden van N-(2-amino-3,5-dibroombenzyl)-N-methylcyclohexylamine ("bromhexin"), dat een bekende verbinding is met een mucolytisch en hoestverlichtend effect, en op een tussenprodukt dat bij de
5 werkwijze wordt gebruikt.

Verschillende methoden voor het bereiden van bromhexin zijn bekend en beschreven in de Deense octrooi-schriften 101.066, 101.301, 101.795 en 119.408 en in de
10 openbaargemaakte Deense octrooiaanvragen 135.499, 135.574 en 135.680 en het Duitse "Offenlegungsschrift" 2.273.193.

Deze bekende methoden hebben nadelen, hetzij in de vorm van de noodzaak van tijdelijke beschermende maatregelen voor niet-reagerende substituenten of van moeilijk toegankelijke uitgangsmaterialen of dure reductiemiddelen, en gemeenschappelijk voor alle ervan is dat de
15 nadelen resulteren in verlaagde opbrengsten.

Het oogmerk van de uitvinding is het verschaffen van een werkwijze voor het bereiden van bromhexin, waarbij
20 de genoemde nadelen worden vermeden en het bromhexin wordt gewonnen in een hoge opbrengst en uitzonderlijk zuiver.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding laat men 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-2-on met de formule 1 van
25 het formuleblad reageren met vrij broom onder vorming van 6,8-dibroom-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-2-on met de formule 2 van het formuleblad, welke verbinding men daarna laat reageren met N-methylcyclohexylamine onder vorming van bromhexin, welke laatste verbinding wordt
30 gewonnen als een zuur-additiezout met de formule 3 van het formuleblad uit het reactiemengsel.

De reacties vinden plaats volgens het op het formuleblad vermelde schema.

Het uitgangsmateriaal met de formule 1 is een
35 bekende verbinding, die kan worden bereid uit o-amino-benzylalcohol door middel van condensatie met bijvoorbeeld

8003153

beeld fosgeen.

Het tot nu toe onbekende tussenprodukt met de formule 2 is een witte, kristallijne verbinding die enigszins oplosbaar is in water en smelt bij 218-220°C.

5 In een voorkeursuitvoeringsvorm van de werkwijze vindt de reactie met N-methylcyclohexylamine plaats in een oplossing in N-monomethylformamide, aangezien daarbij een opbrengst van tot 90% van de reactie wordt verkregen.

10 De werkwijze volgens de uitvinding wordt toegelicht met de navolgende voorbeelden.

Voorbeeld I.

Aan een oplossing van 9,0 g (0,0604 mol) 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-2-on in 40 ml ijsazijn werden
15 60,9 g (0,38 mol) broom toegevoegd, waarbij de temperatuur toenam van 24°C tot 74°C. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en daarna werd dit uitgegoten in 500 ml water, waarbij het gebromeerde benzoxazinon neersloeg. Het neerslag werd gefiltreerd en gewassen op het filter, eerst met water en daarna met een
20 zwakke oplossing van natriumwaterstofsulfiet en tenslotte met hexaan. De overmaat broom kon worden gewonnen uit de moederloog en waswater door middel van destillatie.

De opbrengst aan het gebromeerde benzoxazinon was 16,5 g (0,0537 mol), overeenkomende met 89% van de
25 theoretische opbrengst. Het smeltpunt was 218-220°C en dunne laag-chromatografie toonde geen onzuiverheden aan.

Een mengsel van 3,07 g (0,010 mol) van het gewonnen 6,8-dibroom-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-2-on
30 en 4,52 g (0,040 mol) N-methylcyclohexylamine in 10 ml N-monomethylformamide werd gekookt onder terugvloei-ling en roering gedurende 2 uren in een oliebad van 210°C. Na afkoelen werd het mengsel uitgegoten in 70 ml water en werd geconcentreerd zoutzuur toegevoegd tot
35 zure reactie.

Door afkoelen in ijs-water onder roering kristalliseerde N-(2-amino-3,5-dibroombenzyl)-N-methylcyclohexylammoniumchloride (bromhexinhydrochloride) en dit werd gefiltreerd na 1 uur, gewassen met water en gedroogd.

8003153

De opbrengst was 3,7 g (8,97 mmol), overeenkomende met 89,7% van de theoretische opbrengst. Het smeltpunt was 232-233,5°C en de verbinding was analytisch zuiver.

Voorbeeld II.

5 Een mengsel van 1,65 g (5,4 mmol) van het
6,8-dibroom-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-2-on uit voor-
beeld I en 2,4 g (21 mmol) N-methylcyclohexylamine in
10 ml diethyleenglycol werd gekookt onder terugvloei-
10 ling gedurende 20 uren met roering in een oliebad van
210°C. Na afkoelen werd 150 ml water toegevoegd en daar-
na werd zoutzuur toegevoegd tot zure reactie, waarna het
mengsel werd verwarmd op de terugvloei-temperatuur. Aan
het kokende mengsel werden 10 ml ethanol en actieve
15 koolstof toegevoegd, waarna helder filtreren bij de
terugvloei-temperatuur werd uitgevoerd.

Het filtraat werd afgekoeld in ijs-water, waar-
bij N-(2-amino-3,5-dibroombenzyl)-N-methylcyclohexyl-
ammoniumchloride kristalliseerde. De verbinding werd
afgefiltreerd en gewassen met water. De opbrengst van de
20 analytisch zuivere verbinding was 1,1 g (2,67 mmol) over-
eenkomende met 49,4% van de theoretische opbrengst.

Conclusies.

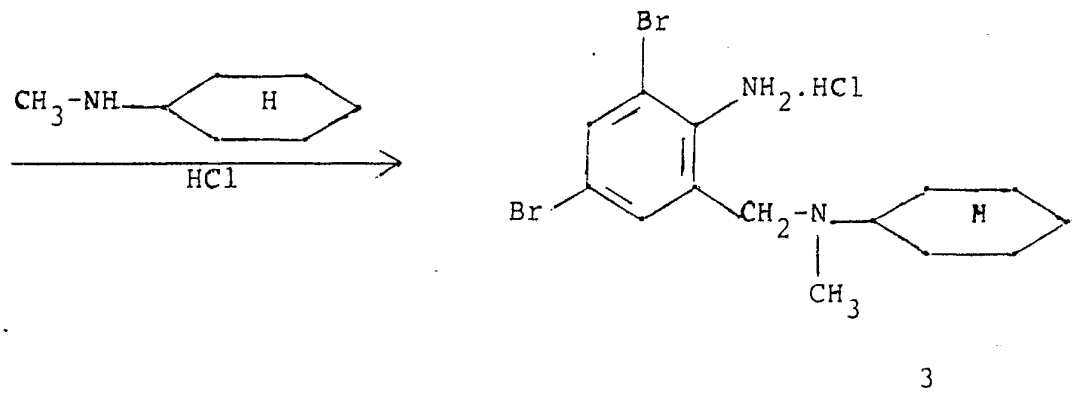
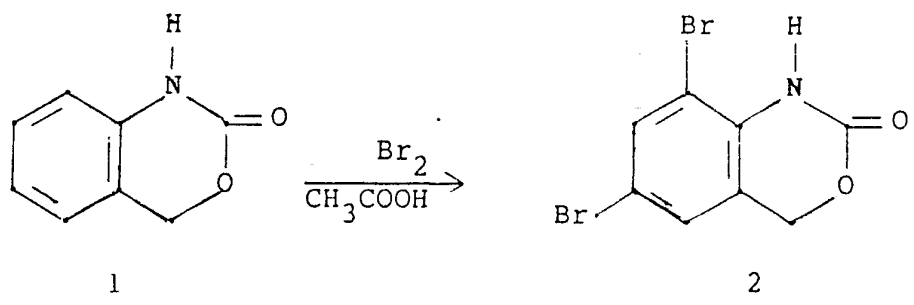
8003153

- C o n c l u s i e s -

1. Werkwijze voor het bereiden van N-(2-amino-3,5-dibroombenzyl)-N-methylcyclohexylamine, met het
k e n m e r k, dat men 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-2-
on laat reageren met vrij broom onder vorming van 6,8-
5 dibroom-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-2-on, welke ver-
binding met daarna laat reageren met N-methylcyclohexyl-
amine onder vorming van de beoogde verbinding, die wordt
gewonnen uit het reactiemengsel als een zuur-additiezout.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
10 k e n m e r k, dat de reactie met N-methylcyclohexylamine
wordt uitgevoerd in oplossing in N-monomethylformamide.

3. 6,8-dibroom-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazine-
2-on.



Aktieselskabet Gea

8003153