

281201



17 DIC. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 1 de Octubre de 1.962, con el nº 281.201

en

E S P A Ñ A

por V E I N T E años

a nombre de JOHN A. FAUST y MELVILLE SAHYUN, de nacionalidad norteamericana, residentes en 316 Castillo Street, Santa Bárbara, California, Estados Unidos de América, por: "UN PROCEDIMIENTO PARA HACER NUEVOS DERIVADOS DE CICLOPENTILBENCILALINA"

=====

Este invento se refiere a composiciones clasificadas en la química como ciclopentilbencilaminas y a procedimientos para preparar tales composiciones.

5 El invento que pretende ser patentado, en cuanto a su composición, se describe como basado en el concepto de un compuesto químico con una estructura molecular en la cual una alfa- ciclopentilbencilamina está sustituida en el anillo bencénico por un átomo de halógeno



y en el grupo amino por radicales alcoholos bajos.

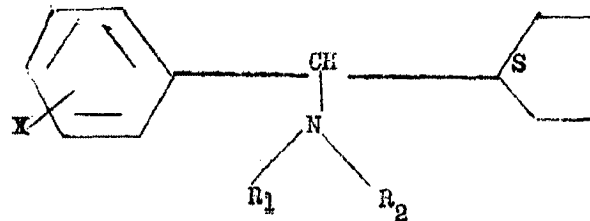
El invento que pretende ser patentado, en cuanto a su procedimiento, se describe como basado en el concepto de incorporar tal estructura molecular en forma tangible por la aminación reductiva de una halofenil ciclopentil cetona, seguida de alcoholación de la alfa-ciclopentilhalobencilamina intermedia.

Tal como aquí se emplea, el término "alcoholo bajo" significa radicales alifáticos monovalentes saturados de fórmula general $-C_nH_{2n+1}$ en la cual "n" representa un número entero menor de cinco, incluyéndose radicales de cadena recta y ramificada.

Físicamente, las sustancias que pretenden patentarse, en su forma de base libre, son líquidos oleosos, de alto punto de ebullición, que poseen la característica de aplicación inherente de presentar actividad estimulante nerviosa central como demuestran los procedimientos de ensayo corrientes.

La forma y el procedimiento de realización y utilización del invento se ilustra por la descripción general y ejemplos siguientes, que establecen la mejor forma vista por nosotros de realizar el invento de modo que permiten a cualquier persona práctica en la rama química realizar y utilizar el mismo.

La forma de base libre del compuesto del presente invento puede representarse por la fórmula general siguiente:



en donde R_1 y R_2 representan radicales alcoholo bajos, particularmente radicales alcoholo bajos de 1 a 4 átomos de carbono, X representa halógeno, particularmente cloro o bromo, sustituidos en orto,



meta o para con relación al sustituyente ciclopentilo y S indica que el anillo ciclopentilo está totalmente saturado. Los compuestos de este invento pueden prepararse por reacción de un óxido de ciclohexeno con el reactivo de Grignard de un benceno halogenado, oxidación del alcohol ciclopentilbencílico halogenado así obtenido mediante dicromato potásico y un ácido mineral u otro agente de oxidación convencional a una fenilciclopentil cetona halogenada, aminación reductiva de la cetona, por ejemplo, mediante ácido fórmico y formamida para obtener una ciclopentilbencilamina halogenada, y finalmente, alcoholación del compuesto bencilamino intermedio.

Alternativamente, la fenilciclopentilcetona halogenada, puede sintetizarse partiendo de un benzaldehído halogenado que da una benzaldoxima halogenada, cuando reacciona con hidrocioruro de hidroxilamina en presencia de bicarbonato sódico. La aldoxima produce un benzonitrilo halogenado, por reflujo en anhídrido acético. La fenilciclopentilcetona halogenada puede obtenerse por adición de bromuro de ciclopentilmagnesio al nitrilo, seguido de hidrólisis. La cetona obtenida por cualquiera de los dos métodos es aminada reductivamente a la amina intermedia por tratamiento con amoníaco e hidrógeno o, preferiblemente, por la reacción de Leuchart.

Además, en otro procedimiento alternativo se parte del alcohol ciclopentilbencílico halogenado obtenido como se describió anteriormente por la reacción de óxido de ciclohexeno con el reactivo de Grignard de un benceno halogenado o por la reducción de la correspondiente fenilciclopentilcetona halogenada. La cetona puede reducirse por hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado, por la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley o preferiblemente, por la acción del hidruro de aluminio y litio. El alcohol ciclopentilbencílico halogenado resultante se convierte después en el correspondiente haluro en la forma convencional, por medio de cloruro de tionilo



o de tribromuro de Césforo. El átomo de haluro así introducido se
desplaza después por reacción con una amina de la fórmula $H-NR_1R_2$
en la cual R_1 y R_2 se definen como anteriormente y en la cual NR_1R_2
representa el di-alcohilamino bajo descrito en los compuestos del
5 presente invento.

Las sales por adición de ácido de este invento pueden prepararse
de una forma convencional por reacción de las correspondientes
bases libres de este invento con los ácidos inorgánicos usuales por
ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico,
10 o un ácido orgánico por ejemplo, acético, cítrico y benzoico. Las
sales por adición de ácido de este invento son fácilmente intercambiables
a la forma de base libre, siendo completamente equivalentes;
el tratamiento ordinario de las sales por adición de ácido con una
base inorgánica regenera la forma de base libre, por tanto, todas
15 las sales por adición de ácido son útiles para la preparación de la
base libre y para la preparación de otras sales por adición de ácido.

Las sales de amonio cuaternario del presente invento pueden
obtenerse por adición a las correspondientes bases libres de alcohol
o alcohol ésteres de ácidos inorgánicos o ácidos sulfónicos orgánicos,
20 incluyendo compuestos tales como cloruro de metilo, bromuro
de metilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo,
cloruro de benzilo, bromuro de benzilo, sulfato de metilo, benzenosul-
fonato de metilo y p-tolueno-sulfonato de metilo, dando las sales de
metocloruro, metobromuro, metoyoduro, etobromuro, propobromuro, benzo-
25 cloruro, benzobromuro, metosulfato, metobenzenosulfonato, y meto-p-
tolueno sulfonato, respectivamente.

Aunque las bases libres de este invento tienen propiedades far-
macológicas generales iguales que sus sales por adición de ácido y de
amonio cuaternario, se utilizan más frecuentemente en la preparación
30 de tales sales en vez de directamente debido a su carácter farmacuti-



cos.

La discusión precedente se presenta para ilustrar los métodos apropiados para la práctica de nuestro invento y no para limitar sus fines. Nuestro invento se ilustra además por las siguientes preparaciones y ejemplos:

Preparación 1. Alcohol *n*-cloro-alfa-ciclopentilbenzílico.

El reactivo de Grignard del 1-bromo-3-clorobenceno se preparó por reacción de 32 gramos (0,167 moles) del mismo en éter con 4 gramos (0,167 moles) de virutas de magnesio. Se prepararon 16 gramos (0,163 moles) de óxido de ciclohexano, gota a gota, con agitación al reactivo de Grignard enfriado. Se agregaron después 200 mililitros de benceno seco y el éter se eliminó por destilación hasta que la temperatura alcanzó 75 grados. La solución de benceno se dirvió a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se acidificó con ácido sulfúrico diluido frío. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, secándose sobre sulfato magnésico anhidro y destilándose para obtener 23 gramos, o sea 64 por ciento de rendimiento de alcohol *n*-cloro-alfa-ciclopentilbenzílico que hierve a 120-130 grados a 0,6 milímetros.

Preparación 2. *n*-Clorofenilciclopentil cetona.

Se disolvieron 20,3 gramos de cicromato potásico y 16 gramos de ácido sulfúrico en 100 mililitros de agua. La solución se agitó a, aproximadamente, 30 grados, agregándose gota a gota en un periodo de 20 minutos 21 gramos (0,10 moles) de alcohol *n*-cloro-alfa-ciclopentilbenzílico (Preparación 1). La temperatura de reacción subió a 55 grados, comenzando después a descender. Se continuó agitando 20 minutos después de alcanzar el máximo de temperatura. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con éter, lavándose la solución etérea, secándose con sulfato magnésico y destilándose. El producto amarillo pálido pesó 17,4 gramos o sea un rendimiento 67 por ciento

281201



70

de *m*-cloro-fenilciclopentil cetona de punto de ebullición 120-123 grados a 0,6 milímetros. El punto de fusión mixto de la 2,4-dinitro-fenilhidrazona de esta cetona con el de la cetona preparada de acuerdo con el método de preparación 3 no mostró descenso.

5 Preparación 3. *m*-Clorofenilciclopentil cetona.

Se preparó bromuro de ciclopentilo magnesio por reacción de 38 gr (0,25 moles) de bromuro de ciclopentilo con 6 gramos (0,25 moles de magnesio en 150 mililitros de éter seco. Se agregó, gota a gota una solución de 13 gramos (0,13 moles) de *m*-clorobenzonitrilo en 100 mililitros de éter seco a 100 grados. Se agregó benceno, se destiló la mezcla para eliminar el éter y la solución bencénica se hirvió a reflujo durante 3 horas. Se agregó aproximadamente 100 gramos de hielo troceado, seguido de 200 mililitros de ácido clorhídrico 6 N. La mezcla de reacción se hirvió después, a reflujo durante otras dos horas para hidrolizar el hidrocloreuro de cetamina. Después de enfriar, se separó la capa bencénica extrayéndose la capa acuosa una vez con éter. Se combinaron los dos extractos, se lavaron, se secaron y destilaron, obteniéndose 16 gramos o sea un rendimiento de 68 por ciento de *m*-clorofenil ciclopentil cetona de punto de ebullición 120-124 grados a 1,5 milímetros.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona fundió a 121-123 grados después de recristalización de etanol. El punto de fusión de una mezcla con la 2,4-dinitrofenilhidrazona de la Preparación 2 no experimentó descenso.

25 Preparación 4. *m*-Cloro-alfa-ciclopentilbencilamina.

Una mezcla de 17,4 gramos (0,083 moles) de *m*-clorofenilciclopentil cetona (Preparación 2 o 3), 20 mililitros (0,52 moles) de ácido fórmico y 60 mililitros (1,42 moles) de formamida se hirvió a reflujo durante 20 horas. Se enfrió la mezcla un poco, añadiéndose 100 mililitros de ácido acético y 110 mililitros de ácido clorhídrico concen-



trado, continuando hirviéndose a reflujo durante 6 horas. Se extrajo la mezcla con benceno, haciéndose después alcalina con solución de hidróxido sódico. Se extrajo la amina con éter, se lavó, se secó y se destiló. Se obtuvo un total de 10 gramos o sea 57 por ciento de rendimiento de m-cloro-alfa-ciclopentilbencilamina, de punto de ebullición 120-130 grados a 0,8 milímetros. Análisis calculado para

$C_{12}H_{16}ClN$: N, 6.68; equiv. neutralización, 210

Encontrado: N, 6.38; equiv. neutralización, 221

10 Preparación 5. Alcohol p-cloro-alfa-ciclopentilbencílico.

Este compuesto se preparó de la misma forma general que la descrita en la preparación 1 para el compuesto m-clor. En un experimento típico, se obtuvieron 36,7 gramos o sea un rendimiento de 68 por ciento de alcohol p-cloro-alfa-ciclopentilbencílico de punto de ebullición 125-132 grados a 0,6 milímetros de 48 gramos de 1-bromo-4-clorobenceno.

Preparación 6. p-Clorofenilciclopentil cetona.

Este producto intermedio se obtuvo de la misma forma general que el m-cloro análogo descrito en la Preparación 2. En un experimento, se oxidaron 10,5 gramos (0,05 moles) de alcohol p-cloro-alfa-ciclopentilbencílico (preparación 5) para dar 6,2 gramos o sea un 60 por ciento de rendimiento de p-clorofenilciclopentil cetona de punto de ebullición de 136-144 grados a 3-5 milímetros.

Preparación 7. p-Cloro-alfa-ciclopentilbencilamina.

Una mezcla de 21 gramos de p-clorofenilciclopentil cetona (0,1 moles) 20 mililitros (0,52 moles) de ácido fórmico y 60 mililitros (1,42 moles) de formamida, se hirvió a reflujo durante 24 horas. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (200 mililitros), continuándose el reflujo durante 20 horas. Se alcalinizó la mezcla enfriada, se extrajo la amina con éter y se destiló, obteniéndose 13,4 gramos



o sea un 64 por ciento de rendimiento de 1-cloro-alfa-ciclopentilbencilamina de punto de ebullición 116-120 grados a 0,5 milímetros.

Análisis calculado para $C_{12}H_{16}ClN$: N, 6,68

Encontrado N, 6,70

5 Se agregó ácido clorhídrico seco a 2 gramos de la base en éter. Después de dos recristalizaciones de alcohol isopropílico, se obtuvieron 0,4 gramos del clorhidrato cristalino blanco que fundió sobre los 310 grados.

Análisis calculado para $C_{12}H_{16}ClN.HCl$: N, 5.69; Cl, 14.40

10 Encontrado N, 5.77; Cl, 14.52

El picrato se obtuvo en agujas finas amarillas de una mezcla de heptano-alcohol y fundió a 213-216 grados. No hubo descenso cuando se mezcló con una muestra del picrato de p-cloro-alfa-ciclopentilbencilamina producido por el método general de Preparación 3.

15 Preparación 8. Alcohol p-bromo-alfa-ciclopentilbencilico.

Esta preparación se realizó en la misma forma general descrita en la Preparación 5. A partir de 60 gramos (0,25 moles) de dibromobenceno, se obtuvieron 29,0 gramos de producto de límites de ebullición amplios. Después de redestilación cuidadosa, se recogió aproximadamente un rendimiento de 45 por ciento de alcohol p-bromo-alfa-ciclopentilbencilico que hirvió a 140-148 grados a 0,8 milímetros.

20 Preparación 9. p - Bromofenilciclopentil cetona.

Se oxidaron 28 gramos (0,11 moles de alcohol p-bromo-alfa-ciclopentilbencilico (preparación 8) de la forma descrita en la Preparación 6. El producto hirvió dentro de amplios límites pareciendo contener yodo libre. El producto crudo se disolvió en una pequeña cantidad de éter, agitándose con mercurio metálico antes de ser redestilado, para dar 15,0 gramos o sea un rendimiento de 54 por ciento de p-bromofenilciclopentil cetona que hirvió a 122-130 grados a 0,5 milímetros.

30 Preparación 10. p-bromo-alfa-ciclopentilbencilamina.



Esta amina se preparó de igual forma que el p-cloro compuesto de la preparación 7. A partir de 14,0 gramos (0,054 moles) de la cetona, se obtuvieron 10,6 gramos de la p-bromo-alfa-ciclopentilbencilamina con un punto de ebullición de 120-125 grados a 2,3 milímetros.

5 Análisis calculado para $C_{12}H_{16}BrN$: Equiva. Neutralización 254
 Encontrado " " 261

Se preparó la sal hidrocioruro a partir de 3,6 gramos de la base anterior tratando una solución en éter con un exceso de ácido clorhídrico etéreo. Después de recristalización de alcohol isopropílico y éter, se obtuvieron 2,4 gramos de cristales arenosos blancos. El punto de fusión era indefinido pasando el producto a pardo a 210 grados, descomponiéndose finalmente a 319 grados.

10 Análisis calculado para $C_{12}H_{16}BrN.HCl$: N, 4,82 Cl, 12,20
 Encontrado N, 4,68 Cl, 11,97

15 Preparación 11. Alcohol p-cloro-alfaciclopentilbencilico.

A una papilla, agitada constantemente, de 8,18 gramos (0,136 moles) de hidruro de aluminio y litio en 200 mililitros de éter etílico anhidro se agregó gota a gota una solución de 28,2 gramos (0,136 moles) de p-cloro-fenilciclopentil cetona en 100 mililitros de éter anhidro.

20 La velocidad de adición fue tal que se mantuvo un reflujo suave. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas. Bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, la mezcla de reacción se descompuso por la adición gota a gota de las soluciones siguientes:

5,2 mililitros de agua.

25 3,9 mililitros de solución de hidróxido sódico al 20 por ciento

13,2 mililitros de agua.

La mezcla se mantuvo después a reflujo durante una hora. La fase etérea se secó sobre sulfato sódico anhidro separándose después en vacío 30 26,0 gramos o sea 91 por ciento del compuesto deseado como un aceite



viscoso incoloro de punto de ebullición 125-129 grados a 0,7 milímetros.
metros.

Preparación 12. Bromuro de p-cloro-alfa-ciclopentilbencilo

5 A una solución, agitada continuamente, de 26,0 gramos (0,124 moles) del alcohol p-cloro-alfa-ciclopentilbencílico (Preparación 10) en 150 mililitros de éter etílico anhidro se agregó gota a gota una solución de 13,5 gramos (0,05 moles) de tribromuro de fósforo en 100 mililitros de éter etílico anhidro. La adición del tribromuro de fosforo duró 10 minutos. Después de una hora, la solución se enturbió. La mezcla se agitó constantemente a temperatura ambiente durante 10 18 horas. La mezcla se trató con dos porciones de 100 mililitros de solución de bicarbonato sódico saturado, 100 mililitros de agua, secándose después sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del disolvente en vacío dejó 33,5 gramos, 99 por ciento de bromuro de 15 p-cloro-alfa-ciclopentilbenzilo que fundió a 35 grados.

Ejemplo 1. m-cloro-alfa-ciclopentil N, N-dimetilbenzilamina.

Se metiló m-cloro-alfa-cilopentilbenzilamina por reflujo de 9,8 gramos (0,041 moles) de la amina (Preparación 4) con 12 mililitros (0,12 moles) de formaldehido acuoso al 37 por ciento y 20 mililitros 20 (0,406 moles) de ácido fórmico durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se echo en agua, extrayéndose con éter. La solución acuosa se alcalinizó extrayéndose la amina liberada con éter, lavando, secando, y destilando. El destilado incoloro pesó 7,7 gramos o un 69 por ciento de m-cloro-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbenzilamina 25 de punto de ebullición 110-113 grados a 1,4 milímetros.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}ClN$: N, 5,89.

Encontrado N, 5,86.

El hidrocloreuro se preparó en éter a partir de 6 gramos (0,025 moles) de la base. Después de recristalización de alcohol isopropílico 30 y éter se obtuvieron un total de 5,7 gramos o sea, un 82 por ciento de



rendimiento del hidrocloreuro como agujas blancas de punto de fusión 210-211 grados.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}ClN$ HCl; Cl, 12,93

Encontrado Cl, 12,94

5 El metobromuro se preparó calentando una solución de 1,7 gramos (0,007 moles) de la amina y 2 gramos (0,02 moles) del bromuro de metilo en dimetilformamida a 100 grados durante 2 horas. El producto se precipitó con éter y se recristalizó de alcohol isopropílico y éter. Se obtuvieron 1,6 gramos o sea un 67 por ciento de rendimiento del metobromuro como cristales blancos de punto de fusión 196-197 grados.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}ClN.CH_3Br$: N, 4,21; Br, 24,02

Encontrado N, 4,28; Br, 23,52

Ejemplo 2. p-cloro-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbencilamina.

15 Se metiló p-cloro-alfa-ciclopentilbencilamina por reflujo durante 22 horas de 11,2 gramos (0,053 moles) de la amina (Preparación 7) con 12 mililitros (0,15 moles) de ácido fórmico. El exceso de materiales de partida sin reaccionar se eliminó bajo vacío, vertiéndose el residuo sobre agua. La solución acuosa se extrajo con éter, alcalinizándose después con hidróxido sódico. La amina liberada se lavó, se secó y se destiló para obtener 9,1 gramos o sea un 73 por ciento de rendimiento de la p-cloro-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbencilamina de punto de ebullición 115-119 grados a 0,5 milímetros.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}ClN$: N, 5,89; Equivalente Neutral. 238

25 Encontrado N, 5,97; " " 249

El hidrocloreuro se preparó en éter a partir de 6 gramos (0,025 moles) de la base. Después de recristalización de alcohol isopropílico y éter, se obtuvo un total de 5,1 gramos o sea un 74 por ciento de rendimiento del hidrocloreuro como cristales blancos de punto de fusión 190-192 grados.

30



Análisis calculado para $C_{14}H_{20}ClN.HCl$: N, 5,11; Cl, 12,93

Encontrado N, 5,12; Cl, 12,89

Ejemplo 3. p-Bromo-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbencilamina.

Utilizando el método general del ejemplo anterior. Se puede
5 preparar p-bromo-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbencilamina a partir
de p-bromo-alfa-ciclopentil-bencilamina (Preparación 10).

Ejemplo 4. Hidrocloruro de p-cloro-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilben-
cilaamina.

A una solución de 31,65 gramos (0,116 moles) de bromuro de p-cloro-
10 alfa-ciclopentilbencilo (Preparación 11) en 100 mililitros de etanol
se agregó 45 mililitros de una solución acuosa de dietilamina al 40
por ciento (18 gramos, 0,40 moles). La mezcla resultante se calentó
en un recipiente de presión a 100 grados después de lo cual se obtuvo
una solución. Después de 16 horas, la solución reaccionante se con-
15 centró en vacío con el fin de eliminar todo el etanol. La mezcla se
acidificó fuertemente con ácido clorhídrico diluido, extrayéndose con
etiléter. La fase acuosa ácida se alcalinizó con solución de hidróxido
sódico al 5 por ciento, extrayéndose con éter etílico. El extracto
etéreo dió por concentración 7,94 gramos, o sea, 29 por ciento de p-
20 cloro-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbencilamina. El espectro infrarrojo
fue idéntico al de la p-cloro-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbencilamina
del ejemplo 2.

Los 7,49 gramos de la p-cloro-alfa-ciclopentil-N,N-dimetilbencil
amina se disolvieron en 10 mililitros de etanol absoluto, tratándose
25 con 20 mililitros de ácido clorhídrico etanólico 8,41 N. La solución
se liberó del disolvente en vacío, secándose después en alto vacío.
El residuo gomoso se extrajo en 20 mililitros de etil metil cetona,
dejándose cristalizar. El hidrocloruro deseado se obtuvo en un rendi-
miento del 18,7 por ciento (5,93 gramos), fundiendo a 188-190 grados.
30 El punto de fusión de la mezcla con el hidrocloruro del ejemplo 2,



no experimentó descenso; sus espectros infrarrojos fueron idénticos.

Los compuestos alfa-ciclopentil halobencilaminas de este invento muestran actividad estimulante del sistema nervioso, como se demuestra por el acortamiento del tiempo de hipnosis inducido por el barbiturato cuando se ensayan en animales. El procedimiento de ensayo normal se resume como sigue: Se administra intraperitonealmente a los animales una dosis de hipnótico corriente de un barbiturato. Después de un tiempo predeterminado, se administró subcutáneamente el compuesto de ensayo. Se determina la duración del tiempo de sueño para un grupo de control al que se administró solo barbiturato y para el grupo experimental al que se administra barbiturato y el compuesto de ensayo. Los estimulantes del sistema nervioso central acortan el tiempo de sueño.

Los compuestos alfa-ciclopentilbencilamina de este invento, sustituidos sobre el anillo bencénico por un átomo de halógeno y sobre el grupo amino por radicales alcohilo bajos, además de su actividad estimulantes del sistema nervioso central, muestran también efectos bronquodilatadores y cardiovasculares cuando se ensayan en animales experimentales. Por ejemplo, el hidrocloreuro de *n*-cloro-alfa-ciclopentil-*N,N*-dietilbenceno da una bronquodilatación mayor que la epinefrina, mostrando una actividad general semejante a la de la *d*-amfetamina.

Diversas modificaciones de este invento se sugerirán por sí mismas a los expertos en esta técnica, no estando limitado este invento a los ejemplos anteriormente descritos. La materia que los solicitantes consideran como su invento se indica en particular y se reivindica claramente como sigue:

28'201



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en E.U.A. con fecha 11 de Octubre de 1.961, bajo el número 144.317, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

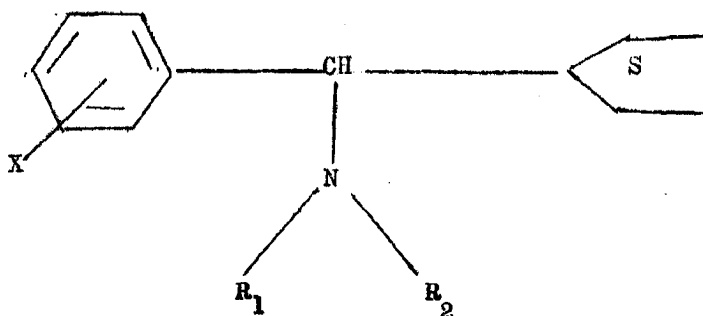
5

NOTA

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

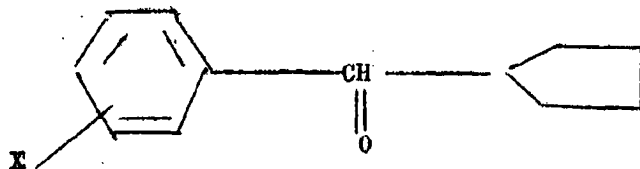
1.- Un procedimiento para hacer nuevos derivados de ciclopentilbencilamina de la fórmula



15

donde X es halógeno y R_1 y R_2 son radicales alcohilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, y sus sales de amonio cuaternario; caracterizado por amingar con reducción una halofenilciclopentil cetona de la fórmula

20



25

seguida por alcoholación de la alfa-ciclopentil-halobencilamina intermedia; o por reducción de la halofenil ciclopentil cetona a un alcohol ciclopentil-halo-bencílico seguida por reducción con una amina de la fórmula HNR_1R_2 ; y conversión de la amina resultante en sus sales, si se desea.

30

281291



2.- Un procedimiento para hacer alfa-ciclopentilbencil-
aminas sustituidas en el anillo bencénico por un átomo de halógeno
y en el grupo amino por radicales alcohilo inferior, que incluye
las operaciones de aminor con reducción una halofenilciclopentil
5 cetona seguida por alcoholación de la alfa-ciclopentilhalobencil-
amina intermedia.

3.- Un procedimiento para hacer nuevos derivados de ciclo-
pentilbencilamina.

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

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por
una sola de sus caras.

Madrid,

7 DIC. 1962

P.I.A.

Alberto de Elzabura
Por el Sr. *[Signature]*

281201