

419607



P-55.654

Case 5/554

419607

F.C. 28-1-76

CO7C//AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach an der Riss, Repú-
blica Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
BENCILAMINAS"

(Clase Internacional CO7c)

23.2.74

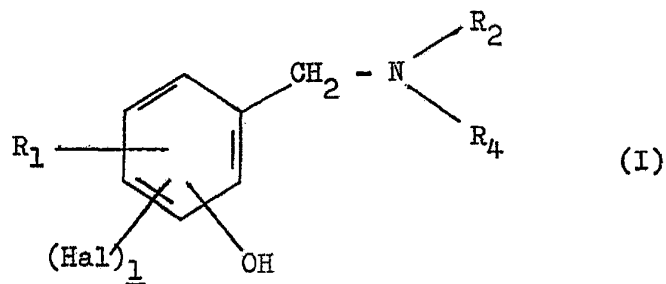
- 1 -

419607



Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas de la fórmula general I,

5



10

en la que

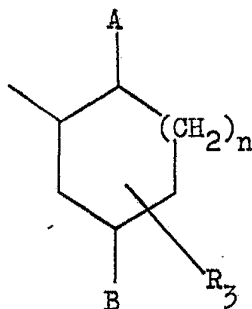
Hal significa un átomo de cloro o de bromo,

R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

15

R₂ significa el radical morfolino-carbonilmetilo, un radical alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un grupo de la fórmula

20



25

23.2.74

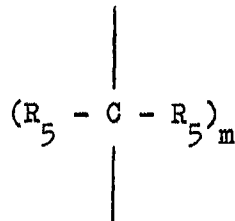
419607



en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono;

n significa los números 0, 1 ó 2 y los dos radicales

5 A y B significan átomos de hidrógeno o, conjuntamente, el grupo



en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono y m representa los números 1 ó 2, R_4 significa

15 un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo con 3 ó 4 átomos de carbono o también un átomo de hidrógeno, caso de que R_3 no representa ningún átomo de hidrógeno o R_2 represente un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y

20 l significa los números 1 ó 2, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

25

419607

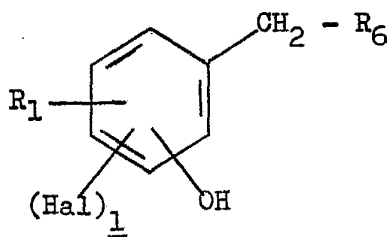
2



Los compuestos de la fórmula general I anterior y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente, además de un efecto acrecentador sobre la producción del agente tensioactivo o factor anti-atelectasa de los alveolos, un efecto secretolítico y antitusivo, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10 Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

15



(II)

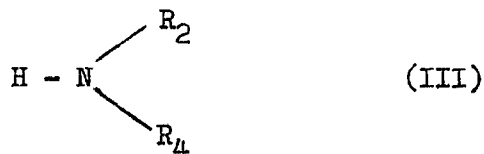
20

en la que R_1 , Hal y $\underline{1}$ son como se han definido inicialmente y R_6 significa un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, bromo o yodo, un radical aciloxi, sulfoniloxi, alcoxi, ariloxi o aralcoxi, con una amina de la fórmula general III,

25

23.2.74

419607



5 en la que R_2 y R_4 son como se han definido inicialmente.

10 La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente tal como acetona, tetracloruro de carbono, cloroformo, etanol, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, tetralina, o en un exceso de la amina de fórmula general III utilizada y, dependiendo de la capacidad del radical R_G para reaccionar, a temperaturas entre -70° y 200°C . No obstante, la reacción puede llevarse a cabo también sin disolvente.

15 Si R_G significa un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0 y 150°C , por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, y convenientemente en presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio o hidróxido de sodio, un intercambiador de iones, o una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina. En este caso una base orgánica terciaria utilizada puede servir al mismo tiempo también como disolvente.

419607



Si R_G significa un radical sulfoniloxi tal como por ejemplo el grupo 4-metilfenil-sulfoniloxi, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre -70° y 50°C .

5 Si R_G significa un radical aciloxi, tal como por ejemplo el radical acetoxi o benzoiloxi o un radical alcoxi, ariloxi o aralcoxi, la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido tal como cloruro de amonio, preferiblemente a temperaturas entre 0 y 200°C .

15 Si R_G significa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido bromhídrico, ácido para-toluensulfónico, ácido butírico, o eventualmente en presencia de un catalizador alcalino tal como hidróxido de potasio u óxido de magnesio, preferiblemente a temperaturas entre 120 y 180°C . No obstante, la reacción puede llevarse a cabo también sin disolvente.

20 Los compuestos de las fórmulas generales II-III utilizados como sustancias de partida en el procedimiento son parcialmente conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía.

25 Así, por ejemplo, los halogenuros de ben

419607



cilo de la fórmula general II pueden ser preparados a partir de los correspondientes derivados de tolueno por reacción con N-bromo-succinimida o con halógeno bajo irradiación con ultravioletas.

5 Así, se obtiene un derivado de alcohol bencílico de la fórmula general II por ejemplo por reacción de un correspondiente alcohol bencílico con un correspondiente ácido en presencia de ácido clorhídrico o por reacción de un correspondiente halogenuro de bencilo con un correspondiente alcohol en presencia de carbonato de bario y un alcohol bencílico de la fórmula general II por halogenación de un correspondiente alcohol bencílico.

10 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales fisiológicamente compatibles. En calidad de ácidos se han manifestado como apropiados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido maleico.

15 Tal y como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; además de un efecto acrecentador sobre la producción del agente tensioactivo o factor antiatlectasa, especial-

419607



mente un efecto secretolítico y antitusivo.

Por ejemplo, los compuestos:

- A = Clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-
-2-hidroxi-bencilamina;
- 5 B = Clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-
-4-hidroxi-bencilamina;
- C = Clorhidrato de 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-
-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
- D = Clorhidrato de 3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hi-
10 droxi-ciclohexil)-bencilamina;
- E = Clorhidrato de 3-bromo-5-cloro-N-ciclohexil-4-
-hidroxi-N-metil-bencilamina;
- F = Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-
-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
- 15 G = Clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.bu-
til)-2-hidroxi-bencilamina;
- H = Clorhidrato de 3,5-dicloro-N-(dihidroxi-ter.bu-
til)-4-hidroxi-bencilamina; y
- I = Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter-peñ
20 til-bencilamina fueron investigados en cuanto a su
actividad biológica.

1.- Efecto antitusivo

A grupos cada uno de 10 ratas blancas des-
25 piertas, que recibieron en cada caso 50 mg/kg admi-

419607



5 nistrados por vía peroral de las sustancias a investigar, se provocaron toses irritativas por inhalación de un aerosol acuoso al 7,5% de ácido cítrico. Se midió la variación porcentual media del número de los ataques de tos 30 minutos después de la administración de las sustancias a investigar en comparación con un grupo testigo de 10 animales (véase Engelhorn y Püschmann en *Arzneimittelforschung* 13, 474 - 480 (1963)):

10

Sustancia	Variación porcentual media del número de los ataques de tos 30 minutos después de administración de 50 mg/kg p.o.
15 A	- 38
B	- 34
C	- 35

20

2.- Efecto expectorante.

25

Los ensayos de expectoración se llevaron a cabo después de administración de porciones de 8 mg/kg por vía peroral de cada una de las sustancias a investigar a 8 hasta 10 conejos narcotizados o a 5 cobayas narcotizados. El cálculo del aumento de

23.2.74

419607



1974

secreción de valores de 2 horas se efectuó después y antes de administración de sustancia (véase Perry y Boyd in *Pharmakol. exp. Therap.* 73, 65 (1941)).

5 El efecto de las sustancias sobre la circulación de gatos fue determinado según la narcosis con cloralosa-uretano después de administración por vía intravenosa de las sustancias (3 animales por dosis):

Ensayos con conejos:

10

Sustancia	Aumento de la secreción	Efecto sobre la circulación
A	+ 81%	4 mg/kg : ninguna variación 8 mg/kg : pequeña y corta disminución de la presión sanguínea.
B	+ 87%	8 mg/kg : ninguna variación

15

20

25

23.2.74

419607

2



Ensayos con cobayas:

Sustancia	Aumento de la secreción
D	+ 66%
E	+ 65%
F	+ 70%
G	+ 88%
H	+ 88%
I	+ 80%

3.- Toxicidad aguda.

La toxicidad aguda orientativa fue determinada en grupos cada uno de 5 ratones blancos después de administración de una dosis entre 500 mg/kg por vía peroral y 5.000 mg/kg por vía peroral por animal (Tiempo de observación : 72 horas):

20

25

23.2.74

419607



Sustancia	Toxicidad aguda
A	>1.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
B	>1.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
5 C	>1.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
D	> 500 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
E	> 500 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
F	>5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
G	>5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
10 H	-
I	>5.000 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)

15 Los compuestos de la fórmula general I preparados de acuerdo con el invento pueden ser incorporados en las formas de preparados farmacéuticos usuales, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, y en este caso la dosis individual es de 1 a 20 mg, pero preferiblemente de 2 a 10 mg.

20 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

25 Clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

419607



17 g de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-
-bencilo y 12,7 g de N-etil-ciclohexilamina son ca-
lentados a reflujo durante 3 horas en 150 ml de eta-
nol. Después de ello se concentra por evaporación
5 hasta sequedad. El residuo se extrae por agitación
con 150 ml de cloroformo y 200 ml de agua. La fase
en cloroformo es separada, filtrada y concentrada
hasta sequedad. El residuo se disuelve en etanol y
se acidifica con ácido clorhídrico etanólico. En es
10 te caso se separa por cristalización el clorhidrato
de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil
amina. Punto de fusión: 193-194°C (con descomposi-
ción).

15 Ejemplo 2.

N-(4-ter-butyl-ciclohexil)-3,5-dibromo-4-hidroxi-
-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 229-
231°C (con descomposición). Preparado a partir de
20 bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y 4-ter-
-butyl-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 3.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
25 bencilamina

419607



Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y trans-4-amino-ci-
clohexanol análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 4.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 128-136°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y cis-3-amino-ci-
clohexanol análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 5.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-3-hidroxi-ciclohexil)-
bencilamina.

Punto de fusión: 203-204,5°C (con descom-
posición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-di-
bromo-2-hidroxi-bencilo y trans-3-aminociclohexanol
análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 6.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
-N-metil-bencilamina

25

Punto de fusión del clorhidrato: 80-83°C

23.2.74

419607

2



(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromuro-2-hidroxi-bencilo y cis-3-metilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 7.

N-etil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato en forma de etanolato: 135-137°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y trans-4-etilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 8.

15 N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-propil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 178-180°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-propil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 9.

N-alil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 176-178°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro

25

23.2.74



419607

de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-alil-ciclohexil amina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 10.

5 N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-isopropil-bencilamina

10 Punto de fusión: 108-110°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-isopropil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 11.

N-ciclohexil-N-ciclopropil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina.

15 Punto de fusión del clorhidrato: 204-208°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-ciclopropil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 12.

20 N-(4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-metil-bencilamina

25 Punto de fusión del clorhidrato: 209-211°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-metil-4-ter.-butil-



419607

til-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 13.

5 N-etil-N-(trans-4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 175-176°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-etil-4-ter.-butil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1. El
10 desdoblamiento de la mezcla de isómeros se efectúa por cromatografía en columna.

Ejemplo 14.

15 N-etil-N-(cis-4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 168-169°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-etil-4-ter.-butil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 13.
20

Ejemplo 15.

N-(trans-4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-propil-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 173-174°C (con descomposición). Preparado a partir de
25

419607



bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-propil-
-4-ter.-butil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo
13.

5

Ejemplo 16.

N-(cis-4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-propilbencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 148-150°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromu-
ro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-propil-4-ter.-
butil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 13.

10

Ejemplo 17.

N-(4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-isopropil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 152-154°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-isopropil-4-
ter.-butil-ciclohexilamina análogamente al Ejem-
plo 1.

20

Ejemplo 18.

N-ciclopentil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-metil-bencilamina

25

Punto de fusión: 61-63°C. Preparado a

419607



partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo
y N-metil-ciclopentilamina análogamente al Ejemplo
1.

5

Ejemplo 19.

N-etil-N-ciclopentil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilami-
na

10

Punto de fusión del clorhidrato: 124-128°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclopentilamina
análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 20.

N-ciclopentil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-propil-bencil-
amina

20

Punto de fusión del clorhidrato: 113-120°C.
Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo
y N-propil-ciclopentilamina análogamente al Ejemplo 1.

25

Ejemplo 21.

N-ciclopentil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-isopropil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 154-157°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro



419607

de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-isopropil-ciclo
pentilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 22.

5 N-cicloheptil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-metil-bencil-
amina.

Punto de fusión del clorhidrato: 196-198°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-metil-ciclohep-
10 tilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 23.

N-etil-N-cicloheptil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina.

15 Punto de fusión del clorhidrato: 180-183°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohep-
tilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 24.

20 N-cicloheptil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-propil-bencil-
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 134-139°C.
Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidro-
25 xi-bencilo y N-propil-cicloheptilamina análogamente

419607



al Ejemplo 1.

Ejemplo 25.

5 N-cicloheptil-3,5-dibromo-2-hidroxi-N-isopropil-ben-
amilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 156-159°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y N-isopropil-ciclo
heptilamina análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 26.

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 220-225°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y trans-4-amino-ci-
clohexanol análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 27.

20 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(trans-3-hidroxi-ciclohexil)-
bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y trans-3-amino-ci-
clohexanol análogamente al Ejemplo 1.

25

23.2.74



419607

Ejemplo 28.

N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-metil-bencil-
amina.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 168-170°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-metil-ciclohe-
xilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 29.

10 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
-N-metil-bencilamina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 160-162°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y trans-4-metilami-
no-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 30.

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
-N-metil-bencilamina

20 Punto de fusión: 133-136°C. Preparado a
partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo
y cis-3-metilamino-ciclohexanol análogamente al Ejem-
plo 1.

25



419607

Ejemplo 31.

N-etil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 176-178°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y trans-4-etilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 32.

10 N-etil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

15 Punto de fusión: 134-136°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y cis-3-etilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 33.

N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-propil-bencilamina

20 Punto de fusión: 115-116°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-propil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

25



419607

Ejemplo 34.

N-alil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilami
na

5 Punto de fusión del clorhidrato: 184-186°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-alil-ciclohexil
amina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 35.

10 N-ciclohexil-N-ciclopropil-3,5-dibromo-4-hidroxi-ben
cilamina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 197-198°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-ciclopropil-ci-
clohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 36.

N-(4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-
-metil-bencilamina

20 Punto de fusión del clorhidrato: 158-159°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-metil-4-ter.-
-butil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

25

23.2.74

419607



Ejemplo 37.

N-etil-N-(4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-4-hi-
droxi-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 170-170,5^oC
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-etil-4-ter.-bu-
til-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 38.

10 N-(4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-4-hidroxi-
-N-propil-bencilamina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 159-
160^oC (con descomposición). Preparado a partir de
bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-propil-
-4-ter.-butil-ciclohexilamina análogamente al Ejem-
plo 1.

Ejemplo 39.

20 N-ciclopentil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-metil-bencil-
amina

25 Punto de fusión del clorhidrato: 185-188^oC
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-metil-ciclopen-
tilamina análogamente al Ejemplo 1.

419607



Ejemplo 40.

N-etil-N-ciclopentil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil-
amina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 164-
165°C (con descomposición). Preparado a partir de
bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-etil-
-ciclopentilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 41.

10 N-ciclopentil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-propil-bencil-
amina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 156-
158°C (con descomposición). Preparado a partir de
bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-propil-
-ciclopentilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 42.

N-ciclopentil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-isopropil-ben-
cilamina

20 Punto de fusión del clorhidrato: 151-152°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-isopropil-ciclo
pentilamina análogamente al Ejemplo 1.

25

23.2.74

419607



Ejemplo 43.

N-cicloheptil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 175-179°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
5 de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-metilciclohep-
tilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 44.

10 N-etil-N-cicloheptil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil-
amina.

Punto de fusión del clorhidrato: 176-177°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohepti-
lamina análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 45.

N-cicloheptil-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-propil-bencil-
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 135-136°C.
20 Preparado a partir de bromuro de 4,5-dibromo-4-hidro-
xi-bencilo y N-propil-cicloheptilamina análogamente
al Ejemplo 1.

Ejemplo 46.

25 N-(2-biciclo[2,2,1]heptil)-3,5-dibromo-4-hidroxi-N-



419607

-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 181-182°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y 2-metilamino-bi-
5 ciclo[2,2,1]heptano análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 47.

N-ciclohexil-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-metil-bencil-
amina

10 Punto de fusión del clorhidrato: 174-178°C.
Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-2-hi-
droxi-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente
al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 48.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil-
amina

20 Punto de fusión del clorhidrato: 185-188°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro
de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohexil
amina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 49.

25 N-etil-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ci-
clohexil)-bencilamina

419607



Punto de fusión del clorhidrato: 147-152°C.

Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencilo y trans-4-etilaminociclohexano análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 50.

N-ciclohexil-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-propil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 168-170°C.

10 Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencilo y N-propil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 51.

15 N-ciclohexil-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isopropil-bencilamina.

Punto de fusión: 86-89°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencilo y N-isopropil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 52.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamina

25

Punto de fusión del clorhidrato: 190-191°C

419607



(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 53.

N-etil-3-bromo-5-cloro-N-ciclohexil-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 194-197°C

10

(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 54.

15

N-etil-5-bromo-3-cloro-N-ciclohexil-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 188-191°C

20

(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 55.

3-bromo-N-ciclohexil-4-hidroxi-N-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 165-

25

169°C (con descomposición). Preparado a partir de

419607



bromuro de 3-bromo-4-hidroxi-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 56.

5 N-(4-ter.-butil-ciclohexil)-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión: 188-191°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y 4-ter.-butil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 57.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilamina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 180-181°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 58.

N-etil-2-bromo-N-ciclohexil-5-hidroxi-bencilamina

54 g de bromuro de 2-bromo-5-hidroxi-bencilo son mezclados en 800 ml de tetracloruro de carbono con 51 g de N-etil-ciclohexilamina y son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora. La mez

25

419607



5 cla de reacción es a continuación extraída por agi-
tación dos veces con agua, la fase orgánica es se-
cada con sulfato de sodio y concentrada. El resi-
duo es purificado por cromatografía en columna so-
bre gel de sílice con acetato de etilo. La base bru-
ta se disuelve en acetato de etilo y se acidifica
con ácido clorhídrico etanólico absoluto, después
de lo cual se separa por cristalización el clorhi-
drato de N-etil-2-bromo-N-ciclohexil-5-hidroxi-ben-
10 cilamina. Punto de fusión: 183-188°C (con descom-
posición).

Ejemplo 59.

15 2-bromo-5-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina

Punto de fusión del bromhidrato: 220-225°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromu-
ro de 2-bromo-5-hidroxi-bencilo y trans-4-amino-ci-
clohexanol análogamente al Ejemplo 58.

20

Ejemplo 60.

N-etil-4-cloro-N-ciclohexil-3-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 128-132°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromu-
ro de 4-cloro-3-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohexil-

25

419607



amina análogamente al Ejemplo 58.

Ejemplo 61.

N-etil-2-cloro-N-ciclohexil-5-hidroxi-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 210-211°C.

Preparado a partir de bromuro de 2-cloro-5-hidroxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 58.

10 Ejemplo 62.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-metil-N-morfolinocarbonil-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 196-201°C.

15 Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y morfólida de sarcosina análogamente al Ejemplo 58.

Ejemplo 63.

20 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-metil-N-morfolinocarbonil-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 214-218°C.

Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y morfólida de sarcosina análogamente al Ejemplo 58.

25

23.2.74

419607



Ejemplo 64.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina

5 6 g de éster (3,5-dibromo-2-hidroxi-ben-
cílico) de ácido acético y 7 g de N-etil-ciclohe-
xilamina son calentados a 140°C durante 1 hora. El
producto de reacción es agitado con ácido clorhídri-
co 2 N y con éter, separándose por cristalización
10 el clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-
-2-hidroxi-bencilamina. Este es filtrado con succión
y lavado con agua y acetona. Punto de fusión: 193-
194°C (con descomposición).

Ejemplo 65.

15 N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina

20 7 g de alcohol 3,5-dibromo-2-hidroxi-ben-
cílico y 2,8 g de dispersión de hidruro de sodio
(al 50% en aceite) son puestos en ebullición a re-
flujo durante 6 horas en 150 ml de tetrahidrofura-
no absoluto. A continuación se enfría a -60 hasta
-70°C y se añaden gota a gota con agitación 9,5 g
de cloruro de ácido para-toluensulfónico en 100 ml
de tetrahidrofurano absoluto. Se deja calentar a
25 -30°C y se enfría de nuevo a -70°C. A continuación

419607



se añaden gota a gota 12,7 g de N-etil-ciclohexil-
amina en 100 ml de éter. Se continúa agitando, la
mezcla de reacción se deja calentar lentamente has-
ta la temperatura ambiente y se extrae por agita-
5 ción dos veces con 200 ml de agua. Las fases acu-
sas reunidas son extraídas por agitación una vez
con cloroformo. La fase en cloroformo es reunida
con la fase en éter y tetrahidrofurano y es concen-
trada hasta sequedad. Para la purificación se cro-
10 matografía sobre una columna de gel de sílice con
cloroformo-acetato de etilo (9:1). Las correspon-
dientes fracciones son reunidas y concentradas has-
ta sequedad. El residuo se agita con ácido clorhí-
15 drico 2 N y con éter y de este modo se separa por
cristalización el clorhidrato de N-etil-N-ciclohe-
xil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina. Este es fil-
trado con succión y lavado con agua y acetona. Pun-
to de fusión: 193-194°C (con descomposición).

20

Ejemplo 66.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencila-
mina

2,8 g de alcohol 3,5-dibromo-2-hidroxi-
-bencílico y 3,8 g de N-etil-ciclohexilamina son
25 calentados a 140°C durante 1 hora. El producto de

419607



5 reacción es agitado con ácido clorhídrico 2 N y con éter, separándose por cristalización el clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina. Se filtra con succión y se lava con agua y acetona. Punto de fusión: 193-194°C (con descomposición).

Ejemplo 67.

10 N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

2,8 g de alcohol 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico, 3,8 g de N-etil-ciclohexilamina y 1,2 ml de ácido bromhídrico al 48% son calentados a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción es agi
15 tada con cloroformo y con agua. La fase en cloroformo es separada y concentrada hasta sequedad. El residuo se agita con ácido clorhídrico 2 N y con
20 éter, separándose por cristalización el clorhidrato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina. Se filtra con succión y se lava con agua y acetona. Punto de fusión: 193-194°C (con descomposición).

Ejemplo 68.

25 N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina

419607



5,6 g de alcohol 3,5-dibromo-2-hidroxi-
-bencílico, 8,8 g de ácido butírico y 12,7 g de N-
-etil-ciclohexilamina son calentados durante 1 hora
a 140°C, luego son enfriados, disueltos en 200 ml
5 de éter y extraídos por agitación cuatro veces con
agua. La fase orgánica es secada con sulfato de
sodio y concentrada. El residuo se disuelve en
algo de etanol absoluto, la solución se acidifica
con ácido clorhídrico etanólico y se completa la
10 cristalización del clorhidrato de N-etil-N-ciclo-
hexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina por adi-
ción de éter. Punto de fusión: 193-194°C (con des-
composición).

15

Ejemplo 69.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina

5,6 g de alcohol 3,5-dibromo-2-hidroxi-
-bencílico, 12,7 g de N-etil-ciclohexilamina y 0,4
g de óxido de magnesio son calentados a 120°C du-
20 rante 8 horas, luego son mezclados con éter y agua,
acidificados con ácido clorhídrico 2 N y nueva-
mente alcalinizados con amoníaco concentrado. La
mezcla es agitada, la fase orgánica es separada,
lavada todavía cuatro veces más con agua, secada
25 sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo

419607



es disuelto en etanol absoluto, acidificado con
ácido clorhídrico etanólico, y por medio de adi-
ción de éter se lleva a cristalización el clorhi-
drato de N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-
5 -bencilamina. Punto de fusión: 193-194°C (con des-
composición).

Ejemplo 70.

10 N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina

2,9 g de 3,5-dibromo- α -metoxi-orto-cre-
sol y 3,8 g de N-etil-ciclohexilamina son calenta-
dos a 140°C durante 1 hora. El producto de reacción
es agitado con ácido clorhídrico 2 N y con éter,
15 separándose por cristalización el clorhidrato de
N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilami-
na. Se filtra con succión y se lava con agua y ace-
tona. Punto de fusión: 193-194°C (con descomposi-
ción).

20

Ejemplo 71.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C
25 (con descomposición). Preparado a partir de éster

419607



(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico) de ácido acético y trans-4-amino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 64.

5

Ejemplo 72.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil-
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 180-181,0°C

(con descomposición). Preparado a partir de éster

10 (3,5-dibromo-4-hidroxi-bencílico) de ácido acético y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 64.

Ejemplo 73.

15 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C

(con descomposición). Preparado a partir de éster

20 (3,5-dibromo-4-hidroxi-bencílico) de ácido acético y cis-3-amino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 64.

Ejemplo 74.

25 N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina

419607



Punto de fusión del clorhidrato: 193-194°C
(con descomposición). Preparado a partir de éster
(3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico) de ácido benzoi-
co y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo
5 64.

Ejemplo 75.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina

10 Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico y trans-4-amino-ciclo
hexanol análogamente al Ejemplo 66.

15 Ejemplo 76.

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
bencilamina

20 Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-4-hidroxi-bencílico y cis-3-amino-ciclo-
hexanol análogamente al Ejemplo 66.

Ejemplo 77.

25 N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina

419607

2 1978



Punto de fusión del clorhidrato: 193-194°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico, N-etil-ciclohexila-
mina y ácido para-toluensulfónico análogamente al
5 Ejemplo 67.

Ejemplo 78.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil-
amina
10 Punto de fusión del clorhidrato: 180-181°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-4-hidroxi-bencílico, N-etil-ciclohexil-
amina y ácido butírico análogamente al Ejemplo 68.

15 Ejemplo 79.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina.
Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
20 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico ácido butírico y
trans-4-amino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo
68.

Ejemplo 80.

25 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-

419607



974

-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-4-hidroxi-bencílico, cis-3-amino-ciclo-
5 hexanol y ácido butírico análogamente al Ejemplo 68.

Ejemplo 81.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohe-
xil)-bencilamina.
10 Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico, trans-4-amino-ci-
clohexanol y óxido de magnesio análogamente al Ejem-
plo 69.

15

Ejemplo 82.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
amina
20 Punto de fusión del clorhidrato: 193-194°C
(con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico, N-etil-ciclohexil-
amina e hidróxido de potasio análogamente al Ejem-
plo 69.

25

23.2.74



419607

Ejemplo 83.

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C
5 (con descomposición). Preparado a partir de alcohol
3,5-dibromo-4-hidroxi-bencílico, cis-3-amino-ciclo-
hexanol y óxido de magnesio análogamente al Ejemplo
69.

10

Ejemplo 84.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohe-
xil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 212-218°C
(con descomposición). Preparado a partir de 3,5-di-
15 bromo- α -metoxi-orto-cresol y trans-4-amino-ciclo-
hexanol análogamente al Ejemplo 70.

Ejemplo 85.

N-etil-N-ciclohexil-3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-
20 amina

Punto de fusión del clorhidrato: 180-181°C
(con descomposición). Preparado a partir de 3,5-di-
bromo- α -metoxi-para-cresol y N-etil-ciclohexilami-
na análogamente al Ejemplo 70.

25

23.2.74



2 MAR 1974

Ejemplo 86.

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 215-215,5°C
(con descomposición). Preparado a partir de 3,5-di-
bromo-4-metoxi-para-cresol y cis-3-amino-ciclohexa-
nol análogamente al Ejemplo 70.

Ejemplo 87.

10 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-ben-
cilamina

15 5,6 g de alcohol 3,5-dibromo-2-hidroxi-
-bencílico y 6,3 g de dihidroxi-ter.-butilamina son
calentados a 140°C durante 1 hora, luego la masa
fundida es disuelta en etanol absoluto, es acidifi-
cada con ácido clorhídrico etanólico, y el clorhi-
drato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hi-
droxi-bencilamina es llevado a cristalización por
20 medio de adición de éter. Punto de fusión: 187-189°C
(en etanol absoluto-éter).

Ejemplo 88.

3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-ben-
cilamina

25 21,6 g de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidro

419607

2



xi-bencilo, disueltos en 0,5 litros de tetracloruro de carbono, son mezclados con una solución de 26,4 g de dihidroxi-ter.-butilamina en 100 ml de etanol y son puestos en ebullición a reflujo durante 30 minutos. De este modo se separa un precipitado, que es filtrado con succión y lavado posteriormente con tetracloruro de carbono y con agua. El producto bruto se disuelve en etanol absoluto, la solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico y se lleva a cristalización mediante adición de éter el clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fusión: 187-189°C.

15

Ejemplo 89.

3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-bencilamina

20

25

4,0 g de éster (3,5-dibromo-2-hidroxi-bencílico) de ácido acético y 4,0 g de dihidroxi-ter.-butilamina son calentados a 140°C durante 1 hora. El producto de reacción es disuelto en etanol absoluto, es acidificado con ácido clorhídrico etanólico y mediante adición de éter se lleva a cristalización el clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fu-

419607²



si3n: 187-189°C.

Ejemplo 90.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter.-pentil-bencilamina

5 3,5 g de alcohol 3,5-dibromo-2-hidroxi-
-bencílico y 1,4 g de dispersi3n de hidruro de so-
dio (al 50% en aceite) son puestos en ebullici3n
a refluj o durante 6 horas en 100 ml de tetrahidro-
furano absoluto. A continuaci3n se enfría a -60
10 hasta -70°C, y con agitaci3n se añaden gota a go-
ta 4,8 g de cloruro de ácido para-toluensulf3nico
en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se deja ca-
lentar hasta -30°C y se enfría de nuevo a -70°C.
Luego se añaden gota a gota 4,4 g de ter.-pentil-
15 amina en 50 ml de éter y se agita hasta tanto que
la mezcla de reacci3n se haya calentado lentamente
hasta la temperatura ambiente. A continuaci3n se
extrae por agitaci3n dos veces con agua, se extrae
la fase acuosa con cloroformo, se reunen las fa-
20 ses orgánicas y se concentran. Después de purifica-
ci3n por cromatografía en columna del producto bru-
to sobre gel de sílice con cloroformo-acetato de
etilo (2:1) se separa el clorhidrato de 3,5-dibro-
mo-2-hidroxi-N-ter.-pentil-bencilamina por crista-
25 lizaci3n en acetona-éter después de acidificaci3n

419607



con ácido clorhídrico etanólico. Punto de fusión:
202-206°C (con descomposición, en agua).

Ejemplo 91.

5 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-ben-
 cilamina

 2,9 g de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencil-me
 tiléter y 3,3 g de dihidroxi-ter.-butilamina son ca
 lentados durante 1 hora a 140°C. El producto bru-
10 to es disuelto en etanol absoluto, es acidificado
 con ácido clorhídrico etanólico y es mezclado con
 éter hasta cristalización incipiente del clorhidru
 to de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidro-
 xi-bencilamina. Punto de fusión: 187-189°C.

15

Ejemplo 92.

3,5-dicloro-2-hidroxi-N-isopropil-bencilamina

 Punto de fusión del clorhidrato: 188-
 189,5°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-diclo
20 ro-2-hidroxi-bencilo e isopropilamina análogamente
 al Ejemplo 88.

Ejemplo 93.

N-ter.-butil-3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilamina

25

 Punto de fusión del clorhidrato: 234-

23.2.74



419607

236°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

5

Ejemplo 94.

N-ter.-butil-3,5-dicloro-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión: 172-174°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-2-hidroxi-bencilo y ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

10

Ejemplo 95.

N-ter.-butil-3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 222-223°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilo y ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

15

Ejemplo 96.

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-ter.-pentil-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 176-180°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y ter.-pentilamina análogamente al Ejemplo 88.

20

25

23.2.74



419607

Ejemplo 97.

3,5-dicloro-4-hidroxi-N-ter.-pentil-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 203-207°C (con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilo y ter.-pentilamina análogamente al Ejemplo 88.

Ejemplo 98.

10 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(hidroxi-ter.-butil)-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 189-191°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo e hidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

Ejemplo 99.

15 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(hidroxi-ter.-butil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 200-202°C. Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo e hidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

Ejemplo 100.

25 3,5-dicloro-4-hidroxi-N-(hidroxi-ter.-butil)-ben-



419607

2 MAR 1974

cilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 208-212°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilo e hidroxi-ter.-
5 -butilamina análogamente al Ejemplo 88.

Ejemplo 101.

3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-4-hidroxi-ben-
cilamina.

10 Punto de fusión del clorhidrato: 182-183,5°C.
Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y dihidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

15 Ejemplo 102.

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(trihidroxi-ter.-butil)-ben-
cilamina.

20 Punto de fusión del clorhidrato: 189-191,5°C.
Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo y trihidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

Ejemplo 103.

25 3,5-dicloro-N-(dihidroxi-ter.-butil)-4-hidroxi-ben-
cilamina

419607 2



Punto de fusión del clorhidrato: 166-169°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilo y dihidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

5

Ejemplo 104.

3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trihidroxi-ter.-butil)-ben
cilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 185-187°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilo y trihidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

10

Ejemplo 105.

3,5-dicloro-4-hidroxi-N-(trihidroxi-ter.-butil)-ben
cilamina

15

Punto de fusión del clorhidrato: 170-174°C
(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilo y trihidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 88.

20

Ejemplo 106.

3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-ben
cilamina

25

Punto de fusión del clorhidrato: 194-196°C

23.2.74



419607

(con descomposición). Preparado a partir de bromuro de 3-bromo-2-hidroxi-bencilo y trans-4-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 88.

5

Ejemplo 107.

3-bromo-5-cloro-N-ciclohexil-4-hidroxi-N-metil-bencil
amina

10

Punto de fusión: 136-138°C. Preparado a partir de bromuro de 3-bromo-5-cloro-4-hidroxi-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 88.

15

La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, el 23 de Octubre de 1972, bajo el Nº P 22 51 891.8, el 26 de Abril de 1973, bajo el Nº P 23 20 967.8, el 26 de Julio de 1973, bajo el Nº P 23 37 932.0 y el 17 de Septiembre de 1973, bajo el Nº P 23 46 743.8, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

23.2.74

419607

2 MAR 1974

- REIVINDICACIONES -

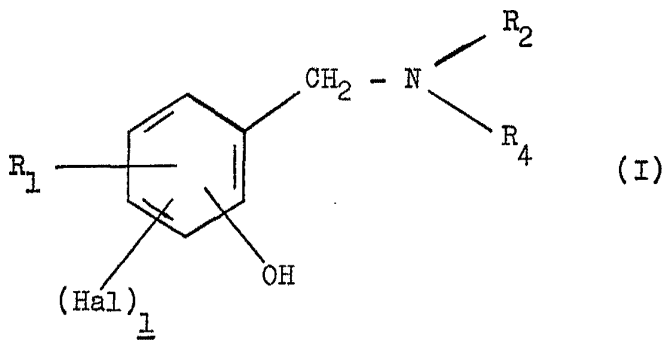
5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas de la fórmula general I,

15



20

en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, R₂ significa el radical morfolinocarbonilmeti-

25

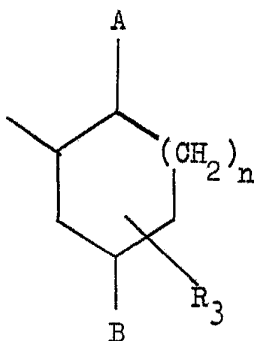
23.2.74

419607



lo, un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un grupo de la fórmula

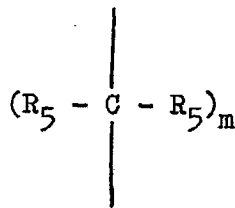
5



10

en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, n significa los números 0, 1 ó 2 y los dos radicales A y B significan átomos de hidrógeno o conjuntamente el grupo

15



20

en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono y m significa los números 1 ó 2, R_4 significa un radical alcohilo de cadena recta o ramificada

MCE
25

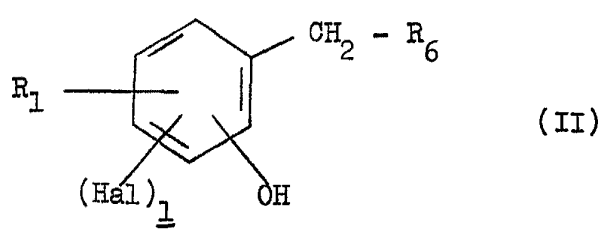
23.2.74

23.2.74

419607

con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquenilo
 con 2 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalco-
 hilo con 3 ó 4 átomos de carbono o también un áto-
 mo de hidrógeno, caso de que R_3 no represente nin-
 5 gún átomo de hidrógeno o R_2 represente un radical
 alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono even-
 tualmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y
1 significa los números 1 ó 2, así como de sus sa-
 les por adición de ácido fisiológicamente compati-
 10 bles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracteri-
 zado porque se hace reaccionar un compuesto de la
 fórmula general II,

15



20

en la que R_1 , Hal y 1 son como se han definido ini-
 cialmente y R_6 significa un grupo hidroxilo, un áto-
 mo de cloro, bromo o yodo, un radical aciloxi, sul-
 foniloxi, alcoxi, ariloxi o aralcoxi con una amina
 de la fórmula general III,

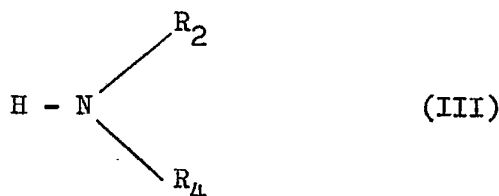
25

Mc

23.2.74



419607



5

en la que R_2 y R_4 son como se han definido inicialmente; y un compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el procedimiento, es transformado en caso deseado a continuación en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

15

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno o de un intercambiador de iones y a temperaturas entre 0 y 150°C, caso de que R_G signifique un átomo de halógeno.

20

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -70°C y 50°C, caso de que R_G represente un radical sulfoniloxi.

25

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones

mfe

23.2.74

419607

2



5 ciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido tal como cloruro de amonio y a temperaturas entre 0 y 200°C, caso de que R_G represente un radical aciloxi, alcoxi, ariloxi o aralcoxi.

10 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador alcalino y a temperaturas entre 120 y 180°C, caso de que R_G presente un grupo hidroxilo.

7ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

4 FEB. 1974

ALBERTO DE LAZARU
Por escrito

mCe

VGT/23.2.74

- 57 -