

423970



P.- 56.727

Case 5/554 II
Dr. Fl/Kp
Verfahren c)
Div. II

F.C. 19-1-76

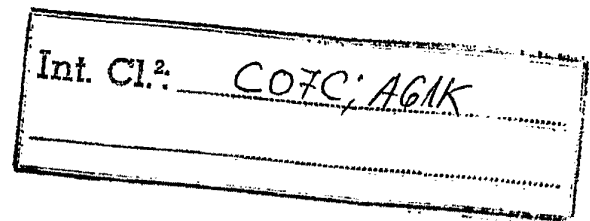
MEMORIA DESCRIPTIVA

423970

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana



establecida en D 7950 Biberach an der Riss, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BEN
CILAMINAS"

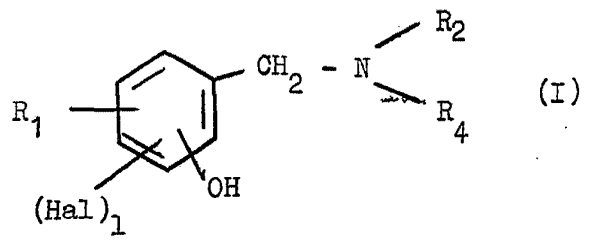
(Clase Internacional C07c)

423970



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

5



10

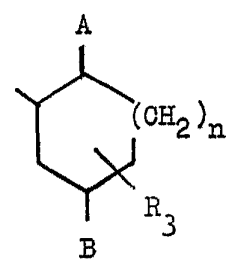
en la que

Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

15

R₂ significa el radical morfolinocarbonilmetilo, 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

en donde R₃ significa un grupo hidroxilo o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono;

423970



n significa los números 0, 1 ó 2 y los dos radicales 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 o 2 átomos de carbono y m representa los números 1 ó 2, R_4 significa un átomo de hidrógeno, y l significa los números 1 ó 2, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

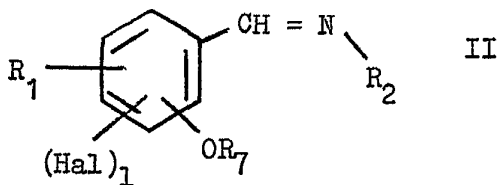
10

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 antiatlectasa de los alveolos, un efecto secretolítico y antitusivo, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

15

20

Reducción de un compuesto de la fórmula general II,

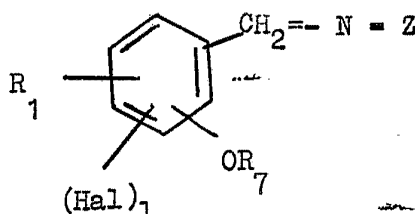


20.2.74

423970



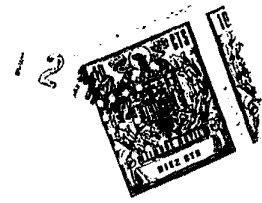
o de un compuesto de la fórmula general IIIa



10 en la que R_1 , R_2 , Hal y l son como se han definido inicialmente, Z significa un radical ciclohexilideno sustituido eventualmente con un grupo hidroxilo o con un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcohilideno ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, o el radical morfolinocarbonilmetilideno; y R_7 significa un átomo de hidrógeno o un radical de ácido carboxílico.

15 La reducción se efectúa convenientemente con hidrógeno activado catalíticamente, caso de que R_7 represente un átomo de hidrógeno, por ejemplo con hidrógeno en presencia de níquel Raney o cobalto Raney, con hidrógeno nascente, por ejemplo con aluminio metálico
 20 activado y agua, con amalgama de sodio y etanol, con zinc y ácido clorhídrico, o de manera especialmente ventajosa con un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, etanol/
 25 agua, tetrahidrofurano, dioxano, dioxano/agua, piridina

423970



o éter y a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, por ejemplo a temperaturas entre -50° y 100°C . Si R_7 en un compuesto de las fórmulas generales II ó IIa significa un radical de ácido carboxílico, éste es separado al mismo tiempo durante la reducción con hidrógeno nascente o con un hidruro metálico complejo.

Los compuestos 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.

Las iminas de las fórmulas generales II y IIa se obtienen a partir de las correspondientes aminas primarias y los correspondientes compuestos carbonílicos.

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.

Tal 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 fac-

423970



tor antiatalectasa, especialmente un efecto secretor-
lítico y antitusivo.

Por ejemplo, los compuestos:

- 5 A = Clorhidrato de 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hi-
droxi-ciclohexil)-bencilamina;
- B = Clorhidrato de 3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidro-
xi-ciclohexil)-bencilamina;
- C = Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hi-
droxi-ciclohexil)-bencilamina;
- 10 D = Clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.butil)-
-2-hidroxi-bencilamina.
- E = Clorhidrato de 3,5-dicloro-N-(dihidroxi-ter.butil)-
-4-hidroxi-bencilamina; y
- 15 F = Clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter.pentil-
-bencilamina fueron investigados en cuanto a su ac-
tividad biológica.

1.- Efecto antitusivo

A grupos cada uno de 10 ratas blancas des-
piertas, que recibieron en cada caso 50 mg/kg adminis-
20 trados 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
25 sustancias a investigar en comparación con un grupo tes-

423970



tigo de 10 animales (véase Engelhorn y Püschmann en
Arzneimittelforschung 13, 474 - 480 (1963)):

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

2.- Efecto expectorante

10 Los ensayos de expectoración se llevaron a ca-
bo después de administración de porciones de 8 mg/kg
por vía peroral de cada una de las sustancias a investi-
gar a 5 cobayas narcotizados. El cálculo del aumento de
secreción de valores de 2 horas se efectuó después y
15 antes de administración de sustancia (véase Perry y Boyd
in Pharmakol. exp. Therap. 73, 65 (1941)).

Sustancia	Aumento de la secreción
B	+ 66 %
C	+ 70 %
D	+ 88 %
E	+ 88 %
F	+ 80 %

25

20.2.74

423970



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).

5

10

15

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

20

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.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

25

Clorhidrato de 3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-

423970



-ciclohexil)-bencilamina.

19 g de N-(3,5-dibromo-4-hidroxi-benciliden)-
-cis-3-aminociclohexanol (punto de fusión: 231-233°C
(con descomposición)) son suspendidos en 0,5 litros de
5 etanol y mezclados con 2 g de borohidruro de sodio. La
mezcla se agita durante 1,5 horas a la temperatura am-
biente. Después de esto se añaden 200 ml de lejía de so-
sa 2 N y el etanol se separa por destilación en vacío.
La solución remanente es mezclada con cloruro de amonio,
10 separándose un precipitado cristalino. Este es filtrado
con succión, lavado con agua y disuelto con calentamien-
to en 100 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después de corto
tiempo se separa por cristalización el clorhidrato de
3,5-dibromo-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-ben-
15 cilaamina, que es filtrado con succión y lavado con ace-
tona. El punto de fusión es de 216-218°C (con descompo-
sición).

Ejemplo 2

2,4-dibromo-5-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-ben-
20 cilaamina.

3,5 g de N-(2,4-dibromo-5-hidroxi-benciliden)-
-trans-4-aminociclohexanol son mezclados en 70 ml de
etanol, con agitación, gota a gota, con una solución
de 0,4 g de borohidruro de sodio en 5 ml de agua. Des-
25 pués de agitar durante una hora se agregan 10 ml de le-

423970



jía de sosa 2 N y 30 ml de agua y la solución se concentra hasta aproximadamente la mitad. A continuación la solución se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio, precipitando la 2,4-dibromo-5-hidroxi-N-(
5 (trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina. El precipitado es filtrado con succión, suspendido en acetona, calentado y acidificado con ácido clorhídrico etanólico absoluto, pasando la base a disolución y separándose el clorhidrato inmediatamente por cristalización. Punto
10 de fusión: 268-270°C (con descomposición).

Ejemplo 3

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

Punto de fusión del clorhidrato: 216-222°C
15 (con descomposición). Preparado por reducción de N-(3,5-dicloro-2-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclohexanol con borohidruro de sodio de modo análogo al Ejemplo 2.

Ejemplo 4

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

Punto de fusión del clorhidrato: 222-225°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-(3,5-dicloro-4-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclo-
25 hexanol con borohidruro de sodio análogamente al Ejem-

423970



plo 2.

Ejemplo 5

3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 214-221°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclohexanol con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 2.

10 Ejemplo 6

5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 193-197°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-(5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclohexanol con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 7

20 5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

25 Punto de fusión del clorhidrato: 220-226°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-(5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclohexanol con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 2.

423970



Ejemplo 8

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

Punto de fusión del clorhidrato: 222-230°C

5 (con descomposición). Preparado por reducción de N-
(5-bromo-2-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclohexa-
nol con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo
2.

Ejemplo 9

10 3-bromo-4-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-benci-
lamina

Punto de fusión del clorhidrato: 225-227°C

15 (con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3-bromo-4-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclohexa-
nol con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo
2.

Ejemplo 10

3-bromo-2-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencil-
amina

20 Punto de fusión del clorhidrato: 194-196°C

(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3-bromo-2-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ciclohe-
xanol con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo
2.

25

Ejemplo 11

423970



2,6-dibromo-3-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-
bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 269-271°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(2,6-dibromo-3-hidroxi-benciliden)-trans-4-amino-ci-
clohexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 12

3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(cis-3-hidroxiciclohexil)-
bencilamina.

10 Punto de fusión del clorhidrato: 209-214°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3,5-dicloro-2-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-ciclo-
hexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 13

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

Punto de fusión del clorhidrato: 219-224°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3,5-dicloro-4-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-ciclo-
20 hexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 14

3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 197-201°C
25 (con descomposición). Preparado por reducción de N-

423970



(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-
-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 15

5 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohe-
xil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 219-222°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-
-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 2.

10 Ejemplo 16

5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohe-
xil)-bencilamina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 216-218°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-
-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 17

20 5-bromo-2-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencil-
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 148-151°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(5-bromo-2-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-ciclohexanol
análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 18

25 2-bromo-5-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencil-
amina

423970

2 1959



Punto de fusión del clorhidrato: 245-250°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(2-bromo-5-hidroxi-benciliden)-cis-3-aminociclohexa-
5 nol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 19

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

Punto de fusión del clorhidrato: 278-280°C
10 (con descomposición). Preparado por reducción de N-
(2,4-dibromo-5-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-ciclo-
hexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 20

3-bromo-2-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencil-
15 amina

Punto de fusión del clorhidrato: 163-167°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3-bromo-2-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-ciclohexanol
análogamente al Ejemplo 2.

20 Ejemplo 21

2,6-dibromo-3-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-
bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 255-259°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
25 (2,6-dibromo-3-hidroxi-benciliden)-cis-3-amino-ciclo-
hexanol análogamente al Ejemplo 2.

423970

2 MAR.



Ejemplo 22

3-hidroxi-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-2,4,6-tribromo-
bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 228-228,5°C

5 (con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3-hidroxi-2,4,6-tribromo-benciliden)-cis-3-amino-ci-
clohexanol con borohidruro de sodio de modo análogo
al Ejemplo 2.

Ejemplo 23

10 3-hidroxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-2,4,6-tribromo-
-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 259-261°C

(con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3-hidroxi-2,4,6-tribromo-benciliden)-trans-4-amino-ci-
15 clohexanol con borohidruro de sodio análogamente al
Ejemplo 2.

Ejemplo 24

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

20 2,8 g de 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina
y 1,6 g de 4-ter.-butil-ciclohexanona son calentados
a reflujo durante 4 horas en 250 ml de tolueno. Des-
pués del enfriamiento se diluye con 250 ml de metanol
y se mezcla con agitación, en porciones, con 2,8 g de
25 borohidruro de sodio. Tras una hora se concentra hasta
sequedad en vacío. El residuo se extrae por agitación

423970



con lejía de sosa 2 N. La sustancia es filtrada con succión, lavada con agua y recristalizada en metanol. La mezcla de isómeros puede ser desdoblada por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo/acetato de etilo (2:1). Punto de fusión de la forma cis: 159-160°C; punto de fusión de la forma trans : 186-189°C (con descomposición).

5

Ejemplo 25

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 3,5-dibromo-2-hidroxi-bencilamina, 4-hidroxiciclohexanona y borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 24.

15

Ejemplo 26

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

20

Punto de fusión del clorhidrato: 216-218°C (con descomposición). Preparado a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilamina, 3-hidroxi-ciclohexanona y borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 24.

Ejemplo 27

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

25

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

423970



(con descomposición). Preparado a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilamina, 3-hidroxi-ciclohexanona y borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 24.

Ejemplo 29

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

7,3 g de N-(3,5-dibromo-2-hidroxi-benciliden)-
-dihidroxi-ter.-butilamina son agitados durante 2 ho-
ras con 1 g de borohidruro de sodio en 200 ml de eta-
10 nol. Después de esto se añade algo de acetona para la
descomposición del borohidruro de sodio en exceso, se
acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se concentra has-
ta un pequeño volumen. Después de adición de amoníaco
2N hasta reacción alcalina se filtra con succión el
15 precipitado amarillento. El residuo se disuelve en
etanol absoluto, se acidifica con ácido clorhídrico
etanólico y se mezcla con éter hasta la cristalización
del clorhidrato de 3,5-dibromo-N-(dihidroxi-ter.-butil)-
-2-hidroxi-bencilamina. Punto de fusión: 187-189°C.

20 Ejemplo 30

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

16 g de N-isopropiliden-(3,5-dibromo-2-hidro-
xi-bencilamina) son mezclados en 120 ml de etanol con
2 g de borohidruro de sodio, son agitados durante 3
25 horas, luego filtrados, mezclados con 40 ml de lejía

423970



de sosa 2 N y 200 ml de agua y concentrados aproxima-
damente hasta la mitad de volumen. Entonces la solu-
ción es mezclada con solución saturada de cloruro de
amonio, precipitando la base bruta. El precipitado
5 es filtrado con succión y bien lavado con agua. El
producto es disuelto en acetona y acidificado con áci-
do clorhídrico etanólico. De este modo se separa por
cristalización el clorhidrato de 3,5-dibromo-2-hidro-
xi-N-isopropil-bencilamina. Punto de fusión: 195-199°C
10 (con descomposición):

Ejemplo 31

3,5-dibromo-4-hidroxi-N-isopropil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 229-233°C
(con descomposición). Preparado por reducción de N-
15 (3,5-dibromo-4-hidroxi-benciliden)-isopropilamina con
borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 24.

Ejemplo 32.

3,5-dicloro-4-hidroxi-N-isopropil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 223-231°C
20 (con descomposición). Preparado por reducción de N-
(3,5-dicloro-4-hidroxi-benciliden)-isopropilamina
con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 24.

Ejemplo 33

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

25 Punto de fusión del clorhidrato: 211-213°C

423970



2 MAR

(con descomposición). Preparado por reducción de N-(3,5-dicloro-2-hidroxi-benciliden)-ter.-pentilamina con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 29.

5 Ejemplo 34

3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(hidroxi-ter.-butil)-bencil-
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 200-204,5°C

10 (con descomposición). Preparado por reducción de N-(3,5-dicloro-2-hidroxi-benciliden)-hidroxi-ter.-butil-
amina con borohidruro de sodio análogamente al Ejem-
plo 29.

Ejemplo 35

15 3,5-dicloro-N-(dihidroxi-ter.-butil)-2-hidroxi-ben-
gilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 184-188°C

20 (con descomposición). Preparado por reducción de N-(3,5-dicloro-2-hidroxi-benciliden)-dihidroxi-ter.-
butilamina con borohidruro de sodio análogamente al
Ejemplo 29.

Ejemplo 36

 3,5-dicloro-2-hidroxi-N-(trihidroxi-ter.-butil)-ben-
gilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 172-176°C

25 (con descomposición). Preparado por reducción de N-

423970

2 1974



(3,5-dicloro-2-hidroxi-benciliden)-trihidroxi-ter.-butilamina con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 29.

Ejemplo 37

5 5-bromo-N-ter.-butil-2-hidroxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 255-258°C (con descomposición). Preparado por reducción de N-(5-bromo-2-hidroxi-benciliden)-ter.-butilamina con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 29.

10 Ejemplo 38

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

Punto de fusión del clorhidrato: 166-169°C (con descomposición). Preparado por reducción de N-(3,5-dicloro-4-hidroxi-benciliden)-dihidroxi-ter.-butilamina con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 29.

Ejemplo 39

20 3,5-dibromo-2-hidroxi-N-ter.-pentil-bencilamina

Punto de fusión: 202-206°C (con descomposición). Preparado por reducción de N-(3,5-dibromo-2-hidroxi-benciliden)-ter.-pentilamina con borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 29.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fe-

423970



cha 23 de Octubre de 1.972, bajo el Número P 22 51
891.8, 2 de Abril de 1.973, Número P 23 16 325.9,
26 de Abril de 1.973, Número P 23 20 967.8, y 17 de
Septiembre de 1.973, Número P 23 46 743.8, se acoge
5 a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatu-
to sobre Propiedad Industrial.

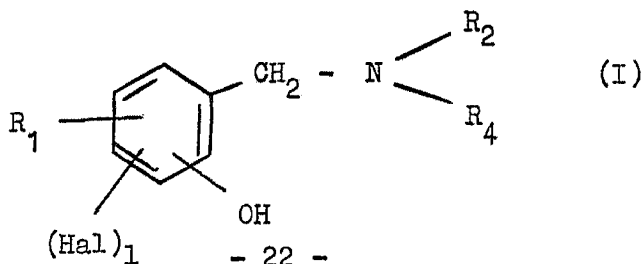
10

- REIVINDICACIONES -

15

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 si-
20 guientes:

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

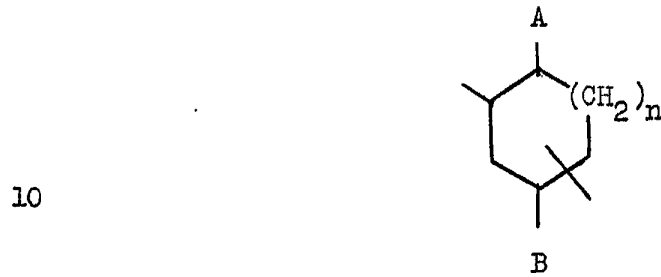


20.2.74

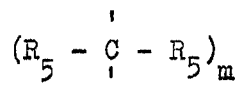
423970



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 morfolinocarbonilmetilo, 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



15 en donde R₃ significa un grupo hidroxilo o un grupo alcoholo 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

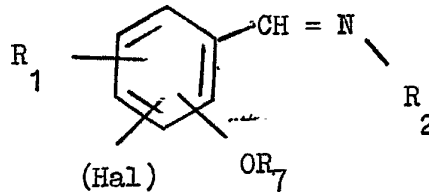


20 en donde R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono y m significa los números 1 ó 2, R₄ un átomo de hidrógeno y l significa los números 1 ó 2, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general

25

423970

II

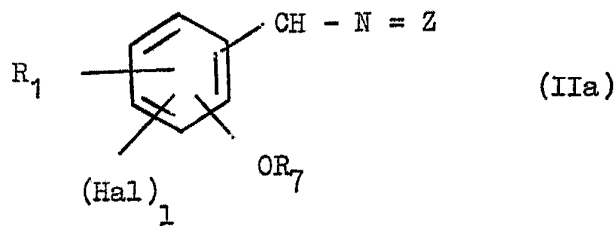


II

5

o un compuesto de la fórmula general IIIa

10



(IIIa)

15

en las que R_1 , R_2 , Hal y l son como se han definido inicialmente; Z significa un radical ciclohexilideno eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo o con un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoholideno ramificado con 3 a 5 átomos de carbono o el radical morfolinocarbonilmetilideno y R_7 significa un átomo de hidrógeno o un radical de ácido carboxílico; y un compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el procedimiento, es transformado en caso deseado a continuación en sus sa-

25

20.2.74

423970



les fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

10 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno activado catalíticamente, caso de que R_7 represente un átomo de hidrógeno, con hidrógeno nascente o con un hidruro metálico complejo, caso de que R_7 represente un átomo de hidrógeno o un radical de ácido carboxílico, y a temperaturas entre -50 y 100°C.

15 4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas.

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

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

20

2 MAR. 1974

Madrid,

P.A.

ALBERTO DE CEBALLOS
FOR PUBL.

20.2.74/RTA.-