

353895

P. - 58.497

Case 5/578 VI  
Dr. Fl/Kp

Int. Cl.:	CO7C

17 ENE. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

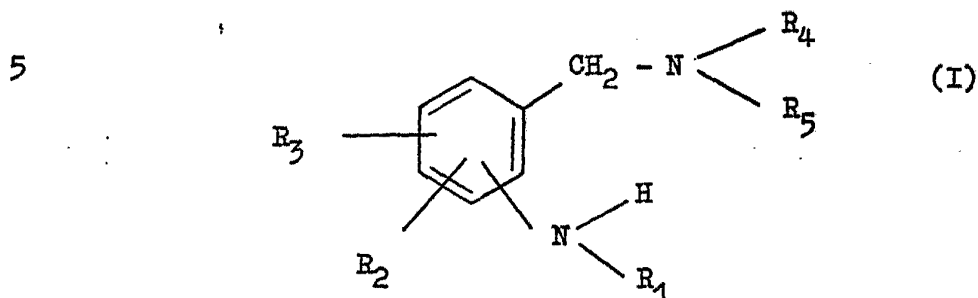
establecida en D 7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENCI  
LAMINAS"

(Clase Internacional CO7c; CO7d)

9-12-74.

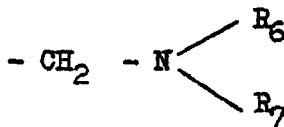
Objeto de la presente solicitud son nuevas bencilaminas de la fórmula general I,



10 sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos y procedimientos para su preparación.

En la fórmula general I antedicha

15  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido;  
 $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,  
 $R_3$  significa un átomo de flúor, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, ciano, carbamilo, carboxilo, carbalcoxi, alcoxi, acetilo, 1-hidroxi-etilo así  
20 como el grupo aminometilo de la fórmula



25 en donde  $R_6$  y  $R_7$ , que pueden ser iguales o diferentes,  
9-12-74.

representan grupos alcoholo, cicloalcoholo o hidroxici-  
cloalcoholo o juntamente con el átomo de nitrógeno re-  
presentan un anillo pirrolidino, piperidino o morfoli-  
no;

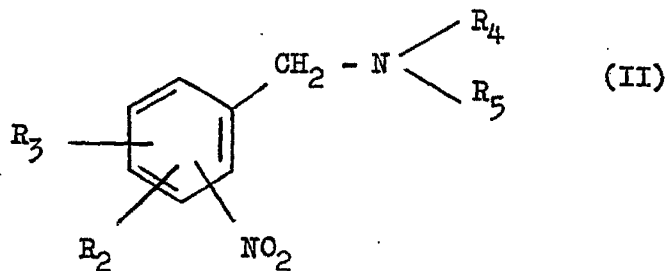
5  $R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan  
átomos de hidrógeno, radicales alcoholo de cadena recta  
o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden es-  
tar sustituidos con uno o dos grupos hidroxí, radica-  
les alquénico con 2 a 4 átomos de carbono, radicales  
10 cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmen-  
te sustituidos con uno o dos grupos hidroxí, grupos  
bencilo, morfolinocarbonilmetilo o juntamente con el  
átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino, piperidino,  
hexametilénamino, morfolino, N-metil-piperazino o  
15 camfidino.

Los compuestos de la fórmula general I  
antedicha tienen valiosas propiedades farmacológicas,  
especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secre-  
tolítico, béquico (antitusivo) y un efecto acrecenta-  
20 dor en la producción del factor tensioactivo o factor  
antiatelectasa de los alveolos.

Los nuevos compuestos pueden ser prepara-  
dos de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reducción de un compuesto de la fórmula  
25 general II

9-12-74.



5

en la que R<sub>2</sub> a R<sub>5</sub> son como se han definido al comienzo.

La reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, agua/metanol o acetato de etilo, preferiblemente con hidrógeno nascente, por ejemplo con zinc/ácido acético glacial o hierro/ácido clorhídrico, con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, platino o paladio/carbón, con un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio, o con cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 100°C.

Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en que R<sub>3</sub> representa el grupo acetilo y/o R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> representan radicales alquénilo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente con cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico.

Si la reducción se lleva a cabo con hidrógeno activado catalíticamente en presencia de un correspondiente anhídrido de ácido carboxílico, se obtie

9-12-74.

nen compuestos de la fórmula general I en que  $R_1$  representa un correspondiente grupo acilo.

5 Si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que  $R_3$  representa un grupo ciano, éste puede ser transformado mediante hidrólisis parcial, por ejemplo mediante lejía de sosa acuoso-alcohólica en el correspondiente compuesto carbamoílico de la fórmula general I, y/o un compuesto de la fórmula general I, en que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_2$ ,  $R_3$ , 10  $R_4$  y  $R_5$  con excepción de los radicales que contienen un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar son como se han definido inicialmente, éstos en caso deseado pueden ser acilados posteriormente. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente con un derivado de ácido 15 capaz de reaccionar tal como un halogenuro de ácido, anhídrido de ácido o anhídrido mixto de ácido o en presencia de un agente sustractor de agua tal como N,N'-diciclohexil-carbodiimida.

20 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con uno, dos o tres equivalentes del correspondiente ácido. Como ácidos se han mostrado apropiados por ejemplo ácido 25 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido 9-12-74.

fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados de acuerdo con modos de procedimientos usuales, por ejemplo por reacción de un correspondiente halogenuro de bencilo con una correspondiente amina.

Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen varias propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secretolítico, béquico (antitusivo) y un efecto acrecentador sobre la producción del factor tensioactivo o factor de antiatelectasia de los alvéolos.

Por ejemplo las siguientes sustancias fueron investigadas en cuanto a sus efectos biológicos.

A = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina;

B = Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina;

C = Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-bencilamina;

D = Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-hexametilamina;

25  
9-12-74.

E = Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-  
-bencil)-morfolina;

F = 5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-bencilamina; y

G = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-  
-bencilamina.

5

1.- Efecto secretolítico.

Los ensayos de expectoración se llevaron a cabo con cobayas narcotizados o con conejos narcotiza-  
dos (véase para ello Perry y Boyd, Pharmacol. exp.

10

Therap. 73, 65 (1941)). Las sustancias fueron adminis-  
tradas por vía peroral en cada caso a 6 hasta 8 anima-  
les en una dosis de 8 mg/kg. El cálculo del aumento de  
la secreción (valores de 2 horas) se efectuó mediante  
comparación de la cantidad de producto secrecionado  
antes y después de la administración de sustancia.

15

Los ensayos sobre la circulación se lle-  
varon a cabo en cada caso con 3 gatos según la narco-  
sis con cloralosa-uretano después de administración por  
vía intravenosa de 2, 4 y 8 mg/kg de la sustancia a in-  
vestigación:

20

Ensayos con cobayas:

9-12-74.

5

Sustancia	Aumento de la secreción	Efecto sobre la circulación
A	+ 90 %	2,4 y 8 mg/kg: ninguna modificación
B	+ 81 %	2,4 y 8 mg/kg: ninguna modificación
C	+ 100 %	
G	+ 84 %	

10

Ensayos con conejos:

15

Sustancia	Aumento de la secreción
D	+ 72 %
E	+ 77 %
F	+ 75 %

## 2.- Efecto antiulceroso

20

El efecto de la sustancia a investigar sobre úlceras se llevó a cabo de acuerdo con el método de K. Takagi y otros (Jap. J. Pharmac. 19, 418 (1969)). Para ello ratas hembras con un peso corporal entre 220 y 250 g fueron sometidas según la narcosis con éter a apertura de la cavidad ventral y se sacó y almacenó el estómago. Después de ello se inyectaron, entre las mucosas musculares y las Submucosas del estómago en un

25

9-12-74.

lugar, 0,05 ml de una solución al 5% de ácido acético. La cavidad ventral fue cerrada de nuevo después de la inyección. Las ulceraciones resultantes en la mucosa en el lugar de administración después de 3 a 5 días fueron tratadas durante 3 semanas agregando al pienso la sustancia a investigar en las dosificaciones de 50 y 100 mg/kg (6 animales por dosis). Los animales testigo recibieron sólo el pienso pulverizado.

Después de tratamiento durante tres semanas los animales fueron muertos, se sacaron los estómagos y se determinaron las úlceras mediante medición de la longitud de ulceraciones y la anchura de ulceraciones. Se determinó el efecto de la sustancia en comparación con testigos (100%):

Con una dosificación de la sustancia A de 50 mg/kg p.o. se encontró una reducción de las úlceras de un 52% y con una dosificación de 100 mg/kg p.o. se encontró una reducción de las úlceras de un 79% en comparación con testigos.

3.- Toxicidad aguda :

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada orientativamente por vía peroral en grupos de 5 ratones blancos cada uno, después de una sola administración de 1.000 ó 2.000 mg/kg.

9-12-74.

5

Sustancia	Toxicidad aguda
A	> 2 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
B	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
C	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
D	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
E	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
F	~ 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 2 de 5 animales)
G	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)

10

15

20

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de administración farmacéutica usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ampollas y soluciones, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual es en este caso de 1 a 100 mg, preferiblemente de 4 a 60 mg, y la dosis diaria es de 2 a 300 mg, preferiblemente de 4 a 200 mg. En el caso de compuestos con efecto secretolítico la dosis individual es de 1 a 20 mg, pero preferiblemente es de 4 a 15 mg, y en el caso de compuestos con un efecto antiulceroso es de 25 a 100 mg, pero preferiblemente de 30 a 60 mg.

25

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

9-12-74.

### Ejemplo 1

#### 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

2 g de 3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-  
-2-nitro-bencilamina son disueltos en 20 ml de etanol  
5 y tras añadirse 0,2 g de níquel Raney son hidrogenados  
a la temperatura ambiente y a una presión de hidróge-  
no de 5 atmósferas manométricas. Se separa por filtra-  
ción del catalizador, se concentra hasta sequedad en  
vacío y se purifica el residuo por cromatografía sobre  
10 gel de sílice (agente eluyente: cloroformo : acetato  
de etilo = 6,1) y se transforma la base en el clorhidra-  
to de punto de fusión 165-168°C.

### Ejemplo 2

#### 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina

15 11 g de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N,N-dietil-  
-bencilamina son puestos en ebullición a reflujo con 70  
ml de etanol y 100 ml de lejía de sosa 5 N. Después del  
enfriamiento se diluye con 100 ml de agua y se extrae  
con cloroformo. El extracto en cloroformo es secado so-  
20 bre sulfato de sodio, es concentrado y el residuo es  
recristalizado en isopropanol. Se obtiene 2-amino-3-bro-  
mo-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina de punto de fu-  
sión: 140-142°C.

### Ejemplo 3

25 2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

9-12-74.

1 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina es disuelto en 2 ml de cloruro de acetilo y es calentado a 50°C durante 1 hora. Se evapora en vacío el cloruro de acetilo, se reparte el residuo entre amoníaco diluido frío y cloroformo, se concentra por evaporación la solución en cloroformo, se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente : acetato de etilo) se disuelve en isopropanol el residuo de concentración por evaporación desde el eluato y mediante adición de ácido clorhídrico isopropanólico y de éter se lleva a cristalización el clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

Punto de fusión: 190-194°C.

15

Ejemplo 4

2-acetamino-3-bromo-N,N-dietil-5-metil-bencilamina.

1,53 g de clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dietil-5-metil-bencilamina son disueltos a 75°C en 50 ml de anhídrido acético. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y se recristaliza el residuo en etanol. El clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-N,N-dietil-5-metil-bencilamina que se ha obtenido funde a 170-172°C.

20

Ejemplo 5

25

2-acetamino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidroxici-

9-12-74.

clohexil)-bencilamina.

2,2 g de 2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-  
-(trans-4-hidroxiclohexil)-bencilamina son disuel-  
tos en 100 ml de metanol y son calentados a ebulli-  
5 ción. En el transcurso de 2 horas se añaden 75 ml de  
anhídrido acético y al mismo tiempo se separa por des-  
tilación el acetato de metilo resultante. Se concentra  
hasta sequedad por evaporación en vacío y tras añadir  
más metanol se repite la concentración por evaporación.  
10 El residuo obtenido es disuelto en etanol y con ácido  
clorhídrico etanólico se transforma en el clorhidrato  
de 2-acetamino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidrox-  
iclohexil)-bencilamina.

Punto de fusión: 246-248°C.

15

Ejemplo 6

3-bromo-2-butilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencila-  
mina.

3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-  
-dietil-bencilamina son disueltos en 30 ml de benceno  
20 y son calentados a 50°C durante 30 minutos con 3 ml de  
cloruro de ácido butírico. Se concentra en vacío hasta  
sequedad y se purifica el residuo por cromatografía so-  
bre gel de sílice (agente eluyente: benceno:acetato de  
etilo = 6:1); se obtiene 3-bromo-2-butil-amino-5-car-  
25 boetoxi-N,N-dietil-bencilamina, que es transformada con áci

9-12-74.

do clorhídrico etanólico en el clorhidrato de punto de fusión 134°C.

Ejemplo 7

2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-  
5 -bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 220-223°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 6.

10 Análogamente a los Ejemplos 1 a 7 se prepararon los siguientes compuestos:

Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(pirrolidino-metil)-acetanilida;

p. de f.: 319°C (con descomposición).

15 Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(morfolino-metil)-anilina;

p. de f.: 251-257°C (con descomposición).

Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(piperidino-metil)-acetanilida;

20 p. de f.: 308-312°C (con descomposición).

N-(2-amino-5-metoxi-bencil)-piperidina;

Aceite, comprobación de la estructura por espectros de IR, UV y RMN.

5-acetil-2-acetilamino-N,N-dietil-bencilamina;

25 p. de f.: 102-103°C.

9-12-74.

- Clorhidrato de 5-acetil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-  
-N-metil-bencilamina;  
p. de f.: 229-231°C.
- 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-(1-hidroxi-etil)-benci-  
lamina;  
5 p. de f.: 69-72°C.
- Diclorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-dimetilaminometil-  
-N,N-dimetil-bencilamina;  
p. de f.: 284-287°C (con descomposición).
- 10 Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-N,N-dietil-3-me-  
til-bencilamina;  
p. de f.: 192,5-194°C.
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dime-  
til-bencilamina;  
15 p. de f.: 206,5-207,5°C (con descomposición).
- N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-morfolina;  
p. de f.: 105-110°C.
- 2-amino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclo-  
hexil)-bencilamina;  
20 p. de f.: 122-123,5°C.
- 2-acetilamino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-  
-ciclohexil)-bencilamina;  
p. de f.: 136,5-138°C.
- Clorhidrato de 2-acetilamino-N,N,3-trimetil-bencilami-  
na;  
25
- 9-12-74.

p. de f.: 162-164°C.

Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina;

p. de f.: 176-179°C (con descomposición).

5 Diclorhidrato de 4-amino-5-bromo-3-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina;

p. de f.: 201-204°C (con descomposición).

Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;

10 p. de f.: 231-234°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;

p. de f.: 214-215°C (con descomposición).

15 Clorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-pirrolidina;

p. de f.: a partir de 190°C (con descomposición).

N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-piperidina;

p. de f.: 132-134°C.

20 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-3-(N-metil-ciclohexil-aminometil)-bencilamina;

p. de f.: 194-199°C.

2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina;

25 p. de f.: 88-91°C.

9-12-74.

- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;  
p. de f.: 202-202,5°C (con descomposición).
- 5 Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-morfolina;  
p. de f.: 194-198°C (con descomposición).
- Diclorhidrato de N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-N'-metil-piperazina;  
p. de f.: A partir de 250°C (con descomposición).
- 10 2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-3-N-metil-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil-7-bencilamina;  
p. de f.: 179-180°C.
- 15 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina;  
comprobación de la estructura por espectros de IR, UV y RMN.
- 2-amino-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina;  
comprobación de la estructura por los espectros de IR, UV y RMN.
- 20 Clorhidrato de N-(5-acetil-2-amino-bencil)-hexametilamina;  
p. de f.: 205-207°C (con descomposición).
- 5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-bencilamina;  
p. de f.: 92-95°C.
- 25 Clorhidrato de 5-acetil-2-amino-N,N-dimetil-bencilami-  
9-12-74.

na;

p. de f.: 209-215°C (con descomposición).

N-etil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-(1-hidroxi-etil)-  
-bencilamina;

5 p. de f.: 117-121°C.

Clorhidrato de N-metil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-  
-fluor-bencilamina;

p. de f.: 176-178°C.

10 Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-  
-fluor-bencilamina;

p. de f.: 193-195°C.

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-N-  
-metil-bencilamina; p. de f.: 226-228°C (con descompo-  
sición).

15 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-fluor-N-(trans-4-hidro  
xi-ciclohexil)-bencilamina;

p. de f.: 231-233°C (con descomposición).

Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-fluor-bencil)-mor  
folina;

20 p. de f.: 230-232°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-ben  
cilamina;

p. de f.: 241-243°C.

25 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-fluor-ben  
cilamina;

9-12-74.

- p. de f.: 263-265°C (con descomposición).  
Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-metil-bencilamina;
- 5 p. de f.: 177-179°C (con descomposición).  
Diclorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-metil-bencilamina;
- p. de f.: 183-187°C (con descomposición).  
2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilamina;
- 10 p. de f.: 102-104°C.  
N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-pirrolidina;
- p. de f.: 123-127°C.  
Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil)-hexametilamina;
- 15 p. de f.: 159-164°C (con descomposición).  
N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina;
- p. de f.: 119-124°C.  
Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina;
- 20 p. de f.: 227-229°C (con descomposición).  
2-amino-5-carboxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;
- p. de f.: 200-205°C.  
Diclorhidrato de N-(2-amino-5-carboxi-bencil)-hexametilamina;
- 25 p. de f.: A partir de 121°C (con descomposición).
- 9-12-74.

- Clorhidrato de 2-amino-5-carboxi-N,N-dietil-bencilamina;  
p. de f.: 194-198°C.
- 5 Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carboxi-bencil)-  
-pirrolidina;  
p. de f.: 204-205°C.
- Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-(trans-4-  
-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;  
p. de f.: 137°C (con descomposición).
- 10 Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carboxi-bencil)-  
-hexametilenamina;  
p. de f.: 219-221°C.
- Clorhidrato de N-etil-2-amino-N-ciclohexil-5-metil-ben-  
cilamina;  
p. de f.: 189-191°C (con descomposición).
- 15 Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-cian-N-ciclohexil-N-  
-metil-bencilamina;  
p. de f.: 236-240°C.
- Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohe-  
xil-N-metil-bencilamina;  
p. de f.: 212-215°C.
- 20 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-trifluoro  
metil-bencilamina;  
p. de f.: 198-200°C.
- 25 Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dietil-5-fluor-ben-  
9-12-74.

cilamina;

p. de f.: 182-1842C.

Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-carboxi-N-ciclohexil-  
-bencilamina;

5 p. de f.: 193-1972C.

Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-3-carboxi-N-ci-  
clohexil-bencilamina;

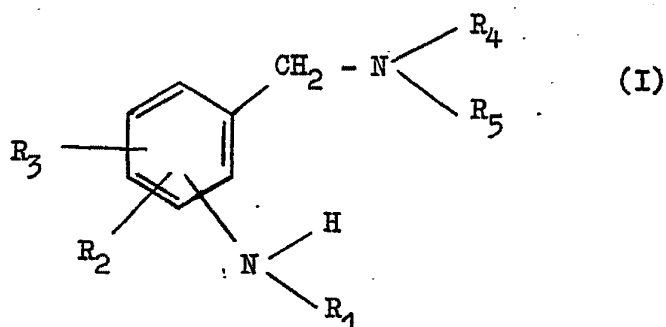
p. de f.: 130-1402C.

10 La presente solicitud que corresponde a  
la presentada en la República Federal Alemana, el 5  
de Febrero de 1974, bajo el Nº P 24 05 322.3, se aco-  
ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatu  
to sobre Propiedad Industrial.

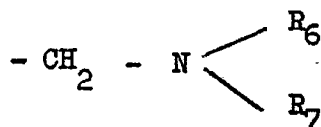
#### REIVINDICACIONES

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 siguientes:

19 1a.- Procedimiento para la preparación  
de nuevas bencilaminas de la fórmula general I  
9-12-74.



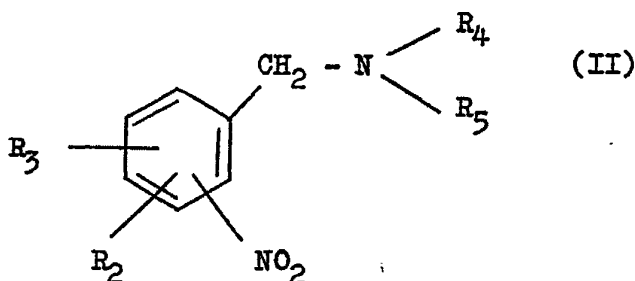
5 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo;  $R_3$  significa un átomo de flúor, un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, un grupo trifluorometilo, ciano, carbamilo, carboxilo; carbalcoxi, alcoxi, acetilo, 1-hidroxi etilo así como el grupo aminometilo de la fórmula



10 en donde  $R_6$  y  $R_7$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholo, cicloalcoholo o hidroxicloalcoholo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno  
12 un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina;  $R_4$

9-12-74.

y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxil, radicales alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxil, grupos bencilo, morfolinocarbonilmetilo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno significan un anillo pirrolidina, piperidina, hexametilamina, morfolina, N-metil-piperazina o camfidina, 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 II



15 en la que  $R_2$  a  $R_5$  son como se han definido inicialmente; y, en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I obtenido en que  $R_3$  representa un grupo ciano,

18 se transforma mediante hidrólisis parcial en el corres

9-12-74.

pendiente compuesto carbamoílico de la fórmula general I, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, con excepción de los radicales que contienen un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar, son como se han definido inicialmente, es acilado en caso deseado de modo posterior, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I es transformado en caso deseado 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.

3a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a y 2a, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno nascente, con hidrógeno en presencia de un catalizador, con un hidruro metálico complejo o con cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico y a temperaturas entre 0 y 100°C.

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.

9-12-74.

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

Madrid,

P. A. 17 ENE. 1975

Fernando de Eizoburu  
Por Poderes



9-12-74.

G.D.S.

- 25 -