

P.- 58.499

Case 5/578 VIII
Dr.FI/Kp



07 ENE. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

433897

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR.KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

Int. Cl.²: C07C 87/48; C07D 207/00,
213/00 // A61K 31/00

establecida en D 7950 Biberach/Riss,
República Federal Alemana

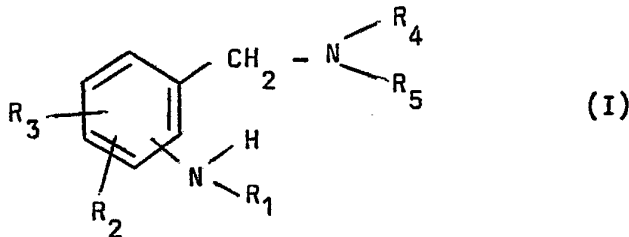
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
BENCILAMINAS"

(Clase Internacional C07c; C07d)

17 EN 1974

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

5



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

En la fórmula general I antedicha

R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido;

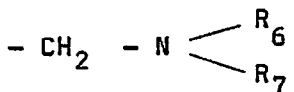
15

R₂ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,

R₃ 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, 1-hidroxi-etilo así como el grupo

20

aminometilo de la fórmula



en donde R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholo, cicloalcoholo o hidroxio-

25

cicloalcoholo o juntamente con el átomo de nitrógeno re

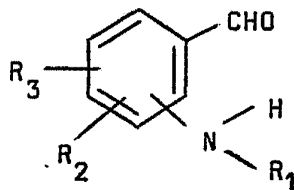
17 EN 1975

presentan un anillo pirrolidino, piperidino o morfolino;
R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, signifi-
can átomos de hidrógeno, radicales alcohilo de cadena
recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que pue-
den estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxil, ra-
dicales alqueno 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 juntamente con el átomo de ni-
trógeno un anillo pirrolidino, piperidino, hexametileno
amino, morfolino, N-metil-piperazino o camfidino.

Los compuestos de la fórmula general I antedi-
cha tienen valiosas propiedades farmacológicas, especial-
mente un efecto antiulceroso, un efecto secretólitico,
béquico (antitusivo) y un efecto acrecentador en la pro-
ducción del factor tensioactivo o factor antiataelectasa
de los alveolos.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de
acuerdo con el siguiente procedimiento:

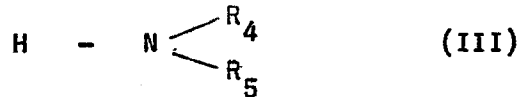
Reacción de un aldehído de la fórmula general
II,



(II)



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente con una amina de la fórmula general III,



5

en la que R_4 y R_5 son como se han definido inicialmente, o con la correspondiente formamida en presencia de ácido fórmico.

10

La aminación reductora se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 50 y 250°C, eventualmente en un disolvente y eventualmente separando por destilación al mismo tiempo el agua formada; no obstante, es especialmente ventajoso que en la reacción la amina utilizada de la fórmula general III y/o el ácido fórmico sirva al mismo tiempo como disolvente. Si R_4 y/o R_5 en un compuesto de la fórmula general III significan un átomo de hidrógeno, la mezcla de reacción obtenida es calentada a reflujo después de la reacción con un ácido diluido tal como ácido clorhídrico 2 N.

15

20

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 carbamóilico de la fórmula general I, y/o un compuesto de la fórmula general I, en que R_1 re-

25



5 presenta un átomo de hidrógeno y R_2 , R_3 , 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 capaz de reaccionar tal como un halogenuro de ácido, anhídrido de ácido o anhídrido mixto de ácido o en presencia de un agente destructor de agua tal como N,N'-diciclohexil-carbodiimida.

10 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
15 mostrado apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Los compuestos de la fórmula general II
20 utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados de acuerdo con modos de procedimiento usuales, por ejemplo por oxidación de un correspondiente alcohol bencílico, convenientemente con dióxido de manganeso o por hidrólisis de una correspondiente nitrona.

25 Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas

17 ENE. 1974

propiedades farmacológicas, especialmente un efecto anti
ulceroso, un efecto secretolítico, béquico (antitusivo)
y un efecto acrecentador sobre la producción del factor
tensioactivo o factor de antiatlectasa de los alveolos.

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

A = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboxi-N,N-die-
til-bencilamina;

10 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;

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

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

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

1.- Efecto secretolítico.

Los ensayos de expectoración se llevaron a ca
bo con cobayas narcotizados o con conejos narcotizados
(véase para ello Perry y Boyd, Pharmacol. exp. Therap.
25 73, 65 (1941)). Las sustancias fueron administradas por

17 ENE 1975

vía peroral en cada caso a 6 hasta 8 animales 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 secretado antes y después de la administración de sustancia.

Los ensayos sobre la circulación se llevaron a cabo en cada caso con 3 gatos según la narcosis con cloralosa-uretano después de administración por vía intravenosa de 2, 4 y 8 mg/kg de la sustancia a investigar.

Ensayos con cobayas:

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 %	



Ensayos con conejos:

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

2.- Efecto antiulceroso.

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 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 pien

17 ENE. 1975



so 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.

20

25



Sustancia	Toxicidad aguda
A	>2 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
5 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)
10 G	>1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)

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.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el inven



to con mayor detalle.

Ejemplo 1

N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina

5 2,5 g de 2-amino-3-bromo-5-carboxi-benzaldehido
son calentados a 100°C durante 8 horas con 8,5 g de N-
-etil-ciclohexilamina y 3,2 g de ácido fórmico; se concen-
tra hasta sequedad en vacío y se cromatografía el residuo
sobre gel de sílice (agente eluyente: metanol). A partir
del eluato se obtiene con ácido clorhídrico el clorhidra-
10 to de punto de fusión 227-229°C (con descomposición).

Ejemplo 2

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

15 2,7 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-benzalde-
hido, 5 g de dietilamina y 3 g de ácido fórmico son ca-
lentados a 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción
es repartida entre amoníaco diluido y cloroformo, la fase
en cloroformo es secada, es concentrada hasta sequedad y
el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de
sílice (agente eluyente: tolueno: acetona = 4:1). A par-
20 tir del eluato se obtiene con cloruro de hidrógeno en
etanol el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 3

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

25 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 sobre sulfato de sodio, es concentrado y el residuo es re-

5 cristalizado en isopropanol. Se obtiene 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina de punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 4

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

10 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 eva-

15 poración 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

20 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.

Ejemplo 5

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

25 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.

Ejemplo 6

2-acetamino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-bencilamina

2,2 g de 2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-bencilamina son disueltos en 100 ml de metanol y son calentados a ebullición. En el transcurso de 2 horas se añaden 75 ml de anhídrido acético y al mismo tiempo se separa por destilación el acetato de metilo resultante. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y tras añadir más metanol se repite la concentración por evaporación. 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-hidroxiciclohexil)-bencilamina.

Punto de fusión: 246-248°C.

Ejemplo 7

3-bromo-2-butirilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina son disueltos en 30 ml de benceno y son ca-



lentados 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 sobre gel de sílice (agente eluyente: benceno:acetato de etilo = 6:1);
5 se obtiene 3-bromo-2-butiril-amino-5-carboestoxi-N,N-dietil-bencilamina, que es transformada con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato de punto de fusión 134°C.

Ejemplo 8

2-acetamino-3-bromo-5-carboestoxi-N-ciclohexil-N-metil-
10 -bencilamina

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

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboestoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 7.

15 Análogamente a los Ejemplos 1 a 8 se prepararon los siguientes compuestos:

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

p. de f.: 319°C (con descomposición).

20 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;

25 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.
- 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-(1-hidroxi-etil)-bencil-
amina;
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-metil-
-bencilamina;
p. de f.: 192,5-194°C
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-
-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-ciclohe-
xil)-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-bencilamina;
25 p. de f.: 162-164°C.



- Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-pipe-
ridina;
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-ciclo
hexil-N-metil-bencilamina;
p. de f.: 231-234°C.
- 10 Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-ter.-butil-N-ciclohexil-
-N-metil-bencilamina;
p. de f.: 214-215°C (con descomposición).
- Clorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-
pirrolidina;
15 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
- 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-3-(N-metil-
-ciclohexil-aminometil)-bencilamina;
20 p. de f.: 194-199°C.
- 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina;
p. de f.: 88-91°C.
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-
-N-metil-bencilamina;
25 p. de f.: 202-202,5°C (con descomposición)



- Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-
morfolina;
p. de f.: 194-198°C (con descomposición)
- 5 Diclorhidrato de N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-
-bencil)-N'-metil-piperazina;
p. de f.: A partir de 250°C (con descomposición).
2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-
-3-N-metil-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil7-
-bencilamina;
10 p. de f.: 179-180°C.
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;
15 comprobación de la estructura por los espectros de IR,
UV y RMN.
N-etil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-(1-hidroxi-etil)-
-bencilamina;
p. de f.: 117-121°C.
- 20 Clorhidrato de N-metil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-
-fluor-bencilamina;
p. de f.: 176-178°C.
Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-
-fluor-bencilamina;
25 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 descomposición).
- 5 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)-morfo-
lina;
p. de f.: 230-232°C.
- 10 Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-bencil-
amina;
p. de f.: 241-243°C.
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-fluor-bencil-
amina;
p. de f.: 263-265°C (con descomposición).
- 15 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dietyl-3-metil-bencil-
amina;
p. de f.: 177-179°C (con descomposición).
- Diclorhidrato de N-etyl-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-
-metil-bencilamina;
p. de f.: 183-187°C (con descomposición).
- 20 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencil-
amina;
p. de f.: 102-104°C
- 25 N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-pirrolidina;



- p. de f.: 123-127°C.
Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil)-hexametilen
amina;
- 5 p. de f.: 159-164°C (con descomposición)
N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina;
p. de f.: 119-124°C.
2-amino-5-carboxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;
p. de f.: 200-205°C.
Diclorhidrato de N-(2-amino-5-carboxi-bencil)-hexametilen
amina;
- 10 p. de f.: A partir de 121°C (con descomposición)
Clorhidrato de 2-amino-5-carboxi-N,N-dietil-bencilamina;
p. de f.: 194-198°C.
Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-bencil)-
-pirrolidina;
- 15 p. de f.: 204-205°C.
Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-N-(trans-4-
-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;
p. de f.: 137°C (con descomposición).
- 20 Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-bencil)-
-hexametilenamina;
p. de f.: 219-221°C.
Clorhidrato de N-etil-2-amino-N-ciclohexil-5-metil-ben-
cilamina;
- 25 p. de f.: 189-191°C (con descomposición).



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-carbetoxi-N-ciclohexil-
-N-metil-bencilamina;

p. de f.: 212-215°C.

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-trifluorome-
til-bencilamina;

p. de f.: 198-200°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dietil-5-fluor-bencil-
amina;

p. de f.: 182-184°C.

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

p. de f.: 193-197°C.

Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-3-carboxi-N-ciclo-
hexil-bencilamina;

p. de f.: 130-140°C.

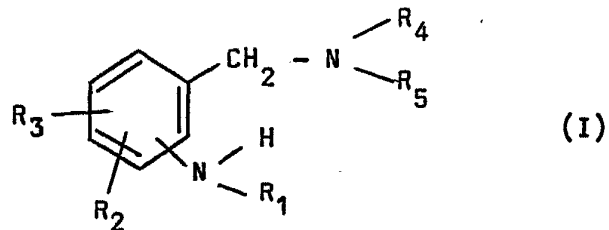
La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en República Federal Alemana, el 5 de Febrero
de 1974, bajo el N° P 24 05 322.3, se acoge a los benefi-
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-
dad Industrial.



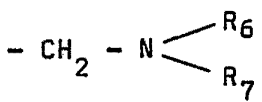
REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vas bencilaminas de la fórmula general I

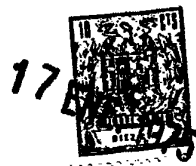


20 en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radi-
cal acilo alifático o aromático eventualmente sustituf-
do; R₂ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo;
R₃ significa un átomo de fluor, un radical alcoholo con
1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, un
grupo trifluorometilo, ciano, carbamoilo, carboxilo, car-
balcoxi, alcoxi, 1-hidroxi etilo así como el grupo amino-
25 metilo de la fórmula

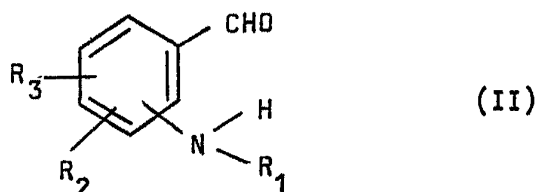


5 en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholo, cicloalcoholo o hidroxici-
cicloalcoholo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno
un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina,
10 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, radicales alcoholo con 1 a 5
átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que pue-
den estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, ra-
dicales alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono, radicales
cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente
sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, grupos bencilo,
15 morfolinocarbonilmetilo o conjuntamente con el átomo de
nitrógeno significan un anillo pirrolidina, piperidina,
hexametilnamina, morfolina, N-metil-piperazina o camfi-
dina, así como de sus sales por adición de ácido fisioló-
gicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos,
20 caracterizado porque se hace reaccionar un aldehido de
la fórmula general II,

25



5



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente, con una amina de la fórmula general III,

10



en la que R_4 y R_5 son como se han definido inicialmente, o con la correspondiente formamida en presencia de ácido fórmico; y, en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I obtenido en que R_3 representa un grupo ciano, se transforma mediante hidrólisis parcial en el correspondiente compuesto carbamóilico de la fórmula general I, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 , R_3 , 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, 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.

25



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

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 50 y 250°C.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la mezcla de reacción obtenida es calentada a continuación con un ácido diluido, caso de que R₄ y/o R₅ en un compuesto utilizado de la fórmula general III representen un átomo de hidrógeno.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas.

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

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

Madrid, 17 ENE. 1975

P.A.

20 Fernando de Elchuru
Por Poder. *Arta*

25