



17 ENE
P.- 58.501
Case 5/578 X
Dr.F1/Kp

433899

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR.KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

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

domiciliada en D 7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
BENCILAMINAS" (Clase Internacional C07c; C07d)

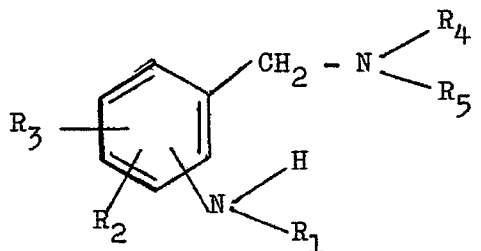
12.12.74

- 1 -



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

5



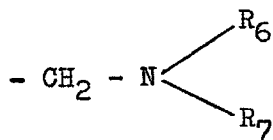
10

sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgá-
nicos o inorgánicos y procedimientos para su prepara-
ción.

15

En la fórmula general general I antedicha
R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo
alifático o aromático eventualmente sustituido;
R₂ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,
R₃ significa un átomo de flúor, un radical alcohilo de
cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono,
un grupo trifluorometilo, ciano, carbamoilo, carboxilo,
20 carbalcoxi, alcoxi, acetilo, así como el grupo aminome-
tilo de la fórmula

25



12.12.74



5 en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcohilo, cicloalcohilo o hidroxicicloalcohilo o juntamente con el átomo de nitrógeno representan un anillo pirrolidino, piperidino o morfolino;

10 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, 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 hidroxilo, grupos bencilo, morfolinocarbonilmetilo o juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino, piperidino, 15 hexametilnamino, morfolino, N-metil-piperazino o canfidino.

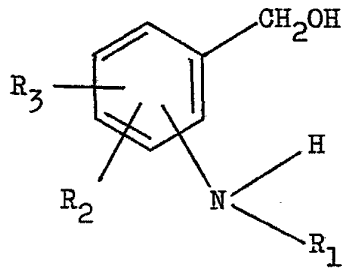
20 Los compuestos de la fórmula general I antedicha tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto anti-ulceroso, un efecto secretolítico, béquico (antitusivo) y un efecto acrecentador en la producción del factor tensioactivo o factor anti-atelectasa de los alveolos.

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

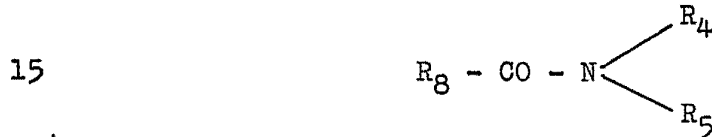
25 Reacción de un compuesto de la fórmula gene-



5 ral II,



10 en la que
 R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido al comienzo
 con una amida de la fórmula general III



 en la que:
 R_4 y R_5 son como se han definido al comienzo y
 R_8 significa un radical alcoholo, arilo o aralcoholo.

20 La reacción se lleva a cabo convenientemente
 en un disolvente tal como tetralina y a temperaturas
 entre 100 y 250°C, pero preferiblemente a temperaturas
 entre 120 y 180°C. No obstante, la reacción se puede
 llevar a cabo también sin disolvente.

25 Si se obtiene un compuesto de la fórmula



5 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 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, 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 sustractor de agua tal como N,N'-diciclohexil-carbodiimida.

10

15

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 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

20

25 Un compuesto de la fórmulas generales II

17 ENE.



utilizando como sustancia de partida se obtiene por ejemplo por reducci3n de un correspondiente aldehido o por saponificaci3n de un correspondiente halogenuro de bencilo.

5

Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la f3rmula general I poseen valio sas propiedades farmacol3gicas, especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secretol3tico, b3quico (antitusivo) y un efecto acrecentador sobre la producci3n del factor tensioactivo o factor antiatelectasa de los alveolos.

10

Por ejemplo las siguientes sustancias fueron investigadas en cuanto a sus efectos biol3gicos.

15

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;

20

D = Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-hexametil3n-amina;

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

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

25

y

12.12.74



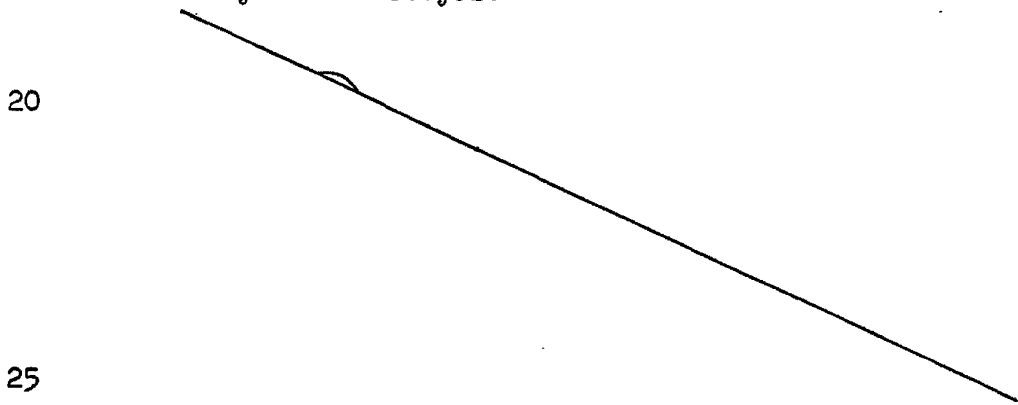
G = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-bencilamina.

1.- Efecto secretolítico.

5 Los ensayos de expectoración se llevaron a
cabo con cobayas narcotizados o con conejos narcotiza-
dos (véase para ello Perry y Boyd, Pharmacol. exp.
Therap. 73, 65 (1941)). Las sustancias fueron administra-
das por vía peroral en cada caso a 6 hasta 8 animales
10 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.

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

Ensayos con cobayas:



12.12.74





5

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

10

15

Ensayos con conejos:

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

20

2.- Efecto antiulceroso.

25

El efecto de la sustancia a investigar sobre

12.12.74



5 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
10 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
15 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.
20 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
25 encontró una reducción de las úlceras de un 79% en

17 ENF.



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 o 2.000 mg/kg.

5

10

15

20

25

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)

12.12.74



17

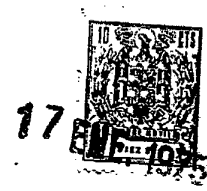
Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de administración farmacéutica usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ampollas y soluciones, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis 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 invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

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

2,5 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboxi-bencílico y 10 g de N-ciclohexil-N-metilacetamida son calentados a 170°C durante 5 horas. La amida en exceso se separa por destilación y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con metanol en calidad de agente eluyente. A partir del eluato, por adición de ácido clorhídrico etéreo y concentración, se



obtiene el clorhidrato de punto de fusión 230-240°C.

Ejemplo 2

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

5 1lg 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 ex-
trae con cloroformo. El extracto en cloroformo es seca
do sobre sulfato de sodio, es concentrado y el residuo
10 es recristalizado en isopropanol. Se obtiene 2-amino-
3-bromo-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina de punto de
fusión: 140-142°C.

Ejemplo 3

2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilami
15 na

1 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-die
20 til-bencilamina es disuelto en 2 ml de cloruro de ace
tilo 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 concen-
tra por evaporación la solución en cloroformo, se pu-
rifica el producto por cromatografía sobre gel de sí-
lice (agente eluyente : acetato de etilo) se disuelve
25 en isopropanol el residuo de concentración por evapo-
ración 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.

5

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.

10

Ejemplo 5

15

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

20

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

25

12.12.74



etanólico se transforma en el clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidroxíciclohexil)-bencilamina.

Punto de fusión: 246-248°C.

5

Ejemplo 6

3-bromo-2-butilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

10

3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina son disueltos en 30 ml de benceno 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 sobre gel de sílice (agente eluyente: benceno: acetato de etilo = 6:1); se obtiene 3-bromo-2-butilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina, que es transformada con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato de punto de fusión 134°C.

15

Ejemplo 7

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

20

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.

25

Análogamente a los Ejemplos 1 a 7 se prepara

12.12.74



raron los siguientes compuestos:

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

p. de f.: 319°C (con descomposición).

5

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

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

10

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

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

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

15

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

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

p. de f.: 102-103°C.

20

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

p. de f.: 229-231°C.

25

Diclorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-demetilaminometil-

12.12.74



N,N-dimetil-bencilamina;
p. de f.: 284-287°C (con descomposición).

5 Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-N,N-dietil-3-
metil-bencilamina;
p. de f.: 192,5-194°C.

10 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-
bencilamina;
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.

15 2-amino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohe-
xil)-bencilamina;
p. de f.: 122-123,5°C.

20 2-acetilamino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-
ciclohexil)-bencilamina;
p. de f.: 136,5-138°C.

25 Clorhidrato de 2-acetilamino-N,N,3-trimetil-bencilami-
na;
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.-buti-N-
10 ciclohexil-N-metil-bencilamina;
p. de f.: 231-234°C.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-ter.-butil-N-ciclohe
xil-N-metil-bencilamina;
15 p. de f.: 214-215°C (con descomposición).

Clorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-
pirrolidina;
p. de f.: a partir de 190°C (con descomposición).
20

N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-piperidi
na;
p. de f.: 132-134°C.

25 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-3-(N-metil-



ciclohexil-aminometil)-bencilamina;

p. de f.: 194-199°C.

5

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

p. de f.: 88-91°C.

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohe
xil-N-metil-bencilamina;

10

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).

15

Diclorhidrato de N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-
bencil)-N'-metil-piperazina;

p. de f.: A partir de 250°C (con descomposición).

20

2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-
3-N-metil-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil-ben
cilamina;

p. de f.: 179-180°C.

25

2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina;

12.12.74

17 ENERO 1975

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

5 2-amino-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina;
comprobación de la estructura por los espectros de IR, UV y RMN.

10 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.

15 Clorhidrato de 5-acetil-2-amino-N,N-dimetil-bencilamina;
p. de f.: 209-215°C (con descomposición).

20 Clorhidrato de N-metil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-fluor-bencilamina;
p. de f.: 176-178°C.

25 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 descomposición).

5 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-fluor-N-(trans-4-hidrox*u*i-ciclohexil)-bencilamina;
p. de f.: 231-233°C (con descomposición).

10 Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-fluor-bencil)-mor*u*folina;
p. de f.: 230-232°C.

15 Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-bencilamina;
p. de f.: 241-243°C.

20 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-fluor-bencilamina;
p. de f.: 263-265°C (con descomposición).

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-di*e*t*i*l-3-metil-bencilamina;
p. de f.: 177-179°C (con descomposición).

25 Diclorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-



metil-bencilamina;

p. de f.: 183-187^oC (con descomposición).

5

2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilamina;

p. de f.: 102-104^oC.

N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-pirrolidina;

p. de f.: 123-127^oC.

10

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

p. de f.: 159-164^oC.(con descomposición).

15

N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina;

p. de f.: 119-124^oC.

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-N,N-dietilbencilamina;

20

p. de f.: 165-168^oC.

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

p. de f.: 227-229^oC (con descomposición).

25

12.12.74



2-amino-5-carboxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;
p. de f.: 200-205°C.

5 Diclorhidrato de N-(2-amino-5-carboxi-bencil)-hexametil
enamina;
p. de f.: A partir de 121°C (con descomposición).

10 Clorhidrato de 2-amino-5-carboxi-N,N-dietil-bencilami
na;
p. de f.: 194-198°C.

15 Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-bencil)-
pirrolidina;
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)-
hexamitilenamina;
p. de f.: 219-221°C.

25 Clorhidrato de N-etil-2-amino-N-ciclohexil-5-metil-
bencilamina;



p. de f.: 189-191°C (con descomposición).

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

5 p. de f.: 236-240°C.

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

p. de f.: 140-142°C.

10 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-trifluorometil-bencilamina;

15 p. de f.: 198-200°C.

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

20 p. de f.: 182-184°C.

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

25 p. de f.: 193-197°C.

12.12.74



Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-3-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina;
p. de f.: 130-140°C.

5

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 5 de Febrero de 1974 bajo el nº P 24 05 322.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto 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, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

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

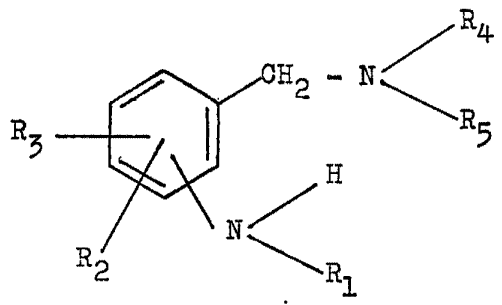
25

12.12.74

- 24 -

17 ENB 1975

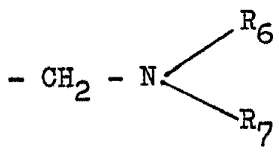
5



10

en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radi
cal acilo alifático o aromático eventualmente sustitui
do; R₂ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo;
R₃ significa un átomo de flúor, un radical alcohilo
con 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramifica
da, un grupo trifluorometilo, ciano, carbamilo, carbo
xilo, carbalcoxi, alcoxi, acetilo, así como el grupo
aminometilo de la fórmula

15



20

en donde R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes,
representan grupos alcohilo, cicloalcohilo o hidroxici
cloalcohilo, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno
un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina; R₄ y
R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan

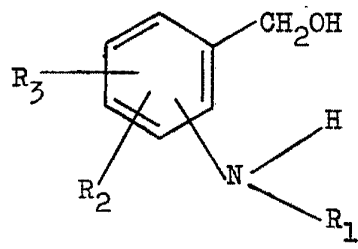
25

12.12.74

17 ENE. 1975

átomos de hidrógeno, radicales alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxí, radicales alquénilo con 2 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxí, grupos bencilo, morfolino carbonilmetilo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno significa 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 hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,

15

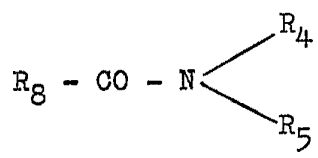


20

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se han definido inicialmente, con una amida de la fórmula general III,

25

12.12.74



5 en la que R_4 y R_5 son como se han definido inicialmente y R_8 significa un radical alcoholo, arilo o aralcoholo; 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
10 compuesto carbamófico 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
15 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.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

25 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 100 y 250°C, pero preferibleme

12.12.74



mente a temperaturas entre 120 y 180°C.

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

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

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

Madrid,
P.A.

11.7 ENE. 1975

10 Alberto de Elzaburu
Por Poder
Arta

10

15

20

25

12.12.74

B.G.P.

- 28 -

78