



P.- 59.068

Hoe 74/F018

Int. Cl. C07C//A61K

433902

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

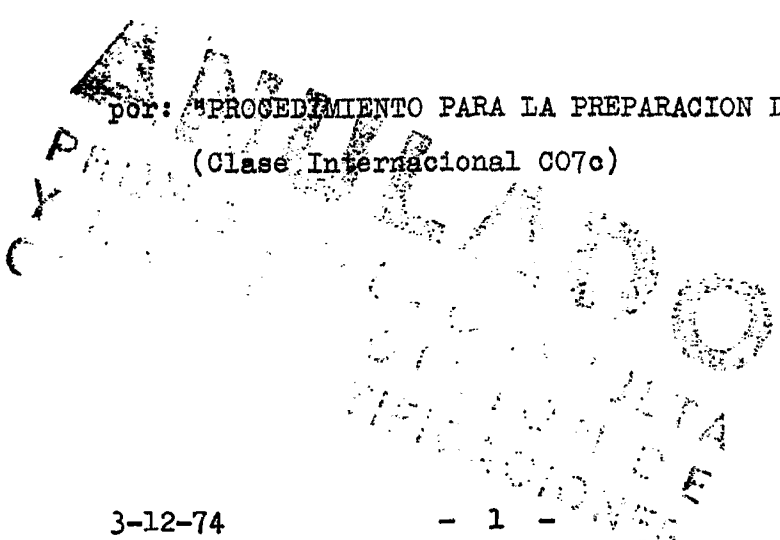
a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILAMINAS"

(Clase Internacional C07c)



3-12-74

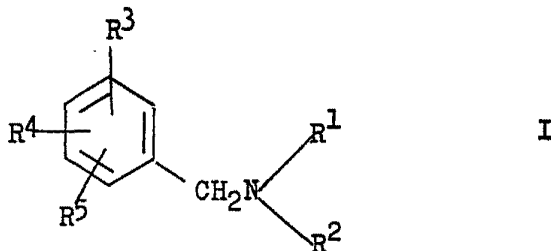
- 1 -



17 ENE 1975

Objeto de la presente invención son bencilami-
nas de la fórmula general I

5



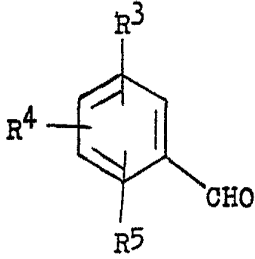
10 en la que R¹ significa hidrógeno o un radical alcoholo inferior con 1-4 átomos de carbono, R² significa un radical cicloalcoholo, eventualmente sustituido por grupos alcoholo, con en total 7-12 átomos de carbono, que eventualmente contiene puentes hidrocarbonados con 1-3
15 átomos de carbono, R³ significa hidrógeno, un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono, o halógeno y R⁵ significa un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono, grupos metilendioxi, etilendioxi, benciloxi o halógeno, y sus sales fisiológicamente tolerables.

20 Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de las bencilaminas de la fórmula general I y de sus sales fisiológicamente tolerables, que está caracterizado porque
a) aldehidos de la fórmula general II

25



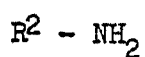
5



II

10

en la que R³, R⁴ y R⁵ tienen la significación mencionada, se condensan con aminos primarias de la fórmula general III



III

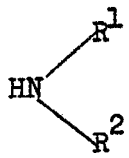
15

en la que R² tiene la significación mencionada, y las aldiminas obtenidas se reducen para formar las correspondientes aminos, o

b) aldehidos de la fórmula general II se reducen en presencia de aminos de la fórmula general III, teniendo R², R³, R⁴ y R⁵ la significación mencionada, o

20

c) aminos de la fórmula general IV



IV

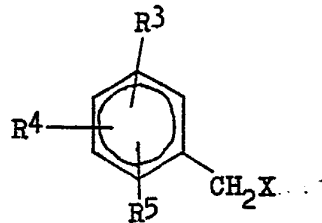
25

en la que R¹ y R² tienen la significación mencionada, se hacen reaccionar con un agente de bencilación de la



fórmula general V

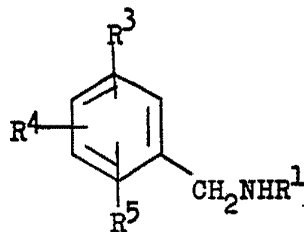
5



V

teniendo R³, R⁴ y R⁵ la significación mencionada y significando X una agrupación sustituible de modo nucleófilo - como por ejemplo, halógeno, un radical de un éster capaz de reaccionar, un grupo amonio cuaternario - o d) bencilaminas de la fórmula general VI

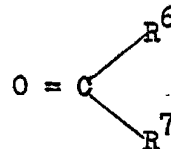
15



VI

en la que R¹, R³, R⁴ y R⁵ tienen la significación mencionada, se reducen en presencia de cetonas de la fórmula general VII

25

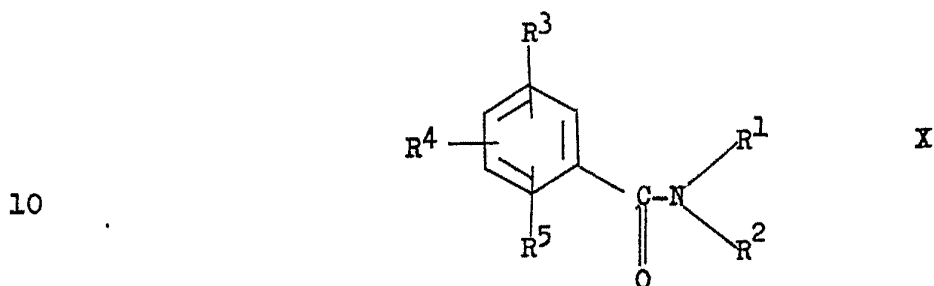


en las que R⁶ y R⁷ son partes de un sistema de anillo

17 ENE 1974

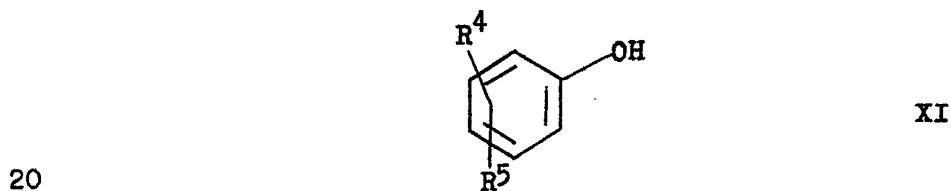
carbocíclico eventualmente sustituido por grupos alcohol, con en total 7 - 12 átomos de carbono, que eventualmente contiene puentes hidrocarbonados con 1-3 átomos de C, o

5 e) amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general X



teniendo R^1-R^5 la significación mencionada, se reducen para formar las correspondientes aminas, o

15 f) fenoles de la fórmula general XI

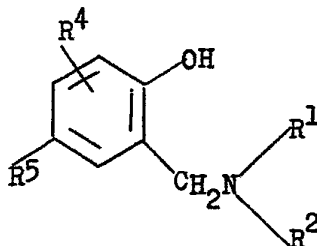


se hacen reaccionar con formaldehído y una amina de la fórmula general IV, y las hidroxibencilaminas obtenidas de la fórmula general XII

25

17 FEB 1975

5



XIII

10 teniendo R¹, R², R⁴ y R⁵ la significación mencionada, eventualmente en la forma del fenolato correspondiente, se hacen reaccionar con un agente de alcoholación de la fórmula general XIII

R⁸ - X

XIII

15 en la que R⁸ significa un grupo alcoholo con 1-4 átomos de carbono y X significa una agrupación sustituible de modo nucleófilo - como por ejemplo halógeno, un radical de un éster capaz de reaccionar o un compuesto de amonio cuaternario - y eventualmente los compuestos
20 obtenidos según a) - f), en los que R¹ significa hidrógeno y R² a R⁵ tienen las significaciones mencionadas, se tratan con agentes de alcoholación y/o los compuestos obtenidos se transforman en sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

25

La síntesis de los compuestos de la fórmula



se realiza según los procedimientos de preparación conocidos de por sí para aminas secundarias.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la estructura general I según los modos de procedimiento indicados en 1) y 2), entran en consideración como aldehidos los compuestos siguientes, que son ampliamente conocidos o que son fácilmente obtenibles por procedimientos conocidos (véase Houben-Weyl, volumen 7/1):

2-clorobenzaldehido, 2,4-diclorobenzaldehido, 2,6-diclorobenzaldehido, 3-clorobenzaldehido, 4-clorobenzaldehido, 2-metoxibenzaldehido, 3-metoxibenzaldehido, 4-metoxibenzaldehido, 3-metoxi-4-clorobenzaldehido, 3-cloro-4-metoxibenzaldehido, 2-cloro-3-metoxibenzaldehido, 2-bromobenzaldehido, 3-metoxi-4-bromobenzaldehido, 3-benciloxi-4-clorobenzaldehido, 3-cloro-4-metilbenzaldehido, 3-metil-4-bromobenzaldehido, 2-cloro-6-metilbenzaldehido, 2,5-dicloro-4-metilbenzaldehido, piperonal, 3,4-etilendioxi-benzaldehido, 2,4-dimetoxibenzaldehido, 2,4-dibutoxi-benzaldehido, 2,5-dimetoxibenzaldehido, 2,6-dimetoxibenzaldehido, 2,6-dietoxibenzaldehido, 2,4,6-trimetoxibenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2,4,5-trimetoxibenzaldehido, 3-metil-4-benciloxibenzaldehido, 3-metil-4-metoxibenzaldehido, 3-metil-4-etoxibenzaldehido, 3-metil-4-propoxibenzaldehido, 3-metil-4-butoxi-benzaldehido, 2,6-dimetoxi-4-metilbenzaldehido, 2,6-die-



toxi-4-metilbenzaldehido, 2,4-dimetoxi-3-metilbenzalde-
 hido, 2,4-dibutoxi-3-metilbenzaldehido, 3-metil-4-meto-
 xibenzaldehido, 3-metil-4-benciloxibenzaldehido, 3-metil-
 -6-metoxibenzaldehido, 3-metil-6-benciloxibenzaldehido,
 5 2,4-dimetoxi-5-metilbenzaldehido, 3-metoxi-4-butoxiben-
 zaldehido.

Las aminas de la fórmula general III emplea-
 das son asimismo compuestos conocidos de la bibliogra-
 fía (véase Houben-Weyl, volumen X/1). Como ejemplos
 10 son mencionadas:

Cicloheptilamina, ciclooctilamina, ciclonoilamina, ci-
 clodecilamina, cicloundecilamina, ciclododecilamina,
 1-adamantilamina, 2-adamantilamina, triciclo [5,2,1,
 0^{2,6}]-decan-8-il-amina, norcaran-7-il-amina, triciclo
 15 [5,2,1,0^{2,6}]-decan-4-il-amina, biciclo [3,2,1]-octan-
 -6-il-amina, biciclo [2,2,2]-octan-il-amina, bornila-
 mina, fenchilamina, nortriciclil-3-amina.

La reducción de los aldehidos II en presen-
 cia de aminas III se lleva a cabo de preferencia por hi-
 20 drogenación catalítica. Como catalizadores se emplean me-
 tales del grupo octavo del sistema periódico, de prefe-
 rencia metales nobles. Se trabaja convenientemente en
 presencia de disolventes habituales para ello, por ejem-
 plo, alcoholes acuosos, alcoholes o agua.

25 Se pueden emplear también catalizadores de ní-



17 ENL. 1975

quel, de preferencia catalizadores Raney. La reducción puede ser llevada a cabo también por medio de borohidru- ro de sodio, preparándose primero convenientemente el producto de condensación de amina y aldehído, eventual-
5 mente a temperaturas ligeramente elevadas, así como eventualmente en presencia de un disolvente orgánico inerte o indiferente, como por ejemplo benceno o tolueno, así como eventualmente de una pequeña cantidad de dimetilformamida (DMF) y eventualmente con adición de un
10 catalizador ácido, como por ejemplo el ácido p-tolueno-sulfónico, y después de dilución con un disolvente adecuado, como por ejemplo alcoholes inferiores, eventualmente en presencia de agua, se reduce por adición de borohidru- ro de sodio. Además, se puede reducir también
15 con hidrógeno nascente, por ejemplo con amalgama de sodio y alcohol, o amalgama de aluminio. La reducción también es realizable además electrolíticamente. En algunos casos puede ser ventajoso aislar primeramente el producto de condensación obtenido a partir del aldehído II y de la amina III, y reducirlo sólo en una segun-
20 da etapa de reacción.

La condensación realizada en la primera etapa se logra por lo general ya a temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada (en baño de vapor).

25 Se trabaja convenientemente en presencia de

17 ENE 1975

disolventes orgánicos indiferentes, como benceno o to-
lueno, eventualmente también con adición de algo de di-
metilformamida y de un catalizador ácido, como HCl,
H₂SO₄ o ácido p-toluenosulfónico. Para la reducción se
5 emplea ventajosamente uno de los disolventes ya men-
cionados y se procede como se ha indicado anteriormen-
te.

Según otra forma ventajosa del procedimiento
(b), se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, las ami-
10 nas antes mencionadas de la fórmula III con un agente
de bencilación de la fórmula general V, que puede ser
preparado según métodos conocidos en la bibliografía.
La reacción se lleva a cabo convenientemente en disol-
ventes adecuados, por ejemplo en hidrocarburos aromáti-
15 cos tales como benceno o tolueno, así como en alcho-
les inferiores, por ejemplo metanol o etanol, por un ca-
lentamiento prolongado.

En el caso del empleo de halogenuros de ben-
cilo como agentes de bencilación de la fórmula general
20 V, para la fijación del halogenuro de hidrógeno que que-
da libre, se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, 1
mol de halogenuro de bencilo con 2 moles de amina III.

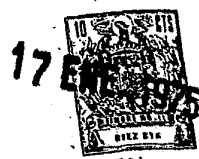
La fijación del halogenuro de hidrógeno se
puede realizar también por los agentes básicos habitua-
25 les, tales como carbonatos o hidróxidos de metales alca



17 ENE. 1975

linos o alcalinotérreos, así como bases orgánicas tales como piridina o quinoleína, que eventualmente pueden servir al mismo tiempo como disolvente. El tratamiento se realiza en forma habitual por separación de la sal
5 del hidrácido halogenado de la base empleada, por ejemplo por precipitación con éter o con extracción mediante agitación con agua. El producto básico del procedimiento se puede purificar por destilación o por transformación en una sal adecuada. Los compuestos obtenidos
10 pueden ser entonces eventualmente alcoholados en el nitrógeno en la forma descrita.

Según otra forma de realización del procedimiento (c) según la invención, las bencilaminas de la fórmula general VI puede ser reducidas en presencia de
15 cetonas de la fórmula general VII. Las bencilaminas de la fórmula general VI son fácilmente preparables por métodos conocidos. Como productos de partida puede servir, por ejemplo, los aldehidos enumerados en la página 4. Las cetonas VII son conocidas en la literatura. Como algunos ejemplos especiales se han de mencionar:
20 Cicloheptanona, ciclooctanona, ciclónonanona, ciclodecanona, cicloundecanona, ciclododecanona, biciclo [3, 2,1]-octan-6-ona, fenchona, 2-bornanona, triciclo-
[2,2,1,0^{2,6}]-heptan-3-ona, biciclo [2,2,2]-octan-2-
25 -ona, biciclo [3,2,1]-octan-2-ona.



La reacción para formar las bencilaminas de la fórmula general I se realiza en las condiciones de reacción mencionadas para la forma a) del procedimiento. También, según la forma e) del procedimiento, se pueden reducir amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general X, que son obtenibles por métodos conocidos en la bibliografía, con empleo de las aminas de la fórmula III antes enumeradas, para formar los nuevos productos del procedimiento. La reducción se realiza en forma conocida de por sí con hidruros metálicos complejos, siendo adecuada, con una ventaja especial, la reducción con hidruro de litio y aluminio. La reducción de las amidas de ácidos carboxílicos por medio de hidruro de litio y aluminio se efectúa convenientemente por métodos conocidos de por sí, en presencia de disolventes orgánicos indiferentes, como éter, dioxano o tetrahidrofurano. Ventajosamente se trabaja del siguiente modo: la amida se añade a la suspensión de hidruro de litio y aluminio en uno de los disolventes mencionados, a continuación se hace hervir a reflujo la mezcla de reacción durante algún tiempo, después se descompone cuidadosamente con agua y se somete a tratamiento en forma habitual por separación de los componentes orgánicos de los inorgánicos.

La reducción de las amidas de ácidos carboxí-

17 FEB 1975

licos descritas para formar las aminas es también realizabile además electrolíticamente.

Finalmente, según la forma f) del procedimiento, fenoles de la fórmula general XI se pueden hacer reaccionar primeramente, en forma conocida de por sí, con formaldehido y una amina de la fórmula general IV para formar las hidroxibencilaminas de la fórmula general XII, que luego, con empleo de un agente de alcoholación de la fórmula general XIII, se transforman en los productos del procedimiento. La reacción para formar las hidroxibencilaminas XII se pueden realizar por reunión de los componentes puros, así como también en un disolvente apolar o polar, entre 0 y 150°. De preferencia se emplea una amina secundaria y se trabaja convenientemente en agua o en un alcohol inferior a temperatura elevada, de preferencia entre 50 y 100°.

Para la subsiguiente alcoholación en el oxígeno, la hidroxibencilamina XII se hace reaccionar, de preferencia en presencia de una base suficientemente fuerte - por ejemplo, de iones hidróxido, hidruro o alcóxido, de una amina, etc. - con un agente de alcoholación adecuado - por ejemplo, un halogenuro de alcoholo, un éster de ácido sulfúrico, un éster alcohílico de un ácido organo-sulfónico o sales de tetraalcohilamnio. En este caso, el fenolato correspondiente se hace



reaccionar con el agente de alcoholación, eventualmente a temperatura elevada, en forma de los componentes puros o de preferencia en un disolvente polar, por ejemplo en alcohol, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido.

5 Las aminas obtenidas según a) a f) pueden ser alcoholadas en el nitrógeno en forma conocida de por sí (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, volumen XI/1) por empleo de los agentes de alcoholación usuales, tales como halogenuros de alcoholilo, sulfatos de alcoholilo, tosilatos de alcoholilo o compuestos de alcoholamonio. Otra forma ventajosa del procedimiento consiste en alcoholar las aminas por reducción o hacerlas reaccionar en las condiciones de la reacción de Leuckart Wallach.

10 La alcoholación por reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, a una presión de hidrógeno de 20 - 150 atmósferas y una temperatura de 40 - 150°. Como catalizadores se emplean de preferencia níquel Raney o metales del grupo del platino.

20 Los productos del procedimiento, como compuestos básicos, pueden ser transformados con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos en las sales correspondientes. Como ácidos inorgánicos entran en consideración, por ejemplo:

25 Hidrácidos halogenados, como ácido clorhídrico y ácido



bromhídrico, así como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico.

Como ácidos orgánicos se mencionarán, por ejemplo:

5 ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido acetúrico, ácido oxietansulfónico y ácido etilendiaminotetraacético.

10 Los productos del procedimiento son valiosos medicamentos y se destacan en especial por una actividad diurética y salurética muy buena.

En alguna memorias de patente se informa sobre un efecto diurético y salurético de bencilaminas (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos 15 3 080 365). En el caso de estos compuestos conocidos se trata, por una parte, de bencilaminas con grupos hidroxilo fenólicos, pudiendo estar el radical bencilamino libre, alcoholado en el nitrógeno o acilado en el nitrógeno, y por otra parte, de bencilaminas aciladas en el 20 nitrógeno. Por ello es sorprendente que los nuevos productos del procedimiento, con voluminosos radicales cicloalcoholo en el nitrógeno, posean propiedades diuréticas y saluréticas muy buenas.

25 Las investigaciones con ratas respecto a sus



1975

propiedades diuréticas y saluréticas dieron por resultado, tanto que los nuevos productos del procedimiento son claramente superiores al clorhidrato de 5-piperidinometil-eugenol, descrito como diurético (patente de los Estados Unidos 3 080 365) como que, en comparación con los preparados comerciales hidroclorotiazida y clorotalidon, tienen muy buenos efectos diuréticos y segregadores o separadores de sales. De especial ventaja teurapética es además su escasa segregación de potasio, que se expresa en los cocientes de sodio y potasio considerablemente más altos. Estos son tan favorables, que se puede esperar con el empleo de estos compuestos en la terapia, con tentarse sin medidas adicionales (sustitución de potasio, combinación con sustancias retenedoras de potasio).

15 A causa de sus favorables propiedades, los nuevos compuestos son valiosos medicamentos en la terapia de los edemas y, en combinación con otros compuestos con actividad hipotensora, en la terapia prolongada de las hipertonias esenciales.

20 Los compuestos según la invención se administran de preferencia por vía oral.

 Como preparaciones terapéuticas de los nuevos compuestos entran en consideración sobre todo tabletas, grageas, y cápsulas. Los productos del procedimiento están contenidos en estas preparaciones de preferencia



como clorhidratos. La dosis unitaria terapéutica de la sustancia activa en estas preparaciones está en el intervalo entre 5 y 500 mg.

5 Los siguientes ejemplos sirven para una ilustración más amplia de la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo 1

10 8,25 g de piperonal y 7,55 g de l-adamantilamina se hierven durante 3 horas en un aparato separador de agua, en 200 ml de benceno y 25 ml de dimetilformamida (DMF), en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-tolueno-sulfónico. El residuo que queda después de la eliminación del disolvente se reduce en 250 ml de metanol, a 15 temperatura normal, con 2,5 g de NaBH_4 .

Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se acidifica con HCl metanólico, se filtra y el producto filtrado se concentra por evaporación. Se obtienen 20 11,2 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-3,4-metilendioxi-bencilamina, de punto de fusión 279 - 280° (en etanol/éter).

Ejemplo 2

25 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1,



se obtienen, a partir de 10,8 g de 3,4,5-trimetoxiben-
zaldehido y 7,55 g de l-adamantilamina, 13 g de clorhi-
drato de N-adamantil-(1)-3,4,5-trimetoxi-bencilamina.
Punto de fusión 243 - 244°C (en etanol/éter).

5

Ejemplo 3

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1,
se obtienen, a partir de 13,5 g de 3-benciloxi-4-cloro-
10 benzaldehido y 7,55 g de l-adamantilamina, 12,5 g de
clorhidrato de N-adamantil-(1)-3-benciloxi-4-cloro-ben-
cilamina. Punto de fusión 230°C (en etanol/éter).

Ejemplo 4

15

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
se obtienen, a partir de 7,75 g de p-clorobenzaldehido
y 7,55 g de l-adamantilamina, 7,2 g de clorhidrato de
N-adamantil-(1)-4-clorobencilamina. Punto de fusión
20 316 - 318°C (con descomposición) (en etanol/éter).

Ejemplo 5

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
25 se obtienen, a partir de 7,75 g de 2-clorobenzaldehido



y 7,55 g de 1-adamantilamina, 13,3 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-2-clorobencilamina. Punto de fusión 269 - 271° (en etanol/éter).

5 Ejemplo 6

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1, se obtienen, a partir de 8,25 g de piperonal y 6,35 g de ciclooctilamina, 7,9 g de clorhidrato de N-ciclooc-
10 til-3,4-metilendioxi-bencilamina. Punto de fusión 164 -
- 165° (en etanol/éter).

Ejemplo 7

15 16,5 g de piperonal, 12,7 g de ciclooctilamina y una cantidad catalítica de ácido p-tolueno-sulfónico se hidrogenan en 500 ml de metanol, sobre níquel Raney, a 100°/80 atmósferas durante 6 horas. Después de la separación del catalizador, de la concentración por evapo-
20 ración de la solución y del tratamiento del residuo con HCl metanólico se obtienen 23 g de N-ciclooctil-3,4-
-metilendioxi-bencil-amina. Punto de fusión 164-165° (en etanol/éter).

25



Ejemplo 8

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1,
se obtienen, a partir de 10,8 g de 3,4,5-trimetoxiben-
5 zaldehido y 6,35 g de ciclooctilamina, 13,5 g de clorhi-
drato de N-ciclooctil-3,4,5-trimetoxibencilamina. Punto
de fusión 131-132° (en etanol/éter).

Ejemplo 9

10

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
se obtienen, a partir de 8,25 g de piperonal y 7,55 g de
tricyclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-amina, 11,2 g de clorhi-
drato de N-tricyclo-[5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-3,4-metilendio-
15 xi-bencilamina. Punto de fusión 216 - 217° (en etanol/éter).

Ejemplo 10

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1,
20 se obtienen, a partir de 9,15 g de 3,4-dimetoxibenzal-
dehido y 7,55 g de 1-adamantilamina, 11,2 g de clorhidra-
to de N-adamantil-(1)-3,4-dimetoxibencilamina. Punto de
fusión 286 - 287° (en etanol).

25



Ejemplo 11

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1,
se obtienen, a partir de 9,62 g de 2,6-diclorobenzaldehido y 7,05 g de l-adamantilamina, 2 g de clorhidrato de
5 N-adamantil-(1)-2,6-diclorobencilamina. Punto de fusión
290° (en etanol/éter).

Ejemplo 12

10

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
se obtienen, a partir de 8,25 g de piperonal y 9,15 g
de ciclododecilamina, 10,8 g de clorhidrato de N-ciclododecil-3,4-metilendioxibencilamina. Punto de fusión 171°
15 (en etanol/éter).

Ejemplo 13

20

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
se obtienen, a partir de 7,55 g de p-metoxibenzaldehido
y 7,55 g de l-adamantilamina, 9 g de N-adamantil-(1)-
4-metoxibencilamina. Punto de fusión 283 - 284° (en etanol/éter).

25



Ejemplo 14

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 9,15 g de 3,4-dimetoxibenzaldehido y 7,55 g de triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-
5 -amina, 12 g de clorhidrato de N-tricloro [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-3,4-dimetoxi-bencilamina. Punto de fusión 186 - 187° (en etanol/éter).

10 Ejemplo 15

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 9,2 g de 3,4-dimetoxibenzaldehido y 6,4 g de ciclooctilamina, 10,1 g de clorhidrato de
15 N-ciclooctil-3,4-dimetoxibencilamina. Punto de fusión 162-163° (en etanol/éter).

Ejemplo 16

20 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1, se obtienen, a partir de 7,54 g de 3-metoxibenzaldehido y 7,55 g de 1-adamantilamina, 9,7 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-3-metoxibencilamina. Punto de fusión 274 - 276° (en etanol/éter).

25



Ejemplo 17

5,7 g de N-adamantil-(1)-3,4-metilendioxibencilamina
(véase ejemplo 1) se calientan durante 24 horas a 100 - 110°
5 con 20 ml de ácido fórmico al 98 por ciento y 20 ml de
formaldehído acuoso al 40 por ciento. La solución de reac-
ción se concentra, el residuo se disuelve en agua ca-
liente, eventualmente es filtrado de carbón, y se acidifi-
ca con HCl concentrado. Después de la concentración de
10 la solución por evaporación se obtienen 3 g de clorhidra-
to de N-metil-N-adamantil-(1)-3,4-metilendioxibencila-
mina. Punto de fusión 226-227° (en etanol/éter).

Ejemplo 18

15 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17
se obtienen, a partir de 5,7 g de N-triciclo-[5,2,1,0^{2,6}]
decan-8-il-3,4-metilendioxibencilamina, 4,1 g de clorhidra
to de N-metil-N-triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-3,4-me-
20 tilendioxibencilamina. Punto de fusión 240-241° (en eta-
nol/éter).

Ejemplo 19

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17
25 se obtienen, a partir de 4 g de N-ciclooctil-3,4-meti-



lendioxibencilamina, 3,7 g de clorhidrato de N-metil-N-ciclooctil-3,4-metilendioxibencilamina. Punto de fusión 215-226° (en etanol/éter).

5 Ejemplo 20

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6 g de N-adamantil-(1)-3,4-dimetoxi-bencilamina, 3,8 g de clorhidrato de N-metil-10 -N-adamantil-3,4-dimetoxibencilamina. Punto de fusión 224-225° (en etanol/éter).

Ejemplo 21

15 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6 g de N-triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-3,4-dimetoxibencilamina, 5,4 g de clorhidrato de N-metil-N-triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-3,4-dimetoxi-bencilamina. Punto de fusión 202-203° (en etanol/éter).
20

Ejemplo 22

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17
25 se obtienen, a partir de 5,5 g de N-adamantil-(1)-2-



-clorobencilamina, 3,9 g de clorhidrato de N-metil-N-adamantil-2-clorobencilamina. Punto de fusión 224-225° (en etanol/éter).

5 Ejemplo 23

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6,6 g de N-ciclooctil-3,4-metilendioxibencilamina, 4,5 g de clorhidrato de N-metil-N-
10 -ciclooctil-3,4-metilendioxibencilamina. Punto de fusión 187-188° (en etanol/éter).

Ejemplo 24

15 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 4,35 g de N-adamantil-(1)-3-metoxi-bencilamina, 2,6 g de clorhidrato de N-metil-N-adamantil-3-metoxibencilamina. Punto de fusión 230° (en etanol/éter).

20

Ejemplo 25

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6,7 g de N-adamantil-(1)-3-benciloxi-4-clorobencilamina, 4,3 g de clorhidrato de N-me-
25



til-N-adamantil-(1)-3-benciloxi-4-clorobencilamina. Punto de fusión 212-213° (en etanol/éter).

Ejemplo 26

5

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6 g de N-adamantil-(1)-4-metoxibencilamina, 3,9 g de clorhidrato de N-metil-N-adamantil-4-metoxibencilamina. Punto de fusión 229-230° (en etanol/éter).

10

Ejemplo 27

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 7,5 g de m-metoxibenzaldehído y 7,55 g de triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-amina, 11,2 g de clorhidrato de N-triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-m-metoxibencilamina. Punto de fusión 193-194° (en etanol/éter).

15

20

Ejemplo 28

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1, se obtienen, a partir de 7,8 g de o-clorobenzaldehído y 7,55 g de triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-amina, 10,8 g

25



de clorhidrato de N-triciclo [5,2,1,0²,6] decan-8-il-
-o-clorobencilamina. Punto de fusión 222-223° (en eta-
nol/éter).

5 Ejemplo 29

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
se obtienen, a partir de 7,8 g de o-clorobenzaldehido
y 6,35 g de ciclooctilamina, 5,2 g de clorhidrato de
10 N-ciclooctil-2-clorobencilamina. Punto de fusión 201°
(en etanol/éter).

Ejemplo 30

15 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
se obtienen, a partir de 7,8 g de o-clorobenzaldehido y
9,15 g de ciclododecilamina, 11,4 g de clorhidrato de
N-ciclododecil-o-clorobencilamina. Punto de fusión 194-195°
(en etanol/éter).

20

Ejemplo 31

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
se obtienen, a partir de 9,15 g de 3,4-dimetoxibenzalde-
25 hido y 9,15 g de ciclododecilamina, 13,9 g de clorhidrato



de N-ciclododecil-3,4-dimetoxi-bencilamina. Punto de fusión 178-179° (en etanol/éter).

Ejemplo 32

5

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 13,6 g de 3-benciloxi-4-clorobenzaldehído y 7,55 g de triciclo[5,2,1,0^{2,6}] decan-8-il-amina, 6,3 g de clorhidrato de N-triciclo[5,2,1,0^{2,6}] decan-
10 -8-il-m-benciloxi-p-clorobencilamina. Punto de fusión 170-171° (en etanol/éter).

Ejemplo 33

15

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 8,84 g de 2,4-diclorobenzaldehído y 7,55 g de 1-adamantilamina, 6,5 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-2,4-diclorobencilamina. Punto de fusión 262-263° (en etanol/éter).

20

Ejemplo 34

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 9,9 g de 3-metoxi-4-clorobenzaldehído y 7,55 de 1-adamantilamina, 8 g de clorhidrato
25



de N-adamantil-(1)-3-metoxi-4-cloro-bencilamina. Punto de fusión 301-302° (en etanol).

Ejemplo 35

5

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 9,9 g de 3-metoxi-4-clorobenzaldehído y 6,35 g de ciclooctilamina, 7,2 g de clorhidrato de N-ciclooctil-3-metoxi-4-cloro-bencilamina. Punto de fusión 222-223° (en etanol).

10

Ejemplo 36

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 8,25 g de 3-metil-4-metoxi-benzaldehído y 6,35 g de ciclooctilamina, 2,5 g de clorhidrato de N-ciclooctil-3-metil-4-metoxi-bencilamina. Punto de fusión 171-172° (en etanol/éter).

15

20

Ejemplo 37

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6,25 g de N-triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decil-(8)-2'-clorobencilamina, 3,5 g de clorhidrato de N-metil-N-triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decil-(8)-2'-clorobenci-

25



lamina. Punto de fusión 184-185° (en etanol/éter).

Ejemplo 38

5 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 5,5 g de N-ciclooctil-2-clorobencilamina, 2,8 g de clorhidrato de N-metil-N-ciclooctil-2-clorobencilamina. Punto de fusión 176-178° (en etanol/éter).

10

Ejemplo 39

15 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 7,0 g de N-ciclododecil-3,4-dimetoxi-bencilamina, 3,3 g de clorhidrato de N-metil-N-ciclododecil-3,4-dimetoxi-bencilamina. Punto de fusión 153-154° (en etanol/éter).

Ejemplo 40

20

25 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 5 g de N-ciclooctil-3-metoxi-4-clorobencilamina, 4 g de clorhidrato de N-metil-N-ciclooctil-3-metoxi-4-clorobencilamina. Punto de fusión 190-191° (en etanol/éter).



Ejemplo 41

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6,4 g de N-ciclododecil-2-clorobencilamina, 1,9 g de clorhidrato de N-metil-N-ciclododecil-2-clorobencilamina. Punto de fusión 145-147° (en etanol/éter).

Ejemplo 42

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6 g de N-adamantil-(1)-3-metoxi-4-clorobencilamina, 1,3 g de clorhidrato de N-metil-N-adamantil-(1)-3-metoxi-4-clorobencilamina. Punto de fusión 236-237° (en etanol/éter).

Ejemplo 43

La mezcla de reacción de 3,15 g de cloruro de 3-metoxi-bencilo, 3,0 g de 1-adamantilamina y 2 g de trietilamina en 30 ml de etanol absoluto se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de la concentración, el residuo se trata con 40 ml de HCl 6N, obteniéndose 2,5 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-3-metoxi-



-bencilamina. Punto de fusión 274-276° (en etanol/éter).

Ejemplo 44

5 Una solución de 5,0 g de ciclooctilamida de ácido 3,4-
-dimetoxi-benzóico en 20 ml de tetrahidrofurano abso-
luto se añade gota a gota a una suspensión de 1,4 g
de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de tetrahidro-
10 furano absoluto, la mezcla de reacción se calienta a
ebullición durante 4 horas y, después del enfriamiento,
se descomponen cuidadosamente con agua. El residuo se
trata con 50 ml de tetrahidrofurano, las fases orgánicas
reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , se elimina el disolven-
te y el aceite resultante se mezcla con ácido clorhí-
15 drico metanólico. Después de la concentración se obtie-
nen 3,9 g de clorhidrato de N-ciclooctil-3,4-dimetoxi-
-bencilamina. Punto de fusión 161-163° (en etanol/éter).

Ejemplo 45

20 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1,
se obtienen, a partir de 4,0 g de 3-metil-4-metoxi-benzal-
dehído y 4,5 g de 1-adamantilamina, 6,0 g de clorhidra-
to de N-adamantil-(1)-3-metil-4-metoxi-bencilamina. Pun-
25 to de fusión 283-284° (en etanol/éter).



Ejemplo 46

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 6,7 g de 3-metil-4-metoxi-benzal-
5 zaldehido y 6,4 g de ciclooctilamina, 10,8 g de clorhidrato de N-ciclooctil-3-metil-4-metoxi-bencilamina. Punto de fusión 174-175° (en etanol/éter).

Ejemplo 47

10

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 4,9 g de 3,4-etilendioxi-benzal-
 zaldehido y 4,5 g de 1-adamantilamina, 6,2 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-3,4-etilendioxi-bencilamina.
15 Punto de fusión 308-310° (en etanol/éter).

Ejemplo 48

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1
20 se obtienen, a partir de 3,3 g de 3,4-etilendioxi-benzal-
 dehido y 2,6 g de ciclooctilamina, 4,1 g de clorhidrato de N-ciclooctil-3,4-etilendioxi-bencilamina. Punto de fusión 167-169° (en etanol).

25



17 ENE. 1975

Ejemplo 49

5 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 3,9 g de 2,3,4-trimetoxi-benzaldehído y 3,0 g de 1-adamantilamina, 3,0 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-2,3,4-trimetoxi-bencilamina. Punto de fusión 216-218° (en etanol/éter).

Ejemplo 50

10

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 4,5 g de 3-cloro-4-metil-benzaldehído y 3,9 g de ciclooctilamina, 7,1 g de clorhidrato de N-ciclooctil-3-cloro-4-metil-bencilamina. Punto de fusión 212-213° (en etanol/éter).

15

Ejemplo 51

20 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 5,4 g de ciclooctil-3-metil-4-metoxi-bencilamina, 4,9 g de clorhidrato de N-metil-N-ciclooctil-3-metil-4-metoxi-bencilamina. Punto de fusión 216-218° (en etanol/éter).

25



17 ENE 1973

Ejemplo 52

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 17 se obtienen, a partir de 6,8 g de N-ciclooctil-3-cloro-
5 -4-metil-bencilamina, 4,9 g de clorhidrato de N-metil-
-N-ciclooctil-3-cloro-4-metil-bencilamina. Punto de fusión 248-250° (en etanol/éter).

Ejemplo 53

10

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 4,5 g de 3-cloro-4-metil-benzaldehído y 4,5 g de 1-adamantilamina, 5,0 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-3-cloro-4-metil-bencilamina. Punto
15 de fusión 345° (en etanol/éter).

Ejemplo 54

15,1 g de 3,4-metilendioxibencilamina y 18,2 g de ciclo-
20 dodecanona se hidrogenan a 90° y 100 atmósferas en presencia de níquel Raney hasta el final de la absorción de hidrógeno. Después de la concentración, el residuo se acidifica con ácido clorhídrico 2N, obteniéndose 17,5
25 g de clorhidrato de N-ciclododecil-3,4-metilen-dioxi-bencilamina. Punto de fusión 171° (en etanol/éter).



Ejemplo 55

- 5 a) 14,2 g de 3-cloro-4-hidroxitolueno se mezclan en 50 ml de agua, sucesivamente con 14,5 g de N-ciclooctilmetilamina y 10 ml de solución acuosa de formaldehído al 35 por ciento, y se calientan durante dos horas a reflujo. Después de la extracción con éter dietílico, del secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de la evaporación del disolvente, se obtienen 22 g de
- 10 2-hidroxi-3-cloro-5-metil-N-metil-N-ciclooctilbencilamina. Punto de fusión 101° (en éter diisopropílico).
- b) 7,4 g de 2-hidroxi-3-cloro-5-metil-N-metil-N-ciclooctilbencilamina se disuelven en caliente en 40 ml de etanol absoluto y se añaden a una solución de etilato de
- 15 sodio, obtenida a partir de 0,6 g de sodio en 25 ml de etanol absoluto. Después de la adición de 4,5 g de éster etílico de ácido bencenosulfónico, se calienta a reflujo durante 5 horas, se concentra, el residuo se recoge con 50 ml de lejía de sosa al 5 por ciento, se extrae
- 20 con éter y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Se elimina el disolvente y el residuo, después de adición de 70 ml de agua y de ácido clorhídrico hasta reacción ácida, se cubre con 50 ml de éter y se deja reposar varios días a 0°. Se obtienen así 6 g de clorhidrato
- 25 de 2-etoxi-3-cloro-5-metil-N-metil-N-ciclooctilben-



cilamina. Punto de fusión 197° (en etanol/éter).

Ejemplo 56

5 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 16,6 g de 2,4-dimetoxibenzaldehído y 15,1 g de 1-adamantilamina, 22 g de clorhidrato de 2,4-dimetoxi-N-adamantil-(1)-bencilamina. Punto de fusión 252° (en nitrometano).

10

Ejemplo 57

15 Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 16,6 g de 2,4-dimetoxibenzaldehído y 18,3 g de ciclododecilamina, 32 g de clorhidrato de 2,4-dimetoxi-N-ciclododecil-bencilamina. Punto de fusión 179° (en nitrometano).

Ejemplo 58

20

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 6,55 g de 3-metil-4-etoxi-benzaldehído y 6,0 g de 1-adamantilamina, 9,46 g de clorhidrato de 3-metil-4-etoxi-N-adamantil-(1)-bencilamina.

25 Punto de fusión 263-264° (en etanol).

17 ENF. 1975



Ejemplo 59

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 6,55 g de 3-metil-4-etoxi-
5 -benzaldehído y 5,1 g de ciclooctilamina, 6,5 g de clorhi-
drato de 3-metil-4-etoxi-N-ciclooctil-bencilamina. Punt-
to de fusión 165-166° (en acetato de etilo).

Ejemplo 60

10

9,0 g de N-1-adamantilamino-3,4-dimetoxi-bencilamina se calientan durante 22 horas a 100° con 4,62 g de sulfato de dietilo. La mezcla se trata con una solución de 2,1 g de hidróxido de potasio en 20 ml de agua, después se
15 separa por decantación y el residuo se mezcla con una solución de 2,1 g de hidróxido de potasio en 200 ml de agua y 50 ml de etanol. Se extrae con éter, los extractos etéreos se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente por centrifugación. El aceite que queda
20 se mezcla con ácido clorhídrico y la mezcla se concentra hasta sequedad por evaporación. Se obtienen 5,9 g de clorhidrato de N-adamantil-(1)-N-etil-3,4-dimetoxi-bencilamina, que después de la recristalización en etanol/éter funde a 223-225°.

25



17 ENE 1974

Ejemplo 61

Correspondiendo a la prescripción dada en el ejemplo 1 se obtienen, a partir de 4 g de 3-metil-4-metoxi-benzaldehído y 4 g de triciclo [5,2,1,0^{2,6}]-decan-8-11-
5 -amina, 6,2 g de clorhidrato de N-triciclo [5,2,1,0^{2,6}]-decan-8-11-3-metil-4-metoxi-bencilamina, de punto de fusión 228-230^o (en etanol/éter).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 23 de Enero
10 de 1974, bajo el N^o P 24 03 138.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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
25

3-12-74

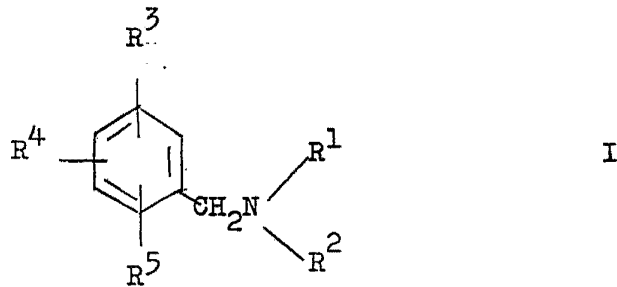
- 39 -



que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

5



10

15

20

en la que R¹ significa hidrógeno o un radical alcohilo inferior con 1-4 átomos de carbono, R² significa un radical cicloalcohilo eventualmente sustituido por grupos alcohilo, con en total 7-12 átomos de carbono, que eventualmente contiene puentes hidrocarbonados con 1-3 átomos de carbono, R³ significa hidrógeno o un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono, R⁴ significa hidrógeno, un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono o halógeno, y R⁵ significa un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono, un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, un grupo benciloxi, o halógeno, y de sus sales fisiológicamente tolerables, caracterizado porque estos compuestos se sintetizan por procedimientos de preparación conocidos de por sí para las aminas secundarias.

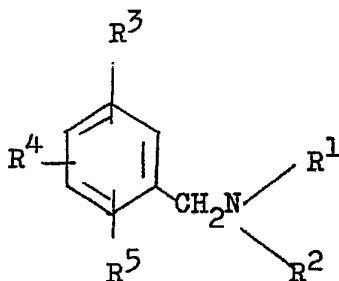
25

2ª.- Procedimiento para la preparación de



bencilaminas de la fórmula general I

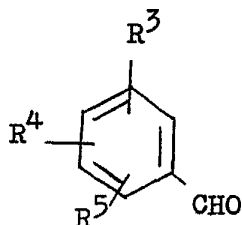
5



I

caracterizado porque a) aldehidos de la fórmula general II

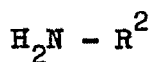
10



II

15

en la que R³, R⁴ y R⁵ tienen la significación mencionada, se condensan con aminas primarias de la fórmula general III



III

20

teniendo R² la significación mencionado, y las aldiminas obtenidas se reducen para formar las aminas correspondientes; o b) aldehidos de la fórmula general II se reducen en presencia de aminas de la fórmula general III, teniendo R², R³, R⁴ y R⁵ la significación

25





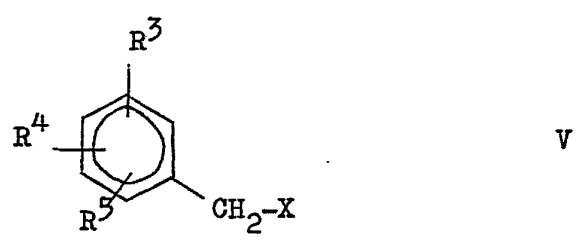
mencionada; o c) una amina de la fórmula general IV

5



en la que R¹ y R² tienen la significación mencionada, se hace reaccionar con un agente de bencilación de la fórmula general V

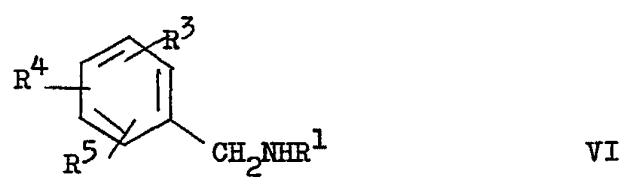
10



15

en la que R³, R⁴ y R⁵ tienen la significación mencionada y X significa una agrupación sustituible de modo nucleófilo; o d) bencilaminas de la fórmula general VI

20



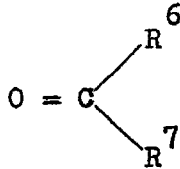
25

en la que R¹, R³, R⁴ y R⁵ tienen la significación mencionada, se reducen en presencia de cetonas de la fórmula

21.8.75



mula general VII,

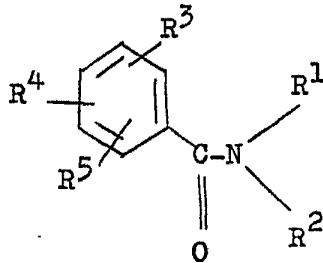


VII

5

en la que R⁶ y R⁷ son partes de un sistema de anillo carbocíclico, eventualmente sustituido por grupos alcohilo, con en total 7 - 12 átomos de carbono, que eventualmente contienen puentes hidrocarbonados con 1-3 átomos de C; o e) amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general X

10



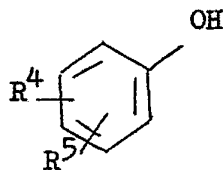
15

en la que R¹ - R⁵ tienen la significación mencionada, se reducen para formar las correspondientes aminas; o f) fenoles de la fórmula general XI

20

25

21.8.75

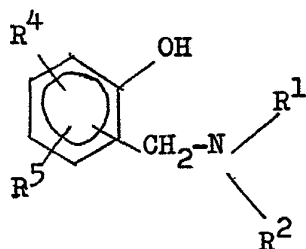


XI

5

se hacen reaccionar con formaldehido y una amina de la fórmula general IV, y las hidroxibencilaminas obtenidas de la fórmula general XII

10

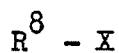


XIII

15

en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen la significación mencionada, eventualmente en forma del fenolato correspondiente, se hacen reaccionar con un agente de alcoholación de la fórmula general XIII

20



XIII

25

en la que R^8 significa un grupo alcoholo con 1-4 átomos de C y X tiene la significación mencionada; y eventualmente los compuestos obtenidos según a) - f), en los que R^1 significa hidrógeno y R^2 a R^5 tienen la sig



nificación mencionada, se tratan con agentes de alco
hilación y/o los compuestos resultantes se transfor-
man en sus sales con ácidos fisiológicamente tolera-
bles.

5 3ª.- Procedimiento para la preparación de
bencilaminas.

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

10 Esta Memoria consta de cuarenta y cinco ho
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 SET. 1975
P.A.

15 Alberto de Euzaritu
Por Poder.

21.8.75
DEF.