



1967

327566

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

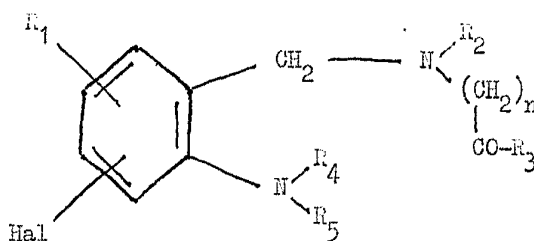
DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 2-AMINO-HALOGENO-BENZILAMINAS"

Memoria descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas 2-amino-halógeno-benzilaminas de la fórmula general

5



I

en la que

10

Hal significa un átomo de cloro o bromo en posición 3, 4, 5 ó 6, y

R₁ un átomo de hidrógeno o halógeno, siendo

**POOR
QUALITY**



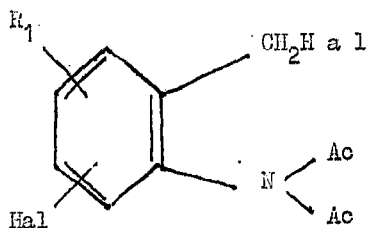
327566

R_2 hidrógeno, un radical alcoholilo o alquenilo de cadena recta o ramificada, un radical hidroxialcoholilo, alcoxialcoholilo, dialcoholaminoalcoholilo, cicloalcoholilo, arilo, un radical arilo sustituido por halógeno o por un grupo alcoholilo, alcoxi, nitro, carboxi o carbalcoxi, un radical aralcoholilo, un radical aralcoholilo sustituido por halógeno o grupos alcoholilo o alcoxi, un radical piridilo o un radical piridilalcoholilo, y R_3 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino libre o sustituido por radicales alcoholilo inferiores ramificados o sin ramificar, o bien por radicales hidroxialcoholilo, alcoxialcoholilo, cicloalcoholilo, alquenilo, dialcoholaminoalcoholilo, arilo o por radicales arilo, aralcoholilo o piridilo sustituidos por halógeno y que pueden ser iguales o distintos, o bien conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o hexametenimino, que eventualmente están sustituidos por radicales alcoholilo inferiores, mientras que R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radicales acilo y n es un número de 1 - 3, así como de sus sales tolerables fisiológicamente con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos.

Conforme al invento, la obtención de los nuevos compuestos se realiza por los métodos conocidos para la síntesis de las 2-amino benzilaminas halogenadas. Los procedimientos descritos a continuación proporcionaron rendimientos especialmente buenos.

a) Reacción de un 2-diacilamino-halógeno-benzilhalogenuro de la fórmula

35



II

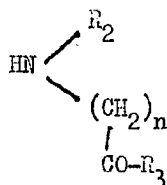
40

en la que los radicales Hal , que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de bromo o de cloro, Ac es un radical acilo alifático, aralifático o aromático, mientras que R_1 posee el significado antes indicado, con un ácido aminocarboxílico de la fórmula



327566

45



III

en la que R₂, R₃ y n tienen el significado antes indicado.

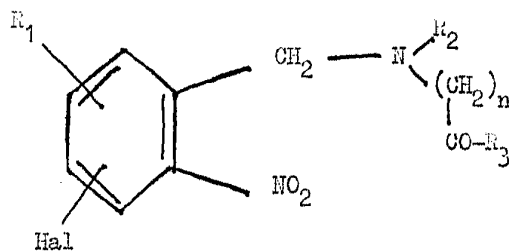
50

Esta reacción tiene lugar en presencia de un agente fijador de los ácidos halogenados; como tal puede servir una base inorgánica u orgánica terciaria, o bien también un exceso de la amina de la fórmula III empleada. La reacción tiene lugar preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, tetracloruro de carbono, cloroformo, etanol, acetona, benceno, tolueno, y, de manera especialmente rápida, a temperaturas elevadas, con preferencia a la del punto de ebullición del disolvente empleado. En el caso de emplearse como agente fijador de los ácidos halogenados un exceso de la amina de la fórmula III o una base orgánica terciaria, pueden éstas servir también al mismo tiempo como disolventes.

55

b) Reducción de una halógeno-2-nitro-benzilamina de la fórmula

60



IV

65

en la que Hal, R₁, R₂, R₃ y n poseen el significado mencionado anteriormente. La reacción se lleva a cabo por métodos conocidos. Especialmente apropiada ha demostrado ser la reducción con hidrógeno en estado nascente y la reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador. Los mejores resultados se obtienen mediante la reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador como platino, paladio o níquel Raney, siendo conveniente trabajar en un disolvente como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano.

70

327566

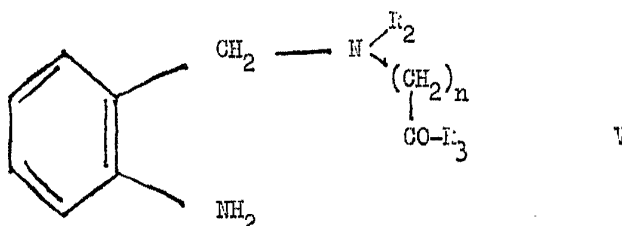


C. 1967

75

c) Para la obtención de compuestos de la fórmula I, en los que Hal se encuentra en posición 3 y R_1 significa el mismo átomo de halógeno en posición 5, resulta apropiada la cloración o bromación de una 2-amino-benzilamina de la fórmula

80



en la que R_2 , R_3 y n tienen el significado indicado anteriormente.

85

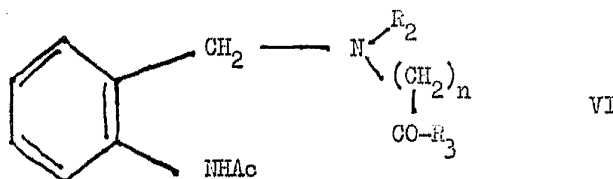
La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente en ácido acético glacial o en un hidrocarburo halogenado, y convenientemente a temperatura ambiente. Por cada mol de la amino-benzilamina se emplean convenientemente 2 moles o un pequeño exceso de cloro o bromo. Los hidroccloruros o hidrobromuros producidos en principio, pueden ser aislados como tales, o bien ser purificados mediante recristalización, o también ser purificados a través de sus bases, de la manera en sí conocida, y ser transformados en cualesquiera otras sales tolerables fisiológicamente.

90

95

d) Para la obtención de compuestos de la fórmula I, en los que R_1 significa hidrógeno y un átomo de halógeno se halla en posición 5, resulta apropiada la cloración o bromación de una 2-acil-amino-benzilamina de la fórmula

100



en la que R_2 , R_3 y n tienen el significado mencionado anteriormente.

327566



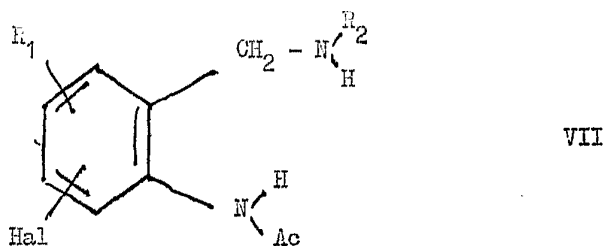
C. 1961

105 La reacción se lleva a cabo en ácido acético glacial o en un disolvente orgánico inerte, preferentemente en un hidrocarburo halogenado, eventualmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, hierro, a temperaturas comprendidas entre 50 y 100°C. La 2-acil-amino-benzilamina se hace reaccionar con halógeno en exceso. Los hidroccloruros o hidrobromuros formados por lo pronto, pueden ser aislados directamente o bien ser purificados mediante recristalización. Ahora bien, estos compuestos pueden ser

110 purificados también a través de sus bases, de manera conocida, bases que, a su vez, pueden ser transformadas en sus sales con otros ácidos cualesquiera.

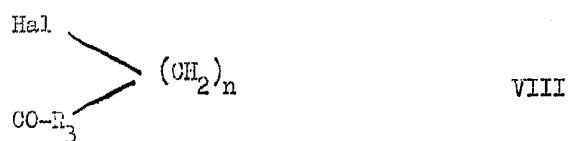
e) Reacción de 2-acil-amino-halógeno-benzilaminas de la fórmula

115



120

en la que Hal, R₁ y R₂ tienen el significado indicado anteriormente, con ácidos halogenocarboxílicos de la fórmula



125

en la que Hal, R₃ y n tienen el significado mencionado anteriormente.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, en tetracloruro de carbono, cloroformo o dimetilformamida, en especial a temperaturas elevadas, preferentemente a la del punto de ebullición del disolvente empleado. La reacción tiene lugar en presencia de un agente fijador de los ácidos halogenados; como tal puede emplearse una base inorgánica o una base orgánica terciaria.

130

327566



1961

135 En el caso de que por uno de los procedimientos a) - e) se obtenga un compuesto, en el que R_3 tenga un significado distinto al de un grupo hidroxilo, entonces se puede saponificar este compuesto por métodos conocidos, para transformarlo en un compuesto con un grupo hidroxilo libre, o sea, en un ácido carboxílico libre. Por otra parte se pueden transformar también los compuestos provistos de un grupo hidroxilo libre, asimismo por métodos conocidos, en los ésteres o amidas, o sea, en compuestos en los que R_3 significa un grupo alcoxi o un grupo amino libre o sustituido. En el caso de que al mismo tiempo R_4 y R_5 signifiquen átomos de hidrógeno, entonces es conveniente una protección provisional del grupo amino, por ejemplo, en forma de una sal o de una base de Schiff.

145 En el caso de producirse un compuesto con un grupo mono o diacilamino en posición 2, entonces se pueden eventualmente separar los grupos acilo total o parcialmente, conforme a los métodos conocidos, o si se forma una amina primaria, entonces se pueden eventualmente sustituir los dos átomos de H total o parcialmente por grupos acilo.

150 Los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII, empleados en los procedimientos a) a e) como materias de partida, son conocidos en la bibliografía o pueden ser obtenidos por los procedimientos que pueden encontrarse en la bibliografía. Así, por ejemplo, se pueden obtener los 2-diacilamino-halógeno-benzil-halogenuros de la fórmula II a partir de los correspondientes 2-diacilamino-halógeno-toluenos, mediante reacción con N-bromo-succinimida o con halógeno, bajo radiación ultravioleta. Los ácidos aminocarboxílicos de la fórmula III se obtienen a partir de los correspondientes ácidos ω -halogenocarboxílicos y aminas primarias. En el caso de ser $n = 2$, se pueden obtener también mediante la adición de aminas primarias al éster del ácido acrílico. Las halógeno-2-nitrobenzil-aminas de la fórmula IV se obtienen, por ejemplo, mediante la reacción de los correspondientes halógeno-2-nitro-benzil-halogenuros con ácidos aminocarboxílicos de la fórmula III. Las 2-aminobenzilaminas de la fórmula V son accesibles mediante la reacción de los 2-nitro-benzil-halogenuros con ácidos aminocarboxílicos de la fórmula III y reducción posterior del grupo nitro. Las 2-acilamino-benzilaminas de la fórmula VI se pueden obtener, por ejemplo, mediante acilación de las correspondientes 2-amino-benzilaminas de la fórmula V, no siendo R_2 hidrógeno. Las acilamino-halógeno-benzil-

155

160

165

327566



aminas de la fórmula VII se obtienen mediante la reacción de los correspondientes 2-acilamino-halógeno-benzilhalogenuros con aminas primarias.

170 Los compuestos obtenidos pueden ser transformados en sus sales, de la manera conocida, con ácidos o bases inorgánicas u orgánicas, tolerables fisiológicamente. Como ácidos han demostrado ser apropiados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido tartárico o el ácido maleico, y como bases, por ejemplo, la sosa cáustica, la 175 potasa cáustica y el amoníaco.

Los compuestos obtenidos conforme al invento poseen propiedades farmacológicas valiosas, mostrando en especial, además de una acción parcialmente sedante y antidisnéica, una buena acción béquica. Sirven asimismo como productos intermedios para benzodiacepinas y benzodiazocinas 180 de gran valor farmacéutico.

Los ejemplos siguientes servirán para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

185 Acido N-etil-N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)- β -amino-propiónico obtenido por el procedimiento a)

49 g de metiléster del ácido N-etil- β -amino-propiónico, 159 g de 2-diacetil-amino-3,5-dibromo-benzilbromuro y 39 g de trietilamina se calientan durante una hora a reflujo en 1 l de tetracloruro de carbono. El bromuro trietilamónico precipitado es filtrado, y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en etanol y se hace cristalizar 190 con ácido clorhídrico concentrado el hidrocloreuro del metiléster del ácido N-etil-N-(2-diacetil-amino-3,5-dibromo-benzil)-amino-propiónico. Punto de fusión: 185-187°C. (descomposición).

68 g de hidrocloreuro del metiléster del ácido N-etil-N-(2-diacetil-amino-3,5-dibromo-benzil)- β -amino-propiónico, junto con 650 c.c. de ácido clorhídrico aproximadamente 4N, se calienta durante 6 horas en baño maría hirviendo. La solución se somete para su purificación a extracción 195 ácida y alcalina con cloroformo. El ácido N-etil-N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)- β -amino-propiónico se extrae con cloroformo a un pH de 6,5 - 7. El tartrato cristaliza en n-propanol. 200 Punto de fusión: 153,5-155°C.

327566



1967

Ejemplo 2

Ácido n-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-fenil-β-aminopropiónico

Obtenido por el procedimiento a)

205 36,0 g de metiléster del ácido N-fenil-β-aminopropiónico se disuelven en 250 c.c. de tetracloruro de carbono seco, a continuación se agregan 70,0 g de 5-bromo-2-diacetilamino-benzilbromuro y 28 c.c. de trietilamina. Se calienta durante 8 horas a reflujo, se deja enfriar y se filtra el bromuro trietilamónico precipitado. Después de eliminado el tetracloruro de carbono mediante destilación, se cristaliza el residuo en poco etanol. El punto de fusión del metiléster del ácido N-(5-bromo-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-aminopropiónico, es de 144-145°C.

210 10,4 g de metiléster del ácido N-(5-bromo-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino propiónico se disuelven en 50 c.c. de acetona y, agitando, se agregan poco a poco 51 c.c. de sosa cáustica N. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se destila la acetona y se precipita a pH 6 con ácido clorhídrico 2N el producto de la saponificación de la solución acuosa restante. El precipitado se disuelve en acetato de etilo, se seca la solución y se concentra. El residuo es recrystalizado en etanol.

220 Punto de fusión: 165 - 167°C.

Ejemplo 3

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicinamida

Obtenida por el procedimiento a)

225 42 g de hidrocloreuro del metiléster de sarcosina se hierven 3 horas a reflujo en 1 l de cloroformo con 84 c.c. de trietilamina y 129 g de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro. Se elimina el disolvente con vacío, se disuelve en acetato de etilo y se separan las sales insolubles. Después de concentrado nuevamente, se disuelve el residuo oleaginoso en 400 c.c. de metanol, se agregan 300 c.c. de sosa cáustica 2N, y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se elimina el metanol con vacío, se extrae la fase acuosa con cloroformo y se lleva a pH 6 con ácido clorhídrico 2N. El residuo se filtra, y la N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina se recrystaliza en n-propanol.

Punto de fusión: 151-152°C.

235 Una suspensión de 30 g de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-

327566



metil-glicina en 300 c.c. de metanol se mezcla, agitando a -20°C ., con una solución igualmente fría de 12 c.c. de cloruro de tionilo en 75 c.c. de metanol, con lo que se produce disolución. Esta solución se mantiene durante 30 minutos a -15°C . y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después se hierve durante 2 horas a reflujo. Se elimina todo lo volátil con vacío y el hidrocloreto de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicil-metiléster se recristaliza en acetato de etilo y a continuación en etanol.

240

Punto de fusión: $192 - 193^{\circ}\text{C}$. (descomposición).

245

10 g de hidrocloreto de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-metiléster se suspenden en poco metanol, vertiéndose encima 500 c.c. de amoniaco metanólico. La solución clara se deja reposar durante la noche, se concentra con vacío y se empasta con agua. La N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicinamida se recristaliza en etanol.

250

Punto de fusión: $184 - 186^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 4

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin- β -diethylamino-propil-(1)-amida

255

2,0 g de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a)) y 0,7 c.c. de trietilamina se disuelven calentando en 100 c.c. de tetrahidrofurano, se enfrían a -10°C . y, agitando, se agregan 0,48 c.c. de éster etílico del ácido clorofórmico. Al cabo de 10 minutos se agregan 0,65 g de N-N-diethyl-1,3-diamino-propano, y se deja llegar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se concentra con vacío, se recoge en cloroformo, se lava la solución clorofórmica con agua, amoniaco diluido y agua, se seca y se elimina el disolvente. El residuo se recristaliza en acetato de etilo.

260

Punto de fusión: $142 - 144^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 5

265

Acido N-(2-amino-3-cloro-benzil)-N-fenil- β -amino-propiónico

30 g de éster metílico del ácido N-(3-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil- β -amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a)) se calientan durante 20 horas a reflujo en una mezcla de 350 c.c. de sosa cáustica 2N y 150 c.c. de dioxano. Después de destilar el dioxano, se neutraliza con ácido clorhídrico, se disuelve el residuo oleaginoso en acetato de

270

327566



etilo, se seca, se destila el disolvente y se cristaliza en etanol.

Punto de fusión: 146°C:

Ejemplo 6

N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina

275 14 g de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a)), se hierven durante 2 1/2 horas a reflujo con 100 c.c. de sosa cáustica 2N. Se deja enfriar, se ajusta a pH 8 con ácido clorhídrico concentrado y se filtra el precipitado. Después de recristalización en agua, punto de fusión de 120 - 123°C.

280 Ejemplo 7

Ester metílico del ácido N-etil-N-(2-amino-6-cloro-benzil)-β-amino-propiónico
Obtenido por el procedimiento b)

285 3 g de éster metílico del ácido N-etil-N-(6-cloro-2-nitro-benzil)-β-amino propiónico se reducen en 100 c.c. de metanol con hidrógeno, en presencia de níquel Raney. El catalizador se separa por filtración, y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en 20 c.c. de etanol, se agregan 2 c.c. de ácido clorhídrico concentrado y se añade éter hasta iniciarse la cristalización.

Punto de fusión del hidrocloreuro: 158 - 159°C. (descomposición).

290 Ejemplo 8

Acido N-etil-N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-β-amino-propiónico
Obtenido por el procedimiento c)

295 1,4 g de ácido N-etil-N-(2-amino-benzil)-β-amino-propiónico (punto de fusión: 154 - 156°C) se disuelven en 40 c.c. de ácido acético glacial y, agitando a temperatura ambiente, se agregan gota a gota 2,12 g de bromo disueltos en 20 c.c. de ácido acético glacial. Después de agitar durante una hora, se concentra la solución con vacío de trompa de agua, el residuo se disuelve en agua y se ajusta con sosa cáustica 2N a pH 6,7. La solución neutralizada se extrae cinco veces con cloroformo, y la fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se disuelve en n-propanol y se acidula con ácido tartárico. Después de evaporar la solución parcialmente, cristaliza el ácido N-etil-N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-β-amino-propiónico en forma de tartrato.

300 Punto de fusión: 156 - 158°C.

327566



1961

305

Ejemplo 9

Acido N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-propil- β -amino-propiónico

Obtenido por el procedimiento d)

310

14 g de ácido N-(2-acetilamino-benzil)-N-propil- β -amino-propiónico, obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilaminobenzilbromuro y de éster metílico del ácido N-propil- β -amino-propiónico de manera análoga al ejemplo 2), se disuelven en 200 c.c. de ácido acético glacial, agregándose 2 g de polvo de hierro y 24 g de bromo. La mezcla se agita durante 7 horas aproximadamente a 30°, y la solución producida se concentra seguidamente con vacío de una trompa de agua. El residuo se disuelve en agua caliente, se neutraliza con sosa cáustica 2N y se extrae cinco veces con cloroformo, agitando intensamente. Las fases orgánicas se juntan, se secan y se concentran. El residuo se purifica sobre gel de sílice por el procedimiento de cromatografía en columnas, y el ácido N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-propil- β -amino-propiónico se aísla en metanol en forma de sal cálcica.

315

320

Punto de fusión: 135 - 150°C.

Ejemplo 10

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-propil-glicina

Obtenida por el procedimiento e)

325

2,0 g de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-propil-amina (punto de fusión: 226 - 230°C.) se calientan en 30 c.c. de dimetilformamida a 60-80°C., agitando durante 3 horas, en presencia de 0,8 g de carbonato potásico con 0,92 g de éster etílico del ácido bromoacético. La preparación se vierte en 100 c.c. de agua, se extrae con éter, y la solución etérea se concentra. El residuo concentrado, parcialmente oleaginoso, se digiere con acetato de etilo, y se filtra el material de partida insoluble no reaccionado. El filtrado, soluble en acetato de etilo, fué cromatografiado, después de concentrar, sobre 50 g de gel de sílice (Merck, granulación 0,2 - 0,5 mm) con acetato de etilo-gasolina (2 : 1). Después de una cabeza de 150 c.c., se obtuvieron 0,5 g., o sea, 20% de la teoría, de éster etílico de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-propil-glicina bastante puro, en forma de producto oleaginoso.

330

335

Para su saponificación, se dejó reposar el éster durante la noche en una mezcla de metanol y de sosa cáustica 4N, se liberó del metanol por

327566



340 concentración y se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1N. La N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-propil-glicina que precipita se filtra. De acuerdo con el punto de fusión de 183° y con el punto de fusión mixto, así como de acuerdo con el espectro, demostró ser idéntica con el producto obtenido por el procedimiento a).

345 Ejemplo 11

Acido N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-β-amino-propiónico

Punto de fusión del hidrocloreuro: 204 - 206°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-metil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.

350

Ejemplo 12

Ester metílico del ácido N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-propil-β-amino-propiónico.

Punto de fusión del hidrocloreuro: 183 - 186°C.

355

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-propil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.

Ejemplo 13

Ester metílico del ácido N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-isopropil-β-amino propiónico

360

Punto de fusión del hidrocloreuro: 194 - 197°C. (descomposición).

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-isopropil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.

365

Ejemplo 14

Ester metílico del ácido N-butil-N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-β-amino-propiónico

Punto de fusión del hidrocloreuro: 171 - 174°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-butil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.

370

Ejemplo 15

Ester metílico del ácido N-terc.-butil-N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-β-amino-propiónico

327566



1961

375 Punto de fusión del hidrocioruro: 191 - 193°C. (descomposición).
Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-terc.-butil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.

Ejemplo 16

380 Ester metílico del ácido N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-fenil- β -aminopropiónico

Punto de fusión: 100 - 102°C.

385 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-fenil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.

Ejemplo 17

Acido N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-fenil- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 205°C.

390 A partir de éster metílico del ácido N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-fenil- β -amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 18

Ester metílico del ácido N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-p-metoxifenil- β -amino-propiónico

395 Punto de fusión: 100,5 - 102,5°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-p-metoxifenil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.

Ejemplo 19

400 Acido N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-[piridil-(2)-metil]- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 136°C.

405 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster metílico del ácido N- α' -picolil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 20

Ester metílico de N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina

Punto de fusión del hidrocioruro: 178 - 179°C.

327566



1967

410 A partir de N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-glicina (obtenida por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 21

N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicinamida

Punto de fusión: 148 - 150°C.

415 A partir de hidrocloreuro de N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-metiléster (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 22

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil-glicina

Punto de fusión: 187°C.

420 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-etil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 23

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-propil-glicina

425 Punto de fusión: 184°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-propil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 24

430 Éster etílico de N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-isopropil-glicina

Punto de fusión: 88°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-isopropil-glicina, de manera análoga al ejemplo 2.

435 Ejemplo 25

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-isopropil-glicina

Punto de fusión: 184 - 186°C.

440 A partir de éster etílico de N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-isopropil-glicina (obtenida por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 26

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-alil-glicina

Punto de fusión: 97 - 99°C.



445 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-alil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 27

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-butil-glicina

Punto de fusión: 131°C.

450 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-butil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 28

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-isobutil-glicina

455 Punto de fusión: 145°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-isobutil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 29

460 N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-benzil-glicina

Punto de fusión: 97°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-benzil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

465 Ejemplo 30

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-isopropilamida

Punto de fusión: 208°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) e isopropilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

470 Ejemplo 31

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-ciclohexilamida

Punto de fusión: 178 - 179°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y ciclohexilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

475 Ejemplo 32

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-benzilamida

Punto de fusión: 142 - 143°C.

327566



480 A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y benzilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 33

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-anilida

485 Punto de fusión: 167°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y anilina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 34

490 N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-dietilamida

Punto de fusión: 100°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y dietilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

495 Ejemplo 35

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-pirrolidida

Punto de fusión: 157°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y pirrolidina, de manera análoga al ejemplo 4.

500

Ejemplo 36

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-piperidida

Punto de fusión: 119°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y piperidina, de manera análoga al ejemplo 4.

505

Ejemplo 37

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-(4-metil-piperazida

Punto de fusión: 139°C.

510

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y N-metil-piperazina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 38

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

327566



515 Punto de fusión: 113°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 39

520 Ester metílico del ácido N-(3-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 103 - 104°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 3-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-fenil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

525

Ejemplo 40

Acido N-(2-acetilamino-3-cloro-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 140 - 141°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(3-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

530

Ejemplo 41

Ester metílico del ácido N-(4-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

535

Punto de fusión: 117°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 4-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-fenil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 42

540 Acido N-(2-acetilamino-4-cloro-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 153°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(4-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

545

Ejemplo 43

Acido N-(2-amino-4-cloro-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 121 - 122°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(4-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de ma-



327566

550 nera análoga al ejemplo 5.

Ejemplo 44

Ester metílico de N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-glicina

Punto de fusión: 147 - 148°C.

555 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico de N-fenil-glicina, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 45

N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-fenil-glicina

Punto de fusión: 134 - 135°C.

560 A partir de 2-diacetilamino-5-cloro-benzilbromuro y éster metílico de N-fenil-glicina (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 46

565 Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 87°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-fenil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

570 Ejemplo 47

Acido N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 155°C.

575 A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 48

Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(3-cloro-fenil)-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 100 - 101°C.

580 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-(3-cloro-fenil)-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

327566



Ejemplo 49

585 Acido N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-(3-cloro-fenil)- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 178 - 179°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(3-cloro-fenil)- β -amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

590 Ejemplo 50

Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(4-cloro-fenil)- β -amino propiónico

Punto de fusión: 102 - 103°C.

595 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-(4-cloro-fenil)- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 51

600 Acido N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-(4-cloro-fenil)- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 196 - 197°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(4-cloro-fenil)- β -amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 52

605 Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-m-tolil- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 80 - 82° C .

610 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-m-tolil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 53

Acido N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-m-tolil- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 151 - 152°C.

615 A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-m-tolil- β -amino propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.



1967

327566

Ejemplo 54

Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-p-tolil-β-amino-propiónico

620 Punto de fusión: 80°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-p-tolil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 55

625 Acido N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-p-tolil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 134°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-acetilamino-benzil)-N-p-tolil-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

630 Ejemplo 56

Acido N-(2-amino-5-cloro-benzil)-N-p-tolil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 143°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-p-tolil-β-amino propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 5.

635

Ejemplo 57

Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(3-metoxi-fenil)-β-amino propiónico

Punto de fusión: 75 - 77°C.

640 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-(3-metoxi-fenil)-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 58

645 Acido N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-(3-metoxi-fenil)-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 134 - 136°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(3-metoxi-fenil)-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

650 Ejemplo 59

Acido N-(2-amino-5-cloro-benzil)-N-(3-metoxi-fenil)-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 116 - 117°C.

327566



1967

655 A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(3-metoxi-fenil)- β -amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 5.

Ejemplo 60

Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(4-carbometoxifenil)- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 162°C.

660 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-(4-carbometoxi-fenil)- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 61

Acido N-(2-amino-5-cloro-benzil)-N-(4-carboxi-fenil)- β -amino-propiónico

665 Punto de fusión: 135°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(4-carbometoxi-fenil)- β -amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 5.

Ejemplo 62

670 Ester metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-ciclohexil- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 90 - 91°C.

675 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-ciclohexil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 63

Acido N-(2-acetilamino-cloro-benzil)-N-ciclohexil- β -amino-propiónico

Punto de fusión del hidrocloreuro: 240°C.

680 A partir de éster metílico del ácido N-(5-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-ciclohexil- β -amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 64

Acido N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-(β -feniletíl)- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 126°C.

685 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-(β -feniletíl)- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.



1967

327566

Ejemplo 65

690

Ester metílico del ácido N-(5-bromo-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 144 - 145°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-bromo-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-fenil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

695

Ejemplo 66

Acido N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 165 - 167°C.

700

A partir de éster metílico del ácido N-(5-bromo-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 67

Acido N-(2-amino-bromo-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 134 - 136°C.

705

A partir de éster metílico del ácido N-(5-bromo-2-diacetilamino-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 5.

Ejemplo 68

Ester metílico del ácido N-(6-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-benzil-β-amino-propiónico

710

Punto de fusión: 118 - 119°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-benzil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 69

715

Acido N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-benzil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 144°C.

A partir de éster metílico del ácido N-(6-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-benzil-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

720

Ejemplo 70

Ester metílico del ácido N-(6-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(3-metoxifenil)-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 115-116°C.

327566



1967

725 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-(3-metoxi-fenil)-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 71

Ácido N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-(3-metoxi-fenil)-β-amino-propiónico

730 Punto de fusión: 128 - 130°C.

A partir del éster metílico del ácido N-(6-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-(3-metoxi-fenil)-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 72

735 Ácido N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 160°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-fenil-β-amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

740 Ejemplo 73

Ácido N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico

Punto de fusión: 120°C.

A partir de ácido N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-fenil-β-amino-propiónico (obtenido por el procedimiento a), de manera análoga al ejemplo 5.

745

Ejemplo 74

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-β-dimetilamino-propil-(1)-glicina amorfa, uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_f = 0,1$ (SiO₂, metanol).

750

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y éster etílico de N-β-dimetilamino-propil-(1)-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 75

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-benzil-glicina

Punto de fusión: 175 - 177°C.

755

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-benzil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

327566



1967

Ejemplo 76

N-(2-acetilamino-3-cloro-benzil)-N-etil-glicina

760 amorfa, uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_f = 0,5$ (SiO_2 , metanol).

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 3-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-etil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 77

765 N-(2-acetilamino-5-cloro-benzil)-N-etil-glicina

Punto de fusión del hidrocioruro: 137 - 138°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-etil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

770 Ejemplo 78

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina

Punto de fusión: 222°C.

775 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-metil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 79

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-etil-glicina

Punto de fusión: 142 - 143°.

780 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-etil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 80

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-propil-glicina

Punto de fusión: 125 - 127°C.

785 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-propil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 81

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-isopropil-glicina

790 Punto de fusión: 158 - 159°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-isopropil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

327566



Ejemplo 82

795 N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-butil-glicina

Punto de fusión: 115 - 118°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-butil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

800 Ejemplo 83

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-isobutil-glicina

Punto de fusión: 190 - 194°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster etílico de N-isobutil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

805

Ejemplo 84

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-fenil-glicina

Punto de fusión: 181 - 183°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico de N-fenil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

810

Ejemplo 85

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-(2-hidroxi-etil-amida)

Punto de fusión: 127 - 128°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y etanolamina, de manera análoga al ejemplo 4.

815

Ejemplo 86

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-(2-dietilamino-etil-amida)

Punto de fusión: 153 - 154°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y 2-dietilamino-etilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

820

825

Ejemplo 87

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-propilamida

Punto de fusión: 171°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina

327566



830 (obtenida por el procedimiento a) y propilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 88

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin- $\sqrt{3}$ -metoxi-propil-(1)-amida

Punto de fusión: 125°C.

835 A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y 1-amino-3-metoxi-propano, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 89

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-alilamida

840 Punto de fusión: 166°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y alilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 90

845 N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin(p-fluor-anilida)

Punto de fusión: 174 - 175°C.

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y p-flúor-anilina, de manera análoga al ejemplo 4.

850 Ejemplo 91

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin- $\sqrt{\text{piridil}}-(4)$ -amida

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y 4-amino-piridina, de manera análoga al ejemplo 4.

855 Ejemplo 92

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-(N,N-hexametilen-amida)

Punto de fusión: 105°C.

860 A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a), y hexametenimina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 93

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-diciclohexilamida

A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina



327566

- 865 (obtenida por el procedimiento a) y dicitclohexilamina, de manera análoga al ejemplo 4.
Ejemplo 94
N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicin-(benzil-isopropil-amida)
amorfa, uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_F = 0,4$ (SiO_2 , cloroformo).
- 870 A partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-metil-glicina (obtenida por el procedimiento a) y benzil-isopropil-amina, de manera análoga al ejemplo 4.
Ejemplo 95
N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N- β -metoxi-propil-(1)-glicina
875 amorfa, uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_F = 0,7$ (SiO_2 , metanol).
Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y 3-metoxi-propilamina-(1), de manera análoga al ejemplo 3.
- 880 Ejemplo 96
 γ -N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-isopropil-amino-butir-dietil-amida
Aceite incoloro, uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_F = 0,6$. (SiO_2 , cloroformo : metanol = 5 : 1)
- 885 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro y γ -isopropilamino-butiro-dietilamida, de manera análoga al ejemplo 3.
Ejemplo 97
Acido N-(2-amino-5-bromo-3-cloro-benzil)-N-metil- β -amino-propiónico
890 Punto de fusión: 98 - 100,5°C.
Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-bromo-3-cloro-2-diacetil-amino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-metil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.
Ejemplo 98
895 Ester metílico del ácido N-etil-N-(5-bromo-3-cloro-2-diacetilamino-benzil)- β -amino propiónico
Punto de fusión del hidrocloreuro: 161 - 163°C.
Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-bromo-3-cloro-2-di-



327566

- 900 acetil-amino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-etil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.
Ejemplo 99.
Ester metílico del ácido N-(5-bromo-3-cloro-2-diacetilamino-benzil)-N-propil- β -amino-propiónico
Punto de fusión del hidrocioruro: 200 - 204°C.
- 905 Obtenido por el procedimiento a) a partir de 5-bromo-3-cloro-2-diacetil-amino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-propil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.
Ejemplo 100
Acido N-(2-amino-3-bromo-5-cloro-benzil)-N-metil- β -amino-propiónico
910 Punto de fusión: 102 - 104°C.
Obtenido por el procedimiento a) a partir de 3-bromo-5-cloro-2-diacetil-amino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-metil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.
Ejemplo 101
915 Ester metílico del ácido N-etil-N-(3-bromo-5-cloro-2-diacetilamino-benzil)- β -amino-propiónico
Punto de fusión del hidrocioruro: 170 - 173°C.
Obtenido por el procedimiento a) a partir de 3-bromo-5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-etil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.
- 920 Ejemplo 102
Ester metílico del ácido N-(3-bromo-5-cloro-diacetilamino-benzil)-N-propil- β -amino-propiónico
Punto de fusión del hidrocioruro: 174 - 176°C.
Obtenido por el procedimiento a) a partir de 3-bromo-5-cloro-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico del ácido N-propil- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 1.
- 925 Ejemplo 103
N-(2-acetilamino-4-bromo-benzil)-N-metil-glicina
930 Punto de fusión: 220 - 223°C.
Obtenida por el procedimiento a) a partir de 4-bromo-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico de sarcosina, de manera análoga al ejemplo 2.

327566



C. 1967

Ejemplo 104

935 N-(2-acetilamino-4-bromo-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 138 - 140°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-4-bromo-benzil)-N-metil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 105

940 N-(2-acetilamino-4-bromo-benzil)-N-metil-glicin-benzilamida

Punto de fusión: 169 - 171°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-4-bromo-benzil)-N-metil-glicina y benzilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 106

945 N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-metil-glicina

Punto de fusión: 105 - 108°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 5-bromo-2-diacetilamino-benzilbromuro y éster metílico de sarcosina, de manera análoga al ejemplo 2.

950 Ejemplo 107

N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 151 - 154°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-metil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

955 Ejemplo 108

N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-metil-glicin-benzilamida

Punto de fusión: 177 - 178°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-5-bromo-benzil)-N-metil-glicina y benzilamida, de manera análoga al ejemplo 4.

960 Ejemplo 109

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 138°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

965 Ejemplo 110

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil-glicin-benzilamida

Punto de fusión: 149°C.



327566

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

970

Ejemplo 111

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-butil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 134°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-butil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

975

Ejemplo 112

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-butil-glicin-benzilamida

Punto de fusión: 106°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-butil-glicina y benzilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

980

Ejemplo 113

N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-benzil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 102°C.

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-benzil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

985

Ejemplo 114

Ester metílico de N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-fenil-glicina

Punto de fusión: 150°C.

Obtenido por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzilbromuro e hidrocloreuro de éster metílico de N-fenil-glicina, de manera análoga al ejemplo 3.

990

Ejemplo 115

Acido N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil- β -amino-propiónico amorfo, uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_F = 0,7$ (SiO_2 metanol).

995

Obtenido a partir de éster metílico del ácido N-etil-N-(2-diacetilamino-3,5-dibromo-benzil)- β -amino-propiónico, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 116

Morfolida del ácido N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil- β -amino-propiónico

Punto de fusión: 115°C.

1.000

Obtenida a partir de ácido N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil- β -amino-propiónico y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.



327566

Ejemplo 117

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 166 - 167°C.

1.005

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 118

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-benzilamida

Punto de fusión: 114 - 115°C.

1.010

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y benzilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 119

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-etil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 141°C.

1.015

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-etil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 120

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-etil-glicin-benzilamida

Punto de fusión: 100 - 101°C.

1.020

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-etil-glicina y benzilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 121

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-propil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 154 - 155°C.

1.025

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-propil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 122

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-isopropil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 170°C.

1.030

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-isopropil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 123

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-butil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 94 - 95°C.

1.035

Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-butil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.



327566

Ejemplo 124

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-isobutil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 165 - 166°C.

1.040 Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-isobutil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 125

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-benzil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 117 - 118°C.

1.045 Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-benzil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 126

N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-fenil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 166 - 167°C.

1.050 Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-fenil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 127

N-(2-acetilamino-3,5-dicloro-benzil)-N-(4-metoxi-fenil)-glicina

Punto de fusión: 123 - 126°C.

1.055 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-diacetilamino-3,5-dicloro-benzil-bromuro y éster etílico N-(4-metoxi-fenil)-glicina, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 128

N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina

Punto de fusión: 104°C.

1.060 Obtenida a partir de N-(2-acetilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina, de manera análoga al ejemplo 6.

Ejemplo 129

N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina

Punto de fusión: 150 - 152°C.

1.065 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 6-cloro-2-dibenzoilamino-benzil-bromuro y éster metílico de sarcosina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 130

N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina

64 g de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina se disuelven en

327566



- 2,5 l de agua y 140 c.c. de NaOH 2N. Mezclando por medio de vibración, se agregan de una sola vez 39,2 c.c. de cloruro de benzoilo y, mediante la adición a gotas de un total de 213 c.c. de NaOH 2N, se ajusta a pH 10,5.
- 1.075 Al cabo de 1 hora de seguir agitando, se acidula con HCl concentrado a pH 1,5, y el ácido benzoico formado se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava de nuevo con HCl 2N. Las fases acuosas unidas, se ajustan con NaOH 4N a pH 6. Al concentrar con vacío hasta aproximadamente 1 litro, cristaliza el compuesto deseado. Se filtra, se lava con agua y se recrystaliza en agua.
- 1.080 Punto de fusión: 150 - 152°, idéntico al del producto obtenido conforme al ejemplo 129.
- Ejemplo 131
- N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida
- 1.035 15,0 g de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y 17,5 g de 2-hidroxi-1-naftaldehido, se hierven en 1 l de etanol absoluto. El agua formada se destila azeotrópicamente y, de acuerdo con la cantidad destilada, se agrega nuevamente etanol absoluto. Al cabo de 3 horas, se deja enfriar. Los cristales amarillos precipitados de N-[6-cloro-2-(1-hidroxi-1-naftolamino)-benzil]-metil-glicina, se filtra y se lavan con etanol y éter.
- 1.090 Punto de fusión: 185 - 187° (descomposición).
- 5,9 g de N-[6-cloro-2-(1-hidroxi-naftiliden-amino)-benzil]-N-metil-glicina se disuelven en 100 c.c. de cloroformo absoluto. Bajo protección de nitrógeno y agitando, se agregan a -10°C. 2,2 c.c. de trietilamina y 1,5 c.c. de éster etílico del ácido clorofórmico. Al cabo de 20 minutos, a -10°, se agregan 2,7 c.c. de morfolina, dejándose reaccionar durante 1 hora a 20°C. y bajo atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se libera con vacío del disolvente y, para el desprendimiento del grupo protector del resto amino, se agita durante 1 1/2 horas con 70 c.c. de HCl 0,5N. El hidroxinaftaldehido regenerado, se extrae con cloroformo. Mediante neutralización de la fase acuosa con 35 c.c. de NaOH 1N, se hace precipitar la N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida. Se filtra y se lava con agua.
- 1.100 Punto de fusión: 116 - 118° (en metanol/agua).
- 1.105



327566

Ejemplo 132

N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 122,5 - 123°C.

1.110 Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 133

N-(6-cloro-2-propionilamino-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

1.115 2,0 g de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida se hierven durante 1 hora a reflujo en 50 c.c. de cloroformo, con 1 c.c. de anhídrido propiónico. Se enfría y se destruye el exceso de anhídrido mediante la adición de metanol. Se concentra con vacío, se disuelve en cloroformo y se lava con NaOH 1N y agua. La solución roja se decolora removiendo con gel de sílice. El residuo de la evaporación se recristaliza en isopropanol/agua.

1.120 Punto de fusión: 86-88°.

Ejemplo 134

N-(2-butirilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Obtenida a partir de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida y cloruro de butirilo, de manera análoga al ejemplo 130.

1.125 Punto de fusión: 68 - 70° (en isopropanol/agua).

Ejemplo 135

N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 122,5 - 123°C.

1.130 Obtenida a partir de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida y cloruro de benzoilo, de manera análoga al ejemplo 130. El compuesto es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 132.

Ejemplo 136

N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

1.135 Obtenida por el procedimiento a). 17,4 g de 2-dibenzoilamino-6-cloro-benzil-bromuro y 14,4 g de sarcosin-morfolida se hierven durante 7 horas a reflujo en 500 c.c. de tetracloruro de carbono, en presencia de 6,4 c.c. de trietilamina. Se filtra el bromuro trietilamónico formado, y el filtrado se evapora a sequedad. Para la purificación de la N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida, se recristaliza en isopropanol, y después en metanol, permaneciendo en solución la N-benzoil-sarcosin-morfo

1.140



327566

lida formada.

Punto de fusión: 122,5 - 123°, idéntico al de los productos obtenidos conforme a los ejemplos 132 y 135. Con HCl anhidro en isopropanol, se obtiene el hidrocloruro, con un punto de fusión de 206 - 208° (descomposición).

1.145

Ejemplo 137

N-(2-(p-cloro-benzoilamino)-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 126 - 128°C.

Obtenida a partir de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida y cloruro de p-cloro-benzilo, de manera análoga al ejemplo 130.

1.150

Ejemplo 138

N-(6-cloro-2-(p-metoxi-benzoilamino)-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 158 - 160°C.

Obtenida a partir de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida y cloruro de p-metoxi-benzilo, de manera análoga al ejemplo 130.

1.155

Ejemplo 139

5,53 g de ácido nicotínico y 6,3 c.c. de trietilamina se disuelven en 150 c.c. de cloroformo, se enfrían a -10°C y, agitando, se añaden 4,36 c.c. de éster etílico del ácido clorofórmico. Al cabo de 20 minutos a -10° a -5°, se agregan 13,0 g de N-(2-amino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida en 50 c.c. de cloroformo. Se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se filtra de lo insoluble, y se lava con una solución de KHCO₃.

1.160

La fase secada de cloroformo (MgSO₄) se evapora con vacío a sequedad y el residuo se cristaliza en éter.

1.165

Punto de fusión: 122° (en isopropanol).

Ejemplo 140

N-(6-cloro-2-isonicotinoilamino-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión: 136°C.

Obtenida a partir de N-(2-amino-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida y ácido isonicotínico, de manera análoga al ejemplo 139.

1.170

Ejemplo 141

N-etil-N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-glicin-morfolida

Punto de fusión: 109 - 111°C.

Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-dibenzoilamino-6-clo-



327566

- 1.175 ro-benzil-bromuro y N-etil-glicin-morfolida, de manera análoga al ejemplo 136.
Ejemplo 142
N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-isopropil-glicin-morfolida
Punto de fusión: 125 - 127°C.
- 1.180 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-dibenzoilamino-6-cloro-benzil-bromuro y N-isopropil-glicin-morfolida, de manera análoga al ejemplo 136.
Ejemplo 143
N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-fenil-glicin-morfolida
Punto de fusión: 183 - 185°C.
- 1.185 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 2-dibenzoilamino-6-cloro-benzil-bromuro y N-fenil-glicin-morfolida, de manera análoga al ejemplo 136.
Ejemplo 144
N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-isopropilamida
Punto de fusión: 153 - 155°C.
- 1.190 Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina e isopropilamina, de manera análoga al ejemplo 4.
Ejemplo 145
N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-benzilamida
Punto de fusión: 153 - 155°C.
- 1.195 Amorfa, uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_f = 0,75$ (SiO_2 , cloroformo : metanol = 19 : 1).
Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y benzilamina, de manera análoga al ejemplo 4.
Ejemplo 146
- 1.200 N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-anilida
Punto de fusión: 142°C.
Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y anilina, de manera análoga al ejemplo 4.
Ejemplo 147
- 1.205 N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicin-dietilamida
Punto de fusión: 98 - 101°C.
Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y dietilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

327566



Ejemplo 148

1.210 N-etil-N-(2-benzoilamino-3,5-dibromo-benzil)-glicina

268 g de N-(2-acetilamino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil-glicina se hierven durante 4 horas a reflujo con 96 g de NaOH en 1500 c.c. de agua. La sal sódica de la N-(2-amino-3,5-dibromo-benzil)-N-etil-glicina que cristaliza al enfriar, se filtra y se lava dos veces, cada una de ellas con

1.215 100 c.c. de NaOH 2N.

El producto bruto, todavía húmedo, se disuelve en 2 l de agua, agregándose a la solución, gota a gota y agitando, un total de 83,6 c.c. de cloruro de benzoilo, mientras que mediante la adición simultánea de NaOH 2N, se mantiene el pH a 10,5. Después de terminada la adición, se neutraliza con

1.220 HCl 6N (pH = 6,5) y se extrae 5 veces, cada una de ellas con 1 l de cloroformo. Después de secar y eliminar el disolvente con vacío, se obtiene N-etil-N-(2-benzoilamino-3,5-dibromo-benzil)-glicina en forma de espuma que no cristaliza.

1.225 Uniforme cromatográficamente en capa fina, $R_F = 0,4$ (SiO₂, cloroformo : metanol = 3 : 2).

Ejemplo 149

N-etil-N-(2-benzoilamino-3,5-dibromo-benzil)-glicinamida

Punto de fusión: 173 - 174°C.

1.230 Obtenida a partir de N-etil-N-(2-benzoilamino-3,5-dibromo-benzil)-glicina y amoníaco concentrado, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 150

N-etil-N-(2-benzoilamino-3,5-dibromo-benzil)-glicin-isopropilamida

Punto de fusión: 170 - 172°C.

1.235 Obtenida a partir de N-etil-N-(2-benzoilamino-3,5-dibromo-benzil)-glicina e isopropilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 151

N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicina

Punto de fusión: 147 - 149°C.

1.240 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 5-cloro-2-dibenzoilamino-benzil-bromuro y éster metílico de sarcosin, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 152

N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicinamida

327566



Punto de fusión: 155 - 157°C.

- 1.245 Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicina y amoniaco concentrado, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 153

N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicin-isopropilamida

Punto de fusión: 122 - 124°C.

- 1.250 Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicina e isopropilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 154

N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicin-ciclohexilamida

Punto de fusión: 190 - 192°C.

- 1.255 Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicina y ciclohexilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 155

N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicin-anilida

Punto de fusión: 157 - 159°C.

- 1.260 Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicina y anilina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 156

N-(2-benzoilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

Punto de fusión del hidrocloruro: 215°C. (descomposición).

- 1.265 Obtenida a partir de N-(2-bencilamino-5-cloro-benzil)-N-metil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 157

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicina

Punto de fusión: 206 - 207°C.

- 1.270 Obtenida por el procedimiento a) a partir de 4-cloro-2-dibenzoilamino-benzil-bromuro y éster metílico de sarcosina, de manera análoga al ejemplo 3.

Ejemplo 158

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicinamida

- 1.275 Punto de fusión: 131 - 132°C.

Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicina y amoniaco concentrado, de manera análoga al ejemplo 4.



327566

Ejemplo 159

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicin-alilamida

1.280

Punto de fusión: 97 - 98°C.

Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicina y alilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 160

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicin-isopropilamida

1.285

Punto de fusión: 110 - 111°C.

Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicina e isopropilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 161

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicin-ciclohexilamida

1.290

Punto de fusión: 138 - 139°C.

Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-6-cloro-benzil)-N-metil-glicina y ciclohexilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 162

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicin-benzilamida

1.295

Punto de fusión: 141 - 142°C.

Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicina y benzilamina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 163

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicin-anilida

1.300

Punto de fusión: 144 - 145°C.

Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicina y anilina, de manera análoga al ejemplo 4.

Ejemplo 164

N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicin-morfolida

1.305

Punto de fusión: 95 - 96°C.

Obtenida a partir de N-(2-benzoilamino-4-cloro-benzil)-N-metil-glicina y morfolina, de manera análoga al ejemplo 4.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 8 de Junio de 1.965 bajo el número T 28 754 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

1.310

327566

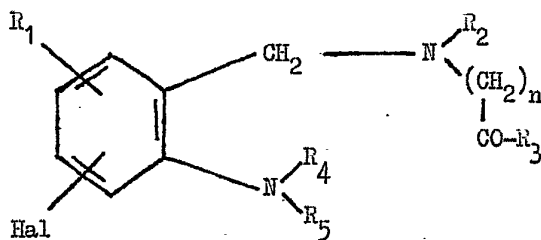


REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la obtención de nuevas 2-amino-halógeno-benzilaminas de la fórmula

1.315

1.320



I

en la que Hal puede ser un átomo de cloro o bromo en posición 3, 4, 5 ó 6, y R₁ un átomo de hidrógeno o halógeno, mientras que

1.325

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo o alqueno de cadena recta o ramificada, un radical hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, arilo, un radical arilo sustituido por halógeno o por un grupo alcohilo, alcoxi, nitro, carboxi, o carbalcoxi, un radical aralcohilo, un radical aralcohilo sustituido por halógeno o grupos alcohilo o alcoxi, un radical piridilo o un radical piridilalcohilo, y

1.330

R₃ un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino libre o sustituido por radicales alcohilo inferiores ramificados o sin ramificar, o bien por radicales hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, cicloalcohilo, alqueno, dialcoholaminoalcohilo, arilo o por radicales arilo, aralcohilo o piridilo

1.335

sustituidos por halógeno y que pueden ser iguales o distintos, o bien conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o hexametenimino, que eventualmente están sustituidos por radicales alcohilo inferiores, mientras que

1.340

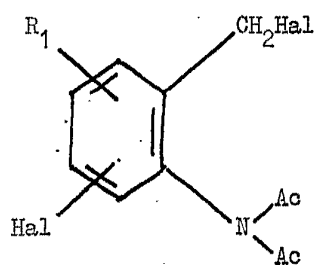
R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radicales acilo y n es un número de 1 - 3,

así como de sus sales de adición con ácidos o bases orgánicos e inorgánicos tolerables fisiológicamente, caracterizado porque

a) un 2-diacilamino-halógeno-benzilhalogenuro de la fórmula



327566

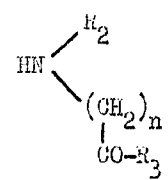


II

1.345

en la que los radicales Hal, que pueden ser iguales o distintos, representan átomos de bromo o de cloro, Ac es un radical acilo alifático, aralifático o aromático mientras que R₁ posee el significado antes indicado, es hecho reaccionar con un ácido aminocarboxílico de la fórmula

1.350

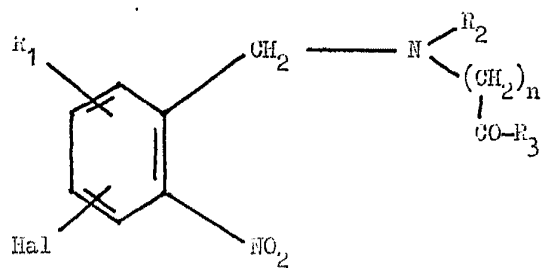


III

1.355

en la que R₂, R₃ y n tienen el significado mencionado anteriormente, en presencia de un agente fijador de los ácidos halogenados a temperaturas de entre 20 y 200° y preferentemente en un disolvente inerte, o que b) una halógeno-2-nitro-benzilamina de la fórmula

1.360



IV

1.365

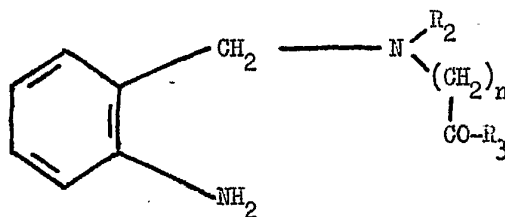
en la que Hal, R₁, R₂, R₃ y n poseen el significado antes mencionado, es reducida por los métodos en sí conocidos, preferentemente por vía catalítica con hidrógeno y en un disolvente, o que c) una 2-amino-benzilamina de la fórmula

327566



1967

1.370



V

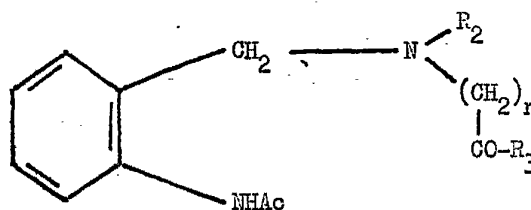
en la que R_1 , R_2 y n , tienen el significado antes indicado, es halogenada en un disolvente orgánico a temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas, con al menos 2 moles de cloro o de bromo, con lo que se producen hidrohaluros de compuestos conforme a la fórmula I, que llevan átomos de halógeno en las posiciones 3 y 5 y a partir de las cuales se pueden obtener, de la manera usual, las bases libres que, a su vez, se pueden transformar en cualesquiera otras sales tolerables fisiológicamente al hacerlas reaccionar con ácidos o, en el caso de ser R_3 un grupo hidróxilo, también con bases, o que

d) una 2-acil-amino-benzilamina de la fórmula

1.375

1.380

1.385



VI

en la que R_2 , R_3 y n tienen el significado antes indicado, es halogenada con bromo o cloro en exceso a temperaturas de entre 50 - 100°C, en un disolvente orgánico y, eventualmente, en presencia de un catalizador, produciéndose con ello hidrohaluros de compuestos de la fórmula I, que llevan un átomo de halógeno en posición 5 y a partir de las cuales, de la manera en sí conocida, se pueden obtener las bases libres que, a su vez, pueden transformarse en cualesquiera otras sales tolerables fisiológicamente, haciéndolas reaccionar con ácidos o, en el caso de que R_3 sea un grupo hidróxilo, también con bases, o que

e) una 2-acil-amino-halógeno-benzilamina de la fórmula

1.390

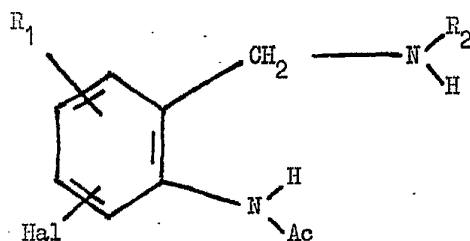
1.395

327566



C. 1967

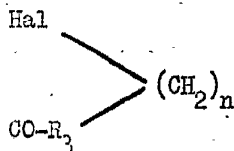
1.400



VII

1.405

en la que Hal, R₁ y R₂ poseen el significado antes mencionado, es hecha reaccionar con un ácido halogenocarboxílico de la fórmula



VIII

1.410

en la que Hal, R₃ y n poseen el significado indicado al principio, es hecha reaccionar en un disolvente inerte, en presencia de un agente fijador de los hidrácidos halogenados a temperaturas comprendidas entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, y en el caso de obtenerse por uno de los procedimientos a) - e) un compuesto en el que R₃ tenga un significado distinto al de un grupo hidroxilo, se transforma dicho compuesto, por los métodos en sí conocidos, en un compuesto con un grupo hidroxilo libre, o bien, si se obtiene un compuesto en el que R₃ significa un grupo hidroxilo libre, se transforma dicho compuesto, asimismo por los métodos en sí conocidos, en un compuesto en el que R₃ signifique un grupo alcoxi o un grupo amino libre o sustituido, y/o en el caso de producirse un compuesto con un grupo mono o diacilamino en posición 2, se separan los grupos acilo total o parcialmente, de la manera en sí conocida, y/o en el caso de producirse un compuesto que en posición 2 contiene un grupo amino libre, se acila éste total o parcialmente, y/o en el caso de que por uno de los procedimientos a) - e) se produjera un compuesto que contuviera un radical básico, se transforma éste eventualmente con posterioridad y de la manera en sí conocida, en su sal de adición con ácidos, y/o en el caso de que por uno de los procedimientos a) -

1.415

1.420

1.425



C. 1967

327566

1.430

e) se produjera un compuesto que contuviera un radical ácido, dicho compuesto se transforma, eventualmente con posterioridad y de la manera en sí conocida, en la sal de una base.

2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 2-AMINO-HALOGENO-BENZILAMINAS".

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 4 de Junio de 1966