

424432



P.- 56.896

Case 5/578

Dr. Fl./Kp.

Rehecha I

Int Cl.² C07C; A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D 7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BEN-
CILAMINAS".

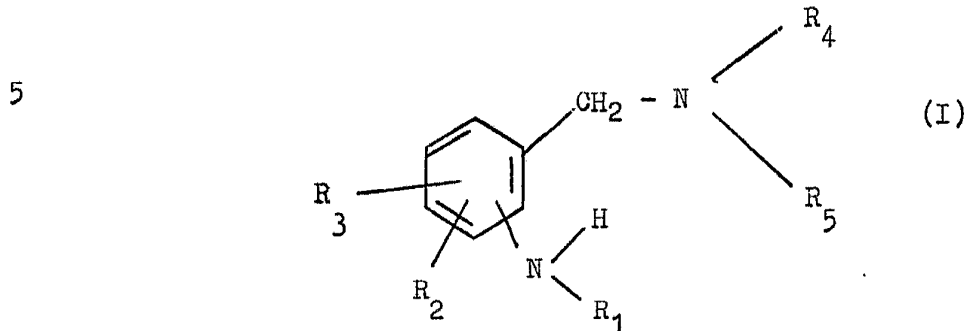
(Clase Internacional C07c, C07d)

TALADRADORA AVERIADA

23-12-74



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



10

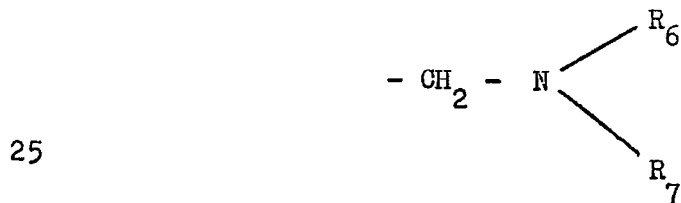
sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos y procedimientos para su preparación.

En la fórmula general I antedicha

15 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido;

R_2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo;

20 R_3 significa un átomo de flúor, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, ciano, carbamilo, carboxilo, carbaloxi, alcoxi, acetilo, 1-hidroxi-etilo así como el grupo aminometilo de la fórmula





en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholilo, cicloalcoholilo o hidroxicicloalcoholilo o juntamente con el átomo de nitrógeno representan un anillo pirrolidino, piperidino o morfolino;

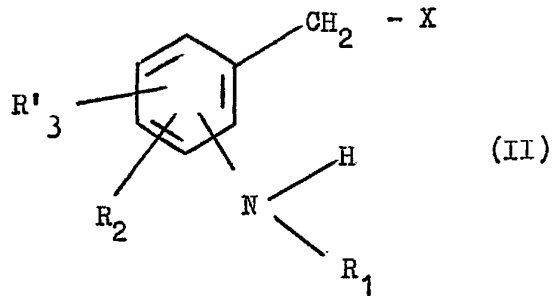
5 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, radicales alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, radicales alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholilo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, grupos bencilo, morfolino-carbonilmetilo o juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino, piperidino, hexametilnamino, morfolino, N-metil-piperazino o camfidino.

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

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

Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

25

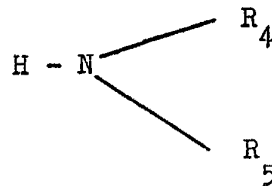


5

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, R'_3 representa al radical $-\text{CH}_2-\text{X}$ o posee los significados inicialmente citados para R_3 ; y

10 X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo hidroxilo, un radical aciloxi, sulfoniloxi, alcoxi, ariloxi o aralcoxi, un grupo trialcohilamonio o el radical piridinio, con una amina de la fórmula general III,

15



en la que R_4 y R_5 son como se han definido al comienzo.

20

En la fórmula general II anterior entra en consideración para X en especial el significado del átomo de cloro o de bromo, del radical hidroxilo, acetiloxi, butiriloxi, benzoiloxi, metilsulfoniloxi, para-toluensulfoniloxi, metoxi, etoxi, fenoxi, trimetilamonio o piridinio; por consiguiente, X puede significar cualquier gru-

25



po capaz de separarse que haga posible de manera intermedia la formación de un catión bencilo partiendo de un compuesto de la fórmula general II antedicha.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente apropiado tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, metanol, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, éter, dioxano, tetralina o en un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada y, dependiendo de la capacidad del radical X para reaccionar a temperaturas entre -70 y 200°C . No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.

Si la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula general II, en que X representa un grupo hidroxilo y en posición 2 se encuentra un grupo acilamino, el grupo acilo puede ser separado durante la reacción.

Si X significa un radical sulfoniloxi tal como por ejemplo el grupo 4-metilfenil-sulfoniloxi, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre -70 y 50°C en un disolvente tal como por ejemplo un éter alifático o cíclico.

Si X significa un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0 y 150°C , por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, y convenientemente en



presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio o hidróxido de sodio, un intercambiador de iones, una base orgánica terciaria tal como trietilamina, piridina o en un exceso de la amina de la fórmula general III que se ha utilizado. En este caso una base orgánica terciaria utilizada puede servir al mismo tiempo en calidad de disolvente.

Si X significa un radical aciloxi tal como por ejemplo el radical acetoxi o benzoiloxi o un radical alcoxi, ariloxi o aralcoxi, la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido tal como cloruro de amonio, óxido de aluminio ácido o ácido sulfúrico, y preferiblemente a temperaturas entre 0 a 200°C.

Si X significa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido para-toluensulfónico, un ácido carboxílico inferior tal como ácido propiónico o ácido butírico o eventualmente en presencia de un catalizador alcalino tal como hidróxido de potasio, óxido de magnesio o amida de sodio, preferiblemente a temperaturas entre 120 y 180°C. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.



Si X significa un grupo trialcoholamónio o piridinio, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada en calidad de disolvente, a temperaturas entre 120 y 180°C. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.

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

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con uno, dos o tres equi-



17 ENERO 1975

valentes del correspondiente ácido. Como ácidos se han
mostrado apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido
bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido
láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico
5 o ácido fumárico. Los compuestos de la fórmula general
II utilizados como sustancias de partida pueden ser pre-
parados de acuerdo con modos de procedimiento usuales,
por ejemplo por reacción de los correspondientes deriva-
dos de tolueno con N-bromo-succinimida o con halógeno
10 bajo irradiación con UV, a partir de los correspondien-
tes alcoholes bencílicos con cloruro de tionilo o por
reacción de un correspondiente halogenuro de bencilo
con una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico,
con un alcoholato o fenolato de metal alcalino, o por
15 halogenación de una correspondiente sal de bencilamonio,
por reacción de un correspondiente halogenuro de bencilo
con una correspondiente amina, por reducción de un co-
rrespondiente aldehído o por saponificación de un co-
rrespondiente halogenuro de bencilo.

20 Tal como ya se ha citado al comienzo, los nue-
vos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas
propiedades farmacológicas, especialmente un efecto anti-
ulceroso, un efecto secretolítico, béquico (antitusivo)
y un efecto acrecentador sobre la producción del factor
25 tensioactivo o factor de antiatlectasa de los alveolos.



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

- A = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina;
- 5 B = Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina;
- C = Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-bencilamina;
- D = Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-
10 -hexametilnamina;
- E = Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-morfolina;
- F = 5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-bencilamina; y
- G = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-
15 -bencilamina.

1.- Efecto secretolítico.

Los ensayos de expectoración se llevaron a cabo con cobayas narcotizados o con conejos narcotizados (véase para ello Perry y Boyd, Pharmacol. exp. Therap. 73, 65 (1941)). Las sustancias fueron administradas por
20 vía peroral en cada caso a 6 hasta 8 animales en una dosis de 8 mg/kg. El cálculo del aumento de la secreción (valores de 2 horas) se efectuó mediante comparación de la cantidad de producto secretado antes y
25 después de la administración de sustancia.



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

Ensayos con cobayas:

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

Ensayos con conejos:

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

2.- Efecto antiulceroso.

25



El efecto de la sustancia a investigar sobre
úlceras se llevó a cabo de acuerdo con el método de K.
Takagi y otros (Jap. J. Pharmac. 19, 418 (1969)). Para
ello ratas hembras con un peso corporal entre 220 y
5 250 g fueron sometidas según la narcosis con éter a
apertura de la cavidad ventral y se sacó y almacenó
el estómago. Después de ello se inyectaron, entre las
mucosas musculares y las submucosas del estómago en un
lugar, 0,05 ml de una solución al 5% de ácido acético.
10 La cavidad ventral fue cerrada de nuevo después de la
inyección. Las ulceraciones resultantes en la mucosa
en el lugar de administración después de 3 a 5 días
fueron tratadas durante 3 semanas agregando al pienso
la sustancia a investigar en las dosificaciones de 50
15 y 100 mg/kg (6 animales por dosis). Los animales tes-
tigo recibieron sólo el pienso pulverizado.

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

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



contró una reducción de las úlceras de un 79% en comparación con testigos.

3.- Toxicidad aguda:

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

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

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de administración farmacéutica usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ampollas y soluciones, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual es en este caso de 1 a 100 mg, preferiblemente de



4 a 60 mg, y la dosis diaria es de 2 a 300 mg, preferiblemente de 4 a 200 mg, En el caso de compuestos con efecto secretolítico la dosis individual es de 1 a 20 mg, pero preferiblemente es de 4 a 15 mg, y en el caso de compuestos con un efecto antiulceroso es de 25 a 100 mg, pero preferiblemente de 30 a 60 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

10 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-bencilamina

5,5 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico fueron disueltos en 150 ml de cloroformo. Con agitación y enfriamiento con hielo se añaden gota a gota 7,13 g (4,35 ml) de cloruro de tionilo, separándose un precipitado de color amarillo. Se deja reposar la suspensión a la temperatura ambiente durante la noche y luego se concentra en vacío hasta sequedad a la temperatura ambiente en el evaporador rotatorio. El cloruro de bencilo bruto así obtenido es suspendido en 100 ml de cloroformo. Con agitación y enfriamiento con hielo se añaden a éste 20 ml de dimetilamina, obteniéndose una solución transparente. Se deja enfriar durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo y luego se extrae dos veces con solución saturada de carbonato de potasio. La fase en cloroformo es lavada con agua,



5 secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta se-
 quedad por evaporación en vacío. El residuo es recogi-
 do en etanol absoluto y es acidificado hasta pH 3 con
 ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato precipitado
 es filtrado con succión y disuelto en etanol absoluto.
 Tras añadir carbón activo la solución es calentada a
 ebullición. Tras separar por filtración el carbón acti-
 vo y tras añadir éter se obtienen cristales incoloros.

 Punto de fusión: 241-243°C.

10

Ejemplo 2

2-acetilamino-N,N-dietil-3-metil-bencilamina

 22 g de bromuro de 2-acetilamino-3-metil-ben-
 cilo son mezclados en 1,6 litros de tetracloruro de
 carbono con 20 g de dietilamina y son puestos en ebu-
15 llición a reflujo durante 1 hora. A continuación la
 solución de reacción es concentrada, el residuo es
 disuelto en 1 litro de ácido clorhídrico 2 N, es ex-
 traido dos veces por agitación con cloroformo, la fase
 ácida es alcalinizada con amoníaco concentrado y es
20 extraída tres veces con cloroformo. La fase orgánica
 es concentrada y el residuo es cromatografiado sobre
 gel de sílice con acetona-metanol (9:1). El producto
 bruto obtenido se disuelve en etanol, se acidifica con
 ácido tartárico etanólico y mediante adición con éter
25 se lleva a cristalización la 2-acetilamino-N,N-dietil-



17E

-3-metil-bencilamina en forma de tartrato.

Punto de fusión: 134-136°C.

Ejemplo 3

2-acetilamino-5-bromo-N,N-dietil-3-dietilaminometil-benci-
5 lamina

16,5 g de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-
bromometil-bencilo son mezclados en 1,6 litros de tetra-
cloruro de carbono con 24 g de dietilamina y son puestos
en ebullición a reflujo durante 1 hora. A continuación
10 la solución de reacción es concentrada, el residuo es
disuelto en 0,7 litros de ácido clorhídrico 2 N, es ex-
traído dos veces por agitación con cloroformo, la fase
en ácido clorhídrico es alcalinizada con amoníaco concen-
trado y es extraída tres veces con cloroformo. La fase
15 orgánica es secada con sulfato de sodio y el disolvente
es separado por destilación. Se separa el residuo por
cromatografía en columna sobre gel de sílice con aceta-
to de etilo-metanol (1:1), se reúnen las correspondien-
tes fracciones, se las concentra hasta sequedad y por
20 recristalización en éter de petróleo se obtiene la 2-
acetil-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-dietilaminometil-ben-
cilamina.

Punto de fusión: 91,5-93°C.

Ejemplo 4

25 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-
-bencilamina



25 g de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora en 1,5 litros de tetracloruro de carbono con 23 g de N-metil-ciclohexilamina, son en-
5 friados, el bromhidrato de N-metil-ciclohexilamina precipitado es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado. El residuo se mezcla con ácido clorhídrico 2 N y se extrae dos veces con benceno. La fase ácida es alcalinizada con amoníaco concentra-
10 do, es extraída tres veces por agitación con cloroformo, la fase orgánica es secada y concentrada. El residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo-cloroformo (1:1) y a partir de etanol-éter se precipita con ácido
15 clorhídrico etanólico el clornidrato de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina. El producto bruto es recristalizado en etanol-éter.

Punto de fusión: 231-234°C.

20 Ejemplo 5

2-acetilamino-4-ter.-butil-5-cloro-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

25 29 g de bromuro de 2-acetilamino-4-ter.ebutil-5-cloro-bencilo son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas en 1,5 litros de tetracloruro de



carbono con 26 g de N-metil-ciclohexilamina, son en-
friados, el bromhidrato de N-metil-ciclohexilamina es
separado por filtración y el producto filtrado es con-
centrado. El residuo es recogido en ácido acético 2 N,
5 es extraído por agitación con cloroformo, la fase
ácida es alcalinizada con amoníaco concentrado, es ex-
traída tres veces con cloroformo y la fase orgánica
es concentrada. Tras purificación por cromatografía
en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo-
10 -cloroformo (1:1) la 2-acetilamino-4-ter.-butil-5-clo-
ro-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina se separa por
cristalización en etanol absoluto y es recristaliza-
da en etanol.

Punto de fusión: 174-175,5°C.

15

Ejemplo 6

2-acetilamino-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencil-
amina

23 g de bromuro de 2-acetilamino-5-ter.-bu-
til-bencilo son puestos en ebullición a reflujo duran-
te 1 hora en 1,6 litros de tetracloruro de carbono
20 con 24 g de N-metil-ciclohexilamina. Tras el enfria-
miento se separa por filtración el bromhidrato de N-
metil-ciclohexilamina, se concentra el producto fil-
trado y el producto bruto se purifica por cromatogra-
fía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo.
25



Las correspondientes fracciones son concentradas y la 2-acetilamino-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina es cristalizada en éter de petróleo.

Punto de fusión: 111-112,5°C.

5

Ejemplo 7

4-acetilamino-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

56 g de bromuro de 4-acetilamino-3-ter.-butilbencilo son puestos en ebullición a reflujo durante 1,5 horas en 500 ml de cloroformo con 48 g de N-metil-ciclohexilamina, a continuación son extraídos tres veces por agitación con agua y la fase orgánica es concentrada. El residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo-metanol (5:1) y el clorhidrato de 4-acetilamino-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina es cristalizado en etanol absoluto-éter con adición de ácido clorhídrico etanólico absoluto.

10

15

20

Punto de fusión: 240-243°C (con descomposición).

Ejemplo 8

5-acetil-2-acetilamino-N,N-dimetil-bencilamina

21 g de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo son mezclados en 500 ml de cloroformo con 8,1 g de dimetilamina y son agitados durante 30 minutos.

25

17 ENL

tos. Al iniciarse la reacción exotérmica se disuelve la sustancia. A continuación la solución de reacción es extraída tres veces por agitación con agua y dos veces con ácido clorhídrico 2 N: La fase en
5 ácido clorhídrico es extraída con cloroformo, es alcalinizada con amoníaco 2 N y es extraída dos veces por agitación con cloroformo. La fase orgánica es concentrada, el residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato
10 de etilo, y las correspondientes fracciones son reunidas y concentradas hasta sequedad, obteniéndose en forma cristalina 5-acetil-2-acetilamino-N,N-dimetil-bencilamina.

Punto de fusión: 68-72°C.

15

Ejemplo 9

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

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



Ejemplo 10

2-acetilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

30 g de bromuro de 2-acetamino-5-carboetoxi-
-bencilo son disueltos en 400 ml de cloroformo y 100
5 ml de etanol y son puestos en ebullición a reflujo du-
rante una hora con 22 g de dietilamina. Se enfría,
se concentra en vacío, se reparte el residuo entre
amoníaco diluido y cloroformo, se seca la solución en
cloroformo sobre sulfato de sodio y se la concentra
10 en vacío. El residuo es purificado por cromatografía
sobre gel de sílice (agente eluyente: acetato de etilo).
La 2-acetamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina
obtenida es recristalizada en etanol.

Punto de fusión: 57-59°C.

15

Ejemplo 11

2-amino-N-ciclohexil-N-metil-3-trifluorometil-bencil- amina

20 g de alcohol 2-amino-3-trifluorometil-ben-
cílico son disueltos en 200 ml de cloroformo y en el
20 transcurso de 10 minutos son mezclados, con agitación,
gota a gota con 15,9 ml de cloruro de tionilo. A con-
tinuación se pone en ebullición a reflujo durante 90
minutos más. Se enfría y se eliminan en vacío cuida-
dosamente todas las porciones volátiles. El residuo
25 obtenido de cloruro de bencilo bruto se disuelve en



200 ml de cloroformo. Con agitación mecánica y enfriamiento con hielo se agregan en el espacio de 10 minutos 38,1 g de N-metil-ciclohexilamina y a continuación se deja reposar a aproximadamente 20°C durante 18 horas.

5 Se lava con solución saturada de carbonato de potasio, se seca y se elimina en vacío el disolvente. El residuo oleoso de concentración por evaporación es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (agente eluyente: cloroformo: metanol = 9:1). El residuo de concentración por evaporación obtenido, de nuevo oleoso, es disuelto en una mezcla de éter y acetato de etilo (1:1). Por adición de ácido clorhídrico isopropánico se separa en forma cristalina el clorhidrato de

10 2-amino-N-ciclohexil-N-metil-3-trifluorometil-bencilamina. Después de recristalizar dos veces en isopropanol el punto de fusión es de 203-206°C.

Ejemplo 12

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

10 g de 2-acetamino-5-ciano-N,N-dietil-bencilamina son puestos en ebullición durante cuatro horas con 100 ml de lejía de sosa 5 N y 70 ml de etanol. Se enfría, se diluye con 200 ml de agua y se extrae tres veces cada vez con 250 ml de cloroformo. La solución en cloroformo es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada en vacío. El residuo es recristalizado en etanol.

20

25



Se obtiene 2-amino-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina de punto de fusión 129-131°C.

Ejemplo 13

2-acetamino-N-ter.-butil-5-carboetoxi-bencilamina

5

Punto de fusión: 136-139°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-carboetoxi-bencilo y ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 14

10

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

Punto de fusión: 71-74°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-carboetoxi-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

15

Ejemplo 15

2-acetamino-N-etil-5-carboetoxi-N-ciclohexil-bencilamina.

Punto de fusión: 92-95°C.

20

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-carboetoxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 16

N-(2-acetamino-5-carboetoxi-bencil)-hexametilamina

Punto de fusión: 100-102°C.

25

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-carboetoxi-bencilo y hexametilamina análogamente al Ejemplo 10.



Ejemplo 17

2-amino-N-ter.-butil-5-carbamoil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 120-130°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-
5 -N-ter.-butil-5-ciano-bencilamina en lejía de sosa
análogamente al Ejemplo 12.

Ejemplo 18

2-amino-3-bromo-N-ter.-butil-5-carbamoil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 160-170°C.

10 Preparada por saponificación de 2-amino-3-bro-
mo-N-ter.-butil-5-ciano-bencilamina en lejía de sosa
análogamente al Ejemplo 9.

Ejemplo 19

2-amino-5-carbamoil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

15 Punto de fusión: 142-143°C.

Preparada por saponificación de 2-amino-5-
ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en lejía de so-
sa análogamente al Ejemplo 9.

Ejemplo 20

20 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N-ciclohexil-N-metil-ben-
cilamina.

Punto de fusión: 150-152°C.

25 Preparada por saponificación de 2-amino-3-bro-
mo-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en lejía
de sosa análogamente al Ejemplo 9.



Ejemplo 21

N-etil-2-amino-5-carbamoil-N-ciclohexil-bencilamina.

Punto de fusión: 136-138°C.

5 Preparada por saponificación de N-etil-2-acetamino-5-ciano-N-ciclohexil-bencilamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 12.

Ejemplo 22

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

10 Punto de fusión: 144-146°C.

Preparada por saponificación de N-etil-2-amino-3-bromo-5-ciano-N-ciclohexil-bencilamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 9.

Ejemplo 23

15 N-(2-amino-5-carbamoil-bencil)-hexamtilenamina

Punto de fusión: 115-118°C.

Preparada por saponificación de N-(2-amino-5-ciano-bencil)-hexamtilenamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 9.

20 Ejemplo 24

N-(2-amino-3-bromo-5-carbamoil-bencil)-hexamtilenamina

Punto de fusión: 155-157°C.

25 Preparada por saponificación de N-(2-amino-3-bromo-5-ciano-bencil)-hexamtilenamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 9.



Ejemplo 25

2-acetamino-5-ciano-N,N-dimetil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 244-245°C
(con descomposición).

5 Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 26

2-acetamino-5-ciano-N,N-dietil-bencilamina

10 Punto de fusión: 80-82°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 27

15 2-acetamino-5-ciano-N,N-dipropil-bencilamina

Punto de fusión: 80-82°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y dipropilamina análogamente al Ejemplo 10.

20

Ejemplo 28

2-acetamino-N-ter.-butil-5-ciano-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 260-265°C.

25

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 10.



Ejemplo 29

2-acetamino-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

Punto de fusión: 116-118°C.

5 Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 30

2-acetamino-N-etil-5-ciano-N-ciclohexil-bencilamina

Punto de fusión: 85-88°C.

10 Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 31

2-acetamino-N-etil-N-bencil-5-ciano-bencilamina

Punto de fusión: 112-113°C.

15 Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y N-etil-bencilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 32

2-acetamino-N-bencil-5-ciano-N-propil-bencilamina

Punto de fusión: 109-111°C.

20 Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-ciano-bencilo y N-propil-bencilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 33

25



2-acetamino-N-bencil-N-butil-5-ciano-bencilamina

Punto de fusión: 65-66°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-
-5-ciano-bencilo y N-butil-bencilamina análogamente
5 al Ejemplo 10.

Ejemplo 34

N-(2-acetamino-5-ciano-bencil)-hexametenamina

Punto de fusión: 108-110°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-
10 -5-ciano-bencilo y hexametenamina análogamente al
Ejemplo 10.

Ejemplo 35

2-amino-3-bromo-N,N,5-trimetil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 216-217°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bro-
15 mo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y dimetilami-
na análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 36

2-amino-N-etil-3-bromo-N,5-dimetil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 199-200°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bro-
20 mo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y N-metil-
-etilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 37

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



Punto de fusión del clorhidrato: 184-186°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-metil-bencilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 6.

5

Ejemplo 38

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

Punto de fusión del clorhidrato: 205-207°C.

10

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 39

2-acetamino-N-ciclohexil-N,5-dimetil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 222-223°C.

15

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-metil-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 40

2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-N,5-dimetil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 223-224°C.

20

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 41

2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina.

25



Punto de fusión del clorhidrato: 198°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionio y N-metil-cis-3-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 42

2-acetamino-N-etil-N-ciclohexil-5-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 224-225°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-metil-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 6.

10

Ejemplo 43

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

Punto de fusión del clorhidrato: 186°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 44

2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 212°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y N-metil-trans-4-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 45

2-amino-N-bencil-3-bromo-N,5-dimetil-bencilamina

25



Punto de fusión del clorhidrato: 220-222°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y N-metil-bencilamina análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 46

N-(2-amino-3-bromo-5-metil-bencil)-pirrolidina

Punto de fusión del clorhidrato: 179-181°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y pirrolidina análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 47

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

Punto de fusión del clorhidrato: 238-239°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y piperidina análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 48

N-(2-amino-3-bromo-5-metil-bencil)-morfolina

Punto de fusión del clorhidrato: 243-244°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y morfolina análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 49

N-(2-acetamino-5-metil-bencil)-hexametilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 164-165°C.

25



Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-metil-bencilo y hexametilenamina análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 50

5 N-(2-amino-3-bromo-5-metil-bencil)-hexametilenamina

Punto de fusión del clorhidrato: 193-194°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-bencílico, cloruro de tionilo y hexametilenamina análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 51

2-amino-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-metoxi-bencílico, cloruro de tionilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 1. Comprobación de la estructura por espectros de IR, UV y RMN.

15

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

3280 cm^{-1} NH_2

3420 cm^{-1} NH_2

2780 cm^{-1} $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

20 2830 cm^{-1} OCH_3

1600 cm^{-1} $\text{C}=\text{C}$

Ejemplo 52

2-amino-N,N-dietil-5-metoxi-bencilamina

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-metoxi-bencílico, cloruro de tionilo y dietilamina análogamente

25



al Ejemplo 1.

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

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

5 3260 cm^{-1} NH_2
 3410 cm^{-1} NH_2
 2830 cm^{-1} OCH_3
 2800 cm^{-1} N-etilo
 1510 cm^{-1} C=O
10 1600 cm^{-1} C=C

Ejemplo 53

N-(2-amino-5-metoxi-bencil)-morfolina

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-metoxi-bencílico, cloruro de tionilo y morfolina análogamente al Ejemplo 1.

15

Comprobación de la estructura por espectros
de IR y UV.

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

20 3280 cm^{-1} NH_2
 3410 cm^{-1} NH_2
 2830 cm^{-1} OCH_3
 2800 cm^{-1} N-alcoholo
 1500 cm^{-1} C=C
 1600 cm^{-1} C=C

25

Ejemplo 54



2-amino-N-ciclohexil-5-metoxi-N-metil-bencilamina

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-metoxi-bencílico, cloruro de tionilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

5 Comprobación de la estructura por espectros de IR y UV.

Espectro de IR (en cloruro de metileno) :

- 3240 cm^{-1} NH_2
- 3400 cm^{-1} NH_2
- 10 2780 cm^{-1} N-metilo
- 2830 cm^{-1} OCH_3
- 2850 cm^{-1} hidrocarburo alifático
- 2930 cm^{-1} hidrocarburo alifático
- 1500 cm^{-1} C=C
- 15 1510 cm^{-1} C=C

Ejemplo 55

N-etil-2-amino-N-ciclohexil-5-metoxi-bencilamina

20 Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-metoxi-bencílico, cloruro de tionilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Comprobación de la estructura por espectros de IR y UV.

Espectro de IR (en cloruro de metileno) :

- 3250 cm^{-1} NH_2
- 25 3400 cm^{-1} NH_2

17 ENE 1975

- 2830 cm^{-1} OCH_3
2800 cm^{-1} N-etilo (meseta)
2850 cm^{-1} hidrocarburo alifático
2930 cm^{-1} hidrocarburo alifático
5 1500 cm^{-1} C=C
1600 cm^{-1} C=C

Ejemplo 56

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

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-metoxi-bencílico, cloruro de tionilo y piperidina análogamente al Ejemplo 1.

Comprobación de la estructura mediante espectros de IR y UV.

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

- 15 3260 cm^{-1} NH_2
3410 cm^{-1} NH_2
2830 cm^{-1} OCH_3
2800 cm^{-1} N-alcohilo
1510 cm^{-1} C=C
20 1600 cm^{-1} C=C

Ejemplo 57

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

Punto de fusión del clorhidrato: 182-184°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 1.

17 ENE 1958



Ejemplo 58

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

Punto de fusión del clorhidrato: 176-178°C.

5 Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 59

N-etil-2-amino-3-bromo-5-fluor-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 210-212°C.

10 Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y etilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 60

2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 241-243°C.

15 Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 61

20 2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-fluor-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 250-252°C

(con descomposición).

25 Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.



Ejemplo 62

2-amino-3-bromo-5-fluor-N-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 215-217°C

(con descomposición).

- 5 Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y metilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 63

2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-3-(N-metil-ciclohexilaminometil)-bencilamina

10

Punto de fusión: 194-199°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-bromometil-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 3.

15

Ejemplo 64

2-acetilamino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-3-N-metil-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil-7-bencilamina

Punto de fusión: 208-209°C.

- 20 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-bromometil-bencilo y trans-4-metilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 65

2-acetilamino-N,N,3-trimetil-bencilamina

25

Punto de fusión del clorhidrato: 162-164°C.



Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-3-metil-bencilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 66

5 2-acetilamino-N-etil-N,3-dimetil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 168-170°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-3-metil-bencilo y N-metil-etilamina análogamente al Ejemplo 2.

10 Ejemplo 67

2-acetilamino-N,N-dipropil-3-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 156-159°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-3-metil-bencilo y dipropilamina análogamente al Ejemplo 2.

15 Ejemplo 68

2-acetilamino-5-bromo-N,N,3-trimetil-bencilamina

Punto de fusión: 114-116°C.

20 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 69

2-acetilamino-N-etil-5-bromo-N,3-dimetil-bencilamina

Punto de fusión: 81-83°C.

25 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-

107 ENE. 1975

no-5-bromo-3-metil-bencilo y N-metil-etilamina análogo-
gamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 70

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

5 Punto de fusión del clorhidrato: 192,5-194°C.
Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-
no-5-bromo-3-metil-bencilo y dietilamina análogamente
al Ejemplo 2.

Ejemplo 71

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

Punto de fusión: 123-127°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-
no-5-bromo-3-metil-bencilo y pirrolidina análogamente
al Ejemplo 2.

15 Ejemplo 72

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

Punto de fusión: 119-124°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-
no-5-bromo-3-metil-bencilo y piperidina análogamente al
Ejemplo 2.

20

Ejemplo 73

N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-hexametilena-
mina

Punto de fusión: 129-132°C.

25 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-



no-5-bromo-3-metil-bencilo y hexametilenamina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 74

N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-morfolina

5 Punto de fusión: 105-110°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y morfolina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 75

10 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilamina

Punto de fusión: 102-104°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 76

15 2-acetilamino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión: 144-146°C.

20 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y cis-3-metilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 77

2-acetilamino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

25 Punto de fusión: 136,5-138°C.

77 ENE. 1977

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y trans-4-metilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 78

5 2-acetilamino-N-etil-5-bromo-N-ciclohexil-3-metil-bencilamina

Punto de fusión: 115-119°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 2.

10

Ejemplo 79

2-acetilamino-N-etil-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-bencilamina

Punto de fusión: 168-170°C.

15

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y trans-4-etilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 80

2-acetilamino-N-bencil-5-bromo-N,3-dimetil-bencilamina

20

Punto de fusión: 97-99°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y N-metil-bencilamina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 81

25 N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-N'-metil-pipe-



razina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 256-257°C
(con descomposición).

5 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencilo y N-metil-piperazina análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 82

2-acetilamino-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencil-
amina

10 Punto de fusión del clorhidrato: 231-234°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-4-ter.-butil-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 83

15 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dimetil-bencil-
amina

Punto de fusión: 111-113°C.

20 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 84

2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencil-
amina.

Punto de fusión: 88-91°C.

25 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-



no-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y dietilamina análoga-
mente al Ejemplo 4.

Ejemplo 85

5 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(hidroxi-ter.-bu-
til)-bencilamina.

Punto de fusión: 125-127°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-
no-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo e hidroxi-ter.-butilami-
na análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 86

10 N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-pirrolidina

Punto de fusión: 103-107°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-
no-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y pirrolidina análoga-
mente al Ejemplo 4.

Ejemplo 87

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

Punto de fusión: 132-134°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-
no-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y piperidina análoga-
mente al Ejemplo 4.

Ejemplo 88

20 N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-morfolina

Punto de fusión: 136-139°C.

25 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilami-



no-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y morfolina análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 89

5 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-bencilamina

Punto de fusión: 167-172°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y cis-3-metilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 4.

10 Ejemplo 90

2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-bencilamina

Punto de fusión: 174-176°C.

15 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y trans-4-metilamino-ciclohexanol análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 91

20 2-acetilamino-N-etil-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-bencilamina

Punto de fusión: 102-105°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 92

25 N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-N'-metil-



-piperazina

Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 250°C (con descomposición).

5 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y N-metilpiperazina análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 93

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

Punto de fusión: 133-138°C.

10 Preparada a partir de bromuro de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y camfidina análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 94

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

15 Punto de fusión: 102-103°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 95

20 5-acetil-2-acetilamino-N,N-dipropil-bencilamina

Punto de fusión: 80-82°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y dipropilamina análogamente al Ejemplo 8.

25 Ejemplo 96



5-acetil-2-acetilamino-N,N-dibutil-bencilamina

Punto de fusión: 40-42°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y dibutilamina análogamente al

5 Ejemplo 8.

Ejemplo 97

N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-pirrolidina

Punto de fusión: 88-90°C.

10 Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y pirrolidina análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 98

N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-piperidina

Punto de fusión del clorhidrato: 210-212°C.

15 Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y piperidina análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 99

N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-hexametenamina

20 Punto de fusión: 112-114°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y hexametenamina análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 100

25 N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-morfolina



Punto de fusión: 100-102°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y morfolina análogamente al Ejemplo 8.

5

Ejemplo 101

5-acetil-2-acetilamino-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 210-211°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 8.

10

Ejemplo 102

5-acetil-2-acetilamino-N-etil-N-ciclohexil-bencilamina

Punto de fusión: 98-100°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 8.

15

Ejemplo 103

5-acetil-2-acetilamino-N-ciclohexil-N-isopropil-bencilamina

Punto de fusión: 108-110°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y N-isopropil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 8.

20

Ejemplo 104

N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-N'-metil-piperazina

25



Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 275°C (con descomposición).

5 Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-acetilamino-bencilo y N-metil-piperazina análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 105

2-amino-N-isopropil-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 188-189°C.

10 Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo e isopropilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 106

2-amino-N,N-dietil-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 194-196°C.

15 Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 107

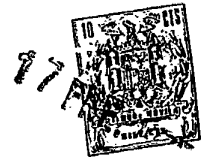
N-(2-amino-3-trifluorometil-bencil)-hexametilenamina

20 Punto de fusión del clorhidrato: 208-209°C.

Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo y hexametilenamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 108

25 N-etil-2-amino-N-ciclohexil-3-trifluorometil-bencilamina



Punto de fusión del clorhidrato: 189-191°C.

Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 109

2-amino-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 200-203°C
(con descomposición).

10

Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo y sarcosin-morfolida análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 110

N-(2-amino-3-bromo-5-fluor-bencil)-pirrolidina

15

Punto de fusión del diclorhidrato: 173-175°C
(con descomposición).

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y pirrolidina análogamente al Ejemplo 1.

20

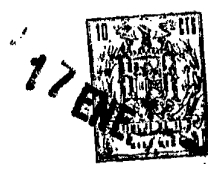
Ejemplo 111

2-amino-3-bromo-5-fluor-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 237-239°C
(con descomposición).

25

Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bro-



mo-5-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y trans-4-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 112

2-acetamino-5-carbometoxi-N,N-dietilbencilamina

5 3,4 g de bromuro de 2-acetamino-5-carbometoxi-bencilo son disueltos en 125 ml de cloroformo y son dejados reposar durante 15 minutos trans añadir 35 ml de dietilamina. Se concentra hasta sequedad en vacío, se recoge el residuo en cloroformo, la solución en cloroformo se extrae por agitación con ácido clorhídrico diluido, se alcaliniza con amoníaco la fase acuosa y se extrae nuevamente por agitación con cloroformo. Este extracto en cloroformo es secado sobre sulfato de sodio y es concentrado en vacío. 10 El residuo es 2-acetamino-5-carbometoxi-N,N-dietilbencilamina (punto de fusión: 77-80°C) y es transformado con ácido clorhídrico metanólico en el clorhidrato de punto de fusión 213-214°C.

Ejemplo 113

20 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-fluor-bencilamina

 5,5 g de alcohol 2-amino-5-bromo-3-fluor-bencílico son disueltos en 150 ml de cloroformo. Con agitación y enfriamiento con hielo se añaden gota a gota 7,13 g (4,35 ml) de cloruro de tionilo, separándose un precipitado de color amarillo. La suspen- 25



si3n se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente y luego se concentra hasta sequedad a la temperatura ambiente en el evaporador rotatorio. El cloruro de bencilo bruto as3 obtenido es suspendido en 150
5 ml de cloroformo. Con agitaci3n y enfriamiento con hielo se a3aden a esto 20 ml de dimetilamina, obteni3ndose una soluci3n transparente. Se deja reposar durante 30 minutos enfriando con hielo y luego se extrae dos veces con soluci3n saturada de carbonato de potasio. La
10 fase en cloroformo es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad por evaporaci3n en vac3o. El residuo es recogido en etanol absoluto y es acidificado con 3cido clorh3drico et3reo hasta pH 3. El clorhidrato precipitado es filtrado con
15 succi3n y disuelto en etanol absoluto. Tras a3adir carb3n activo la soluci3n es calentada a ebullici3n. Tras separar por filtraci3n el carb3n activo y despu3s de a3adir 3ter se obtienen cristales incoloros de punto de fusi3n 263-265°C (con descomposici3n).

20 Ejemplo 114

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

Punto de fusi3n del clorhidrato: 226-228°C
(con descomposici3n).

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-bromo-
25 -3-fluor-benc3lico, cloruro de tionilo y N-metil-ciclo-



hexilamina análogamente al Ejemplo 113.

Ejemplo 115

2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-fluor-
-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 231-233°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-bromo-3-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y trans-4-hidroxiciclohexilamina análogamente al Ejemplo 113.

Ejemplo 116

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

Punto de fusión del clorhidrato: 193-195°C.

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-bromo-3-fluor-bencílico, cloruro de tionilo y N-etilciclohexilamina análogamente al Ejemplo 113.

15 Ejemplo 117

2-acetamino-5-bromo-N,N-dimetil-3-dimetil-amino-metil-
-bencilamina

20 12 g de 4-bromo-2,6-dimetil-acetanilida son disueltos en 1,9 litros de tetraclorometano y son calentados a ebullición. Se irradia con luz ultravioleta a la solución y en el espacio de 50 minutos se añaden gota a gota 15,8 g de bromo. Tras enfriar a la temperatura ambiente se añaden 60 ml de dimetilamina y se deja reposar durante la noche. Se extrae dos veces
25 por agitación con agua, se seca sobre sulfato de sodio



y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en etanol y la solución es acidificada con ácido clorhídrico etanólico; cristaliza diclorhidrato de 2-acetamino-5-bromo-N,N-dimetil-3-dimetilamino-metil-bencilamina de punto de fusión 291°C (con descomposición).

Ejemplo 118

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 319°C (con descomposición).

Preparada a partir de 4-bromo-2,6-dimetil-acetanilida, bromo y pirrolidina análogamente al Ejemplo 117.

Ejemplo 119

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 308-312°C (con descomposición).

Preparada a partir de 4-bromo-2,6-dimetil-acetanilida, bromo y piperidina análogamente al Ejemplo 117.

Ejemplo 120

4-bromo-2,6-bis-(morfolino-metil)-acetanilida

Punto de fusión del diclorhidrato: 283-284°C (con descomposición).

Preparada a partir de 4-bromo-2,6-dimetil-



-acetalida, bromo y morfolina análogamente al Ejemplo 117.

Ejemplo 121

5 5-acetil-2-amino-3-bromo-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-
-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 214-216°C
(con descomposición).

10 Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-
amino-3-bromo-bencilo y trans-4-hidroxi-ciclohexilamina
análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 122

5-acetil-2-amino-3-cloro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-
-bencilamina

15 Punto de fusión del clorhidrato: 192-194°C
(con descomposición).

Preparada a partir de bromuro de 4-acetamino-
-2-amino-3-cloro-bencilo y trans-4-hidroxiciclohexilami-
na análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 122a

20 2-amino-N-(1,3-dihidroxi-2-metil-propil-(2)7-3-trifluoro-
metil-bencilamina.

Punto de fusión: 110-112°C.

25 Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-
trifluorometil-bencilo y 2-amino-2-metil-1,3-propandiol
análogamente al Ejemplo 112.



Ejemplo 123

2-amino-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-3-trifluorometil-
-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 196-200°C

5 Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo y cis-3-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 124

2-amino-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-3-trifluorometil-
-bencilamina

10

Punto de fusión del clorhidrato: 228-230°C

(con descomposición).

15 Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo y trans-4-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 125

2-amino-N-(hidroxi-ter.-butil)-3-trifluorometil-ben-
-cilamina.

Punto de fusión: 110-112°C.

20 Preparada a partir de cloruro de 2-amino-3-trifluorometil-bencilo e hidroxi-ter.-butilamina análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 126

N-(2-acetamino-5-carboetoxi-bencil)-pirrolidina

25

Aceite, homogéneo según cromatografía.



Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-carboetoxi-bencilo y pirrolidina análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 127

5 2-acetamino-N-bencil-5-carboetoxi-N-ter.-butil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: .208°C (con descomposición).

10 Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-carboetoxi-bencilo y N-ter.-butil-bencilamina análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 128

2-acetamino-N-bencil-5,N-dimetil-bencilamina

15 La sustancia es un aceite, comprobación de la estructura por espectros de UV, RMN e IR.

Preparada a partir de bromuro de 2-acetamino-5-metil-bencilo y N-metil-bencilamina análogamente al Ejemplo 112.

Ejemplo 129

20 2-amino-3-bromo-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-bencilamina

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

25 Preparada a partir de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metoxi-bencílico, cloruro de tionilo y trans-4-hi-

17 ENE 1977

droxiciclohexilamina análogamente al Ejemplo 113.

Ejemplo 130

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

5 4,4 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-metil-ben-
cílico son calentados a 165°C durante 5 horas con 1,5
g de ácido propiónico y 3 g de N-etil-ciclohexilamina.
Se concentra hasta sequedad en vacío, se recoge el re-
siduo en éter, se extrae dos veces por agitación con
10 agua, se seca, se concentra hasta sequedad en vacío y
se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de
sílice (agente eluyente : cloroformo-acetato de etilo
= 6:1). El eluato es concentrado, recogido en isopropa-
nol y es llevado a cristalización mediante cloruro de
hidrógeno el clorhidrato de punto de fusión 184-186°C.

15

Ejemplo 131

N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencil-
amina.

20 1 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboxi-ben-
cílico son calentados a 140°C durante 5 horas con 3 g
de N-etil-ciclohexilamina y 1,5 g de ácido butírico.
Se concentra en vacío y se purifica el residuo por
cromatografía sobre gel de sílice con metanol en cali-
dad de agente eluyente. A partir de eluato se obtiene
25 con ácido clorhídrico el clorhidrato de punto de fusión
227-229°C (con descomposición).



Ejemplo 132

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

2,7 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencílico son calentados a 150°C durante 5 horas en autoclave con 3 g de dietilamina y 2 g de ácido butírico. Se concentra en vacío y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/acetona = 4:1 en calidad de agente eluyente. A partir del eluato se obtiene con ácido clorhídrico etéreo el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 133

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

2,4 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboxi-bencílico son calentados a 150°C durante 5 horas con 3,3 g de N-etil-ciclohexilamina y 0,1 g de óxido de magnesio; a continuación el producto obtenido es repartido entre cloroformo y agua, la fase en cloroformo es secada y concentrada hasta sequedad. Recogiendo el residuo en etanol y añadiendo ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato de punto de fusión 227-229°C (con descomposición) es llevado a cristalización.

Ejemplo 134

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

2,7 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencílico son calentados a 150-160°C durante 5 horas en



autoclave con 2,4 g de dietilamina y 0,2 g de óxido de magnesio. Se concentra en vacío y se cromatografía el residuo con tolueno-acetona (4:1) sobre gel de sílice. A partir del eluato se obtiene con etanol/ácido clorhídrico el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 135

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

2,5 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboxi-bencílico son calentados a 150°C durante 5 horas con 4 g de N-etil-ciclohexilamina y 0,1 g de ácido sulfúrico. Se separa por destilación en vacío la N-etil-ciclohexilamina en exceso y se reparte el residuo entre cloroformo y amoníaco diluido. La solución en cloroformo es secada y concentrada hasta sequedad; el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice con metanol y a partir de eluato se lleva a cristalización, mediante ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato de punto de fusión 227-229°C (con descomposición).

Ejemplo 136

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

2,7 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencílico son calentados a 150-160°C durante 5 horas en autoclave con 2,4 g de dietilamina y 0,1 g de ácido sulfúrico: Se concentra en vacío, se reparte el residuo entre cloroformo y amoníaco diluido, se concentra la so-



17 ENE. 1975

lución en cloroformo y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice tolueno-acetona (4:1) en calidad de agente eluyente. A partir del residuo de concentración por evaporación del eluato se obtiene con ácido clorhídrico etanólico el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 137

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

2,9 g de alcohol 2-acetamino-3-bromo-5-carboxi-bencílico son agitados a 175°C durante 4 horas con 1,5 g de N-etil-ciclohexilamina en 20 ml de tetralina. Se concentra la solución hasta sequedad en vacío, se reparte el residuo entre cloroformo y agua, se concentra hasta sequedad la solución en cloroformo y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice con metanol. A partir del eluato se obtiene, mediante adición de ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato de punto de fusión 227-229°C (con descomposición).

Ejemplo 138

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

3,1 g de alcohol 2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-bencílico son calentados a 150-170°C durante 5 horas en autoclave con 2,4 g de dietilamina. Se concentra y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice



con tolueno-acetona (4:1) en calidad de agente eluyente. A partir del eluato se obtiene, con ácido clorhídrico etanólico, el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

5

Ejemplo 139

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

1 g de éster etílico de ácido 3-acetoximetil-4-amino-5-bromo-benzoico es calentado a 120°C. en autoclave durante 2 horas con 5 ml de dietilamina. Tras enfriar a la temperatura ambiente la mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad en vacío y el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente : tolueno:acetona = 4:1). A partir del eluato se obtiene mediante cloruro de hidrógeno el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

10
15

Ejemplo 140

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

2,8 g de ácido 3-acetoximetil-4-amino-5-bromo-benzoico son calentados a 120-130°C durante 5 horas con 5 g de N-etil-ciclohexilamina. Se concentra hasta sequedad en vacío y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice con metanol en calidad de agente eluyente. A partir del eluato se obtiene con ácido clorhídrico etéreo el clorhidrato de punto de fu-

20

25



si3n 227-229°C (con descomposici3n).

Ejemplo 141

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

2,7 g de alcohol 2-amino-3-bromo-5-carboeto-
5 xi-bencílico y 0,5 g de hidruro de sodio son puestos
en ebullici3n durante 6 horas en 100 ml de 3ter abso-
luto y 50 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se enfría
a -70°C, se añaden lentamente 1,7 g de cloruro de
toluensulfonilo en 30 ml de 3ter, se deja calentar la
10 mezcla con agitaci3n a -30°C, se enfría de nuevo a
-70°C y se añaden 1,4 g de dietilamina. El baño de en-
friamiento es retirado y la mezcla es agitada hasta
que alcanza la temperatura ambiente. Se agita con agua,
se separa la fase orgánica, se concentra en vacío y
15 se cromatografía el residuo sobre gel de sílice con
tolueno/acetona (4:1). A partir del eluato se obtiene
con ácido clorhídrico el clorhidrato de punto de fu-
si3n 165-168°C.

Ejemplo 142

20 N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencil-
amina

3,2 g de (2-amino-3-bromo-5-carboxi-bencil)-
-etil3ter y 13,7 g de N-etil-ciclohexilamina son ca-
lentados a 200°C durante 5 horas en presencia de 3xido
25 de aluminio ácido. La mezcla de reacci3n es repartida



seguidamente entre agua y cloroformo, la fase en cloroformo es lavada con agua, secada y concentrada. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice con metanol. A partir del eluato se obtiene con ácido clorhídrico el clorhidrato de punto de fusión 227-229°C (con descomposición).

Ejemplo 143

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

3,5 g de (2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencil)-fenil-éter y 6 ml de dietilamina son calentados en autoclave a 180-200°C durante 5 horas en presencia de óxido de aluminio ácido. Se concentra, se reparte el residuo entre cloroformo y agua, la fase en cloroformo se seca, se la concentra y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice con tolueno-acetona (4:1), a partir del eluato se obtiene con ácido clorhídrico etanólico el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 144

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

4,7 g de yoduro de N-(2-amino-3-bromo-5-carboxibencil)-N,N-dietil-metilamonio son calentados a 150°C durante 1 hora con 10 g de N-etil-ciclohexilamina. Se separa por destilación en vacío la N-etil-ciclohexilamina en exceso y se reparte el residuo entre



5 cloroformo y amoníaco diluido. La fase en cloroformo es lavada con agua, es concentrada y el residuo es transformado, por disolución en etanol y adición de ácido clorhídrico etéreo, en el clorhidrato de punto de fusión 227-229°C (con descomposición).

Ejemplo 145

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

10 4,4 g de yoduro de N-(2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencil)-trimetil-amonio son calentados a 150-170°C durante 1 hora en autoclave con 10 g de dietilamina. Se concentra en vacío, se reparte el residuo entre cloroformo y agua, se concentra la solución en cloroformo y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice con tolueno/acetona (4:1) en calidad de
15 agente eluyente. A partir del eluato se obtiene con ácido clorhídrico etanólico el clorhidrato de punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 146

N-(2-amino-5-carboxi-bencil)-hexametilnamina

20 Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 121°C (con descomposición).

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-carboxi-bencilo y hexametilnamina análogamente al Ejemplo 10.

25 Ejemplo 147

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



Punto de fusión del clorhidrato: 212-215°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

5

Ejemplo 148

2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 137°C (con descomposición).

10

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencilo y trans-4-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 149

N-(2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencil)-hexametilenamina

15

Punto de fusión del clorhidrato: 219-221°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencilo y hexametilenamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 150

20

N-etil-2-amino-N-ciclohexil-5-metil-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 189-191°C (con descomposición).

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-metil-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

25



17 ENE

Ejemplo 151

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

Punto de fusión del clorhidrato: 236-240°C.

5 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-ciano-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 152

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

Punto de fusión: 140-142°C.

10 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-bencilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 153

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

Punto de fusión del clorhidrato: 198-200°C.

15 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-bromo-3-trifluorometil-bencilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 154

20 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 177-179°C

(con descomposición).

25 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-bromo-3-metil-bencilo y dietilamina análogamente al Ejemplo 10.



Ejemplo 155

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 183-187°C

(con descomposición).

5 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-bromo-3-metil-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 156

N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-hexametilamina

10 Punto de fusión del diclorhidrato: 159-164°C
(con descomposición).

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-bromo-3-metil-bencilo y hexametilamina análogamente al Ejemplo 10.

15 Ejemplo 157

2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 202-202,5°C
(con descomposición).

20 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y N-metil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 158

N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-morfolina

25 Punto de fusión del diclorhidrato: 194-198°C



(con descomposición).

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencilo y morfolina análogamente al Ejemplo 10.

5

Ejemplo 159

2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-
-3-/N-metil-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil7-
-bencilamina

Punto de fusión: 179-180°C.

10

Preparada a partir de alcohol 2-amino-5-bromo-3-hidroximetil-bencílico, cloruro de tionilo y N-metil-trans-4-hidroxi-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 160

15

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

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

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-metoxi-bencilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 10.

20

Ejemplo 161

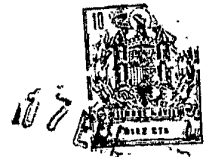
N-(5-acetil-2-amino-bencil)-hexametilenamina

Punto de fusión del clorhidrato: 205-207°C

(con descomposición).

25

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-



amino-bencilo y hexametilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 162

5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-bencilamina

5 Punto de fusión: 92-95°C.

Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-amino-3-bromo-bencilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 163

10 5-acetil-2-amino-N,N-dimetil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 209-215°C
(con descomposición).

15 Preparada a partir de bromuro de 5-acetil-2-amino-bencilo y dimetilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 164

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

Punto de fusión: 117-121°C.

20 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-(1-hidroxi-etil)-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 165

2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-di-etil-bencilamina

25 Punto de fusión del clorhidrato: 165-168°C.

17 ENE 1975

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-bencil-piridinio y dietilamina análogamente al Ejemplo 145.

Ejemplo 166

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

Punto de fusión del clorhidrato: 193-197°C.

Preparada a partir de bromuro de 2-amino-3-carboxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

10 Ejemplo 167

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

Punto de fusión del clorhidrato: 130-140°C.

15 Preparada a partir de bromuro de 2-amino-5-bromo-3-carboxi-bencilo y N-etil-ciclohexilamina análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 168

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

20 1,53 g de clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dietil-5-metil-bencilamina son disueltos a 75°C en 50 ml de anhídrido acético. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y se recristaliza el residuo en etanol. El clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-N,N-dietil-5-metilbencilamina que se ha obtenido
25 funde a 170-172°C.



Ejemplo 169

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

5 2,2 g de 2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-
-4-hidroxiciclohexil)-bencilamina son disueltos en
100 ml de metanol y son calentados a ebullición. En
el transcurso de 2 horas se añaden 75 ml de anhídrido
acético y al mismo tiempo se separa por destilación el
acetato de metilo resultante. Se concentra hasta seque-
10 dad por evaporación en vacío y tras añadir más metanol
se repite la concentración por evaporación. El residuo
obtenido es disuelto en etanol y con ácido clorhídrico
etanólico se transforma en el clorhidrato de 2-aceta-
15 mino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-
-bencilamina.

Punto de fusión: 246-248°C.

Ejemplo 170

3-bromo-2-butilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencil-
amina

20 3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-
-dietil-bencilamina son disueltas en 30 ml de benceno
y son calentados a 50°C durante 30 minutos con 3 ml
de cloruro de ácido butírico. Se concentra en vacío
hasta sequedad y se purifica el residuo por cromatogra-
25 fía sobre gel de sílice (agente eluyente: benceno:ace-



tato de etilo = 6:1); se obtiene 3-bromo-2-butiril-
-amino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina, que es
transformada con ácido clorhídrico etanólico en el
clorhidrato de punto de fusión 134°C.

5

Ejemplo 171

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

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

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-car-
boetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de
10 acetilo análogamente al Ejemplo 170.

La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en República Federal Alemana, el 13
de Abril de 1973, bajo el N° P 23 18 636.9, el 23 de
15 Enero de 1974, bajo el N° P 24 02 989.8, y el 5 de
Febrero de 1974, bajo el N° P 24 05 322.3, se acoge
a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

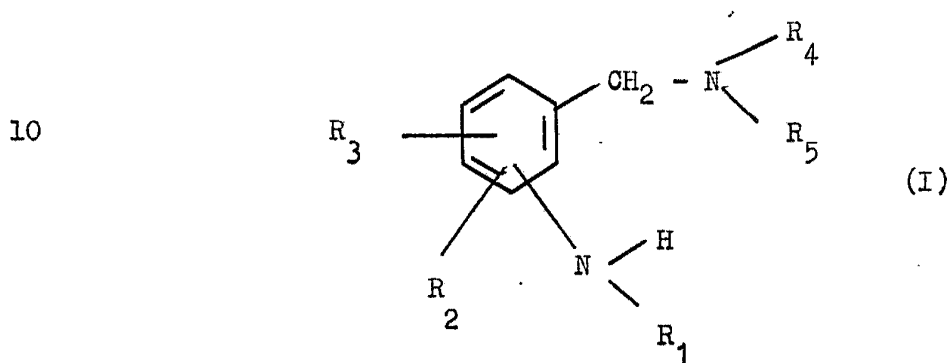
25

Los puntos de invención propia y nueva, que



se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas de la fórmula general I



15 en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido; R₂ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; R₃ significa un átomo de flúor, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta
20 o ramificada, un grupo trifluorometilo, ciano, carboilo, carboxilo, carbalcoxi, alcoxi, acetilo, 1-hidroxietilo así como el grupo aminometilo de la fórmula





en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholilo, cicloalcoholilo o hidroxicicloalcoholilo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina;

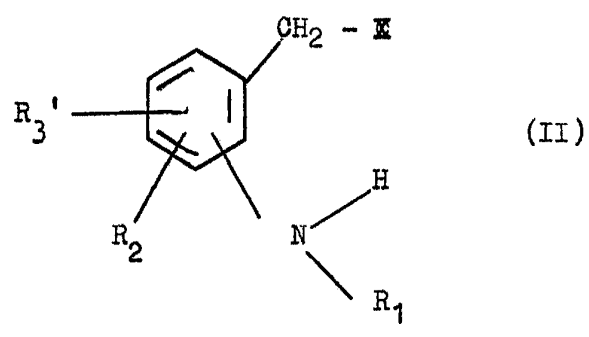
5 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, radicales alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, radicales alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono,

10 radicales cicloalcoholilo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, grupos bencilo, morfolinocarbonilmetilo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno significan un anillo pirrolidina, piperidina, hexametilenamina, morfolina,

15 N-metilpiperazina o camfidina, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

II

20

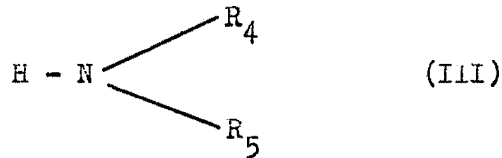


25



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, R'_3 representa el radical $-\text{CH}_2-\text{X}$ o posee los significados inicialmente indicados para R_3 , y X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo hidroxilo, un radical aciloxi, sulfoniloxi, alcoxi, ariloxi o aralcoxi, un grupo trialcoholamonio o el radical piridinio, con una amina de la fórmula general III,

10



15

en la que R_4 y R_5 son como se han definido inicialmente; y un compuesto de la fórmula general I obtenido en que R_3 representa un grupo ciano, se transforma en caso deseado, mediante hidrólisis parcial en el correspondiente compuesto carbamoílico de la fórmula general I, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , con excepción de los radicales que contienen un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar, son como se han definido inicialmente, es acilado en caso deseado de modo posterior, y/o un compuesto

20

25



obtenido de la fórmula general I es transformado en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -70 y 200°C.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -70 y +50°C, caso de que X represente un radical sulfoniloxi.

15 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de halogenuro de hidrógeno a temperaturas entre 0 y 150°C, caso de que X represente un átomo de halógeno.

20 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido y a temperaturas entre 0 y 200°C, caso de que X represente un radical aciloxi, alcoxi, arilo o aralcoxi.

25 7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones



1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador alcalino a temperaturas entre 120 y 180°C, caso de que X represente un grupo hidroxilo.

8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo eventualmente en un exceso de la amina de la fórmula general III utilizada y a temperaturas entre 120 y 180°C, caso de que X represente un grupo trialcoholamónio o el radical piridinio.

9ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas bencilaminas.

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

Esta Memoria consta de setenta y seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

17 ENE. 1975

Madrid,

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder. *[Handwritten signature]*

7.12.74/RTA.-