

90

P.- 58.492

Case 5/578 I  
Dr. Fl/Kp

MEMORIA DESCRIPTIVA

17 FEB. 1975

Incl. Cl. C07C 87/48; C07D 207/00  
C07D 213/10 // A61K 31/00

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR.KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

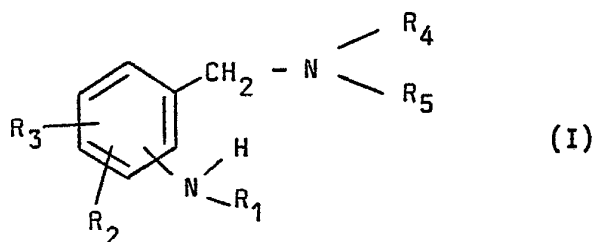
establecida en D 7950 Biberach/Riss,  
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
BENCILAMINAS"

(Clase Internacional C07c; C07d)

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

5



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

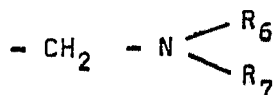
En la fórmula general I antedicha

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

15  $R_2$  significa un átomo de cloro o bromo;

$R_3$  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, carbalcoxi, alcoxi, acetilo, 1-hidroxi-etilo así como el grupo aminometilo de la fórmula

20



en donde  $R_6$  y  $R_7$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholo, cicloalcoholo o hidroxiciclo

25

alcohilo 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 alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxí, radicales cicloalcohilo con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxí, grupos bencilo, morfolinocarbonilmetilo o juntamente con el átomo de nitrógeno  
10 un anillo pirrolidino, piperidino, hexametilenamino, morfolino, N-metil-piperazino o camfidino.

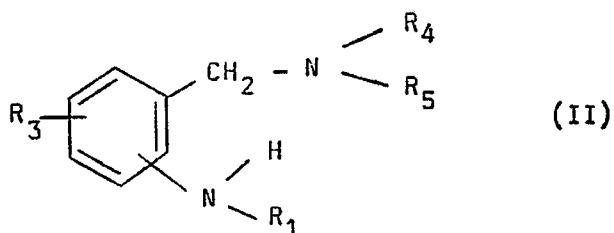
Los compuestos de la fórmula general I antedicha tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secretolítico, béquico  
15 (antitusivo) y un efecto acrecentador en la producción del factor tensioactivo o factor antiataelectasa de los alveolos.

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

20 Halogenación de un compuesto de la fórmula general II,

25

5



10

en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se han definido al comienzo.

15

20

25

La reacción se lleva a cabo con un agente de halogenación, por ejemplo con cloro, bromo, tribromofenolbromo o yododichloruro de fenilo, preferiblemente en un disolvente, por ejemplo con ácido acético al 50 hasta 100% o en cloruro de metileno o tetrahydrofurano en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina, y convenientemente a temperaturas entre  $-20$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ . Por cada mol de un compuesto de la fórmula general II, que puede ser empleado en forma de base o también en forma de sal, por ejemplo en forma de monoclorhidrato, diclorhidrato o triclorhidrato, se utiliza convenientemente 1 mol de agente de halogenación o un pequeño exceso del mismo. Si en la reacción resulta una sal de hidrácido halogenado, ésta puede ser aislada como tal o en caso deseado puede ser purificada adicionalmente pasando por la base.

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

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con uno, dos o tres equivalentes del correspondiente ácido. Como ácidos se han mostrado apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados de acuerdo con

modos de procedimiento usuales, por ejemplo por reacción de los correspondientes halogenuros de bencilo con las correspondientes aminas.

5 Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secretolítico, béquico (antitusivo) y un efecto acrecentador sobre la producción del factor tensioactivo o factor de antiataelectasa de los alveolos.

10 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;

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

C = Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-bencilamina;

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

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

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

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

1.- Efecto secretolítico.

Los ensayos de expectoración se llevaron a ca  
bo con cobayas narcotizadas o con conejos narcotizados  
(véase para ello Perry y Boyd, Pharmacol, exp. Therap.  
5 73, 65 (1941)). Las sustancias fueron administradas por  
vía peroral en cada caso a 6 hasta 8 animales en una do  
sis de 8 mg/kg. El cálculo del aumento de la secreción  
(valores de 2 horas) se efectuó mediante comparación de  
la cantidad de producto secretado antes y después de  
10 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 in-  
travenosa de 2, 4 y 8 mg/kg de la sustancia a investigar:  
15 Ensayos con cobayas:

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

25

Ensayos con conejos:

5

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

2.- Efecto antiulceroso.

10

15

20

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 250 g fueron sometidas según la narcosis con éter a apertura de la cavidad ventral y se sacó y almacenó el estómago. Después de ello se inyectaron, entre las mucosas musculares y las submucosas del estómago en un lugar, 0,05 ml de una solución al 5% de ácido acético. La cavidad ventral fue cerrada de nuevo después de la inyección. Las ulceraciones resultantes en la mucosa en el lugar de administración después de 3 a 5 días fueron tratadas durante 3 semanas agregando al pienso la sustancia a investigar en las dosificaciones de 50 y 100 mg/kg (6 animales por dosis). Los animales testigo recibieron sólo el pienso pulverizado.

Después de tratamiento durante tres semanas los animales fueron muertos, se sacaron los estómagos y se determinaron las úlceras mediante medición de la longitud de ulceraciones y la anchura de ulceraciones.

5 Se determinó el efecto de la sustancia en comparación con testigos (100%):

Con una dosificación de la sustancia A de 50 mg/kg p.o. se encontró una reducción de las úlceras de un 52% y con una dosificación de 100 mg/kg p.o. se encontró una reducción de las úlceras de un 79% en comparación con testigos.

### 3.- Toxicidad aguda:

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

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

Ejemplo 1

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

3 g de 2-amino-N-ciclohexil-5-fluor-N-metil-  
-bencilamina son disueltos en 30 ml de ácido acético gla-  
20 cial. Bajo agitación se añade a esto gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 1,98 g (0,63 ml) de bromo en 20 ml de ácido acético glacial. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 10 minutos más y a continuación se añade bajo enfriamiento con hielo lejía  
25 de sosa 10 N hasta que se alcanza un pH 9 y se extrae dos

veces por agitación cada vez con 150 ml de cloruro de metileno. Las soluciones en cloruro de metileno reunidas son lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo es disuelto en etanol absoluto y es acidificado hasta pH 3 con ácido clorhídrico etanólico. El clorhidrato precipitado es filtrado con succión y recristalizado en una mezcla de etanol absoluto y éter.

Punto de fusión: 222-224°C.

10

Ejemplo 2

2-amino-3-bromo-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

10 g de 2-amino-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina son disueltos en 50 ml de ácido acético al 90% y son mezclados gota a gota con 5,8 g de bromo con agitación a la temperatura ambiente. A continuación la solución de reacción es agitada durante 30 minutos más, luego es diluida con 200 ml de agua, es alcalinizada con amoníaco concentrado y es extraída tres veces por agitación con cloroformo. La fase orgánica es concentrada, el residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo-acetato de etilo (5:1) y se cristaliza en etanol-éter, con adición de ácido clorhídrico etanólico, el clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina.

25

Punto de fusión: 214-215°C (con descomposición).

Ejemplo 3

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

12,8 g de clorhidrato de 5-acetil-2-amino-N,N-  
5 -dimetil-bencilamina son disueltos en 100 ml de ácido acé-  
tico al 80% y son mezclados gota a gota, con agitación,  
con 9,0 g de bromo. A continuación la mezcla de reacción  
es alcalinizada con amoníaco 2 N, es extraída dos veces  
por agitación con cloroformo y la fase orgánica es concen-  
10 trada. Por recristalización del residuo en etanol-agua se  
obtiene la 5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-bencilami-  
na de punto de fusión 92-95°C.

Ejemplo 4

2-amino-5-cloro-N-ciclohexil-N-metil-3-trifluorometil-  
15 -bencilamina

Una solución de 9,5 g de 2-amino-N-ciclohexil-  
-N-metil-3-trifluorometil-bencilamina y 3 ml de piridina  
en 40 ml de tetrahidrofurano es enfriada a -10°C y es  
mezclada con agitación a esta temperatura en el transcur-  
20 so de 20 minutos con una solución de 9,1 g de yododiclo-  
ruro de fenilo en 80 ml de tetrahidrofurano. Se continúa  
agitando durante 4,5 horas más a 0 hasta -10°C y luego  
se deja reposar a aproximadamente 20°C durante 18 horas.  
Se diluye con agua y se extrae por agitación con cloro-  
25 formo. La fase orgánica se lava con solución de carbona-

to de potasio y con agua. Tras secar sobre sulfato de magnesio se concentra la solución en vacío, se recoge el residuo oleoso en acetato de etilo y se precipita con ácido clorhídrico isopropanólico el clorhidrato del compuesto citado. Tras recrystalizar tres veces en etanol  
5 utilizando carbón activo se obtienen cristales incoloros.

Punto de fusión: 260-262°C.

Ejemplo 5

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

10 11 g de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N,N-dietil-bencilamina son puestos en ebullición a reflujo con 70 ml de etanol y 100 ml de lejía de sosa 5 N. Después del enfriamiento se diluye con 100 ml de agua y se extrae con cloroformo. El extracto en cloroformo es secado sobre sulfato de sodio, es concentrado y el residuo es re-  
15 cristalizado en isopropanol. Se obtiene 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina de punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 6

20 2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

1 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina es disuelto en 2 ml de cloruro de acetilo y es calentado a 50°C durante 1 hora. Se evapora en vacío el cloruro de acetilo, se reparte el residuo entre amoníaco diluido frío y cloroformo, se concentra por evapo-  
25

ración la solución en cloroformo, se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente : acetato de etilo) se disuelve en isopropanol el residuo de concentración por evaporación desde el eluato y mediante adición de ácido clorhídrico isopropanólico y de éter se lleva a cristalización el clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

Punto de fusión: 190-194°C.

Ejemplo 7

10 2-acetamino-3-bromo-N,N-dietil-5-metil-bencilamina

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

Ejemplo 8

20 2-acetamino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-bencilamina

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

ración en vacío y tras añadir más metanol se repite la concentración por evaporación. El residuo obtenido es disuelto en etanol y con ácido clorhídrico etanólico se transforma en el clorhidrato de 2-acetamino-3-bromo-N,5-  
5 -dimetil-N-(trans-4-hidrox ciclohexil)-bencilamina.

Punto de fusión: 246-248°C.

Ejemplo 9

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

80 g de 2-amino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencil-  
10 amina son disueltos en 300 ml de ácido acético glacial y 30 ml de agua y son mezclados con agitación, gota a gota, con una solución de 40 g de bromo en 40 ml de ácido acético glacial. Se deja reposar durante una hora, se  
vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con cloroformo. Las soluciones en cloroformo reunidas son concentradas en vacío hasta sequedad. El producto  
15 bruto obtenido es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: acetato de etilo) y con ácido clorhídrico isopropanólico es transformado en  
20 clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina, que es recristalizado en etanol.

Punto de fusión: 165-168°C.

Ejemplo 10

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

25 7 g de 2-amino-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-

-bencilamina son disueltos en 100 ml de ácido acético al 90% y son mezclados con agitación, gota a gota, con una solución de 4 g de bromo en 4 ml de ácido acético glacial. Se agita durante una hora a la temperatura ambiente y durante 30 minutos más a 60°C, se enfría, se vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco, se extrae tres veces por agitación con cloroformo, la solución en cloroformo se concentra en vacío, se disuelve el residuo en etanol y por adición de ácido clorhídrico etanólico se lleva a cristalización el clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina.

Punto de fusión: 236-240°C.

Ejemplo 11

2-amino-5-cloro-N-ciclohexil-3-metoxi-N-metil-bencilamina

11 g de 2-amino-N-ciclohexil-3-metoxi-N-metil-bencilamina son disueltos en 100 ml de ácido acético glacial y son mezclados con agitación a la temperatura ambiente, rápidamente, con una solución de 2,8 g de cloro en 50 ml de ácido acético glacial. Una vez terminada la adición se vierte inmediatamente en una solución de bisulfito de sodio, se mezcla con hielo y se alcaliniza con lejía de sosa 10 N. El precipitado separado es extraído con cloroformo, la fase en cloroformo es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo es cromatografiado sobre gel

de sílice con cloroformo-acetato de etilo (3:1). El producto bruto obtenido se disuelve en etanol absoluto y se acidifica con ácido clorhídrico etéreo hasta pH 5-6 y se mezcla con éter de petróleo. El clorhidrato separado es  
5 filtrado con succión y lavado con un poco de éter de petróleo.

Punto de fusión: 189-193°C (con descomposición).

Ejemplo 12

2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-3-trifluorometil-  
10 -bencilamina

9,5 g de 2-amino-N-ciclohexil-N-metil-3-trifluorometil-bencilamina son disueltos en 140 ml de ácido acético al 70% y en el espacio de 5 minutos son mezclados, con agitación, con 5,5 g de bromo en 30 ml de ácido  
15 acético glacial. Después de 90 minutos se destruye el bromo en exceso con solución de bisulfito de sodio y la solución se concentra luego en vacío. El residuo es repartido entre acetato de etilo y solución saturada de carbonato de potasio. Se seca la fase orgánica y se  
20 concentra nuevamente en vacío. El aceite remanente se disuelve en una mezcla de éter y acetato de etilo (1:1) y se precipita el clorhidrato del compuesto arriba citado por adición de ácido clorhídrico isopropanólico. Tras recrisc  
25 talizar dos veces en etanol el punto de fusión es de 259-261°C.

Ejemplo 13

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

Ejemplo 14

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

Punto de fusión: 78-81°C.

Preparada a partir de 2-amino-N-ter.-butil-5-carboetoxi-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 9.

Ejemplo 15

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

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

Preparada a partir de 2-amino-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 9.

Ejemplo 16

2-amino-5-carboetoxi-3-cloro-N-ciclohexil-N-metil-bencil-  
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 207-209°C.

5 Preparada a partir de 2-amino-5-carboetoxi-N-  
-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloro análogamente al  
Ejemplo 9.

Ejemplo 17

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

10 Punto de fusión: 220-223°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carbo  
etoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de ace-  
tilo análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 18

15 N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-bencil-  
amina

Punto de fusión: 66-68°C.

20 Preparada a partir de N-etil-2-amino-5-carbo-  
etoxi-N-ciclohexil-bencilamina y bromo análogamente al  
Ejemplo 9.

Ejemplo 19

N-etil-2-amino-5-carboetoxi-3-cloro-N-ciclohexil-bencil-  
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 165-170°C.

25 Preparada a partir de N-etil-2-amino-5-carbo-

etoxi-N-ciclohexil-bencilamina y cloro análogamente al  
Ejemplo 9.

Ejemplo 20

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

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

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

Ejemplo 21

10 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

Punto de fusión: 150-152°C.

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

Ejemplo 22

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

Punto de fusión: 185-190°C.

20 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 23

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

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 5.

5

Ejemplo 24

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

Punto de fusión: 115-118°C.

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

10

Ejemplo 25

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

Punto de fusión: 155-157°C.

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

15

Ejemplo 26

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

Punto de fusión del clorhidrato: 250-255°C

20

(con descomposición).

Preparada a partir de 2-amino-5-ciano-N,N-dimetil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 27

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

25

Punto de fusión del clorhidrato: 226-229°C.

Preparada a partir de 2-amino-5-ciano-N,N-dietil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 28

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

5

Punto de fusión: 78-80°C.

Preparada a partir de 2-amino-N-ter.-butil-5-ciano-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 29

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

10

Punto de fusión: 101-103°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 6.

15

Ejemplo 30

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

Punto de fusión del clorhidrato: 194-197°C.

Preparada a partir de N-etil-2-amino-5-ciano-N-ciclohexil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

20

Ejemplo 31

N-etil-2-amino-N-bencil-3-bromo-5-ciano-bencilamina

Punto de fusión: 89-90°C.

Preparada a partir de N-etil-2-amino-N-bencil-5-ciano-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

25

Ejemplo 32

2-amino-N-bencil-3-bromo-5-ciano-N-propil-bencilamina

Punto de fusión: 96-98°C.

Preparada a partir de 2-amino-N-bencil-5-ciano-  
5 -N-propil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 33

2-amino-N-bencil-3-bromo-N-butil-5-ciano-bencilamina

Punto de fusión: 71-73°C

Preparada a partir de 2-amino-N-bencil-N-butil-  
10 -5-ciano-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 34

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

Punto de fusión del clorhidrato: 172-176°C.

Preparada a partir de N-(2-amino-5-ciano-ben-  
15 cil)-hexametilenamina y bromo análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 35

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

Punto de fusión: 89-91°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-N,N,5-  
20 -trimetil-bencilamina y anhídrido acético análogamente  
al Ejemplo 7.

Ejemplo 36

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

Punto de fusión: 81-83°C.

Preparada a partir de N-etil-2-amino-3-bromo-  
25 -N,5-dimetil-bencilamina y anhídrido acético análogamen

te al Ejemplo 7.

Ejemplo 37

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

5 Punto de fusión del clorhidrato: 96-97°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 38

10 2-acetamino-N-bencil-3-bromo-N,5-dimetil-bencilamina

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

Preparada a partir de 2-amino-N-bencil-3-bromo-N,5-dimetil-bencilamina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 7.

Ejemplo 39

15 N-(2-acetamino-3-bromo-5-metil-bencil)-pirrolidina

Punto de fusión del clorhidrato: 197-198°C.

Preparada a partir de N-(2-amino-3-bromo-5-metil-bencil)-pirrolidina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 7.

20

Ejemplo 40

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

Punto de fusión del clorhidrato: 252-253°C.

Preparada a partir de N-(2-amino-3-bromo-5-metil-bencil)-piperidina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 7.

25

Ejemplo 41

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

Preparada a partir de 2-amino-N,N-dimetil-5-metoxi-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

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

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

	3250 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	3410 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
10	2780 cm <sup>-1</sup>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	2830 cm <sup>-1</sup>	OCH <sub>3</sub>
	1590 cm <sup>-1</sup>	C=C
	1600 cm <sup>-1</sup>	C=C

Ejemplo 42

15

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

Preparada a partir de 2-amino-N,N-dietil-5-metoxi-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

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

20

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

25

	3250 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	3410 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	2830 cm <sup>-1</sup>	OCH <sub>3</sub>
	2800 cm <sup>-1</sup>	N-etilo
5	1480 cm <sup>-1</sup>	C=C
	1590 cm <sup>-1</sup>	C=C

#### Ejemplo 43

#### N-(2-amino-3-bromo-5-metoxi-bencil)-morfolina

10 Preparada a partir de N-(2-amino-5-metoxi-bencil)-morfolina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

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

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

15	3280 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	3420 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	2830 cm <sup>-1</sup>	OCH <sub>3</sub>
	2810 cm <sup>-1</sup>	N-alcoholo
	1480 cm <sup>-1</sup>	C=C
20	1590 cm <sup>-1</sup>	C=C

#### Ejemplo 44

#### 2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-metoxi-N-metil-bencil-amina

25 Preparada a partir de 2-amino-N-ciclohexil-5-

-metoxi-N-metil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

Comprobación de la estructura por espectros de IR y UV.

5 Espectro de IR (en cloruro de metileno):

3240  $\text{cm}^{-1}$   $\text{NH}_2$   
3410  $\text{cm}^{-1}$   $\text{NH}_2$   
2860  $\text{cm}^{-1}$  hidrocarburo alifático  
10 2940  $\text{cm}^{-1}$  " "  
2830  $\text{cm}^{-1}$   $\text{OCH}_3$   
2800  $\text{cm}^{-1}$  N-alcoholo  
1480  $\text{cm}^{-1}$  C=C  
1590  $\text{cm}^{-1}$  C=C

15 Ejemplo 45

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

Preparada a partir de N-etil-2-amino-N-ciclohexil-5-metoxi-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

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

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

25

	3240 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	3410 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	2860 cm <sup>-1</sup>	hidrocarburo alifático
	2940 cm <sup>-1</sup>	" "
5	2830 cm <sup>-1</sup>	OCH <sub>3</sub>
	2800 cm <sup>-1</sup>	N-etilo (meseta)
	1480 cm <sup>-1</sup>	C=C
	1590 cm <sup>-1</sup>	C=C

Ejemplo 46

10

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

Preparada a partir de N-(2-amino-5-metoxi-bencil)-piperidina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

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

15

Espectro de IR (en cloruro de metileno):

	3240 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	3400 cm <sup>-1</sup>	NH <sub>2</sub>
	2830 cm <sup>-1</sup>	OCH <sub>3</sub>
20	2790 cm <sup>-1</sup>	N-alcohilo
	1480 cm <sup>-1</sup>	C=C
	1590 cm <sup>-1</sup>	C=C

Ejemplo 47

25

2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-metoxi-N-metil-bencil-amina

Punto de fusión del clorhidrato: 198-201°C.

Preparada a partir de 2-amino-N-ciclohexil-3-metoxi-N-metil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 48

4-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-metoxi-N-metil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 177-180°C.

Preparada a partir de 4-amino-N-ciclohexil-5-metoxi-N-metil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 1.

11

Ejemplo 51

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

Punto de fusión del clorhidrato: 177-179°C.

15 (con descomposición).

Preparada a partir de clorhidrato de 2-amino-N,N-dietil-3-metil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 52

20 4-amino-5-bromo-3-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina

Punto de fusión del diclorhidrato: 201-204°C

(con descomposición).

Preparada a partir de diclorhidrato de 4-amino-3-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 2.

25

Ejemplo 53

4-amino-5-bromo-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencil-  
amina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 198-201°C (con  
descomposición).

Preparada a partir de diclorhidrato de 4-amino-  
-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y bromo  
análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 54

10 5-acetil-2-amino-3-bromo-N,N-dietil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 208-212°C.

Preparada a partir de clorhidrato de 5-acetil-  
-2-amino-N,N-dietil-bencilamina y bromo análogamente al  
Ejemplo 3.

15 Ejemplo 55

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

Punto de fusión del clorhidrato: 136-140°C.

20 Preparada a partir de clorhidrato de 5-acetil-  
-2-amino-N,N-dipropil-bencilamina y bromo análogamente  
al Ejemplo 3.

Ejemplo 56

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

Punto de fusión del clorhidrato: 112-115°C.

25 Preparada a partir de clorhidrato de 5-acetil-  
-2-amino-N,N-dibutil-bencilamina y bromo análogamente al

Ejemplo 3.

Ejemplo 57

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

Punto de fusión del clorhidrato: 165-167°C.

5 Preparada a partir de clorhidrato de N-(5-acetil-2-amino-bencil)-pirrolidina y bromo análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 58

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

Punto de fusión: 108-110°C.

10 Preparada a partir de clorhidrato de N-(5-acetil-2-amino-bencil)-piperidina y bromo análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 59

15 N-(5-acetil-2-amino-3-bromo-bencil)-hexametilenamina

Punto de fusión del clorhidrato: 203-206°C.

Preparada a partir de clorhidrato de N-(5-acetil-2-amino-bencil)-hexametilenamina y bromo análogamente al Ejemplo 3.

20 Ejemplo 60

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

Punto de fusión del clorhidrato: 235-239°C  
(con descomposición).

25 Preparada a partir de clorhidrato de N-(5-acetil-2-amino-bencil)-morfolina y bromo análogamente al

Ejemplo 3.

Ejemplo 61

5-acetil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-N-metil-bencil-  
amina

5 Punto de fusión del clorhidrato: 229-231°C.

Preparada a partir de diclorhidrato de 5-ace-  
til-2-amino-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y bromo  
análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 62

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

Punto de fusión: 111-113°C.

Preparada a partir de 5-acetil-N-etil-2-amino-  
-N-ciclohexil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo  
3.

15 Ejemplo 63

N-(5-acetil-2-amino-3-bromo-bencil)-N'-metil-piperazina

Punto de fusión: 99-104°C.

Preparada a partir de N-(5-acetil-2-amino-ben-  
cil)-N'-metil-piperazina y bromo análogamente al Ejemplo  
3.

20

Ejemplo 64

2-amino-5-bromo-N-isopropil-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 206-208°C.

Preparada a partir de 2-amino-N-isopropil-3-  
trifluorometil-bencilamina y bromo análogamente al Ejem

25

plo 2.

Ejemplo 65

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

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

5 Preparada a partir de 2-amino-N,N-dietil-3-  
-trifluorometil-bencilamina y bromo análogamente al Ejem  
plo 2.

Ejemplo 66

10 N-(2-amino-5-bromo-3-trifluorometil-bencil)-hexametilen-  
amina

Punto de fusión del clorhidrato: 223-225°C.

Preparada a partir de N-(2-amino-3-trifluoro-  
metil-bencil)-hexametilenamina y bromo análogamente al  
Ejemplo 2.

15 Ejemplo 67

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

Punto de fusión del clorhidrato: 204-207°C.

20 Preparada a partir de N-etil-2-amino-N-ciclo-  
hexil-3-trifluorometil-bencilamina y bromo análogamente  
al Ejemplo 2.

Ejemplo 68

2-amino-5-bromo-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-3-  
-trifluorometil-bencilamina

25 Punto de fusión del clorhidrato: 211-215°C (con

descomposición).

Preparada a partir de 2-amino-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-3-trifluorometil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 2.

5

Ejemplo 69

2-amino-5-cloro-N-isopropil-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 197-200°C.

Preparada a partir de 2-amino-N-isopropil-3-trifluorometil-bencilamina y yododocloruro de fenilo análogamente al Ejemplo 4.

10

Ejemplo 70

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

Punto de fusión del clorhidrato: 197-198°C.

Preparada a partir de 2-amino-N,N-dietil-3-trifluorometil-bencilamina y yododocloruro de fenilo análogamente al Ejemplo 4.

15

Ejemplo 71

N-(2-amino-5-cloro-3-trifluorometil-bencil)-hexametil-  
amina

20

Punto de fusión del clorhidrato: 128-130°C.

Preparada a partir de N-(2-amino-3-trifluorometil-bencil)-hexametilamina y yododocloruro de fenilo análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 72

25

N-etil-2-amino-5-cloro-N-ciclohexil-3-trifluorometil-

-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 202-205°C

Preparada a partir de N-etil-2-amino-N-ciclohexil-3-trifluorometil-bencilamina y yododicloruro de fenilo análogamente al Ejemplo 4.

5

Ejemplo 73

2-amino-5-cloro-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 200-207°C

10 (con descomposición).

Preparada a partir de 2-amino-N-metil-N-(morfolino-carbonil-metil)-3-trifluorometil-bencilamina y yododicloruro de fenilo análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 74

15 2-benzoilamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

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

20 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina y cloruro de benzoilo en solución bencénica análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 75

3-bromo-5-carboetoxi-2-(4-cloro-benzoilamino)-N,N-dietil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 187-193°C.

25 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carbo

etoxi-N,N-dietil-bencilamina y cloruro de 4-cloro-benzoilo en solución bencénica análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 76

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

5                   1,6 g de 2-amino-5-carbometoxi-N,N-dietil-  
-bencilamina son disueltos en 27 ml de ácido acético y  
3 ml de agua y son mezclados a la temperatura ambiente,  
con agitación, gota a gota con una solución de 1,1 g de  
bromo en 2 ml de ácido acético. Se deja reposar durante  
10 una hora, se vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con cloroformo. La solución en cloroformo es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo es disuelto en acetona y con ácido clorhídrico etéreo se precipita el clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carbometoxi-N,N-dietil-bencilamina de punto de fusión 180-181°C.

Ejemplo 77

2-amino-5-bromo-N-(1,3-dihidroxi-2-metil-propil-(2)-3-trifluorometil-bencilamina

20                   Punto de fusión del clorhidrato: 226-228°C (con descomposición).

Preparada a partir de 2-amino-N-(1,3-dihidroxi-2-metil-propil-(2)-3-trifluorometil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

25

Ejemplo 78

2-amino-5-bromo-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-3-trifluorometil-bencilamina

5 Punto de fusión del clorhidrato: a partir de 70°C (con descomposición).

Preparada a partir de 2-amino-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-3-trifluorometil-bencilamina y bromo análogo al Ejemplo 76.

Ejemplo 79

10 2-amino-5-bromo-N-(hidroxi-ter.-butil)-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 226-228°C (con descomposición).

15 Preparada a partir de 2-amino-N-(hidroxi-ter.-butil)-3-trifluorometil-bencilamina y bromo análogo al Ejemplo 76.

Ejemplo 80

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

20 Punto de fusión del clorhidrato: 233-236°C (con descomposición).

Preparada a partir de 2-amino-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-3-trifluorometil-bencilamina y bromo análogo al Ejemplo 76.

25

Ejemplo 81

2-amino-5-cloro-N,N-dimetil-3-trifluorometil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 210-212°C

(con descomposición).

5 Preparada a partir de 2-amino-3-trifluorometil-bencilamina y yododocloruro de fenilo análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 82

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

Punto de fusión del clorhidrato: 184-185°C.

10 Preparada a partir de 2-amino-N,N-dimetil-3-trifluorometil-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

Ejemplo 83

15 3-bromo-2-butirilamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

3 g de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina son disueltos en 30 ml de benceno y son calentados a 50°C durante 30 minutos con 3 ml de cloruro de ácido butírico. Se concentra en vacío hasta sequedad y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: benceno:acetato de etilo = 6:1); se obtiene 3-bromo-2-butiril-amino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina, que es transformada con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato de punto de fu-

20

25

sión 134°C.

Ejemplo 84

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

Punto de fusión del clorhidrato: 204-205°C.

5 Preparada a partir de N-(2-amino-5-carboetoxi-bencil)-pirrolidina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

Ejemplo 85

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

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

Preparada a partir de 2-amino-5-carboetoxi-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

15 Ejemplo 86

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

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

20 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 83.

Ejemplo 87

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

25 Punto de fusión del clorhidrato: 221°C (con descomposición).

Preparada a partir de N-(2-amino-5-carboetoxi-bencil)-morfolina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

Ejemplo 88

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

5

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

Preparada a partir de N-(2-amino-5-carboetoxi-bencil)-hexametilenamina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

Ejemplo 89

10

2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-(cis-3-hidroxíciclohexil)-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 103°C (con descomposición).

15

Preparada a partir de 2-amino-5-carboetoxi-N-(cis-3-hidroxíciclohexil)-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

Ejemplo 90

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

20

Punto de fusión: 199-201°C.

Preparada a partir de N-etil-2-amino-5-carboetoxi-bencilamina y bromo análogamente al Ejemplo 76.

25

Análogamente a los Ejemplos 1 a 90 se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(pirrolidino-metil)-acetanilida; p. de f.: 319°C (con descomposición).
- Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(morfolino-metil)-anilina; p. de f.: 251-257°C (con descomposición).
- Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(piperidino-metil)-acetanilida; p. de f.: 308-312°C (con descomposición).
- 10 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-(1-hidroxietil)-bencilamina; p. de f.: 69-72°C.
- Diclorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-dimetilaminometil-N,N-dimetil-bencilamina; p. de f.: 284-287°C (con descomposición).
- 15 Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-N,N-dietyl-3-metil-bencilamina; p. de f.: 192,5-194°C.
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilamina; p. de f.: 206,5-207,5°C (con descomposición).
- 20 N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-morfolina; p. de f.: 105-110°C.
- 2-amino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina; p. de f.: 122-123,5°C.
- 2-acetilamino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina; p. de f.: 136,5-138°C.
- 25

- Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina; p. de f.: 176-179°C (con descomposición).
- Diclorhidrato de 4-amino-5-bromo-3-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina; p. de f.: 201-204°C (con descomposición).
- 5 Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina; p. de f.: 231-234°C.
- Clorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-pirrolidina; p. de f.: a partir de 190°C (con descomposición).
- 10 N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-piperidina; p. de f.: 132-134°C.
- 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N-metil-3-(N-metil-ciclohexil-aminometil)-bencilamina; p. de f.: 194-199°C.
- 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina; p. de f.: 88-91°C.
- 15 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina; p. de f.: 202-202,5°C (con descomposición).
- Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-morfolina; p. de f.: 194-198°C (con descomposición).
- 20 Diclorhidrato de N-(2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-N'-metil-piperazina; p. de f.: a partir de 250°C (con descomposición).
- 2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-
- 25 -3- $\overline{N}$ -metil-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil-

- bencilamina; p. de f.: 179-180°C.
- N-etil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-(1-hidroxi-etil)-  
-bencilamina; p. de f.: 117-121°C.
- Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-  
5 -fluor-bencilamina; p. de f.: 176-178°C.
- Clorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-  
-fluor-bencilamina; p. de f.: 193-195°C.
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-N-  
-metil-bencilamina; p. de f.: 226-228°C (con descomposi-  
10 ción).
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-fluor-N-(trans-4-hidro  
xi-ciclohexil)-bencilamina; p. de f.: 231-233°C (con des  
composición).
- Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-ben-  
15 cilamina; p. de f.: 241-243°C.
- Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dimetil-3-fluor-bencil  
amina; p. de f.: 263-265°C (con descomposición).
- Diclorhidrato de N-etil-2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-  
-metil-bencilamina; p. de f.: 183-187°C (con descomposi-  
20 ción).
- 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilami  
na; p. de f.: 102-104°C.
- N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-pirrolidina; p.  
de f.: 123-127°C.
- 25 Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil)-hexametilen

amina; p. de f.: 159-164°C (con descomposición).

N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil-piperidina; p. de f.: 119-124°C.

5 Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclohexil-bencilamina; p. de f.: 227-229°C (con descomposición).

Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dietil-5-fluor-bencilamina; p. de f.: 182-184°C.

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

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 y el 23 de Enero de 15 1974, con el N° P 24 02 989.8, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

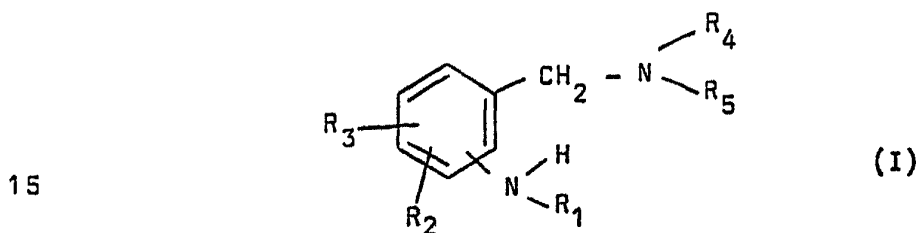
20

25

## REIVINDICACIONES

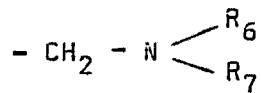
5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



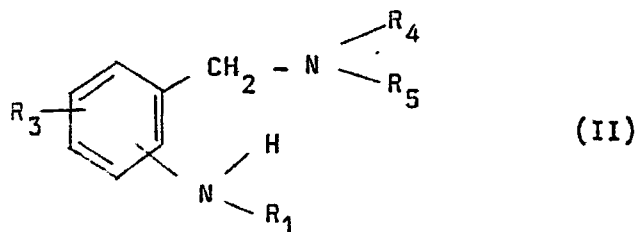
20 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido;  $R_2$  significa un átomo de cloro o bromo;  $R_3$  significa un átomo de fluor, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, un grupo trifluorometilo, ciano, carbamilo, carboxilo, carbalcoxi, alcoxi, acetilo, 1-hidroxietilo así como el grupo

25 aminometilo de la fórmula



en donde  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcohol, cicloalcohol o hidroxicicloalcohol o conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina;

$\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, radicales alcohol con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, radicales cicloalcohol 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, N-metilpiperazina o camfidina, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se somete a halogenación a un compuesto de la fórmula general II



en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se han definido inicialmente y, en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I obtenido en que  $R_3$  representa un grupo ciano, se transforma, mediante hidrólisis parcial en el correspondiente compuesto 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 obtenido de la fórmula general I es transformado en caso deseado en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15                    2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en un disolvente.

20                    3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la halogenación se lleva a cabo con cloro, bromo, tribromofenolbromo o yododocloruro de fenilo y a temperaturas entre  $-20$  y  $+50^\circ\text{C}$ .

                    4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se utiliza un mol de agente de halogenación o un pequeño exceso del mismo.

25                    5ª.- Procedimiento para la preparación de nue-

vas bencilaminas.

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

5 Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 ENE. 1975  
P.A.

Fernando de Eizaburu  
Por Poder.

