



P.- 58.493

Case 5/578 II

Dr. Fl/Kp

433891

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

INTL. CL. C07C 87/48; C07D 207/00;
2.13/00 // A61K 31/00

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D 7950 Biberach/Riss, República Federal

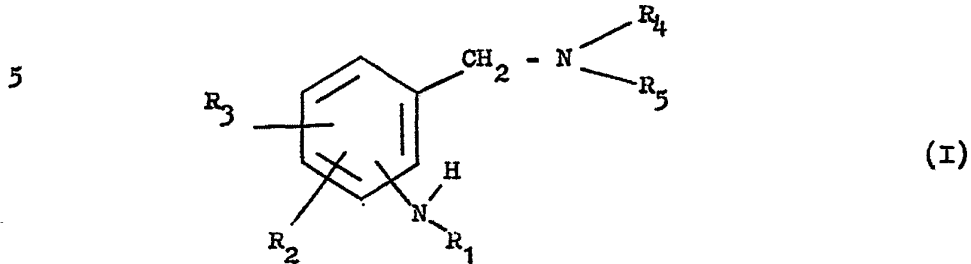
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
BENCILAMINAS"

(Clase Internacional C07c; C07d)



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



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

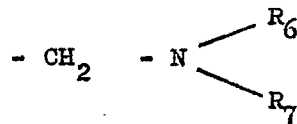
En la fórmula general I antedicha

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

15 R_2 significa un átomo de hidrógeno, 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, carbaloxi, alcoxi, acetilo, 1-hidroxi-etilo así como el grupo

20 aminometilo de la fórmula



25 en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, re

5.12.74



presentan grupos alcohol, cicloalcohol o hidroxicicloalcohol 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 alcohol de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxil, radicales alquil con 2 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcohol con 5 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituidos con
10 uno o dos grupos hidroxil, grupos bencilo, morfolinocarbonil metilo o juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino, piperidino, hexametileno, morfolino, N-metil-piperazino o camfidino, debiendo representar R_1 y/o R_4 un átomo de hidrógeno.

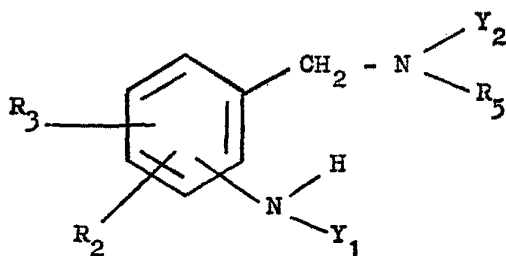
15 Los compuestos de la fórmula general I antedicha tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiulceroso, un efecto secretolítico, bégulico (antitusivo) y un efecto acrecentador en la producción del factor tensioactivo o factor antiataelectasia de los
20 alveolos.

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

Separación de uno o dos radicales protectores desde un compuesto de la fórmula general II

25

5.12.74



en la que R_2 , R_3 y R_5 son como se han definido inicialmente;

10 Y_1 significa un radical protector para un grupo amino susceptible de ser separado por hidrólisis o hidrogenólisis o posee los significados inicialmente citados para R_1 e Y_2 significa un radical protector para un grupo amino susceptible de ser separado por hidrólisis o por hidrogenólisis o posee los significados inicialmente citados para R_4 ,
15 pero por lo menos uno de los radicales Y_1 o Y_2 debe representar un radical protector.

Si Y_1 y/o Y_2 significan por ejemplo un radical acilo cualquiera, por ejemplo el radical acetilo, benzoilo o para-toluensulfonilo, el radical trimetilsililo o tetra
20 hidropiraniilo-(2), la separación de estos radicales se efectúa por hidrólisis en presencia de un disolvente, por ejemplo mediante ácido clorhídrico etanólico o lejía de sosa acuosoalcohólica, convenientemente a temperaturas en
25 tre 20 y 150°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Si en este caso, en



un compuesto de la fórmula general II, R_3 significa un grupo ciano, carbalcoxi o carbamoilo, éstos pueden ser saponificados al mismo tiempo para formar el grupo carboxilo.

5 Si Y_1 y/o Y_2 significan por ejemplo un radical benciloxi-carbonilo o bencilo, la separación de este radical se efectúa por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio, preferiblemente en un disolvente tal como metanol, metanol/agua
10 o metanol/ácido clorhídrico y preferiblemente a la temperatura ambiente. En la reacción los radicales alquenilo citados con ocasión de la definición de los radicales R_4 y/o R_5 pueden ser transformados simultáneamente en los correspondientes radicales alcoholo, y los grupos acetilo y cia
15 no citados con ocasión de la definición del radical R_3 pueden ser reducidos al mismo tiempo.

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 median
20 te 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 reac
25 cionar 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-

5

-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.

10

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.

15

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 antiatlectasa de los alveolos.

20

Por ejemplo las siguientes sustancias fueron

25

5.12.74



investigadas en cuanto a sus efectos biológicos.

A = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-
-bencilamina;

B = Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-bromo-5-carboxi-N-ciclo
5 hexil-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)-hexa
metilénamina;

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

F = Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-fluor-ben
cilamina.

1.- Efecto secretolítico.

15 Los ensayos de expectoración se llevaron a ca-
bo con cobayas narcotizados o con conejos narcotizados (véa
se para ello Perry y Boyd, Pharmacol. exp. Therap. 73, 65
(1941)). Las sustancias fueron administradas por vía pero-
ral en cada caso a 6 hasta 8 animales en una dosis de 8 mg/kg.

20 El cálculo del aumento de la secreción (valores de 2 horas)
se efectuó mediante comparación de la cantidad de producto
secrecionado antes y después de la administración de sustan
cia.

25 Los ensayos sobre la circulación se llevaron
a cabo en cada caso con 3 gatos según la narcosis con clo



ralosa-uretano después de administración por vía intravenosa de 2, 4 y 8 mg/kg de la sustancia a investigar:

Ensayos con cobayas:

5

Sustancia	Aumento de la secreción	Efecto sobre la circulación
A	+ 90 ‰	2,4 y 8 mg/kg: <u>nin</u> guna modificación
B	+ 81 ‰	2,4 y 8 mg/kg: <u>nin</u> guna modificación
C	+ 100 ‰	
G	+ 84 ‰	

10

15 Ensayos con conejos:

20

Sustancia	Aumento de la secreción
D	+ 72 ‰
E	+ 77 ‰

2.- Efecto antiulceroso.

El efecto de la sustancia a investigar sobre úlceras se llevó a cabo de acuerdo con el método de K. Takagi

5.12.74



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. 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 investi-

25
5.12.74



gar fue determinada orientativamente por vía peroral en grupos de 5 ratones blancos cada uno, después de una sola administración de 1.000 o 2.000 mg/kg.

5

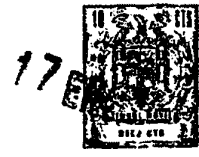
Sustancia	Toxicidad aguda.
A	> 2 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
B	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
C	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
10 D	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
E	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron 0 de 5 animales)
F	> 1 000 mg/kg p.o. (Murieron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

15

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

25

5.12.74



de 25 a 100 mg, pero preferiblemente de 30 a 60 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1

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

8 g de 2-acetilamino-N,N-dietil-3-metil-bencilamina se disuelven en 300 ml de ácido clorhídrico 2 N, se pone en ebullición a reflujo durante 14 horas, se decolora la solución con carbón activo y se alcaliniza con amoniaco concentrado. La mezcla es extraída tres veces con cloroformo, la fase orgánica es concentrada y el residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo. La base bruta se disuelve en acetona-etanol y se neutraliza con ácido clorhídrico etanólico, separándose por cristalización el clorhidrato de 2-amino-N,N-dietil-3-metil-bencilamina.

Punto de fusión: 182-184°C.

Ejemplo 2

20 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-dietilaminometil-bencilamina.

11,5 g de 2-acetilamino-5-bromo-N,N-dietil-3-dietilaminometil-bencilamina son disueltos en 250 ml de ácido clorhídrico 2 N, son puestos en ebullición a reflujo durante 14 horas y luego son decolorados con carbón activo. El producto filtrado se alcaliniza con amoniaco concentrado, se extrae tres veces con cloroformo y la fase orgánica

17 EN 1075

se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo-acetato de etilo (1:2). Las fracciones reunidas son concentradas, el residuo es disuelto en etanol absoluto y es acidificado débilmente con ácido clorhídrico etanólico absoluto, después de lo cual se separa por cristalización la 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-dietilaminometil-bencilamina en forma de di clorhidrato.

5
10

Punto de fusión: 213,5-215°C (con descomposición).

Ejemplo 3

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

5 g de 2-acetilamino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metilbencilamina son puestos en ebullición a reflujo durante 15 horas en 50 ml de etanol y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego son alcalinizados con amoníaco concentrado y extraídos tres veces por agitación con cloroformo. La fase orgánica es concentrada, el residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo y la 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina es cristalizada en forma de clorhidrato en etanol-éter con adición de ácido clorhídrico etanólico.

15
20

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

25

5.12.74



Ejemplo 4

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

15 g de 2-acetilamino-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina son puestos en ebullición a reflujo durante 14 horas en 0,5 litros de ácido clorhídrico 4 N. A continuación se alcaliniza la solución con amoníaco concentrado, se extrae por agitación tres veces con cloroformo y la fase orgánica se concentra. El producto bruto es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo y se cristaliza en acetona-éter con ácido clorhídrico etanólico la 2-amino-5-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en forma de clorhidrato.

Punto de fusión: 144-146°C.

Ejemplo 5

15 4-amino-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina

20 g de 4-acetilamino-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina son puestos en ebullición a reflujo durante 6 horas en 200 ml de ácido clorhídrico 3 N, luego se alcaliniza con amoníaco concentrado, se extrae por agitación tres veces con cloroformo y la fase orgánica se concentra. Cristaliza en etanol absoluto-éter la 4-amino-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en forma de diclorhidrato tras añadir ácido clorhídrico etanólico absoluto.

25 Punto de fusión: 197-199°C (con descomposición).



Ejemplo 6

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

22,5 g de 5-acetil-2-acetilamino-N,N-dimetil-
-bencilamina son disueltos en una solución de 8 g de hidró
5 xido de sodio en 400 ml de etanol al 50% y son calentados
a 70-80°C durante 5 horas. A continuación se diluye con
agua la solución de reacción, se extrae tres veces con clo-
roformo y se concentra la fase orgánica. El residuo se
disuelve en etanol absoluto y se neutraliza con ácido clor
10 hídrico etanólico absoluto, después de lo cual se separa
por cristalización el clorhidrato de 5-acetil-2-amino-N,N-
-dimetil-bencilamina.

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

Ejemplo 7

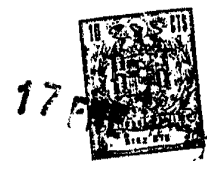
15 2-amino-3-bromo-5-carbamoil-N,N-dietil-bencilamina

11 g de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N,N-dietil-ben
cilamina son puestos en ebullición a reflujo con 70 ml de
etanol y 100 ml de lejía de sosa 5 N. Después del enfria-
miento se diluye con 100 ml de agua y se extrae con cloro-
20 formo. 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-bencilamina de punto de fusión: 140-142°C.

Ejemplo 8

25 2-acetamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina

5.12.74



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 amonia-
co diluido frío y cloroformo, se concentra por evaporación
la solución en cloroformo, se purifica el producto por cro-
matografía sobre gel de sílice (agente eluyente : acetato
de etilo) se disuelve en isopropanol el residuo de concen-
tración 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-car-
boetoxi-N,N-dietilbencilamina.

Punto de fusión: 190-194°C.

Ejemplo 9

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 eva-
poración 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 10

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

2,2 g de 2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(trans-

5.12.74



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

Punto de fusión: 246-248°C.

Ejemplo 11

2-amino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina.

19 g de 2-acetamino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina son disueltos en 100 ml de etanol y tras añadir 60 ml de ácido clorhídrico concentrado son puestos en ebullición a reflujo durante una hora. Se vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco, se extrae tres veces por agitación con cloroformo, la solución en cloroformo se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío, el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: acetato de etilo) y con ácido clorhídrico isopropanólico se obtiene clorhidrato de 2-amino-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina, que es recristalizado en etanol.

5.12.74



punto de fusión : 138-142°C.

Ejemplo 12

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

21 g de 2-acetamino-5-carboetoxi-N-ciclohexil-
5 -N-metil-bencilamina son puestos en ebullición a reflujo
durante una hora con 100 ml de etanol, 90 ml de agua y
60 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría, se vier
te sobre hielo, se alcaliniza con amoniaco, se extrae tres
veces con cloroformo, se concentra en vacío hasta sequedad
10 la fase en amoniaco, se agita el residuo a fondo con etanol,
se filtra, se concentra en vacío hasta sequedad el produc-
to filtrado y el residuo se recristaliza en etanol. Se ob-
tiene 2-amino-5-carboxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina
de punto de fusión 200-205°C.

15

Ejemplo 13

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

10 g de 2-acetamino-5-ciano-N,N-dietil-bencilam
20 mina 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 se-
cada 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.

25

Ejemplo 14

5.12.74



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

2 g de 2-acetamino-N-etil-N-ciclohexil-5-metil-bencilamina son calentados a 90°C durante 1,5 horas con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría, se vierte sobre hielo, se alcaliniza con lejía de sosa, se extrae con cloroformo, se concentra en vacío la solución en cloroformo, se disuelve en etanol el residuo y con ácido clorhídrico etanólico se obtiene clorhidrato de 2-amino-N-etil-N-ciclohexil-5-metil-bencilamina.

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

Ejemplo 15

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

3,4 g de 2-amino-N-bencil-N-ter.-butil-5-carboetoxi-bencilamina son disueltos en 50 ml de etanol. Se agrega ácido clorhídrico etanólico hasta que se alcanza un valor de pH de aproximadamente 2, y se hidrogena en presencia de paladio (al 10%) sobre carbón. Tras absorción de 1 mol de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación, se separa por filtración del catalizador, se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se reparte entre amoníaco diluido y cloroformo. La solución en cloroformo es secada, es concentrada hasta sequedad y el residuo es recristalizado en etanol, obteniéndose 2-amino-N-ter.-butil-5-carboetoxi-bencilamina de punto de fusión 77-79°C.

Ejemplo 16

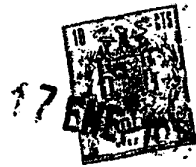
5.12.74

25

15

20

5



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

Punto de fusión: 77-79°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-ter.-butil-5-carboetoxi-bencilamina en ácido clorhídrico etanólico análogamente al Ejemplo 11.

5

Ejemplo 17

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

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

Preparada por saponificación de 2-acetamino-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en ácido clorhídrico etanólico análogamente al Ejemplo 11.

10

Ejemplo 18

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

Punto de fusión: 220-223°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 8.

15

Ejemplo 19

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 188-194°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-etil-5-carboetoxi-N-ciclohexil-bencilamina en ácido clorhídrico etanólico análogamente al Ejemplo 11.

20

25

Ejemplo 20

5.12.74



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

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

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-ter.-butil-5-ciano-bencilamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 13.

5

Ejemplo 21

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

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 7.

10

Ejemplo 22

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

Punto de fusión: 142-143°C.

Preparada por saponificación de 2-amino-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 7.

15

Ejemplo 23

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

Punto de fusión: 150-152°C.

Preparada por saponificación de 2-amino-3-bromo-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 7.

20

Ejemplo 24

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

25

5.12.74



lamina.

Punto de fusión: 185-190°C.

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carbamoyl-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 8.

5

Ejemplo 25

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

Punto de fusión: 136-138°C.

Preparada por saponificación de N-etil-2-acetamino-5-ciano-N-ciclohexil-bencilamina en lejía de sosa análogamente al Ejemplo 13.

10

Ejemplo 26

N-etil-2-amino-3-bromo-5-carbamoyl-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 7.

15

Ejemplo 27

N-(2-amino-5-carbamoyl-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 7.

20

Ejemplo 28

N-(2-amino-3-bromo-5-carbamoyl-bencil)-hexametilenamina.

25

5.12.74



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 7.

5

Ejemplo 29

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

Punto de fusión del clorhidrato: 220-230°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-ter.-butil-5-carboetoxi-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 12.

10

Ejemplo 30

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

Punto de fusión del clorhidrato: 228-232°C.

Preparada a partir de 2-amino-5-carboxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 8.

15

Ejemplo 31

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

Punto de fusión del clorhidrato: 240-241°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-5-ciano-N,N-dimetil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

20

Ejemplo 32

2-amino-5-ciano-N,N-dietyl-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 241-244°C.

25

5.12.74



Preparada por saponificación de 2-acetamino-5-ciano-N,N-dietil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

Ejemplo 33

5 2-amino-5-ciano-N,N-dipropil-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 215-219°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-5-ciano-N,N-dipropil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

10 Ejemplo 34

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

Punto de fusión del clorhidrato: 233-238°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-ter.-butil-5-ciano-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

15

Ejemplo 35

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

Punto de fusión del clorhidrato: 207-211°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-5-ciano-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

20

Ejemplo 36.

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

Punto de fusión: 101-103°C.

25

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-ciano-

5.12.74



-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 37

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

5 Punto de fusión del diclorhidrato: 201-206°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-etil-5-ciano-N-ciclohexil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

Ejemplo 38

10 2-amino-N-etil-N-bencil-5-ciano-bencilamina

Punto de fusión: 107-108°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-etil-N-bencil-5-ciano-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

15 Ejemplo 39

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

Punto de fusión: 63-64°C.

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-bencil-5-ciano-N-propil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 34.

20 Ejemplo 40

N-(2-amino-5-ciano-bencil)-hexametilamina

Punto de fusión del clorhidrato: 228-232°C.

Preparada por saponificación de N-(2-acetamino-5-ciano-bencil)-hexametilamina en ácido clorhídrico aná

25

5.12.74



logamente al Ejemplo 14.

Ejemplo 41

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

Punto de fusión: 89-91°C.

5 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-N,N,5-trimetil-bencilamina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 23.

Ejemplo 42

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

10 Punto de fusión: 81-83°C.

Preparada a partir de N-etil-2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-bencilamina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 9

Ejemplo 43

15 2-amino-N,N-dietil-5-metil-bencilamina.

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

Preparada por saponificación de 2-acetamino-N,N-dietil-5-metil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

20 Ejemplo 44

2-amino-N-ciclohexil-N,5-dimetil-bencilamina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 203-205°C.

25 Preparada por saponificación de 2-acetamino-N-ciclohexil-N,5-dimetil-bencilamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.



Ejemplo 45

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

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

5 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-N,5-dimetil-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 10.

Ejemplo 46

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

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

10 Preparada a partir de 2-amino-N-bencil-3-bromo-N,5-dimetil-bencilamina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 9.

Ejemplo 47

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

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

15 Preparada a partir de N-(2-amino-3-bromo-5-metil-bencil)-piperidina y anhídrido acético análogamente al Ejemplo 9.

Ejemplo 48

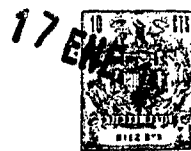
N-(2-amino-5-metil-bencil)-hexametilnamina

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

20 Preparada por saponificación de N-(2-acetamino-5-metil-bencil)-hexametilnamina en ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 14.

25

5.12.74



Ejemplo 49

2-amino-N,N-dietil-3-dietilaminometil-bencilamina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 199-201°C.
(con descomposición).

5 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N,N-dietil-3-dietilaminometil-bencilamina en ácido clorhi-
drico 2 N análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 50

10 2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-3-
-N-metil-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil-7-bencila-
mina

Punto de fusión: 179-180°C.

15 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-3-N-metil-
-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-metil-7-bencilamina en
ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 51

2-amino-N,N,3-trimetil-bencilamina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 188-190°C.

20 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N,N,3-trimetil-bencilamina en ácido clorhídrico 2 N aná-
logamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 52

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

25 Punto de fusión del diclorhidrato: 196-198°C

17 ENE. 1974

(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N-etil-N,3-dimetil-bencilamina en ácido clorhídrico 2 N
análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 53

2-amino-N,N-dipropil-3-metil-bencilamina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 168-173°C

(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N,N-dipropil-3-metil-bencilamina en ácido clorhídrico 2 N
análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 54

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

Punto de fusión del clorhidrato: 218-221°C

15 (con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-N,N,3-trimetil-bencilamina en ácido clorhídrico
2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 55

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

Punto de fusión del clorhidrato: 191-193°C

(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N-etil-5-bromo-N,3-dimetil-bencilamina en ácido clorhídri
co 2 N análogamente al Ejemplo 1.

25

5.12.74



Ejemplo 56

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 206-210°C

(con descomposición).

5 Preparada por saponificación de N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-pirrolidina en ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 57

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 176-179°C

(con descomposición).

10 Preparada por saponificación de N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperidina en ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 58

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 159-164°C

(con descomposición).

15 Preparada por saponificación de N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-hexametilamina en ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 59

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 159-163°C

25 (con descomposición).



17 ENE. 1975

Preparada por saponificación de N-(2-acetila
mino-5-bromo-3-metil-bencil)-morfolina en ácido clorhídri
co 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 60

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

Punto de fusión del clorhidrato: 225-226°C
(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
10 -5-bromo-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metil-bencilamina
en ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 61

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

15 Punto de fusión del clorhidrato: 206,5-207,5°C
(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilamina en ácido clorhí
drico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 62

20 2-amino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(cis-3-hidroxiciclohexil)-ben-
cilamina.

Punto de fusión: 118-119°C.

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-N,3-dimetil-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencil
25 mina en ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 1.



Ejemplo 63

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

Punto de fusión: 122-123,5°C.

5 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-benci
lamina en ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 64

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

10 Punto de fusión del diclorhidrato: 183-187°C
(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N-etil-5-bromo-N-ciclohexil-3-metil-bencilamina en ácido
clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 65

N-etil-2-amino-5-bromo-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-me-
til-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 156-161°C
(con descomposición).

20 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N-etil-5-bromo-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-ben
cilamina en ácido clorhídrico 2 N análogamente al Ejemplo
1.

Ejemplo 66

25 2-amino-N-bencil-5-bromo-N,3-dimetil-bencilamina

5.12.74



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

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N-bencil-5-bromo-N,3-dimetil-bencilamina en ácido clorhí-
drico 2 N análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 67

2-amino-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina

Punto de fusión del diclorhidrato: 188-190°C.

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina en ácido clorhídrico
acuoso-etanólico análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 68

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 198-199°C.

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-4-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina en ácido
clorhídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 69

2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dimetil-bencilamina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 213-218°C
(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dimetil-bencilamina en ácido clor-
hídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 70



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

Punto de fusión del clorhidrato: 198-200°C

(con descomposición).

5 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina en ácido clor-
hídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 71

2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dialil-bencilamina.

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

10 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-4-ter.-butil-N,N-dialil-bencilamina en ácido clor-
hídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 72

2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(hidroxi-ter.-butil)-benci-
15 lamina.

Punto de fusión: 123-125°C.

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-4-ter.-butil-N-(hidroxi-ter.-butil)-bencilamina
en ácido clorhídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

20 Ejemplo 73

2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(1,3-dihidroxi-2-metil-pro-
pil-2)-bencilamina

Punto de fusión del diclorhidrato: 200-205°C

(con descomposición).

25 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-

5.12.74



-5-bromo-4-ter.-butil-N-(1,3-dihidroxi-2-metil-propil-2)-
-bencilamina en ácido clorhídrico 4 N análogamente al Ejem
plo 3.

Ejemplo 74

5 2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(tris-hidroximetil-metil)-
-bencilamina.

Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de
190°C (con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
10 -5-bromo-4-ter.-butil-N-(tris-hidroximetil-metil)-bencila
mina en ácido clorhídrico 4 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 75

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

15 Punto de fusión del clorhidrato: a partir de
190°C (con descomposición).

Preparada por saponificación de N-(2-acetila
mino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-pirrolidina en ácido
clorhídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 76

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 188-195°C.

Preparada por saponificación de N-(2-acetila
mino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-piperidina en ácido
clorhídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

25

Ejemplo 77

5.12.74



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

Punto de fusión del diclorhidrato: 194-198°C
(con descomposición).

5 Preparada por saponificación de N-(2-acetila
mino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-morfolina en ácido clor
hídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 78

2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-
-bencilamina.

10 Punto de fusión del diclorhidrato: 212-218°C
(con descomposición).

15 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-4-ter.-butil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-ben
cilamina en ácido clorhídrico 4 N análogamente al Ejemplo
3.

Ejemplo 79

2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(cis-3-hidroxiciclohexil)-
-N-metil-bencilamina.

20 Punto de fusión del diclorhidrato: 205-208°C
(con descomposición).

Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-4-ter.-butil-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-
-bencilamina en ácido clorhídrico 4 N análogamente al Ejem
plo 3.

25 Ejemplo 80



2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-
-N-metil-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 208-210°C
(con descomposición).

5 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-5-bromo-4-ter.-butil-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-me
til-bencilamina en ácido clorhídrico 3 N análogamente al
Ejemplo 3.

Ejemplo 81

10 N-etil-2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-bencila-
mina.

Punto de fusión del clorhidrato: 191-194°C
(con descomposición).

15 Preparada por saponificación de 2-acetilamino-
-N-etil-5-bromo-4-ter.-butil-N-ciclohexil-bencilamina en
ácido clorhídrico acuoso-etanólico análogamente al Ejemplo
3.

Ejemplo 82

N-(2-amino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-N'-metil-piperazina.

20 Punto de fusión del triclorhidrato: 170-180°C
(con descomposición).

Preparada por saponificación de N-(2-acetila
mino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-N'-metil-piperazina en
ácido clorhídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

25

Ejemplo 83

5.12.74



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

Punto de fusión del diclorhidrato: 198-205°C
(con descomposición).

5 Preparada por saponificación de N-(2-acetila
mino-5-bromo-4-ter.-butil-bencil)-camfidina en ácido clor
hídrico 3 N análogamente al Ejemplo 3.

Ejemplo 84

4-amino-3-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina.

10 Punto de fusión del diclorhidrato: 183-185°C
(con descomposición).

Preparada por saponificación de 4-acetilamino-
-3-ter.-butil-N,N-dietil-bencilamina en ácido clorhídrico
3 N análogamente al Ejemplo 5.

Ejemplo 85

15 5-acetil-2-amino-N,N-dietil-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 218-221°C.

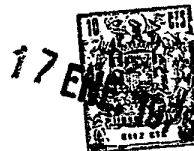
Preparada por saponificación de 5-acetil-2-ace
tilamino-N,N-dietil-bencilamina en lejía de sosa acuoso-eta
nólica análogamente al Ejemplo 6.

20 Ejemplo 86

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

Punto de fusión del clorhidrato: 171-173°C.

25 Preparada por saponificación de 5-acetil-2-ace
tilamino-N,N-dipropil-bencilamina en lejía de sosa acuoso-
-etanólica análogamente al Ejemplo 6.



Ejemplo 87

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

Punto de fusión del clorhidrato: 110-120°C.

Preparada por saponificación de 5-acetil-2-acetilamino-N,N-dibutil-bencilamina en ácido clorhídrico 4 N análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 88

N-(5-acetil-2-amino-bencil)-pirrolidina.

Punto de fusión del clorhidrato: 203-205°C.

Preparada por saponificación de N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-pirrolidina, en lejía de sosa acuoso-etanólica análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 89

N-(5-acetil-2-amino-bencil)-piperidina.

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

Preparada por saponificación de N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-piperidina en lejía de sosa acuoso-etanólica análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 90

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

Punto de fusión del clorhidrato: 205-207°C

(con descomposición).

Preparada por saponificación de N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-hexametilamina en lejía de sosa acuoso-etanólica análogamente al Ejemplo 6.



Ejemplo 91

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

Punto de fusión del clorhidrato: 218-220°C
(con descomposición).

5 Preparada por saponificación de N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-morfolina en lejía de sosa acuoso-etanólica análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 92

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

10 Punto de fusión: 100-102°C.

Preparada por saponificación de 5-acetil-2-acetilamino-N-etil-N-ciclohexil-bencilamina en lejía de sosa acuoso-etanólica análogamente al Ejemplo 6.

Ejemplo 93

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

Punto de fusión: 135-138°C.

Preparada por saponificación de N-(5-acetil-2-acetilamino-bencil)-N'-metil-piperazina en lejía de sosa acuoso-etanólica análogamente al Ejemplo 6.

20 Ejemplo 94

2-benzoilamino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietilbencilamina.

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

Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N,N-dietil-bencilamina y cloruro de benzoilo en solución bencénica análogamente al Ejemplo 8.

25

5.12.74



Ejemplo 95

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

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

5 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboe
toxi-N,N-dietil-bencilamina y cloruro de 4-cloro-benzoilo
en solución bencénica análogamente al Ejemplo 8.

Ejemplo 96

2-amino-5-carbometoxi-N,N-dietil-bencilamina.

10 2,5 g de 2-acetamino-5-carbometoxi-N,N-dietil-
-bencilamina son puestos en ebullición durante 30 minutos
con 50 ml de metanol y 15 ml de ácido clorhídrico concentra
do. Se vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco, se
extrae por agitación con cloroformo, la solución en cloro
15 formo se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío
y a partir del residuo, por disolución en metanol y adición
de una solución de ácido fumárico en éter, se obtiene hidró
geno-fumarato de 2-amino-5-carbometoxi-N,N-dietil-bencila
mina de punto de fusión 177-179°C.

20

Ejemplo 97

2-amino-5-bromo-3-dimetilaminometil-N,N-dimetilbencilamina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 284-287°C

(con descomposición).

25

Preparada a partir de 2-acetamino-5-bromo-3-di
metilaminometil-N,N-dimetil-bencilamina y ácido clorhídrico



análogamente al Ejemplo 96.

Ejemplo 98

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

5 Punto de fusión del diclorhidrato: 283-286°C
(con descomposición).

Preparada a partir de 4-bromo-2,6-bis-(piperi-
dino-metil)-acetanilida y ácido clorhídrico análogamente
al Ejemplo 96.

Ejemplo 99

10 4-bromo-2,6-bis-(morfolino-metil)-anilina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 251-257°C
(con descomposición).

15 Preparada a partir de 4-bromo-2,6-bis-(morfo-
lino-metil)-acetanilida y ácido clorhídrico análogamente
al Ejemplo 96.

Ejemplo 100

N-etil-2-amino-5-carboetoxi-bencilamina.

20 3,8 g de N-etil-2-amino-N-bencil-5-carboetoxi-
-bencilamina son hidrogenados en presencia de paladio so-
bre carbón a la temperatura ambiente y a 5 atmósferas ma-
nométricas de presión de hidrógeno en 50 ml de metanol y
1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se separa por fil-
tración del catalizador y el producto filtrado se concen-
tra hasta sequedad en vacío. El residuo es recristalizado
25 en etanol, con adición de éter. Se obtiene clorhidrato de



N-etil-2-amino-5-carboetoxi-bencilamina de punto de fusión 173-176°C (con descomposición).

Ejemplo 101

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

5 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
10 (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 fusión 134°C.

Ejemplo 102

15 N-etil-2-amino-N-bencil-5-carboetoxi-bencilamina

Punto de fusión del clorhidrato: a partir de 61°C (con descomposición).

Preparada a partir de 2-acetamino-N-etil-N-bencil-5-carboetoxi-bencilamina con ácido clorhídrico/etanol
20 análogamente al Ejemplo 96.

Ejemplo 103

N-(2-amino-5-carboetoxi-bencil)-pirrolidina.

Punto de fusión del diclorhidrato: 146-149°C.

Preparada a partir de N-(2-acetamino-5-carboetoxi-bencil)-pirrolidina y etanol/ácido clorhídrico análogo
25



gamente al Ejemplo 96.

Ejemplo 104

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

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

Preparada a partir de 2-acetamino-5-carboetoxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina con etanol/ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 96.

10 Ejemplo 105

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

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

15 Preparada a partir de 2-amino-3-bromo-5-carboetoxi-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina y cloruro de acetilo análogamente al Ejemplo 101.

Ejemplo 106

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

20 Punto de fusión del clorhidrato: 205°C (con descomposición).

Preparada a partir de N-(2-acetamino-5-carboetoxi-bencil)-morfolina con etanol/ácido clorhídrico análogamente al Ejemplo 96.

Ejemplo 107

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

25

5.12.74



Punto de fusión del clorhidrato: 168-169°C.

Preparada a partir de N-(2-acetamino-5-carboe
toxi-bencil)-hexametilenamina y etanol/ácido clorhídrico
análogamente al Ejemplo 96.

5

Ejemplo 108

2-amino-5-carboetoxi-N-(cis-3-hidroxiciclohexil)-bencilamina.

Punto de fusión del clorhidrato: 201-203°C.

Preparada a partir de 2-acetamino-5-carboetoxi-
-N-(cis-3-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina con etanol/ácido
clorhídrico análogamente al Ejemplo 96.

10

Ejemplo 109

2-amino-5-carbometoxi-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-benci-
lamina.

Punto de fusión del fumarato: 221°C (con des-
composición).

15

Preparada a partir de 2-acetamino-5-carbometoxi-
-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-bencilamina con metanol/áci-
do clorhídrico análogamente al Ejemplo 96.

Ejemplo 110

2-amino-N,N-dietil-5-isopropoxi-carbonil-bencilamina.

Punto de fusión del hidrogeno-fumarato: 158°C.

Preparada a partir de 2-acetamino-N,N-dietil-
-5-isopropoxi-carbonil-bencilamina con isopropanol/ácido
clorhídrico análogamente al Ejemplo 96.

25

Ejemplo 111

5.12.74



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

Punto de fusión del diclorhidrato : 274-276°C
(con descomposición).

5 Preparada a partir de 4-bromo-2,6-bis-(pirro-
lidino-metil)-acetanilida y ácido clorhídrico análogamen-
te al Ejemplo 96.

Análogamente a los Ejemplos I a III se prepa-
raron los siguientes compuestos:

10 Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(pirrolidino-metil)-aceta-
nilida;
p. de f.: 319°C (con descomposición).

15 Diclorhidrato de 4-bromo-2,6-bis-(piperidino-metil)-aceta-
nilida;
p. de f.: 308-312°C (con descomposición).

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

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

20 5-acetil-2-acetilamino-N,N-dietil-bencilamina;
p. de f.: 102-103°C.

25 Clorhidrato de 5-acetil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-N-me-
til-bencilamina;



p. de f.: 229-231°C.

2-amino-3-bromo-N,N-dimetil-5-(1-hidroxi-etil)-bencilamina;

p. de f.: 69-72°C.

5

Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-N,N-dietil-3-metil-
-bencilamina;

p. de f.: 192,5-194°C.

10

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

p. de f.: 105-110°C.

2-acetilamino-5-bromo-N,3-dimetil-N-(trans-4-hidroxi-ciclo
hexil)-bencilamina;

15

p. de f.: 136,5-138°C.

Clorhidrato de 2-acetilamino-N,N,3-trimetil-bencilamina;

p. de f.: 162-164°C.

20

Diclorhidrato de N-(2-amino-5-bromo-3-metil-bencil)-piperi
dina;

p. de f.: 176-179°C (con descomposición).

Diclorhidrato de 4-amino-5-bromo-3-ter.-butil-N,N-dietil-

25

-bencilamina;

5.12.74



p. de f.: 201-204°C (con descomposición).

Clorhidrato de 2-acetilamino-5-bromo-3-ter.-butil-N-ciclohexil-N-metil-bencilamina;

5 p. de f.: 231-234°C.

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

10

p. de f.: 214-215°C (con descomposición).

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;

15

p. de f.: 194-199°C.

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

p. de f.: 88-91°C.

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).

25

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

5.12.74



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

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

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

5

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

p. de f.: 92-95°C.

10

N-etil-2-amino-3-bromo-N-ciclohexil-5-(1-hidroxi-etil)-ben-
cilamina;

p. de f.: 117-121°C.

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

15

p. de f.: 176-178°C.

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

20

p. de f.: 193-195°C.

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N-ciclohexil-3-fluor-N-metil-
-bencilamina; p. de f.: 226-228°C (con descomposición).

25

Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-3-fluor-N-(trans-4-hidroxi-

5.12.74



-ciclohexil)-bencilamina;
p. de f.: 231-233°C (con descomposición).

5 Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-fluor-bencil)-morfoli
na;
p. de f.: 230-232°C.

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

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

20 Clorhidrato de 2-amino-5-bromo-N,N-dietil-3-metil-bencila
mina;
p. de f.: 177-179°C (con descomposición).

25 2-acetilamino-5-bromo-N-ciclohexil-N,3-dimetil-bencilamina;
p. de f.: 102-104°C.

N-(2-acetilamino-5-bromo-3-metil-bencil)-pirrolidina;
p. de f.: 123-127°C.

5.12.74



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

p. de f.: 119-124°C.

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

p. de f.: 165-168°C.

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

10 p. de f.: 227-229°C (con descomposición).

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

p. de f.: 200-205°C.

15 Diclorhidrato de N-(2-amino-5-carboxi-bencil)-hexametilamina;

p. de f.: A partir de 121°C (con descomposición).

Clorhidrato de 2-amino-5-carboxi-N,N-dietil-bencilamina;

20 p. de f.: 194-198°C.

Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-bencil)-pirrolidina;

p. de f.: 204-205°C.

25

5.12.74



Clorhidrato de 2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-bencilamina;

p. de f.: 137°C (con descomposición).

5 Clorhidrato de N-(2-amino-3-bromo-5-carbetoxi-bencil)-hexa metilenamina;

p. de f.: 219-221°C.

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

p. de f.: 236-240°C.

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

p. de f.: 212-215°C.

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

p. de f.: 198-200°C.

20

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

p. de f.: 182-184°C.

25

Clorhidrato de N-etil-2-amino-3-carboxi-N-ciclohexil-ben



cilamina;
p. de f.: 193-197°C.

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

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada
en República Federal Alemana, el día 13 de Abril de 1973,
bajo el Nº P 23 18 636.9 y 23 de Enero de 1974, Nº P 24 02
989.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigen-
te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15 REIVINDICACIONES

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

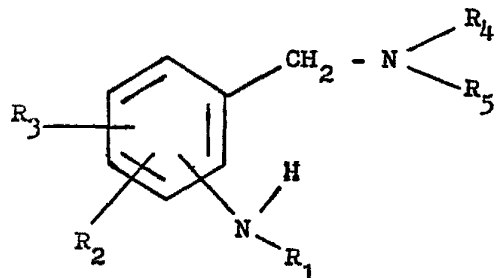
1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vas bencilaminas de la fórmula general I

25

5.12.74



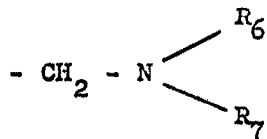
5



10

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 hidrógeno, cloro o bromo, R_3 significa un átomo de flúor, 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 aminometilo de la fórmula

15



20

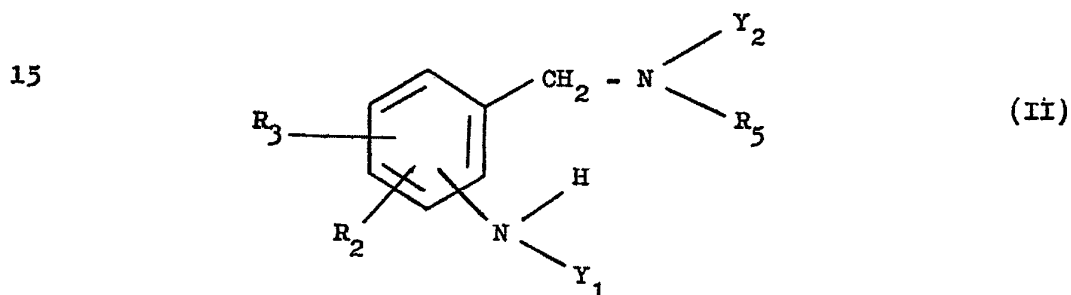
en donde R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcohilo, cicloalcohilo o hidroxicicloalcohilo, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina, R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que pueden estar sustituidos

25

5.12.74



5 con uno o dos grupos hidroxilo, radicales alquenoilo con 2 a
4 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo con 5 a 7 áto
mos de carbono eventualmente sustituidos con uno o dos gru
pos hidroxilo, grupos bencilo, morfolinocarbonilmetilo o con
10 juntamente con el átomo de nitrógeno significan un anillo
pirrolidina, piperidina, hexametilnamina, morfolina, N-me
til-piperazina o camfidina, debiendo representar R_1 y/o R_4
un átomo de hidrógeno, así como de sus sales por adición de
ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o
15 inorgánicos, caracterizado porque se separan uno o dos ra
dicales protectores de un compuesto de la fórmula general
II



20 en la que R_2 , R_3 y R_5 son como se han definido inicialmente,
 Y_1 representa un radical protector para un grupo amino sus
ceptible de ser separado por hidrólisis o por hidrogenólisis
o posee los significados inicialmente citados para R_1 ;
25 e Y_2 representa un radical protector para un grupo amino

5.12.74



susceptible de ser separado por hidrólisis o hidrogenólisis o posee los significados inicialmente citados para R_4 , debiendo no obstante representar un radical protector por lo menos uno de los radicales Y_1 o Y_2 y, en caso deseado, en 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 carbamofílico 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.

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

3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque uno y/o dos radicales protectores son separados por hidrólisis a temperaturas entre 20 y 150°C, caso de que Y_1 y/o Y_2 signifiquen un radical acilo, el grupo trimetilsililo o tetrahidropirani-(2).

4º.- Procedimiento según las reivindicaciones

5.12.74

73

