

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 NOV 1978  
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		4 NOV. 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 741.467	12-11-1976	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION  
**Procedimiento para la preparación de benzamidas y naftamidas N-(2-aminocicloalifáticas).**

71 SOLICITANTE (S)  
**THE UPJOHN COMPANY. (sociedad de EE.UU.)**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
**KALAMAZOO, MICHIGAN 49001 (EE.UU.) 301 Henrietta Street.**

72 INVENTOR (ES)  
**Jacob SZMUSZKOVICZ. (nac. de EE.UU.)**

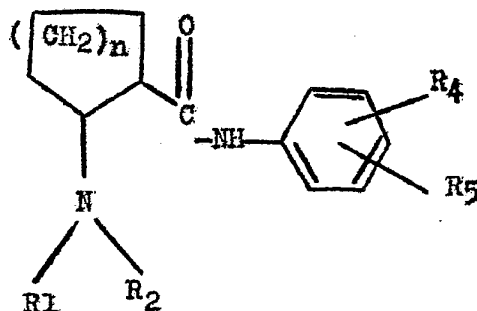
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
**D. CARLOS ROEB UNGEHEUER**

**POOR QUALITY**

1 El presente invento se relaciona con benzamidas y nafta-  
 midas N-(2-aminocicloalifáticas) que se ha encontrado que  
 son útiles para aliviar el dolor en los animales. Más par-  
 ticularmente este invento procura algunas nuevas composi-  
 5 ciones de benzamida y naftemida N-(2-aminocicloalifáti-  
 cas) conteniendo tales compuestos, métodos para usar los  
 compuestos y las composiciones y procedimiento para pre-  
 parar estos compuestos.

10 La patente de EE.UU. 3.510.492 de Szmuszkowicz describe  
 y reivindica algunas 2-anilino y 2-anilinometilcicloal-  
 quilaminas que son útiles como drogas antidiabéticas por-  
 que pueden administrarse en bajas dosificaciones para re-  
 ducir el azúcar en la sangre. Sin embargo, aquella paten-  
 15 te no indica ni sugiere los compuestos de este invento,  
 ni los usos que se han encontrado para estos compuestos.  
 Esta patente 3.510.492 también describe, pero no reivin-  
 dica, compuestos de la fórmula



30 como compuestos de la estructura XV en su columna 4 don-  
 de n es de 1 a 4, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, C<sub>1</sub> hasta C<sub>4</sub> -al-

1 quilo, bencilo ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> conjuntamente con el nitrógeno al que están enlazado denotan un grupo cíclico amino de la fórmula

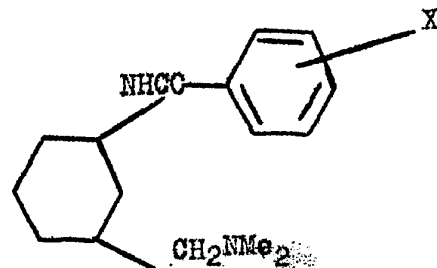


5 conteniendo de 5 a 9 átomos nucleares y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno, C<sub>1</sub> hasta C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> hasta C<sub>4</sub>-alcoxi, hidróxi, halógeno o trifluorometilo.

10 La patente de EE.UU. nº. 3.647.804 de Rynbrandt y otros, describe algunas 2-amino-cicloalcano-1-carboxamidas y diaminas que se dice que son útiles como drogas farmacéuticas a causa de su actividades hipoglicémicas, sedativas y anti-inflamatorias, pero aquella patente no sugiere los tipos de amida de este invento ni las actividades farmacológicas, reivindicadas para los compuestos de este invento.

20 F. Winternitz y otros en el Buñl. Soc. Chim., Francia , 382 (1956) describe el compuesto N-(2-dimetilaminociclohexil)benzamida a propósito de obtener un derivado sólido de un compuesto diamino líquido pero aquel artículo no contiene ninguna referencia a datos biológicos.

25 N.J. Harper y otros en el J.Chem. Soc. 4280 (1964) describe compuestos de la fórmula

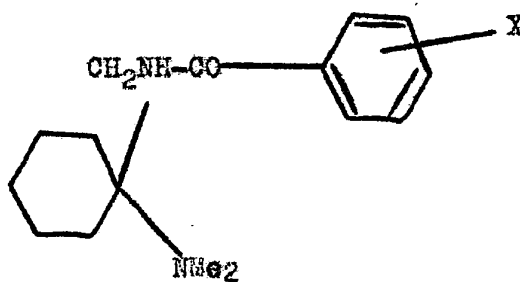


30

1 en que X es hidrógeno, m-fluoro ó p-cloro. La estereo-  
química de aquellos compuestos no fue indicada con cer-  
tidumbre. En un ensayo de placa caliente usando petidina  
(meperidina) como norma (actividad= I) la actividad anal-  
5 gésica de estos compuestos de amida, en que X fue p-clo-  
ro, fue de 0,22. En el ensayo de electrochoque fue 34%  
tan activo como difenilhidantoína, pero todas aquellos  
compuestos carecían de actividad en los ensayos de an-  
titanfetamina y antireserpina.

10 R.T. Brittain y otros en Brit. J. Pharm. 49, página 158  
p. (1973) describen algunos compuestos analgésicos de 1-  
amino-1-benzoamidometilciclohexano de las fórmulas

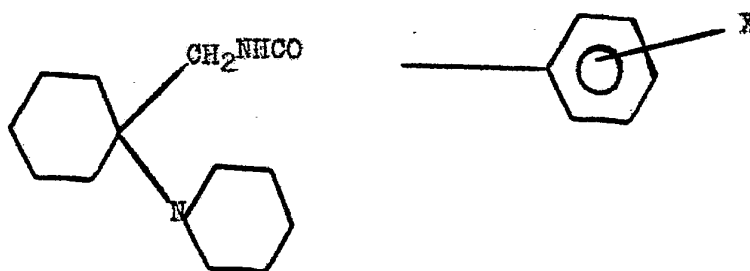
15



20

en que X es hidrógeno, 4-F, 3,4-di-Cl, 2-Cl, 3-Cl ó 4-  
Cl.

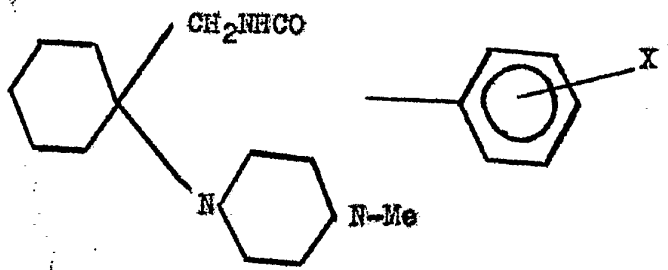
25



30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

en que X es 4-fluoro, 3,4-dicloro ó 2-cloro; y



en que X es hidrógeno ó 3,4-dicloro, pero aquellos com-  
puestos no son derivados de 1,2-ciclohexildiamina como  
lo son los compuestos de este invento.

Los expertos en la técnica de los analgésicos continúan  
investigando nuevos compuestos, que sean útiles.

Es un objeto del presente invento procurar algunos nue-  
vos compuestos de benzamida y naftamida N-(2-aminociclo-  
alifáticos) que se ha encontrado que tienen un elevado  
orden de actividad analgésica y que son útiles, en for-  
ma de unidad de dosificación farmacéutica, para aliviar  
dolores en animales, algunos de los cuales son más po-  
tentes que morfina y metadona en ensayos analgésicos de  
laboratorio farmacológico normalizado y alguno de los  
cuales exhiben solamente baja susceptibilidad de depen-  
dencia física aparente.

Otro objeto de este invento es procurar compuestos úti-  
les en forma de unidad de dosificación farmacéutica,  
para aliviar el dolor en animales con esta clase de com-  
posiciones.

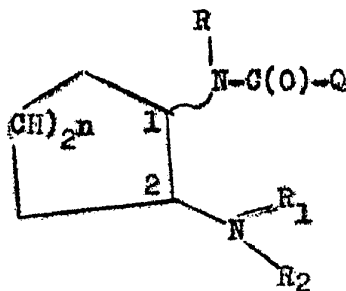
1 Otros objetos, aspectos y ventajas de este invento resul-  
tarán evidentes de la lectura del resto de la memoria des-  
criptiva y de las reivindicaciones que siguen.

5 Brevemente, este invento procura algunos nuevos compues-  
tos de benzamidas y naftamida N-(2-aminocicloalifáticos)  
que se ha encontrado que poseen un elevado orden de ac-  
tividad analgésica. Composiciones de estos compuestos y  
soporte farmacéutico son útiles en forma de unidad de do-  
sificación para el tratamiento del dolor en animales, ir-  
10 cluyendo los seres humanos, y los más potentes de los  
cuales son más activos que la morfina y la metadona en  
ensayos de laboratorio farmacológico. En adición, algu-  
nos de estos derivados de benzamida y naftamida también  
15 tienen ventajas sobre la morfina y la metadona, porque  
poseen baja susceptibilidad aparente de dependencia ff-  
sica. Composiciones de estos compuestos y/o de sus sales  
farmacéuticamente aceptables en un soporte farmacéutico  
apropiado son útiles en forma de unidad de dosificación  
20 para tratar el dolor en seres humanos y otros animales  
de sangre caliente, comercialmente valiosos y domésticos.  
Estos compuestos y composiciones conteniéndoles son úti-  
les en el tratamiento del animal para aliviar el dolor  
sin tener en cuenta el origen, por ejemplo, dolor trau-  
25 mático, dolor de huesos, dolor de cáncer, dolor post-  
quirúrgico, dolor homotópico, dolor menstrual, dolor de  
cabeza y semejantes. La propiedad analgésica de estos  
compuestos también los hace útiles como antitusivos.

30

1 Más particularmente este invento procura algunos nuevos  
compuestos de la fórmula

5



10

en que la línea ondulada ( ~ ) en la posición 1 del anillo cicloalifático denota cis- ó trans- estereoconfiguración del sustituyente de la posición 1 respecto al sustituyente de la posición 2 del mismo anillo cicloalifático; n es 1 a 8, preferentemente 1 a 4;

15

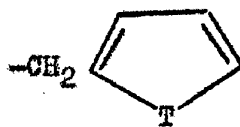
R es hidrógeno ó C<sub>1</sub> hasta C<sub>3</sub>-alquilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados separadamente, son hidrógeno, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, o cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno ó C<sub>1</sub> hasta C<sub>3</sub>-alquilo,

20

R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub> hasta C<sub>6</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C<sub>3</sub> hasta C<sub>6</sub>-(alílico) alqueniilo, un grupo de la fórmula

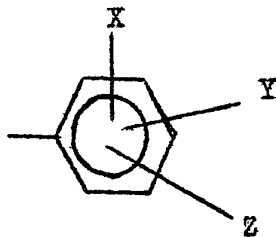
25



en que T es -O- ó -S-; C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>-hidroxialquilo, fenil-C<sub>2</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>-cicloalquil-

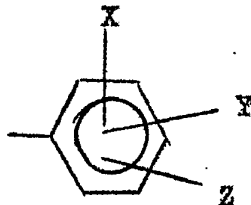
30

1 metilo, ó  $R_1$  y  $R_2$ , tomados conjuntamente con el nitrógeno  
al que estan enlazados, completan un anillo heterocíclico  
5 saturado, monocíclico de nitrógeno conteniendo solamente  
átomos de carbono y de anillo de nitrógeno conteniendo de  
3 a 5 átomos de carbono y no más de 2 átomos formando el  
anillo de nitrógeno, teniendo dichos anillos monocíclicos  
de nitrógeno heterocíclico de 3 a 4 átomos de carbono de  
10 anillos, sustituyéndose permisivamente en la posición 3  
con hidróxi  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo,  $C_1$  a  $C_3$ -alquiloxi,  $C_1$  a  $C_3$ -  
alcanciloxi y teniendo dichos anillos saturados monocí-  
licos de nitrógeno heterocíclico, 5 átomos de carbono de  
15 anillo, sustituyéndose permisivamente en su posición 3 ó  
4 con hidróxi,  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo,  $C_1$  a  $C_3$ -alquiloxi,  $C_1$  a  
 $C_3$ -alcanciloxi; incluyendo dicho anillo saturado monocí-  
clico de nitrógeno heterocíclico, un anillo de N-pipera-  
cinilo, sustituyéndose permisivamente sobre el N<sup>\*</sup>-nitro-  
20 geno con un grupo  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo; y Q es 1-naftilo, 2-  
naftilo o el radical.

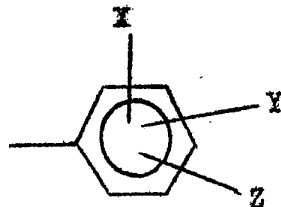


en que cada uno de X, Y y Z es hidrógeno, un halógeno te-  
niendo un número atómico de 9 a 35, ciano, nitro, sulfo  
30 (-SO<sub>3</sub>H), metanosulfonilo (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $C_1$  a  $C_3$ -alcancilo,

1 hidroxí, trifluorometilo,  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo,  $C_1$  a  $C_3$ -al-  
 5 quiloxi,  $C_3$  a  $C_6$ -(alílico)alquenoiloxi, ázido, bencilo o  
 fenilo y por lo menos uno de X, Y y Z es un sustituyente  
 distinto al hidrógeno, y cuando uno de X, Y y Z es ázido,  
 10 cianox fenilo, las mitades restantes de X, Y ó X son  
 hidrógeno, y cuando R es hidrógeno y n es 2 y Q es



15 que está disustituído, X es hidrógeno e Y y Z no pueden  
 ser ninguna combinación de  $C_1$  a  $C_3$ -alquiloxi, nitro o  
 hidroxí; y cuando R es hidrógeno y n es 2 y Q es



20 que está monosustituído, X e Y son hidrógeno y Z no pue-  
 25 de ser  $C_1$  a  $C_3$ -alquiloxi, hidroxí, metanosulfonilo o 3-  
 cloro; y cuando R es hidrógeno, por lo menos dos de X,  
 Y y Z son sustituyentes distintos a hidrógeno y cuando X  
 es hidroxí, por lo menos uno de Y y Z es un halógeno te-  
 niendo un número atómico de 9 a 35 o' nitro y cuando n es

30

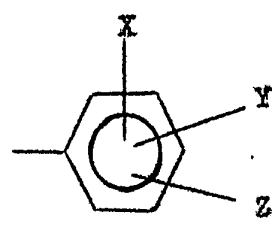
1     1, R tiene que ser C<sub>1</sub> hasta C<sub>3</sub>-alquilo y cuando uno de X,  
Y y Z es sulfuro (-SO<sub>3</sub>H) o metanosulfonilo (-SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), R es  
C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; y sus sales farmacéuticamente acepta-  
bles.

5     En los compuestos de la arriba citada fórmula I, el tér-  
mino de "C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo" significa grupos metilo, etilo,  
n-propilo e isopropilo. El término de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>-alquilo in-  
cluye además el grupo butilo en sus varias formas isomé-  
ricas. El término de "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilo" incluye además los  
10    grupos pentilo y hexilo en sus varias formas isoméricas.  
El término C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alqueno se propone incluir  
los grupos C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-alqueno que no tienen un doble enla-  
ce de carbono o carbono, adyacente al enlace del grupo  
alqueno a nitrógeno y así incluye, por ejemplo grupos  
15    alilo, 2-butenilo, 2-pentilo y 2-hexeno. En los com-  
puestos conteniendo los grupos C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>-hidroxialquilo,  
el grupo hidroxilo no puede estar sobre el carbono adyacente  
al nitrógeno. Los grupos cicloalquilo incluyen los radi-  
cales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohe-  
20    xilo. Los grupos C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi incluyen los grupos  
metiloxi, etiloxi, n-propiloxi e isopropiloxi. Los gru-  
pos C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcaniloxi incluyen los grupos formiloxi,  
acetiloxi y propionoxi. Los grupos fenil-C<sub>2</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo  
25    incluyen grupos 2-feniletilo y 2- y 3-fenilpropilo. Ejem-  
plos de grupos saturados de anillo monocíclico de ni-  
trógeno heterocíclico incluyen grupos acetidinilo, pirro-  
lidinilo y piperidinilo.

30    En el compuesto (I), arriba/ ilustrada, la línea ondulada

1 (enlace) en la posición 1 del anillo cicloalifático se  
 reconocerá por los expertos en la técnica de la química  
 como un símbolo que denota la posibilidad de estereoquí-  
 mica cis y trans del sustituyente en la posición 1 respec-  
 5 to al sustituyente en la posición 2 del mismo anillo ci-  
 cloalifático. La estereo-configuración preferida de estos  
 compuestos es aquella de la configuración trans. También  
 se reconocerá que cada uno de los puntos de enlace (en  
 las posiciones 1- y 2- en el anillo cicloalifático) es  
 10 quirral y así posee independientemente una configuración  
 R- ó S-. Por lo tanto, estos compuestos pueden existir  
 como estereo-isómeros ópticos trans-d, trans-l-, cis-d-  
 y cis-l-de estos compuestos.

15 Un subgrupo preferido de estos compuestos de la fórmula  
 I son aquellos en que n es de 1 a 4; R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; y Q es



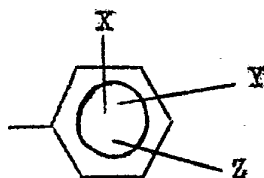
25 en que cada uno de X, Y y Z es hidrógeno, un halógeno te-  
 niendo un número atómico de 9 a 35, ciano, hidroxilo, sulfo  
 (SO<sub>3</sub>H), metanosulfonilo (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), trifluorometilo, C<sub>1</sub> a  
 C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alqueni-  
 loxi, azido, benzilo o fenilo y por lo menos uno de X,  
 Y y Z es un sustituyente distinto al hidrógeno y cuando

30

1 uno de X, Y y Z es ciano, azido, fenilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alqueniloxi o trifluorometilo, los restantes X, Y y Z son hidrógeno y cuando X es hidróxi, por lo menos uno de X y Z es un halógeno teniendo un número atómico de 9 a 35 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

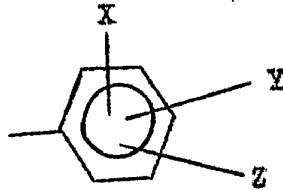
5 Otro subgrupo preferido de los compuestos arriba mencionados son aquellos en que n es 2; R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo y Q es 2 naftilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otro subgrupo preferido de tales compuestos son aquellos en que, cuando n es 2; R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilo ó C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>-cicloalquilmetilo y Q es



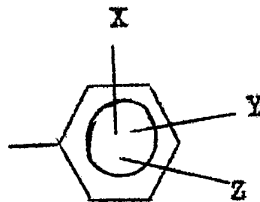
15 es que X, Y y Z son como se ha definido arriba y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Otro subgrupo preferido de compuestos de la fórmula I son aquellos en que n es 2; R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>2</sub> es C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>-hidroxialquilo o C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alquenilo; y Q es



1  
5 en que X, Y y Z son como se ha definido arriba y sus sales farmacéuticamente aceptables.

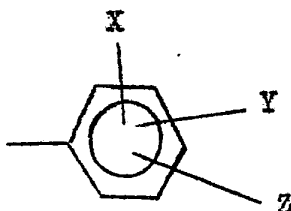
Otro subgrupo preferido de compuestos de la fórmula I arriba citados son aquellos en que  $n$  es 2, R es  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo;  $R_1$  y  $R_2$  son  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo; y Q es



15  
20 en que X es hidroxil, Y es un halógeno teniendo un número atómico de 9 a 35 y Z es hidrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otro subgrupo preferido de compuestos de la fórmula I son aquellos, en que  $n$  es 2 a 4; R es  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo;  $R_1$  y  $R_2$  son tomados, conjuntamente con el nitrógeno, al que están enlazados para completar un grupo de anillo saturado, monocíclico de nitrógeno heterocíclico conteniendo solamente átomos de anillo de carbono y nitrógeno y conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono y no más de dos átomos formadores de anillo de nitrógeno, teniendo dichos anillos monocíclicos de nitrógeno heterocíclico de 3 a 4 átomos de carbono de anillo

30

1 sustituyéndose permisivamente en la posición 3 con hi-  
droxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alca-  
noiloxi y teniendo dichos anillos heterocíclicos de ni-  
trógeno monocíclico cinco átomos de carbono de anillo,  
5 estando sustituidos permisivamente en sus posiciones 3 y  
4 con hidroxí, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, C<sub>1</sub> a  
C<sub>3</sub>-alcanoiloxi y Q es



15 en que X, Y y Z son como se ha definido arriba y sus sa-  
les farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de los compuestos preferidos arriba señalados  
incluyen N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]-  
20 -4-azidobenzamida,

N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilemino)ciclohexil]-2-metil-  
4-aliloxibenzamida,

N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-ciano-  
benzamida,

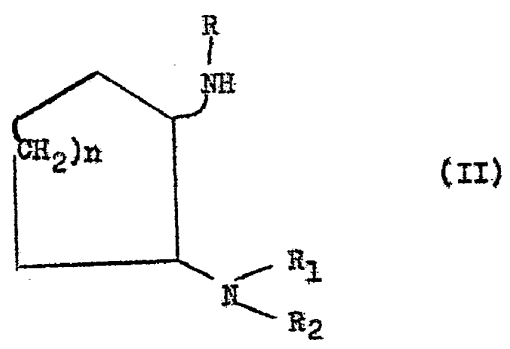
25 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclopentil]-3,4-  
diclorobenzamida,

N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-metoxi-  
benzamida,

30 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-bromo-

- 1 -4-hidroxi-benzamida,  
 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-bromo-4-hidroxi-benzamida,  
 N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-ciclobutilmetilamino)-ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida,
- 5 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-bromo-4-metoxibenzamida,  
 N-metil-N-[2-[N'-metil-N'-(3-metil-2-butenil)-amino]ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida,
- 10 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)cicloheptil]-4-trifluorometilbenzamida,  
 N-metil-N-[2-(N'-metil)-N'-butilamino)ciclohexil]-3,4-diclorobenzamida,  
 N-metil-N-[2-(N'-pirrolidinil)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida,
- 15 N-metil-N-[2-[N'-metil-N'-(2-hidroxi-etil)amino]ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida,  
 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)cicloheptil]-4-azidobenzamida,
- 20 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-2-naftamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 Estos compuestos de la fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar la apropiada 1,2-cicloalifática diamina de la fórmula
- 30

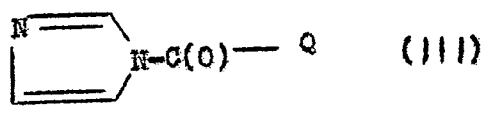
1



5

con un aril imidazol de la fórmula

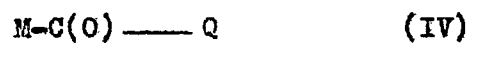
10



15

en que n, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Q son como se define arriba o con un acil haluro de la fórmula

20



25

en que M es cloruro o bromuro y Q es como se ha definido arriba, en un disolvente orgánico para los reactivos, preferentemente en un disolvente de éter cíclico tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano o semejante, hasta que se produzca el compuesto de la fórmula I. Los reactivos (II) y (III) ó (II) y (IV) pueden mezclarse en

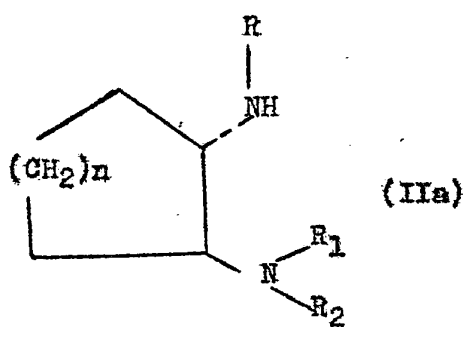
30

1       proporciones sustancialmente equimolares para efectuar  
la formación del deseado producto (I) pero si uno de los  
reactivos (II), (III) y (IV) es más costoso que el otro,  
algunas veces se prefiere usar un exceso estequiométrico  
5       del reactivo menos costoso para asegurar que sustancial-  
mente se consuma en la reacción la totalidad del reacti-  
vo más costoso. La reacción proseguirá a temperatura am-  
biente para la mayoría de las combinaciones de los reac-  
tivos, pero para algunas combinaciones de reactivos, las  
10       variaciones desde las condiciones iniciales de reacción  
a las finales puede variar entre alrededor de -25°C y la  
temperatura de reflujo de la mezcla, dependiendo de la  
reactividad de los reactivos, el tiempo de reacción de-  
seado, del disolvente que se esté usando, de las propor-  
15       ciones molares y factores similares, que incumban al  
químico, que esté realizando el procedimiento.  
Cuando la reacción haya proseguido hasta su completa-  
miento sustancial, el producto (I) puede ser recuperado  
20       de la reacción por procedimientos conocidos. Por ejem-  
plo, la mezcla de reacción puede ser evaporada al vacío,  
si se desea, para eliminar disolvente y otros volátiles,  
dejando el producto frecuentemente como un aceite, mez-  
clado con una pequeña cantidad de disolvente y cuales-  
25       quiera materiales no reaccionados o no volatilizados de  
partida. Esta mezcla residual puede ser recibida en un  
disolvente, tal como etil éter, lavado con solución de  
sal, tal como bicarbonato sódico saturado y secado sobre  
30       un absorbente de agua tal como sulfato sódico o sulfato

1 magnésico y después puede evaporarse para dejar el pro-  
ducto más puro como un material oleoso o cristalino. La  
adición de ácido clorhídrico (gas de HCl) o de otro ácido  
económico tal como los ácidos sulfúrico, málsico, nafta-  
5 lenosulfónico, p-toluensulfónico, oxálico en etil éter  
convierte al producto oleoso a la correspondiente forma  
de sal que cristaliza más fácilmente que la forma de amina  
libre del producto. Los productos de sal de amina pue-  
den recristalizarse desde mezclas de disolvente tales  
10 como C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alceno-di-C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquil éter, por ejemplo,  
metanol/dietil éter, para dar formas cristalinas más fá-  
cilmente manipuladas del producto que las sales de amina.  
Ejemplos de tales procedimientos se describirán en los  
ejemplos detallados.

15 Las trans-1,2-diaminas (IIa) que pueden usarse como ma-  
teriales de partida para preparar los compuestos de este  
invento, pueden prepararse por procedimientos conocidos  
en la técnica. Por ejemplo, aminas de la fórmula

20

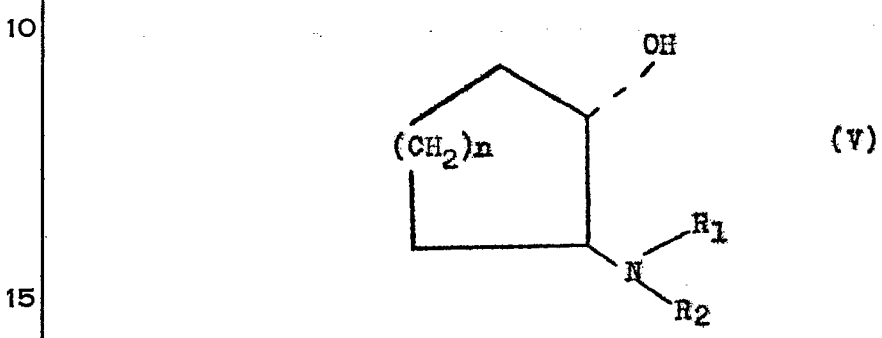


25

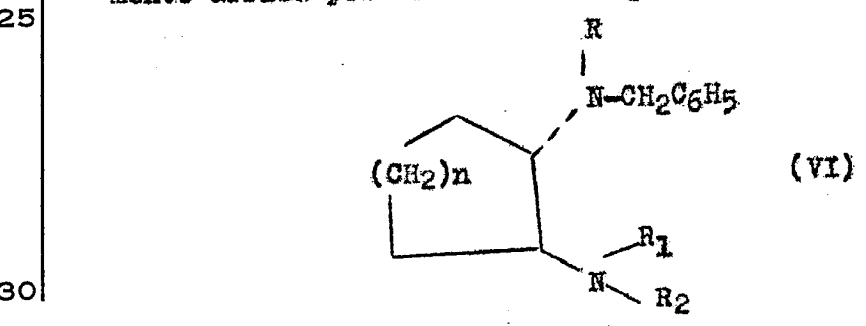
en que R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquil, y

30

1 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, como se ha definido arriba, excepto que, cuando  
 2 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman separadamente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son hidrógeno,  
 3 bencilo o cualquier grupo de hidrocarburo con insatura-  
 4 ción de carbono a carbono, pueden prepararse haciendo pre-  
 5 parar el respectivo 1,2-cicloalcano epóxido con la amina  
 6 HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido inmedia-  
 7 tamente arriba, para formar el 2-aminocicloalcanol de  
 8 la fórmula

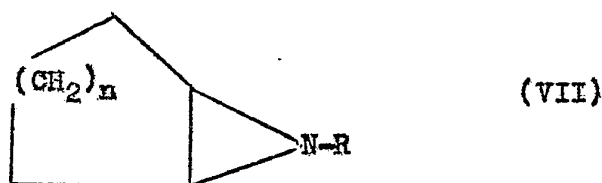


16 en que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido inmediatamente  
 17 arriba y haciendo reaccionar después este intermediario  
 18 (V) de aminociclo-alcanol, primeramente con un C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-  
 19 alcanosulfonil haluro, por ejemplo con cloruro de meta-  
 20 no sulfonilo y después con una α - bencil-amina de la  
 21 fórmula C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NHR, en que R es como se define general-  
 22 mente arriba para formar un compuesto de la fórmula



1 en que  $n$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define aquí arriba y des-  
pués hidrogenando esta diamina (VI) con hidrógeno en  
presencia de catalizador de paladio sobre carbón vegetal  
y ácido para suprimir el grupo bencilo y para formar el  
5 material de partida trans-diamina (IIa).

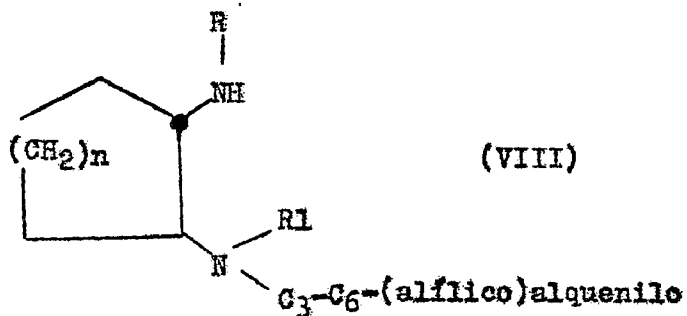
Similarmente pueden prepararse aminas trans-1,2-cicloali-  
fáticas IIa haciendo reaccionar aziridina bicíclica de la  
fórmula



15 en que R es hidrógeno ó  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo, con una amina  
de la fórmula  $HNR_1R_2$  en que  $R_1$  y  $R_2$  tomadas separadamen-  
20 te son hidrógeno,  $C_1$  a  $C_3$ -alquilo o cuando  $R_1$  es hidró-  
geno  $R_2$  es  $C_1$  a  $C_6$ -alquilo,  $CH_2CF_3$ ,  $C_3$  a  $C_6$ -(alílico)  
alqueno,  $C_2$  a  $C_5$ -hidroxialquilo,  $C_3$  a  $C_6$ -cicloalquilo,  
25  $C_3$  a  $C_4$ -cicloalquilmetil o  $R_1$  y  $R_2$ , tomados conjuntamente  
con el nitrógeno, al que están enlazados, completan un  
anillo heterocíclico, saturado del nitrógeno monocíclico,  
conteniendo solamente átomos de anillo de carbono y ni-  
trógeno y de 3 a 5 átomos de carbono de anillo, teniendo  
tales mitades saturadas de anillo heterocíclico de 3 a 4  
30 átomos de carbono de anillo, estando sustituidos permii-

1 sivamente en las posiciones 2 ó 3 con hidroxí, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-  
alcanciloxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi ó C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo y te-  
5 niendo dichos anillos saturados heterocíclicos 5 átomos  
de carbono de anillo, estando permisivamente sustituidos  
en las posiciones 3 ó 4 con hidróxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcanciloxi,  
C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi o C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, respectivamente para  
10 formar el material de partida de diamina (IIa). Este mé-  
todo de síntesis de amine-más-aziridina diamina es apli-  
cable, bién sea que el grupo amino este en la posición  
2 de la mitad del anillo cicloalifática saturado siendo  
un grupo terciario, secundario o primario de amino y este  
15 método es imperativo cuando este grupo 2-amino(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>) de-  
be tener unido al mismo por lo menos un grupo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-  
(alílico)alquenilo.  
El material de partida (IIa) de trans 1,2-cicloalifática  
20 diamina, se hace después reaccionar con el aracil imida-  
zol (III) o con el acil haluro (IV) para formar los pro-  
ductos trans de este invento (Ia). Por ejemplo, si se  
dessea preparar un compuesto trans de la fórmula I en que  
R<sub>2</sub> es un C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>- (alílico) alquenilo, una vía del pro-  
cedimiento que puede uarse, comprendería (a) hacer rea-  
25 cionar una amina de la fórmula HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> en que R<sub>1</sub> es como  
se define arriba. Cuando R<sub>2</sub> es C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-alílico alquenilo  
con una azidirina de la fórmula VII arriba indicada, pa-  
ra formar la trans diamina de la fórmula  
30

1



5

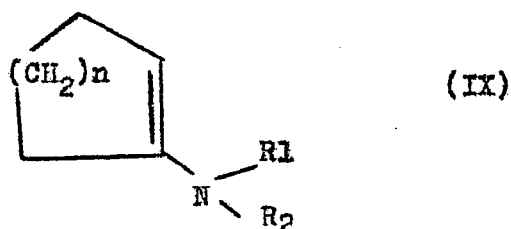
10

y entonces (b) hacer reaccionar esta trans-1,2-cicloalifática diamina (VIII) con el aracil imidazol (III) o con el acil haluro (IV) en un disolvente orgánico durante un tiempo suficiente para formar el compuesto trans de la fórmula Ia, en que R<sub>2</sub> es el grupo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alifico)alqueno.

15

Los materiales de partida (IIb) cis-1,2-diamina pueden prepararse haciendo reaccionar una amina cicloalifática insaturada de la fórmula

20



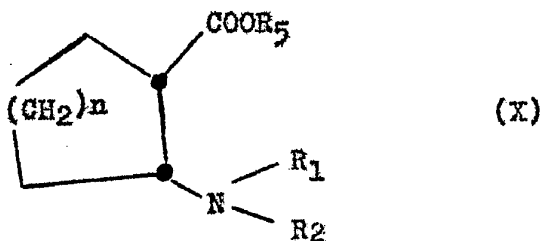
25

en que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido generalmente arriba, con un alquil (preferentemente C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquil) o bencil cloroformato y después con hidrógeno en presencia

30

1 de un catalizador tal como dióxido de platino para formar el alquil o bencil 2-amino-1-cicloalifática carboxilato de la fórmula

5

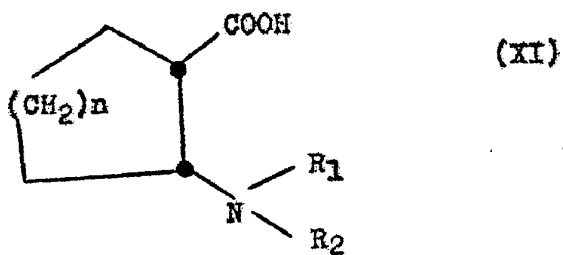


10

en que  $R_5$  es el grupo alquilo o bencilo del éster de cloroformato y  $n$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se describe arriba. Este amino éster (X) - entonces puede hidrolizarse con ácido mineral o base de metal de álcali cuando  $R_5$  es alquilo, o puede hidrogenizarse en presencia de catalizador de paladio sobre carbono, cuando  $R_5$  es bencilo para formar el amino ácido de la fórmula

15

20



25

en que  $n$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido arriba. En estas estructuras los puntos dobles (=) en las posi-

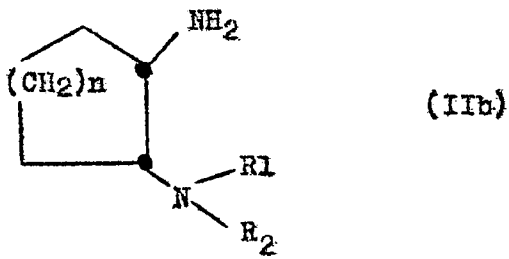
30

1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

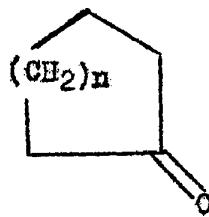
ciones 1 y 2 del anillo cicloalifático denotan cis-estereoconfiguración entre sí de los sustituyentes de las posiciones 1 y 2 respectivamente: Uno de tales puntos denota una configuración trans.

Adición electrofílica a enaminas para dar 2-carboxi-sustituidas enaminas es conocida en la técnica, véase por ejemplo A.G. Cook, ed., "Enaminas: Síntesis estructuras y Reacciones", M. Dekker, Nueva York, 1969.

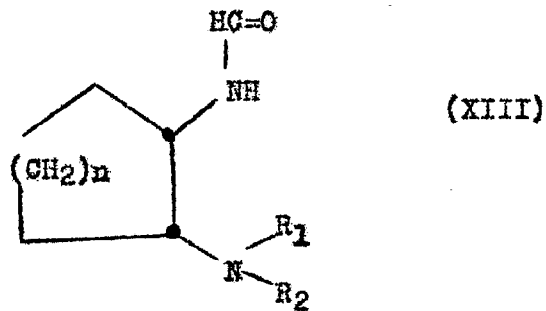
Este amino ácido (II) entonces puede convertirse en la cis-diamina (IIb) por una conocida reacción de Curtius (T. Curtius J. Prakt. Chem. (2) 50 274 (1894); véase también Merck Index, octava edición, (1968), p.1156) y que puede usarse como un material de partida cis.



en que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, es como se ha definido arriba. Los arriba citados intermediarios (IX) insaturación de amina cicloalifática se preparan haciendo reaccionar la correspondiente cetona cicloalifática de la fórmula

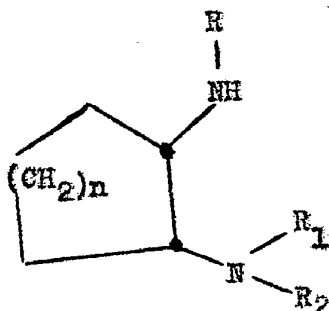


con una amina de la fórmula  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  en presencia de un ácido, tal como tetracloruro de titanio. El uso de tetracloruro de titanio en la preparación de enaminas ha sido descrito en *J. Organic Chemistry*, 32, p.213 (1967). Cuando se desee preparar un producto cis, conteniendo un grupo N-metilo en la posición 1 de la 1,2-cicloalifática diamina -- ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) el material de partida de cis-diamina (IIb) es tratado con un alquil formato para formar un compuesto de la fórmula



cuyo compuesto XIII entonces puede ser reducido, por ejemplo, con agentes reductores químicos tales como hidruro de litio aluminio para formar la cis-1,2-diamina

1 N-metilada de la fórmula XIVA



10

15

20

25

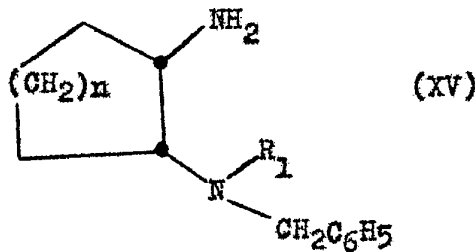
30

La cis-1,2-diamina primaria (IIb) y la cis-1,2-diamina secundaria (XIVa) entonces pueden tratarse de acuerdo con el procedimiento de este invento con el aracil imidazol (III) o con el acil haluro (IV) como se ha descrito arriba, para preparar compuestos cis (Ib) de este invento. Cuando el compuesto cis (Ib) de este invento debe tener un grupo alquilo distinto al metilo en la posición R, la cis-1,2-diamina primaria (IIb) puede hacerse reaccionar con un alcanol haluro, por ejemplo, con cloruro de C<sub>2</sub> a C<sub>3</sub>-alcanolilo o bromuro C<sub>2</sub> a C<sub>3</sub>-alcanolilo y después con un agente reductor químico, tal como hidruro de litio aluminio para formar el material de partida de cis-1,2-diamina secundaria N-C<sub>2</sub> ó C<sub>3</sub>-alquilo de la fórmula (XIVb), en que la posición del grupo R sería un grupo alquilo superior, preferentemente un grupo etilo o propilo. Entonces, esta N-alquil cis-1,2-diamino secundaria (XIVb)- se haría reaccionar con un aracil imidazol

1 (III) se con el acil haluro (IV) para formar el producto cis (Ib) de este invento.

5 Cuando se desee que el producto cis de este invento tenga un grupo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-alílico alqueno en la posición de R<sub>2</sub>, la cis-1,2-diamina primaria (IIb) con R<sub>2</sub> como bencilo (XV) se prepara a partir de la cetona XII como se describe arriba, haciendo reaccionar con una N-bencil-N-R<sub>1</sub> amina.

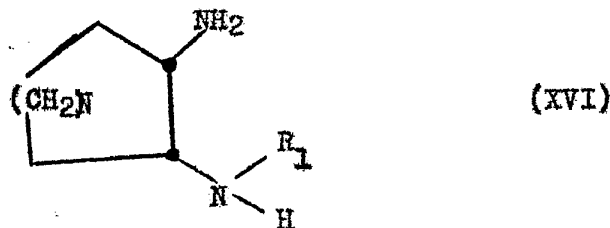
10



15

20 Esta diamina (XVI) entonces se hidrogena en presencia de catalizador de paladio sobre carbono para eliminar el grupo bencilo y formar la cis-1,2-diamina de la fórmula

25

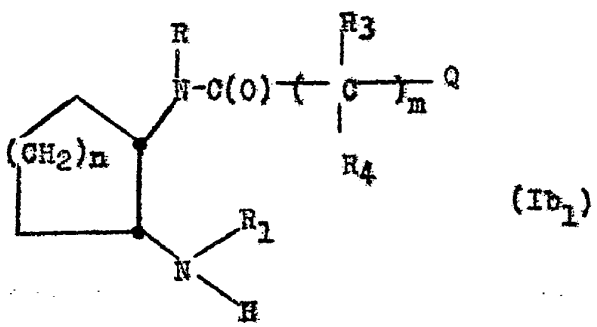


30

1

La *cis*-1,2-diamina (XVI) entonces se hace reaccionar con el aracil imidazol seleccionado (III) o con el acil haluro (IV) para formar la *dis*-amida de la fórmula

5



10

15

cuya amida ( $Ib_1$ ) también es un analgésico útil en forma de producto farmacéutico, pero que es principalmente de interés para el uso como un intermediario para formar los productos *cis* de este invento ( $Ib$ ), en que  $R_2$  es un grupo alílico de  $C_3$  a  $C_6$ -alquénilo. A este propósito, el producto intermediario ( $Ib_1$ ) se hace reaccionar con un alquénil haluro alílico, preferentemente con el bromuro o yoduro para formar los productos *cis* de este invento ( $Ib$ ) en que  $R_2$  es  $C_3$  a  $C_6$ -(alílico)alquénilo.

20

25

Son conocidos en la técnica procedimientos para preparar los aracil imidazoles (III) y acil haluro (IV) como reactivos usados para formar compuestos de este invento. Véase por ejemplo, R.B. Wagner y H. D. Zook, Synthetic Organic Chemistry, 1953, John Wiley and Sons, capítulo 17, páginas 546 y siguientes. El aracil imidazol puede prepararse en el lugar haciendo reaccionar carbonil imi-

30



1 de este invento incluyen los siguientes compuestos, pre-  
ferentemente en la configuración trans:  
N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3,4-dicloroben-  
zamida,  
5 N-[2-(N'-metil-N'-alilamino)ciclohexil]-3,4-dicloro-  
benzamida,  
N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-bro-  
mobenzamida,  
N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-2-feniletilamino)ciclohexil]-  
10 -4-trifluorometilbenzamida,  
N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-ciclopropilmetilamino)-ci-  
clohexil]-4-trifluorometilbenzamida,  
N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]-4-trifluoro-  
15 metilbenzamida,  
N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-ciclopropilmetilamino) ci-  
clohexil]-4-bromobenzamida,  
N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3,4-  
diclorobenzamida,  
20 N-metil-N-[2-(N-pirrolidinil)ciclohexil]-4-sulfoben-  
zamida,  
N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclopentil]-3,4-di-  
clorobenzamida,  
N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-1-nafta-  
25 mida,  
N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)cicloheptil]-4-azi-  
dobenzamida,  
N-[2-[N'-metil-N'-(2-feniletil)amino]ciclohexil]-3,4-

30

1	diclorobenzamida, N- $\int$ 2-(N'-metil-N'-etilamino)ciclohexil $\int$ -3,4-dicloroben- zamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -3,4-dicloro-
5	benzamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N'-metil-N'-alilamino)ciclohexil $\int$ -3,4- diclorobencamida, N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -4-clorobenzamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -3,4-di-
10	fluorobenzamida, N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -4-bromobenzamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -4-bromo-
15	benzamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N'-alil-N'-metilamino)ciclohexil $\int$ -4-bro-
20	mobenzamida, N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -4-trifluorometil- benzamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -4-trifluo-
25	rometilbenzamida, N-etil-N- $\int$ 2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil $\int$ -4-trifluo-
30	rometilbenzamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N'-metil-N'-propilamino)ciclohexil $\int$ -4- trifluorometilbenzamida, N- $\int$ 2-(N'-metil-N'-alilamino)ciclohexil $\int$ -4-trifluoreme- tilbenzamida, N-metil-N- $\int$ 2-(N'-metil-N'-alilamino)ciclohexil $\int$ -4-tri- fluorometilbenzamida,

1	N-metil-N-[2-(N'-(1-pirrolidinil)-ciclohexil)-4-trifluorometilbenzamida,
	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida,
5	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclopentil]-4-trifluorometilbenzamida,
	N-[2-(N, N-dimetilamino)ciclohexil]-4-nitrobenzamida,
	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-nitrobenzamida,
10	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-metoxi-4-nitrobenzamida,
	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-hidroxi-4-nitrobenzamida,
15	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-trifluorometilbenzamida,
	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-metoxiben- zamida,
20	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-metanosulfonilbenzamida,
	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-acetoxiben- zamida,
	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-cloroben- zamida,
25	N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-2,4-dicloroben- zamida,
	N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3,4,5-trimetoxiben- zamida,
30	N-[2-(N', N'-dimetilamino)cicloheptil]-4-trifluorometilbenzamida,

1 N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)cicloheptil]-4-tri-  
fluorometilbenzamida,  
N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclooctil]-4-trifluorome-  
5 tilbenzamida,  
N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclooctil]-4-tri-  
fluorometilbenzamida,  
N-propil-N-[2-(N-piperidinil)ciclononil]-3,4-dibromo-  
10 benzamida,  
N-etil-N-[2-(N', N'-diethylamino)ciclododecil]-4-azido-  
benzamida,  
N-metil-N-[2-(N-metil-N-alilamino)ciclododecil]-3,4-  
15 diclorobenzamida, y análogos, así como sus sales farma-  
céuticamente aceptables.  
Este invento también se relaciona con composiciones con-  
20 teniendo un compuesto de la fórmula I como ingrediente  
activo en un soporte farmacéutico. Las composiciones son  
útiles en formas de unidad de dosificación farmacéutica  
de los compuestos de la fórmula I para administración  
25 local (tópica) y sistémica (oral), rectal y forma de  
administración parenteral) para tratar y aliviar el do-  
lor en seres humanos y animales valiosos, incluyendo pe-  
rros, gatos, caballos y otros animales comercialmente  
valiosos y domésticos. El término de "forma de unidad de  
30 dosificación" según se usa en esta memoria descriptiva  
y en las reivindicaciones se refiere a unidades física-  
mente discretas, adecuadas como dosificaciones unita-  
rias para sujetos mamíferos, conteniendo cada unidad una  
cantidad predeterminada del compuesto de ingrediente

1 activo esencial de este invento, calculado para producir  
el efecto deseado en combinación con los medios farmacéu-  
ticos requeridos, que adaptan dicho ingrediente para ad-  
ministración tópica o sistémica. Las especificaciones pa-  
5 ra las nuevas formas de unidad de dosificación de este  
invento se dictan y dependen directamente de las carac-  
terísticas físicas del ingrediente activo esencial y del  
efecto particular, que debe conseguirse, en vista de las  
limitaciones inherentes a la técnica, de componer tal  
10 material activo esencial para efectos beneficiosos en  
seres humanos y animales según se describirá en detalle  
en esta memoria descriptiva por medio de ejecuciones pre-  
feridas, siendo éstas las características del presente  
invento. Ejemplos de formas de unidad de dosificación  
15 adecuadas, de acuerdo con este invento, son tabletas,  
cápsulas, preparaciones líquidas administradas oralmen-  
te en vehículos líquidos adecuados, preparaciones esté-  
riles en vehículos líquidos adecuados para administra-  
ción intramuscular e intravenosa, supositorios y prepa-  
20 raciones secas estériles para la preparación extemporá-  
nea de preparaciones inyectables estériles en un vehículo  
líquido adecuado. Adecuados diluyentes o soportes só-  
lidos para las formas de unidad de dosificación farma-  
25 céutica oral se seleccionan del grupo consistente en  
líquidos, hidratos de carbono, proteínas y sólidos mi-  
nerales, por ejemplo, almidón, sucrosa, lactosa, caolín,  
fosfato de dicalcio, gelatina, acacia, jarabe de maíz,  
30 almidón de maíz, talco y semejantes. Cápsulas, tanto

1 duras como blandas, se llenan con la composición de estos  
ingredientes de amino amida en combinación con adecuados  
diluyentes y excipientes, por ejemplo, aceites comesti-  
bles, talco, carbonato de calcio y semejantes y también  
5 estearato de calcio. Preparaciones líquidas para admi-  
nistración oral se preparan en agua o en vehículos acu-  
sos que contienen ventajosamente agentes suspensoros, por  
ejemplo, metilcelulosa, acacia, polivinilpirrolidona, po-  
livinil alcohol y semejantes. En el caso de formas inyec-  
10 tables, la formulación inyectable tiene que ser estéril  
y tiene que ser fluida en la extensión de que exista una  
fácil manipulación por medio de jeringa. Tales prepara-  
ciones tiene que ser estables bajo las condiciones de  
15 manufactura y almacenaje y contienen ordinariamente, en  
adición al líquido disolvente o suspensor básico, preser-  
vativos en la naturaleza de agentes bacterio-estáticos  
y fungiestáticos, por ejemplo, parabens, clorobutanol,  
bencil alcohol, fenol, timerosal y semejantes. En muchos  
20 casos es preferible incluir agentes osmóticamente acti-  
vos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico en concentra-  
ciones isotónicas. Los soportes y vehículos incluyen acei-  
tes vegetales, etanol, polioles, por ejemplo, glicerol,  
propileno glicol, polietileno, glicol líquido y semejan-  
25 tes. Cualesquiera preparaciones sólidas para subsiguien-  
te preparación extemporánea de preparaciones inyectables  
estériles se esterilizan preferentemente por exposición  
a un gas esterilizador, por ejemplo, óxido de etileno.  
30 Los antes mencionados soportes, vehículos, diluyentes,

1 excipientes, preservativos, agentes isotónicos y semejan-  
tes, constituyen los medios farmacéuticos, que adaptan  
las preparaciones para administración sistémica.

5 Las formas de unidad de dosificación farmacéutica se pre-  
paran de acuerdo con la precedente descripción general  
para procurar desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de  
350 mg. del ingrediente activo esencial por forma de uni-  
dad de dosificación, que, como se ha dicho anteriormente,  
10 puede estar en la forma de una preparación sólida, semi-  
sólida, tópica, oral o rectal, una preparación oral lí-  
quida, una preparación inyectable, incluyendo preparacio-  
nes líquidas y preparaciones secas sólidas para recons-  
titución extemporánea a una preparación inyectable lí-  
15 quida. La cantidad del ingrediente activo esencial pro-  
curado en las formas de unidad de dosificación farmacéu-  
tica es aquella cantidad suficiente para obtener efectos  
analgésicos y/o antagonistas narcóticos dentro del al-  
cance antes mencionado eficaz, no tóxico. Expresado de  
20 otro modo, se procura una cantidad del ingrediente activo  
esencial a un recipiente, dentro de un alcance desde al-  
rededor de 0,01 mg. por kg. hasta alrededor de 5 mg. por  
kg. del peso del cuerpo del recipiente. Dosificaciones  
preferidas para la mayoría de las aplicaciones son desde  
25 0,05 hasta 2,0 mg. por kg. de peso del cuerpo. En una  
formulación de unguento tópico semi-sólido la concentra-  
ción del ingrediente activo puede ser de 0,1 a 10 por  
ciento, preferentemente de 0,5 a 5 por ciento en un so-

1        porte, tal como una base de crema farmacéutica.

5        Las formas de unidad de dosificación farmacéutica útiles de estos compuestos en formulaciones farmacéuticas se adapta preferentemente para adaptación sistémica para obtener efectos analgésicos y/o antagonistas narcóticos, comprendiendo una cantidad eficaz, no tóxica, de un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 ó como su sal farmacológicamente aceptable. Además, el invento se relaciona con métodos para obtener efectos analgésicos en mamíferos por ejemplo, seres humanos y valiosos animales de sangre caliente, tales como perros, gatos, caballos y otros animales comercialmente valiosos, administrando sistémicamente a los mamíferos las antes mencionadas formas de unidad de dosificación farmacéutica, suministrando una cantidad eficaz no tóxica para efectos analgésicos y antagonistas narcóticos. Estos compuestos tienen una ventaja, en una extensión mayor o menor, dependiendo del compuesto particular de tener susceptibilidad más baja de dependencia física que los compuestos analgésicos conocidos, tales como morfina y metadona, como se ilustra por la evaluación de compuestos representativos y aquellos compuestos de drogas analgésicas normalizados en varios procedimientos de ensayo farmacológico, que miden grados relativos de analgesia y la susceptibilidad de dependencia física de los compuestos del ensayo en animales de ensayo de laboratorios normalizados.

10        Ejemplos representativos de estos compuestos de la fór-

15       

20       

25       

30

1 mula I tienen valores de ED<sub>50</sub> ( $\pm$  95 por ciento de límite  
de confianza) de menos de alrededor de 75 mg./kg. s.c.  
(administración subcutánea) en ensayos analgésicos de  
5 animales de laboratorios normalizados tales como el re-  
tercimiento de cola, el pellizeo y los ensayos de con-  
torsión, y los más potentes de ellos tienen valores de  
ED<sub>50</sub> de menos de 10 mg./kg (s.c.) en estos ensayos, dando  
10 el mismo tiempo valores bastante altos (mayores de 100  
mg./kg.s.c.) en los ensayos de salto de naloxona y po-  
seyendo solamente susceptibilidad desde baja a moderada  
aparente de dependencia física, en comparación con los  
analgésicos comerciales, usados como patrones. Los pro-  
15 cedimientos usados para determinar estas propiedades de  
estos nuevos compuestos fueron esencialmente aquellos  
de Way y otros (Way, E.L. y otros), "Simultaneous Quan-  
titative Assessment of Morphine Tolerance and Physical  
Dependence", J. Pharmacol. Exp. Ther, 167, páginas 1-8  
(1969) y Sealens y otros, ( Sealens, J.K. y otros, "The  
20 Mouse Jumping Test--A Simple Screening Method to estima-  
te the Physical Dependence Capacity of Analgesics", Arch.  
Int. Pharmacodyn, 190, páginas 213-218 (1971). Dosis efi-  
caces estadísticas (valores de ED<sub>50</sub>) y límites de con-  
fianza de 95 por ciento fueron calculados por el método  
25 de Spearman and Karber (Finney D.J. "Statistical Met-  
hods in Biological Assay", Hoefner Publ., (1952).  
Por ejemplo, compuestos preferidos, representativos de  
la fórmula I dieron bajos valores analgésicos ED<sub>50</sub> (me-  
30 nos de alrededor de 10 mg. del compuesto del ensayo/kg.

1 del peso del cuerpo del animal, ruta de administración  
subcutánea en ensayo de animales de laboratorio norma-  
lizados) mientras que poseyeron al mismo tiempo valores  
5 bastante altos de ED<sub>50</sub> (mayores de 250 mg/kg. m s.c.) en  
el ensayo de salto de naloxona, evidenciando sustancial  
libertad de aparente susceptibilidad de dependencia fí-  
sica. En contraste, las drogas analgésicas conocidas,  
tales como morfina y metadona, exhiben valores analgési-  
cos de ED<sub>50</sub> de menos de 2 mg/kg. s.c., respectivamente,  
10 en estos ensayos normalizados de retorcimiento de cola,  
pellizco y contorsión, pero se conoce que tienen altos  
efectos de susceptibilidad aparente de dependencia físi-  
ca y esto se confirma por tener (morfina y metadona) va-  
lores relativamente bajos de salto de naloxona con va-  
15 lores de ED<sub>50</sub> alcanzando desde 12 a 30 mg./kg. s.c.  
Aunque otros compuestos representativos de este invento  
tienen potencias analgésicas algo menores que los com-  
puestos preferidos, teniendo valores de actividad anal-  
gésica ED<sub>50</sub> hasta alrededor de 70 mg/kg. s.c. en estos  
20 ensayos normalizados, los compuestos preferidos se ca-  
racterizan por tener sólo desde baja a moderada suscep-  
tibilidad aparente de dependencia física. De los com-  
puestos preferidos se estima que las N-alkil-N- $\sphericalangle$ 2-di-  
inferior alquilamino)ciclo-pentil-3,4-dihalo (Cl, Br ó  
25 F) benzamida tienen alrededor de un tercio de la poten-  
cia analgésica de la morfina, pero tienen dependencias  
físicas aparentes muy bajas; las N-alkil-N- $\sphericalangle$ 2-di-in-  
ferior-alkilamino alquilo aralkil-amino y las N-hete-

30

1 roeíclicas)-ciclohexil/ázido, trifluorometil y sulfonil  
sustituído benzamidas tienen alrededor de tres veces la  
potencia de morfina y baja susceptibilidad aparente de  
dependencia física: las N-alquil-N- $\sqrt{2}$ -di inferior al-  
5 quilamino) ciclohexil/ázido benzamidas tienen alrededor  
de equivalente potencia analgésica en comparación con la  
morfina y baja susceptibilidad aparente de dependencia  
física. Por otra parte, de los compuestos preferidos de  
la fórmula arriba indicada I, muchas de las hidroxí ben-  
10 zamidas N-alquil-N- $\sqrt{2}$ (di-inferior alquilamino: alquil,  
alil amine; y alquil cicloalquil alquilamino)ciclohexil/  
-trifluorometil-, dihalo y halo, muestran de dos a tres  
veces la potencia de la morfina, pero son también de un  
15 potencial de relativamente alta susceptibilidad de depen-  
dencia física aparente.

Si se desea, los compuestos de la fórmula I de este in-  
vento pueden resolverse en sus respectivos isómeros óp-  
ticos  $\underline{d}$ - y  $\underline{l}$  por métodos conocidos en la técnica. En  
20 este caso, la resolución óptica puede efectuarse por lo  
menos por dos rutas diferentes. Los agentes resultantes  
por cualquier ruta son algunos de los conocidos agentes  
de resolución, tales como ácido canforsulfónico óptica-  
mente activo, ácido bis-p-toluitartárico, ácido tartá-  
25 rico y ácido diacetil tartárico, que están comercialmen-  
te disponibles y que se usan comúnmente para resolución  
de aminas (bases) como por ejemplo en Organic Syntheses,  
Coll, Vol. V., p. 932 (1973) resolución de R-(+) y S-(-)

1 -C -feniletilamina con (+) - ácido tartárico.

5 Por el primer método para resolver los compuestos de este invento, por ejemplo, uno de los compuestos de amino-amida, puede convertirse en sus sales diastereoméricas ópticamente activas por reacción con ejemplos de ácido ópticamente activos, arriba mencionados, de una manera normalizada en la técnica de resolución de isómeros. Estas sales diastereoméricas, entonces pueden ser separadas por medios convencionales, tales como cristalización diferencial. Las sales diastereoméricas tienen diferentes propiedades de cristalización de las que se toma ventaja en esta separación. Durante la neutralización de cada una de sales diastereoméricas con base acuosa, pueden obtenerse los correspondientes enantiómeros ópticamente activos de la amino amida libre, cada uno de los cuales debe ser subsiguiente y separadamente convertido, como se describirá posteriormente en los ejemplos, a la deseada sal de adición de ácido.

10 Con el segundo método, que en el caso de alguno de estos compuestos es preferido, los compuestos de la fórmula I suelen convertirse en sus respectivos isómeros d- y l- primeramente resolviendo la diamina cis- o trans-1,2- cicloalifática, asimétricamente sustituida en sus respectivos isómeros d- ó l- por tratamiento con el agente de resolución, cristalización separación y regeneración de las respectivas: trans-d- diamina, trans-l- diamina por la cis-d- diamina y cis-l- diamina y después haciendo reaccionar el respectivo material de partida de diamina, re-

15

20

25

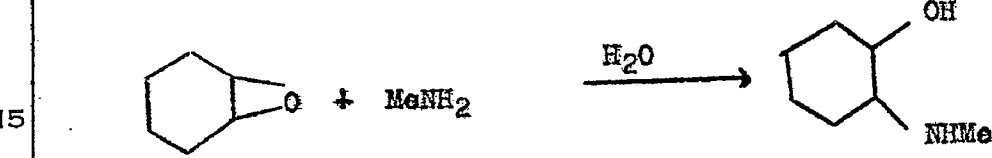
30

1        suuelto con el deseado aracil imidazol (III) o el acil ha-  
luro (IV) para formar el respectivo compuesto cis ó trans,  
5        d - ó l - de la fórmula I, que puede convertirse entonces  
en cualquier sal de adición de ácido deseada, farmacéuti-  
camente aceptable, por procedimientos que se citarán como  
ejemplo posteriormente.

Ejemplos de preparaciones de materiales de partida de tra-  
nsdiamina alifática.

Procedimiento I

10        A. trans -2-metilaminociclohexanol.



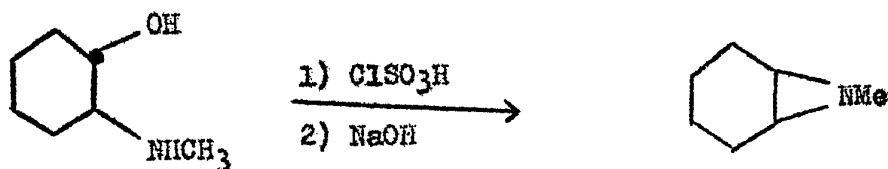
20        Óxido de ciclohexano (196,28 g.,) 2 moles se añadieron  
durante 30 minutos a metilamina acuosa al 40% (466 ml.).  
6 moles) con agitación. La temperatura fue desde 25° a  
27° durante esta adición. Durante los siguientes 45 mi-  
25        nutos, la temperatura subió a 55° y se mantuvo en un ré-  
gimen de 50° a 58° por refrigeración ocasional. Se agitó  
a temperatura ambiente durante 18 horas, después se ca-  
lento en el baño de vapor durante 2 horas, se enfrió y  
saturó en hidróxido sódico sólido (NaOH). La mezcla se  
30        extrajo bien con éter, el extracto fue secado sobre sul-

1      fato de magnesio ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a través de un apa-  
 rato Vigreux de 9". La destilación a 13 mm. dió 241,9 g.  
 (rendimiento de 97%) del aminociclohexanol del título,  
 punto de ebullición 100-101°. IR: OH 3300; N-alquilo  
 2800, 2660; C-O 1070  $cm^{-1}$ .

5      nmr en  $CDCl_3$  (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de  
 masa  $M^{+129}$ .

10      Este compuesto del título fue informado por Mousseron y  
 otros, Bull, Soc. Chim. Fr., 850 (1947) por la reacción de  
 óxido de ciclohexano con metilamina durante 2 horas a  
 110°, punto de ebullición 108-109° (17mm.); sal de HCl,  
 punto de fusión 114-115°.

15      B. N-metil-7-azabicyclo [3.1.0]heptano.



25      Acido clorosulfónico (162,9 g., 1,4 mol) se añadió a go-  
 tas durante 70 minutos a una solución de trans-2-metila-  
 minociclohexanol (179,7 gr., 1,39 mol) manteniendo la  
 temperatura a 5 hasta 10°. La mezcla espesa fue agitada  
 durante 1,5 horas a temperatura ambiente (elevando el  
 agitador se hizo posible la agitación). El éter fue de-

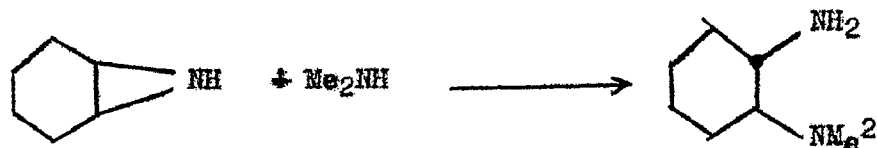
30

1 cantado y el producto lavado una vez con 300 ml. de éter  
por decantación. El mismo entonces fue enfriado en hielo,  
tratado con una solución de 206 gr. de hidróxido sódico  
en 1 litro de H<sub>2</sub>O (precautivamente al principio). La mez-  
5 cla entonces fue destilada añadiendo al mismo tiempo H<sub>2</sub>O  
desde un embudo goteador para mantener constante el vo-  
lumen. Se recogió alrededor de 600 ml. de destilado du-  
rante 4 horas. El destilado fue saturado con hidróxido  
sódico sólido y se extrajo con éter (8 x 100-ml.). El  
10 extracto fue desecado (sulfato de magnesio) y se destiló  
éter a través de una columna de hélices de vidrio de 9".  
El producto del título hirvió a 70-72° (97mm.) ; 73 g.  
(rendimiento de 47%).

15 nmr (resonancia magnética nuclear) en CCl<sub>3</sub> (100 MHz)  
estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> III. ir (infrarro-  
jo): OH 2960, 2940, 2860; N-alquilo 2760; C-N 1110;  
otros 760 cm<sup>-1</sup>.

20 Este compuesto había sido preparado anteriormente por  
T. Taguchi y M. Eto, JACS, 80, 4075 (1958) en rendimiento  
de 37% por el procedimiento de Paris y Fanta para la  
síntesis de 7-azabicyclo [3.1.0]heptano; O.E. Paris y  
P.E. Fanta, JACS, 74, 3007 (1952) usaron tetracloruro  
de carbono (CCl<sub>4</sub>) en el procedimiento arriba mencionado  
25 y destilaron al vapor el producto después de refluir con  
álcali durante 2 horas.

C. trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.



10 El 7-azabicyclo [4.1.0] heptano de partida se preparó mejor de acuerdo con el procedimiento de D.E. Paris y P.E. Fanta, JACS, 74, 3007 (1952) a partir de trans-2-amino-ciclohexanol con ácido clorosulfónico, seguido de calentamiento con hidróxido sódico acuoso. Para la reacción con dimetilamina se siguió el procedimiento descrito en Bull, Soc. Chim., Francia, 382 (1956).

15 Una mezcla de 7-azabicyclo [4.1.0] heptano (12 g.; 0,124 mol) con 40 ml. de dimetilamino acuosa y 0,2 g. de cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) se agitó y calentó sobre el baño de vapor durante 18 horas y se evaporó parcialmente a temperatura ambiente al vacío. Se añadió hidróxido sódico (NaOH) y la mezcla se extrajo con éter. El extracto se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. La destilación a 16 mm. 20 dió 8,1 g. (rendimiento de 46%) del compuesto del título como un aceite incoloro. mmr en  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa (M-8705)  $M^+$  142.

25 Este compuesto también fue preparado a partir de trans-2-dimetilaminociclohexanol por reacción con ácido clorosulfónico seguido de amoníaco, de acuerdo con el proce-  
30

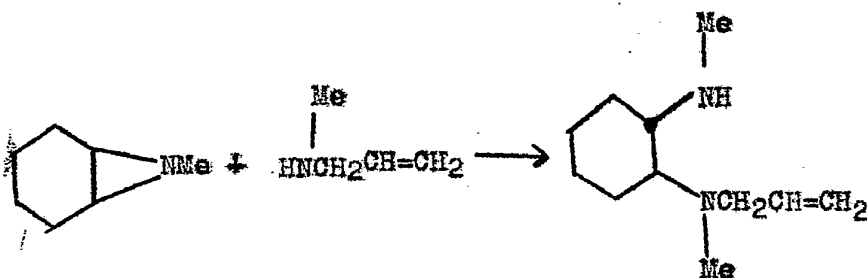
1 dimiento mencionado en  
Helv. Chim. Acta 34, 1937 (1951).

Procedimiento II.

trans-N, N'-dimetil-N-allyl-1,2-ciclohexanodiamina.

5

10



15

Una mezcla de N-metil-azabicyclo [4.1.0] heptano (8,64 g); 0,078 mol) N-allylmetilamina (11,05 g.; 0,156 mol) 16,6 ml. de agua y 0,2 g. de cloruro de amonio se agitó y calentó en un baño de aceite mantenido a 115-117° durante 16 horas. La mezcla fue enfriada, saturada con hidróxido sódico sólido y se extrajo bien con éter. El extracto de éter fue secado (MgSO<sub>4</sub>), evaporado a través de una columna de Vigreux y el residuo del producto del título fue destilado a 13 mm.; punto de ebullición 104-105°, 7,27 g. (rendimiento de 51%).

20

25

nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M+ 182. (muy pequeño).

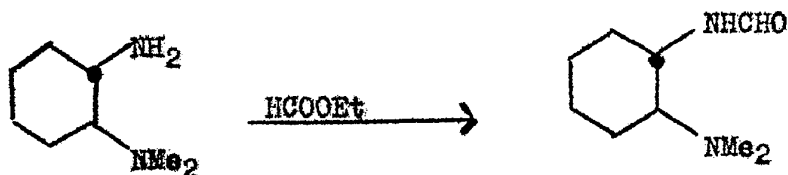
Procedimiento III.

A. trans-N-2-(dimetilamino)ciclohexil / formamida.

30

1

5



10

Una solución de la diamina (5,12 g.; 0,036 mol) y 100 ml. de etil formato (destilado sobre carbonato de potasio) se hizo refluir durante 17 horas y se evaporó. El producto fue destilado a 0,1 mm., punto de ebullición 104<sup>o</sup>, 5,2 g. (rendimiento de 85%). Ir NH 3280, 3040; CH 2930; <sup>2860</sup>N-alquil 2770; C=O 1670; amida II 1540; otros 1450, 1385 cm<sup>-1</sup>.

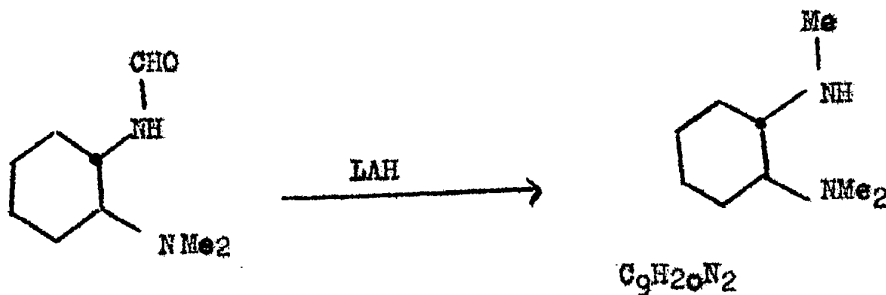
15

NMR en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 170.

B. N, N, N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

20

25



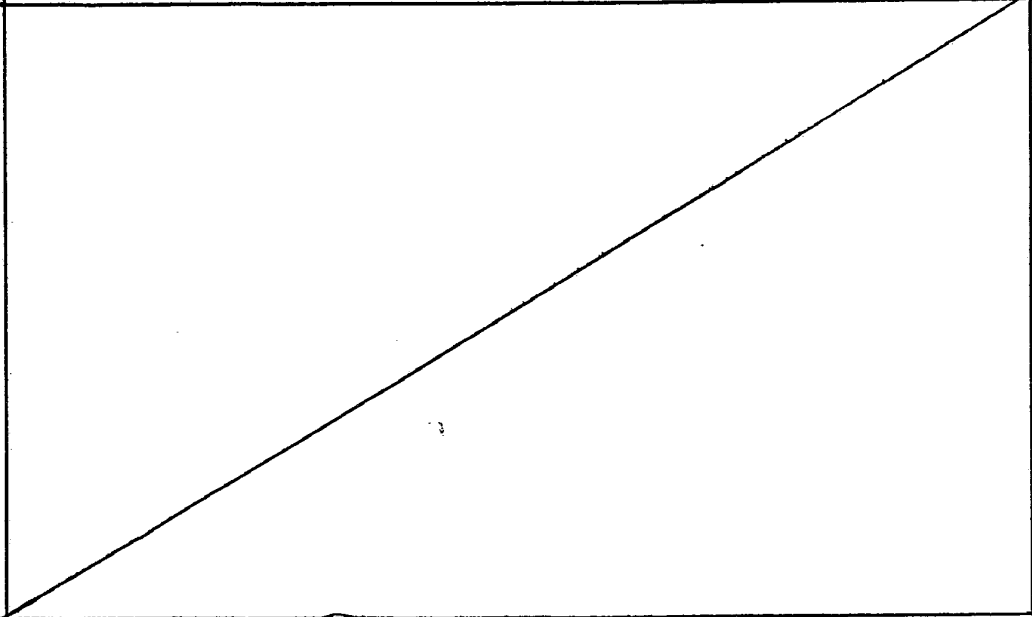
30

Una solución del compuesto de N-formilo preparado en A (arriba) (4 g.; 0,0235 mol) en 50 ml. de éter se añadió durante 5 minutos a una solución de hidruro de litio

1 aluminio (LAH) (4 g.) en 250 ml. de etil éter y se hizo  
refluir durante 17 horas. Se enfrió en hielo y se des-  
compuso por sucesiva adición de 4 ml. de H<sub>2</sub>O, a ml. de  
5 hidróxido sódico al 15% en agua, 12 ml. de H<sub>2</sub>O, se agitó  
durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. La tor-  
ta se lavó con éter y el éter fue destilado a través de  
una columna de Vigreux. El residuo del producto del tí-  
tulo fué destilado a 14 mm. punto de ebullición 86-87°,  
10 3 g. (rendimiento 82%). Ir NH 3680 (muy débil), 3320; CH  
2940, 2820; N-alquilo 2780; CH 1475, 1450, C-N/otros 1270  
1155, 1145, 1125, 1060, 1045, 1005, 870, 805, 775, cm<sup>-1</sup>.  
NMR en CDCl<sub>3</sub> (60 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de ma-  
sa M+ 156.

15 TABLA I




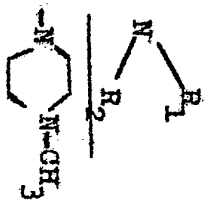
Ejemplos de materiales de partida adicionales de diamina  
cicloalifática incluyen los siguientes compuestos de  
la fórmula.



20  
25  
30



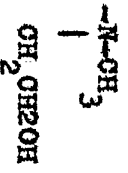
TABLA (I) continuación

No.	n.	R	Prog.	Molecular Formula	Punto de ebullición °C (mm)
E	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 	III	C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	86-7° (13 mm)
F	2	N-CH <sub>2</sub> -  CH <sub>3</sub>	II <sup>a</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub>	137-8° (13 mm)
G	2	N-CH <sub>3</sub>   CH <sub>2</sub> CH=O (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	II <sup>b</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub>	138-4° (13 mm)
H	2	 N	II	C <sub>11</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub>	118-19 (13 mm)
I	2		II	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub>	143-5° (15 mm)

1 5 10 15 20 25 30

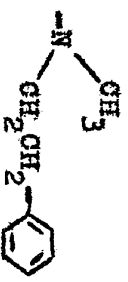
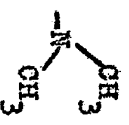
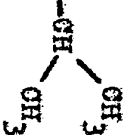
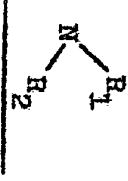
TABLE I (continued)

No.	R	Proc.	Molecular Formula	Punto de ebullición (°C)
J	CH <sub>3</sub>	III	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	104-5° (14 mm)
K	CH <sub>3</sub>	II <sup>d</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	128-30° (0.1 mm)
L	H	I	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	100-102° (14 mm)
M	CH <sub>3</sub>	II <sup>a,b</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub>	118-20° (13 mm)
N	CH <sub>3</sub>	II <sup>a</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	158-60° (13 mm)



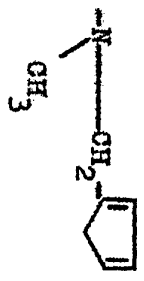

1 10 15 20 25 30

TABLE I (continued)

No.	n.	R	R	Proc.	Molecular Formula	B.P., (°C)
P <sup>0</sup>	1	$-N(CH_3)_2$	OH <sub>3</sub>	V	C <sub>8</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	70° (13 mm)
Q	3	$-N(CH_3)_2$	OH <sub>3</sub>	VI + III	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	108-110° (17 mm)
R	8	$-N(CH_3)_2$	OH <sub>3</sub>	VI + III	C <sub>15</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub>	95-100° (0.3 mm)
S	2		OH <sub>3</sub>	VIII	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub>	118-9 (0.2 mm)
T	2			IX	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	60-62° (2 mm)
						

1 5 10 15 20 25 30

TABLA I (continuación)

NO.	n.	R	Proc.	Molecular Fórmula	Punto de ebullición (°C)
U	2		H	$C_{12}H_{20}N_2O$	85-86° (0.25 mm)
V	2		$CH_3$	VIII $C_{12}H_{25}N_3$	143-5° (15 mm)

- a) Solamente 2 equivalentes de amina
  - b) La reacción se desarrolló en una bomba cerrada
  - c) Esta diamina es 1,2-cis.
- Las estructuras arriba indicadas fueron soportadas por NMR, IR, UV en K.S.

1 5 10 15 20 25 30

1 Las siguientes preparaciones representan ejemplos de etapas y procedimientos para preparar *cis*-1,2-diaminocicloalcano, que pueden usarse para preparar compuestos de este invento.

5 Procedimiento IV. Preparación de *cis*-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

A. 1-Dimetilaminociclohex-1-eno.

10 Tetracloruro de titanio (237 g., 1,25 mol) se añadió en porciones pequeñas durante 4 horas a una solución de dimetilamina (307 g., 6,82 mol) y ciclohexanona (223 g., 2,27 mol) en 600 ml. de éter. La temperatura se mantuvo por debajo de 5° durante la adición. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado fue separado por destilación y el aceite residual se destiló a presión reducida. Después de una pequeña etapa

15 previa, se obtuvo 243 gr. (rendimiento 86%) de enamina de 1-dimetilaminociclohexano, punto de ebullición 79-80°/dd mm. El nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo.

20 El uso de tetracloruro de titanio en la preparación de enaminas ha sido descrito en J. Org. Chem., 32, 213(1967).

B. Etil éster de ácido *cis*-2-(dimetilamino)ciclohexano-carboxílico.

25 Una solución de etilcloroformato (105 g., 0,197 mol) en 100 ml. de benceno se añadió en 15 minutos a una solución de la enamina (243 g., 1,94 mol) en 1000 ml. de benceno. La solución fue refluída durante la noche. El precipitado fue recogido y lavado con benceno. El filtrado fue concentrado a 1000 m. y dividido en cuatro par-

30

tes iguales. Se añadió óxido de platino (5,0 g.) a cada porción y se hidrogenó a  $\sim$  50 psi hasta que cesó la absorción de hidrógeno (1,13 mol total). El catalizador fue separado por filtración y la solución fue evaporada. El aceite residual fue destilado a presión reducida para dar 128 g. (rendimiento 66%) de amino éster, punto de ebullición 69-71<sup>o</sup>/0,3 mm.; ir CH 2940, 2860, 2820; N-alquilo 2760; C=O 1735M;— otros 1655 w, 1620 w; CO 1175, 1155  $\text{cm}^{-1}$ ; nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  199.

Análisis. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O : C, 66,29; H, 10,62;

N, 7,03

Hallado C, 66,31; H, 11,05; N, 6,78

C. Hidrocloruro de ácido cis-2-(dimetileamino)ciclohexano-carboxílico.

Una solución del amino éster, preparado en (B) arriba citado (39,8 g., 0,30 mol) en 1500 ml. 10% HCl se hizo refluir durante 19 horas. El agua fue separada primeramente por destilación y después a presión reducida. El residuo oleoso fue tratado con 500 ml. de benceno y el agua residual se separó por destilación azeotrópica. El sólido resultante fue recogido, lavado con agua y recristalizado desde 350 ml. i-PrOH y 500 ml. de éter, 50,9 g. (82% de rendimiento), punto de fusión 180-181<sup>o</sup>; ir ácido OH/NH<sup>+</sup> 2660, 2620, 2480, 2460; C=O 1720; CO/CH 1250, 1180, 1155; otros 1000, 875, 715  $\text{cm}^{-1}$ ; nmr ( $\text{D}_2\text{O}$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  171.

1 Análisis. Calculado para  $C_9H_{17}NO \cdot 2 HCl$ : C, 52,04; H, 8,73;  
N, 6,75; Cl, 17,07.

Hallado: C, 51,95; H, 8,77; N, 6,67; Cl, 16,92.

5 D. Reacción de Curtis con ácido cis-2-(dimetilamino)ciclohexanocarboxílico.

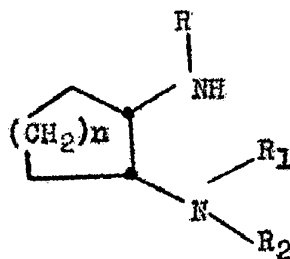
Una mezcla del amino ácido preparado en la parte C (31,2 gr., 0,15 mol), aciuro de difenil fosforilo (41,3 g., 0,15 mol) y trietilamina (30,4 g., 0,30 mol) en 750 ml. de benceno se hizo refluir con agitación durante 1 hora. Se añadió bencil alcohol (48,7 g., 0,45 mol) y la mezcla se hizo refluir durante la noche. La mezcla fue extraída con HCl al 10%. El extracto fue lavado con éter, hecho básico con KOH al 40% y se extrajo con éter.- La capa orgánica fue lavada con agua y con solución saturada de NaCl, secada y evaporada. El aceite residual fue destilado para dar 8,5 gr. (rendimiento 20%) de mezcla de carbamato y bencil éster, punto de ebullición 130-50°/0,1mm. El nmr ( $CDCl_3$ ) fue consistente con una mezcla de bencil N-(2-dimetilaminociclohexil) carbamato y bencil 2-dimetilaminociclohexanocarboxilato.

15 E. cis-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

20 La mezcla obtenida en la parte D (Arriba citada) (8,5 g.) se disolvió en 200 ml. de éter, se trató con 2,0 gr. del Pd al 10% sobre carbono y se hidrogenó a 50 psi durante 66 horas. La mezcla fue filtrada y el éter separado por destilación. El producto supernadante fue separado por pipeta desde el precipitado que se formó al reposar y se

1 destiló a presión reducida para dar 1,65 g. de diamina,  
punto de ebullición 70/12 mm $\phi$  - - ir NH 3350, CH 2910,  
2850; n-alquilo 2750; NH def 1590; CH 1465, 1440; CN/otro  
5 1215, 1160, 1045  $\text{cm}^{-1}$  nm $\phi$  ( $\text{CDCl}_3$ ) estuvo de acuerdo. Es-  
pectro de masa  $\text{M}^+$  142. La diamina fue así separada del  
precipitado que, al elaborar, se encontró que era el ami-  
no ácido, ácido cis-2-(N-dimetilamino)ciclohexanocarbo-  
xílico.

10 Las siguientes preparaciones representan ejemplos de eta-  
pas y procedimientos para preparar cis-1,2-diaminocicloal-  
canos de la fórmula



en que R es un  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_3$ -alquilo.

Procedimiento V

25 A. cis-N $\phi$  / 2-(dimetilamino)-ciclohexil / formamida.

Una solución de la diamina arriba preparada en el pro-  
cedimiento IV, parte E (1,65 g., 11,6 mol) en 50 ml. de  
etil-formato se hizo refluir durante la noche. La solu-  
ción fue evaporada para producir 2,07 g. (rendimiento)

1 100% de la formamida del título como un aceite incoloro.  
El material fue usado sin purificación. ir NH 3300; CH  
2910, 2850; N-alquilo 2760; C=O 1670; amida II 1535; otro  
1450, 1380, 1245, 1185, 1130, 1040, 980  $\text{cm}^{-1}$ . nmr estuvo  
de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  170.

5 B. cis-N,N,N'-trimetil-1,2-diciclohexanodiamina.

Una solución de la N-formamida obtenida en la etapa (A)  
(2,0 g., 11,3 mol) en 20 ml. de éter se añadió en 15 mi-  
nutos a una suspensión de hidruro de litio aluminio (LAH)  
10 (2,0 g.) en 100 ml. de éter. La mezcla se hizo refluir  
durante la noche. El exceso de LAH fue descompuesto por  
adición de 2 ml. de agua, 2 ml. de NaOH al 15% y 6 ml. de  
agua. El precipitado fue recogido y lavado con éter. El  
15 filtrado fue secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y el éter separado por des-  
tilación. El aceite residual fue destilado a presión re-  
ducida para dar 1,40 g. (rendimiento: 77%) de la diamina  
del título. Punto de ebullición 70°/13 mm.; ir NH 3300;  
CH 2910, 2850; N-alquilo 2760; CH 1465, 1440; NH def/  
20 otro 1365, 1335, 1240, 1165, 1140, 1110, 1090, 1040, 970,  
890,  $\text{cm}^{-1}$ ; nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de  
masa  $M^+$  156.

Este invento se ilustra ulteriormente por los siguientes  
ejemplos detallados de procedimientos, que pueden ser usa-  
25 dos para preparar compuestos de este invento, pero no se  
proponen limitar el alcance del invento. Todas las tempe-  
raturas son grados centesimales, a no ser que se indique  
de otro modo. Para mayor brevedad, en los siguientes  
ejemplos NaH significa hidruro de sodio, DMF significa  
30

1 N,N-dimetilformamida, THF significa tetrahidrofurano. LAH  
 significa hidruro de litio aluminio, MeI significa yodu-  
 ro de metilo, MeOH significa metil alcohol (metanol), CH  
 5 Cl<sub>3</sub> significa cloroformo, éter significa dietil éter, CH<sub>2</sub>  
 Cl<sub>2</sub> significa cloruro de metileno, CDCl<sub>3</sub> significa deu-  
 teriocloroformo y HPLC significa cromatografía de líqui-  
 do a alta presión, nmr significa análisis espectral de  
 resonancia magnética nuclear, ir significa análisis es-  
 10 pectral infrarrojo, tlc significa cromatografía de capa  
 delgada, ptsa significa ácido p-toluenosulfónico, D<sub>2</sub>O  
 significa agua deuterizada o bien óxido de deuterio; DMSO  
 significa dimetil sulfóxido, VPC significa cromatografía  
 de fase de vapor.

15 Procedimiento general A para la preparación de amidas  
 usando carbonil diimidazol.

Ejemplo 1.

(a) trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-p-(me-  
 20 tanosulfonil)benzamida p-toluenosulfonato.

Se añadió carbonil diimidazol (0,811 g.; 5 mmoles) a una  
 solución de ácido p-(metilsulfonil)benzónico (1 g; 5  
 25 mmoles) en 40 ml. de THF y la solución fue agitada du-  
 rante 1 hora. Se añadió una solución de N,N,N'-trimetil-  
 ciclohexano-1,2-diamina-(0,781 g.; 5 mmoles) en 5 ml. de  
 THF durante 20 minutos y la solución fue agitada durante  
 23 horas. La misma fue evaporada, el residuo fue recibido  
 en 25 ml. de CHCl<sub>3</sub> y 10 ml. de NaHCO<sub>3</sub> saturado el la capa  
 acuosa fue extraída dos veces con CHCl<sub>3</sub>. El extracto com-  
 30 binado de CHCl<sub>3</sub> fue lavado con H<sub>2</sub>O, solución saturada de

1 sa, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. El sólido de base de  
 amina fue cristalizado desde MeOH-éter; 1,02. g. de pe-  
 queñas barras. Punto de fusión 195-196°.  $\text{uv} \lambda_{\text{max}}$  217 nm.  
 (E 11.600); sh 235 (7.150); sh 265 (2.750); sh 272 (2.200)  
 5  $\text{ir} = \text{CH}$  3000; N-alquilo 2760; C=O 1620; C=C 1580, 1570,  
 1500;  $\text{SO}_2$ /aromático/otro 1330, 1310, 1305, 1150, 1070, 965  
 850, 780, 750. NMR en CDCl<sub>3</sub> y 100 MHz estuvo de acuerdo.  
 Espectro de masa  $\text{M}^+$  338. vpc 100% a 8,1 minutos.

10 Análisis. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 60,32; H, 7,74;  
 N, 8,28; S, 9,47.

Hallado: C, 60,41; H, 7,80; N, 8,30; S, 9,44.

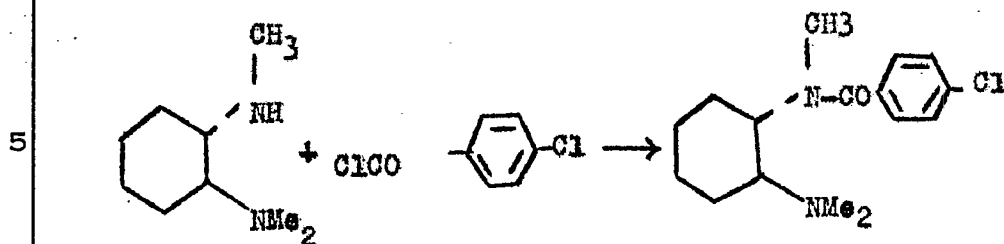
15 La base libre fue convertida a la sal del título con 1  
 mol del ácido p-toluene sulfónico en MeOH-éter para dar  
 prismas incoloros, m.p. 238-239° invariados a la recrís-  
 talización desde MeOH-éter.  $\text{uv} \lambda_{\text{max}}$  220 nm (E 24.100);  
 sh 245 (5.650); sh (4.800); sh 255 (4.000); sh 259 (5.350)  
 sh 266 (2.600); sh 271 (2.100).  $\text{ir}$  N-H 2720; C=O 1645;  
 C=C 1.600, 1495;  $\text{SO}_2/\text{SO}_3$ -/aromático/otro 1315, 1305, 1235,  
 20 1170, 1150, 1120, 1035, 1010, 955, 820, 755, 680. NMR en  
 $\text{d}_6\text{DMSO}$  y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$   
 338.

25 Análisis. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3\text{H}$ :  
 C, 56,44; H, 6,71; N, 5,49; S, 12,  
 56.

Hallado: C, 56,41; H, 6,79; N, 5,45; S, 12,32.

Procedimiento general B para la preparación de amidas por  
viá del cloruro ácido.

1 Ejemplo 1. - (b) maleato de trans-p-cloro-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-N-metil-benzamida (1:1).



$C_{16}H_{23}ClN_2O$ . maléico  
ácido

10 Una solución de cloruro de p-clorobenzoylo (0,875 g.; 5 mmoles) en 10 ml. de éter se añadió a gotas durante 10 minutos a una solución de N,N,N'-trimetilciclohexano-1,2-diamina (0,78 g.; 5 mmoles) en 50 ml. de éter conteniendo trietilamina (0,505 g.; 5 mmoles) manteniendo la temperatura a 20-26°. La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió solución saturada de  $NaHCO_3$  (25 ml.), la capa de éter fue separada y la fase acuosa se extrajo una vez con éter. El extracto combinado de éter fue lavado con  $H_2O$ , solución saturada de sal, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. Una solución del sólido crudo en 10 ml. de 2% Me-OH- $CHCl_3$  se cromatograficó sobre 130 gr. de gel de sílice, usando el mismo disolvente como eluyente. La primera fracción (500 ml.) y fracciones de 2-18 (25 ml. cada una) no dieron ningún material. Las fracciones 19-46 (25 ml. cada una) dieron 1,1 gr. que se cristalizó desde éter para dar 1 gr. de la base de amina. Punto de fusión 121-122°.  $\lambda_{max}$  220 nm ( $\epsilon$  12.550); sh 271; sh 277(542). ir N-alquilo 2780; C-O 1625; C=C 1600, 1570,

20

25

30

1 1515, 1490. Aromático 850. NMR en  $CDCl_3$  y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  294 (pequeño). Vpc 100% a 10,6 minutos.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{23}ClN_2O$ : C, 65,18; H, 7,86  
Cl, 12,02; N, 9,50.

5 Hallado: C, 65,15; H, 7,66; Cl, 12,02; N, 9,23

La base libre fue convertida en la sal del trifluoroacetato con cantidad equimolar de ácido maléico en éter. La cristalización desde metanol-éter dió prismas incoloros. Punto de fusión 172-173°. uv sh 215 nm ( $\epsilon$  25.350); sh 271(1550); sh 277 (670). ir  $N^+H/OH$  ~3000 ancho, 2.780; C=O 1705, 1640; C=C /CO<sub>2</sub>-1620, 1600, 1575, 1355; C-N 1090, 1070, 1010, aromático 865. NMR en  $D_2O$  y 60 MHz estuvo de acuerdo, espectro de masa  $M^+$  294. (muy pequeño).

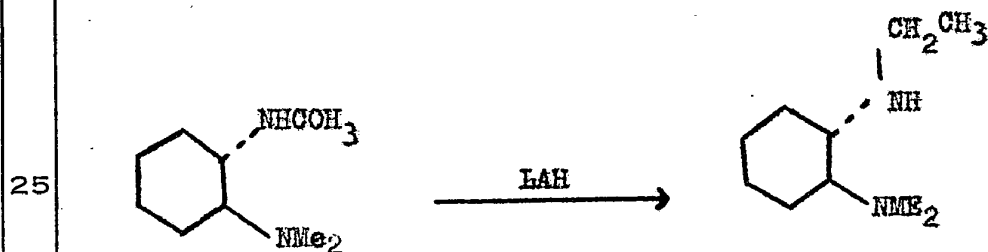
15 Análisis. Calculado para  $C_{16}H_{23}ClN_2OC_4H_4O_4$ :  
C, 58,46; H, 6,62; Cl, 8,63; N, 6,82

Hallado: C, 58,22; H, 6,55; Cl, 8,72; N, 6,83

Procedimiento general C para la reducción de amidas con

20 LAH Ejemplo 1.

(c) N,N-dimetil-N'-etil-1,2-ciclohexanodiamina.



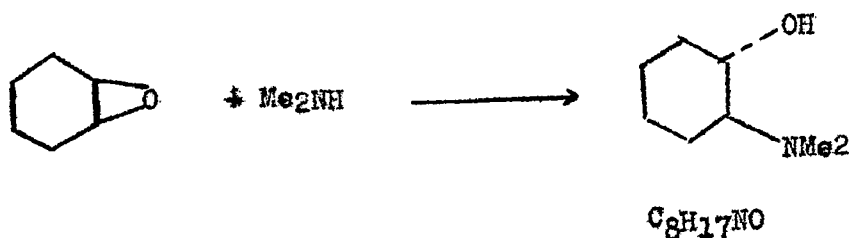
30 Una solución de la trans-N-2-(N,N-dimetilamino-ciclohexil)acetamida (compuesto de acetilo) (5,03 g.; 0,027 mol

1 en 100 ml. de éter se añadió durante 10 minutos a una  
 solución de LAH (5,03 g.) en 300 ml. de éter y la mezcla  
 se hizo refluir durante 24 horas. Se enfrió, descompuso en  
 5 sucesión con 5 ml. de H<sub>2</sub>O, 5 ml. de NaOH al 15% y 15 ml.  
 de H<sub>2</sub>O. La suspensión fué agitada durante 1 hora a tem-  
 peratura ambiente, se filtró y la torta se lavó con éter.  
 El disolvente fue evaporada a través de una columna de  
 9" de Vigreux y el producto se destiló a 91° (13 mm.),  
 3,5 g. (76% de rendimiento). ir NH3680w, 3.300; - -  
 10 CH 2960, 2920, 2850, 2820; N-alquilo 2780, CH/CN 1455,  
 1265, - 1140, 1060, 1045, 1025, 1025, NMR en CDCl<sub>3</sub> (100  
 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 170.

Procedimientos para preparara aminas de partidas:

Procedimiento VI Por vía de aminocicloalcanol.

A. trans-2-dimetilaminociclohexanol.

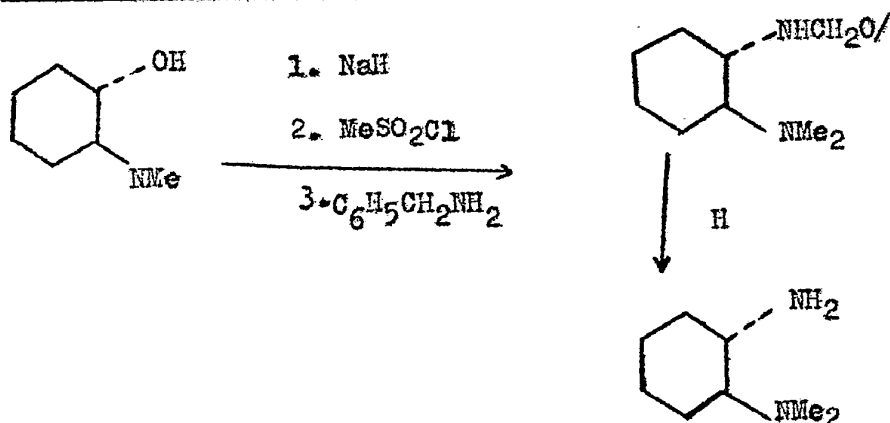


25 Una mezcla de óxido de cicloheseno (196,28 g.; 2 mmoles)  
 y dimetilamina acuosa (452 g.; 4 moles) se agitó duran-  
 te 2 horas. Ocurrió una reacción exotérmica y la mezcla

30

1 se mantuvo a 50-55° por refrigeración ocasional. Entonces  
 fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas, se  
 calentó a 95° durante 1 hora y después, durante 1 hora  
 adicional, con el condensador en posición horizontal. La  
 5 mezcla fue enfriada, extraída dos veces con éter (800 ml,  
 300 ml.). el extracto de éter fue lavado con solución sa-  
 turada de sal, secado ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. La destila-  
 ción a 15 mm. dió 265,1 g. (rendimiento 93%); punto de  
 ebullición - -82-83°, uv absorción final. ir OH 3460; N-  
 10 alquilo: 2780; CH 1450; C-O/-C-N 1300, 1280, 1270, 1185,  
 1120, 1085, 1060, 1035, 950, 875. NMR en  $CDCl_3$  a 100 MHz  
 confirmó la trans estereo química. Vpc 5,7 minutos 98,97%.  
 Este compuesto fue previamente preparado a partir de óxi-  
 15 do de ciclohexeno y dimetilamina en benceno a temperatura  
 ambiente durante 14 días en rendimiento de 95%, punto de  
 ebullición 90° (20 mm.); J. Chem. Soc., 4835 (1965); o  
 en autoclave: C.A. 67, 63899 d, Roc. Chem. 41, 541 (1967)  
 punto de ebullición 88° - - (14 mm.); también Bull. Soc.  
 20 Chim. France, 850 (1947): hidrocloruro y resolución in-  
 formados.

B. trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.



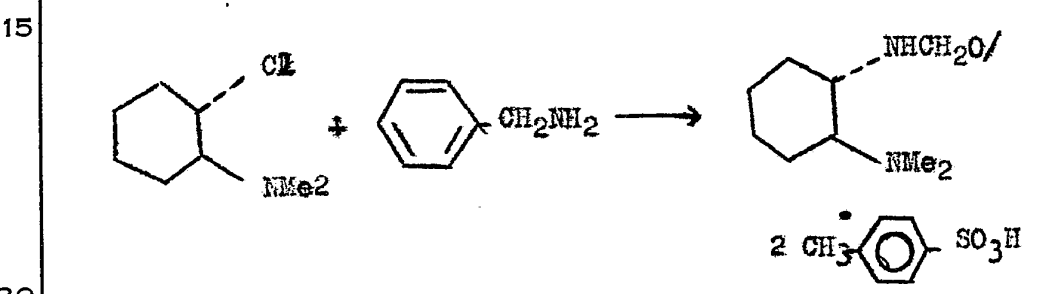
1 A una solución de trans-2-dimetilaminociclohexanol (58 gr.  
0,405 mol) en 80 ml. de THF se añadió durante 10 minutos  
a una suspensión de NaH (17,05 g.; 0,405 mol al 57% en  
aceite mineral) en 240 ml. de THF y la mezcla se hizo re-  
fluir durante 3 horas. La misma se enfrió a 10° y se añá-  
5 dió a gotas cloruro de metanosulfónico durante 30 minutos,  
manteniendo la temperatura por debajo de 15°. Entonces  
se añadió bencilamida (86,79 g.; 0,81 mol) durante 5 mi-  
nutos, el disolvente fue evaporado y se continuó el ca-  
lentamiento a 95° durante 16 horas. Se añadió NaOH (500 ml.  
10 de solución al 20%) y la mezcla se calentó a 95° durante  
1 hora, se enfrió y extrajo con éter (5 x 100 ml.). La  
solución de éter fue extraída con HCl al 10% (6 x 100 ml.)  
y se volvió a lavar una vez con éter (deséchese). El ex-  
15 tracto ácido fue lavado, basicado con NaOH al 20% y se  
extrajo bien con éter. La solución de éter fue lavada con  
H<sub>2</sub>O, solución saturada de sal, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eva-  
poró. La destilación a 0,4 mm. dió 61 g. --(rendimiento  
20 65%) de la N,N-dimetil-N'-bencil-1,2-ciclohexanodiamina,  
punto de ebullición 112°. La misma fue idéntica por tlc  
a la muestra preparada por la reacción de benzamida con  
trans-2-cloro-dimetilaminociclohexano.

25 Una solución del compuesto de bencilamino fue hidrogena-  
da en dos lotes, cada uno conteniendo 30,5 gr. (0,131  
mol), 175 ml. EtOH, 3,4 g. Pd-C y 56,5 g. (0,394 mol) de  
HClO<sub>4</sub> al 70%, a presión inicial de 51,5 p.s.i. durante  
19 horas. Se combinaron los dos lotes, se filtraron a  
30 través de Celite y se evaporó al vacío a 45°. El residuo

1 fue refrigerado en hielo, se basificó con KOH al 40% al  
pH 11. La suspensión espesa resultante fue extraída con  
éter (5 x 200 ml.), el extracto de éter fue secado (MgSO<sub>4</sub>)  
5 y se evaporó a través de una columna de Vigreux de 9". El  
residuo fue destilado a 13 mm. para dar 32,5 g. (rendimien  
to 87%), punto de ebullición 77-78,5°.  $\eta_{sp}$  100% a 3,8 mm.  
ir y nmr fueron idénticos a aquellos de la muestra pre-  
parada por la reacción de 7-aza-biciclo [3,1,0]heptano  
con dimetilamina.

10 Procedimiento VII Por vía de amina halocicloalifática.

A. p-toluenosulfonato de trans-N'-bencil-N,N-dimetil-1,2-  
ciclohexanodiamina.



Una mezcla de trans- 1-cloro-2-dimetilaminociclohexano  
(56, g.; 0,346 mol) y bencilamina (74,15 g.; 0,692 mol)  
25 se calentó a 95° durante 17 horas. Mientras todavía es-  
tuvo caliente, se vertió en una solución de 85 ml. de  
HCl concentrado y 425 ml. de H<sub>2</sub>O, se refrigeró y extrajo  
con éter (deséchese el éter). La solución ácida fue re-  
frigerada en hielo, basificada con NaOH al 40% y se ex-

30

- 1 trajo con éter. El extracto con éter fue enfriado con H<sub>2</sub>O  
solución saturada de sal, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó.  
La destilación a 0,3 mm. dió 35,17 gr. (rendimiento 44%),  
punto de ebullición 114-116°. uv sh 209 nm (E 11.100);  $\lambda$   
5 max 247 (430); 252 (418); 258 (386); 264 (263); sh 267  
(165); sh 278 (49); sh 288 (33). ir<sup>NH</sup> 3290; =CH 3020; CH  
2920, 2850; 2820; N-alquilo 2780; C= C/NH def. 1600, 1585,  
1495, 1455; C-N 1030; aromático 746, 735, 700. nmr. en CD-  
Cl<sub>3</sub> y 100 MHz estuvo de acuerdo.
- 10 Espectro de masa M<sup>+</sup> 282 (pequeño).  
La sal fue preparada con 2 moles de p-TSA en éter, que  
se cristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 158-159, 5°.  $\lambda$   
uv max 211 nm (E 22.750); 219 (24.050); sh 22 (23.900);  
sh 252 (502); 256 (640); 261 (686); 267 (496); sh 271 (248).  
15 ir NH<sup>+</sup> 3110-2600; NH<sub>2</sub>/C=C 1590, 1520, 1495; SO<sub>3</sub>-/-C-N-/otro  
2235, 1220, 1170, 1150, 1120, 1030, 1005, 685; aromático  
820, 750, 700. NMR en D<sub>2</sub>O y 100 MHz estuvo de acuerdo.  
Espectro de masa M<sup>+</sup> 232.
- 20 Análisis a calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>·2 p-TSA: C, 60,39;  
H, 6,99; N, 4,86; S, 11,12.  
Hallado: C, 60,39; H, 7,13; N, 4,79; S, 11,28.
- 25 Ejemplo 2. trans-3,4-dicloro-N-[2-dimetilaminociclohexil]  
-benzamida.  
Una solución de 3,4-diclorobenzol cloruro (23,46 gr.;  
0,112 mol) en 100 ml. de éter se añadió a gotas durante  
20 minutos a una solución de N<sub>2</sub>-dimetilciclohexano-1,2-  
diamina (16 gr.; 0,112 mol) en 400 ml. de éter contenien-
- 30

1 do 11,2 gr. (0,112 mol) de trietilamina, manteniendo la  
 temperatura a 25-25°, con refrigeración ocasional. La sus-  
 pensión resultante fue agitada a temperatura ambiente du-  
 rante 20 horas. La suspensión fue diluida con 100 ml. de  
 5 H<sub>2</sub>O, agitada durante 10 minutos, filtrada, y el sólido  
 fue lavado con H<sub>2</sub>O después con éter (sólido A). El fil-  
 trado fue lavado con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó (Mg-  
 SO<sub>4</sub>). El sólido A fue disuelto en esta solución de éter  
 y se concentró hasta que comenzó la cristalización; 13,2  
 10 gr. de agujas incoloras, punto de fusión 145-146°. Segun-  
 da cosecha: 11,3 gr. punto de fusión 144,5-145,5°. Ter-  
 cera cosecha: 4,4 gr. punto de fusión 137-139°. Rendi-  
 miento.82%.

15 La muestra analítica del compuesto del título se fundió  
 a 147-148° (desde éter). uv  $\lambda$  max 238 nm ( $\epsilon$  13,277); sh  
 (1.750); sh 287 (1.050). ir NH 3340, 3390; =CH 3080; N-al-  
 quil 2760; C=O 1635; C=C 1605, 1590, amida II 1540; C-N  
 1325<sub>q</sub> 1030; aromático/C-Cl 895, 835, 760. NMR en CDCl<sub>3</sub> y  
 20 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 315. (muy  
 pequeño).

Análisis. Claculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: C, 57,15; H, 6,40;

Cl, 22,49; N, 8,89.

25 Hallado: C, 57,51; H, 6,51

Cl, 22,75; N, 8,92.

Ejemplos 3. - trans-N- $\square$ 2-(diethylamino)ciclohexil- $\square$ CC<sub>3</sub>C  
 -trifluoro p-toluamida.

La amida del título fue preparada de acuerdo con el pro-

1 procedimiento general B, usando cloruro de p-trifluorometil-  
 benzóilo (4,17 gr.; 0,02 mol), N,N-dimetilciclohexano-  
 1,2-diamina (2,84 gr. 0,02 mol) y trietilamina (2,02 gr.,  
 0,02 mol). El sólido crudo fue cristalizado desde éter  
 5 para dar 4,766 gr. (rendimiento 77%) de agujas incoloras,  
 punto de fusión 141-142, elevado a 141,5-142,5° en la  
 recristalización. uv  $\lambda$  max 222 nm ( $\epsilon$  11.450); sh 245  
 (5.550); sh 260 (3400); sh 276 (1750). ir NH 3310; =CH  
 3030; N-alquilo 2770, 2740; C=O 1635; C=C 1575, 1510;  
 10 amida II 1550; CF<sub>3</sub>/éter 1330, 1190, 1165, 1130, 1105,  
 1065, 1020; aromático 860; nmr en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz estuvo  
 de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>314.

Análisis: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O  $\epsilon$  C, 61,13; N, 6,73

F, 18,13; H, 8,91

15 Hallado:

C, 60,86; H, 6,70;

F, 18,41; N, 8,57.

Ejemplo 4.- trans-p-cloro-N-[2-(dimetilamino)-ciclo-  
 hexil]-benzamida.

20 Esta amida del título fue preparada de acuerdo con el  
 procedimiento general B, usando cloruro de p-cloroben-  
 zoilo (4,92 gr.; 0,0281 mol), la trans-2-2(N,N-dimeti-  
 lamino)ciclohexilamina diamina (4 gr.; 0,0281 mol) y  
 trietilamina (2,84 gr.; 0,0281 mol). El sólido crudo  
 25 fue cristalizado desde éter para dar 3,42 gr. de agujas  
 incoloras. Punto de fusión 130-132°. Segunda cosecha:  
 2,5 gr. Punto de fusión 122-125°. Rendimiento 75%. La  
 muestra analítica de la amida del título se fundió a  
 30 130,5-131,5°. uv  $\lambda$  max 236 nm ( $\epsilon$  15.000). ir NH 3310;

1 N-alquilo 2760; C=O 1630; C=C 1595, 1570, 1490; amida  
II 1545; C-N/otro 1335, 1325, 1195, 1095, 1015; aromá-  
co 845, NMR en  $\text{CDCl}_3$  y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espec-  
tro de masa  $M^+$  280 (muy pequeño).

5 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ :

C, 64,16; H, 7,54; Cl, 12,63; N, 9,98

Hallado: C, 64,26; H, 7,69; Cl, 12,82; N, 9,73

10 Ejemplo 5. - trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-p-  
fluorobenzamida.

15 Esta amida del título fue preparada de acuerdo con el  
procedimiento general B, usando cloruro de p-fluoro ben-  
zoino (4,46 gr.; 0,0281 mol) la trans-2-(N,N-dimetilami-  
no)ciclohexilamina diamina (4, gr.; 0,0281 mol) y trie-  
tilamina (2,84 gr.; 0,0281 mol).

El sólido crudo fue cristalizado desde éter para dar  
3,06 gr. de agujas incoloras, punto de fusión 124-125°.

Segunda cosecha: 1,78 gr., punto de fusión 122-123,5°.

20 Rendimiento de la amida del título: 65%. uv 227 nm ( $\epsilon$   
10.850); sh 263; sh 268; sh 272. ir NH 3320; N-alquilo  
2760; C=O 1630; C=C 1605, 1590, 1505; amida II 1545;  
C-N/C-F/otro 1335, 1325, 1235, 1155, 1095, aromático 865,  
845, 760. nmr en  $\text{CDCl}_3$  y - 100 MHz estuvo de acuerdo.

25 Espectro de masa  $M^+$  264 (muy pequeño).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$ :

C, 68,15; H, 8,01; F, 7,19; N, 10,60

Hallado: C, 67,93; H, 8,01; F, 7,20; N, 10,50

30 Ejemplo 6. - p-tolueno sulfonato de trans-p-acetil-N-

1 [2-(dimetilamino)ciclohexil]-benzamida.

5 Esta amida del título fue preparada por el procedimiento general A, a partir de trans-2-(N,N-dimetilamino)ciclohexilamina, carbonildiimidazol y ácido 4-acetilbenzónico. El producto crudo fue cristalizado desde MeOH-éter; agujas incoloras, rendimiento de 59% de la aminoamida, punto de fusión 158-159°.  $uv \lambda_{max}$  251 nm ( $\epsilon$  17.700). ir NH 3300; N-alquilo 2760; C=O 1685 (COCH<sub>3</sub>), 1630 (NHCO); C=C 1610, 1505; amida II 1545; C-N 1360, 1270, 1190; aromático 850. nmr en CDCl<sub>3</sub> y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 288. Vpc 100% en 10,1 minutos.

10 Análisis, calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

C, 70,80; H, 8,39; N, 9,72

15 Hallado :

C, 70,96; H, 8,34; N, 9,65

20 La sal del título de la amida fue preparada con ácido p-toluenosulfónico en MeOH-éter, y se recristalizó desde MeOH-éter, placas incoloras, punto de fusión 221-212°.  $uv \lambda_{max}$  222 nm ( $\epsilon$  14.800); 227 (13.050); 251 (18.600); sh 288, sh 290, sh 293. ir NH 3320; N<sup>+</sup>H a 3000 amplio; C=O 1680 (COCH<sub>3</sub>), 1660 (NHCO); - amida II 1550; C=C 1610, 1595, 1570, 1500; SO<sub>3</sub>/otro 1205, 1185, 1125, 1035, 1010, 680, nmr en D<sub>2</sub>O (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 288.

25 Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>H:

C, 62,58; H, 7,00; N, 6,08; S, 6,96

30 Hallado:

C, 62,32; H, 7,05; N, 5,99; S, 7,08

1 Ejemplo 7.- 2-naftalenosulfonato de trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-p-(metanosulfonyl)-benzamida.

5 Esta amida del título fue preparada por el procedimiento general A, como en el Ejemplo 6, usando ácido 4-metilsulfonylbenzónico en lugar del ácido 4-acetilbenzónico.

10 El producto crudo fue cristalizado desde etilacetato, punto de fusión 185-186,5°, rendimiento 77%. La muestra analítica se fundió a 187-188°.  $uv \lambda_{max} 228 \text{ nm } (\epsilon 14.850)$ ; sh 263,- sh 267, sh 272, sh 276. ir NH 3380, 3360; N-alquilo 2760; C=O 1640; C=C 1600, 1570; amida II 1545; SO<sub>2</sub>/CN/otro 1325, 1315, 1290, 1165, 1150, 1095, 970; aromático/otro 860, 785, 750 - - - nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 324. Vpc 100% en 8,1 minutos.

15 Análisis. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

20 C, 59,23; H, 7,46; N, 8,64; S, 9,88

Hallado C, 59,14; H, 7,38; N, 8,63; S, 9,92

25 La sal del título fue preparada con 1 mol del ácido 2-naftalenosulfónico en MeOH-éter; prismas, punto de fusión 231-232°.  $uv$  sh 223 (102.550);  $\lambda_{max} 227$  (97.750); sh 245- (10.550); sh 254 (9.100); 263 (8,450); 273 (7.700); 285-(4.750); sh 298 (565); 305 (517); 312(410); 318 (495). ir NH 3320 ; N H  $\sim$  3000b, 2780 sh; C=O 1660; C=C 1605, 1595, 1570, 1505; amida II 1550; SO<sub>2</sub> 1310,

1 1160, 1145; SO<sub>2</sub> 1205, 1180, 1090, 1030, 675; aromático /otro 865, 820, 750. NMR en d<sub>6</sub>DMSO (100-MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 324.

5 Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>H:

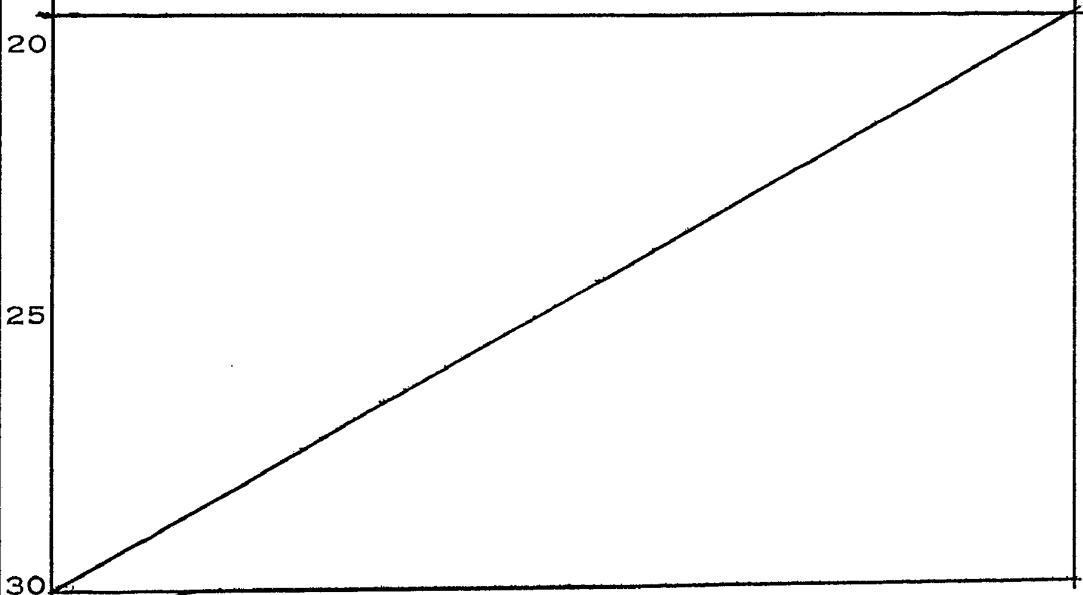
C, 58,62; H, 6,06; N, 5,26; S, 12,04

Hallado: C, 58,55; H, 6,10; N, 5,31; S, 12,10

10 Ejemplo 8.-

trans-2,4-dicloro-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-benzamida.

15 La amida del título fue preparada desde la trans-diamina (procedimiento VIII) y cloruro de 2,4-diclorobenzóilo, de acuerdo con el procedimiento general B; pero se utilizó



1 para la extracción  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El producto crudo fue cristalizado desde éter, agujas incoloras, rendimiento 64%, punto de fusión 128-129° uv sh 226 nm ( $\epsilon$  10.900); sh 270 (725); sh 278 (470). ir NH- 3240, 2080; CH 2770; C=O 1635; C=C/amida II 1590, 1565; aromático 870, 845, NMR en  $\text{CDCl}_3$  y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  314.

5 Análisis. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ :

10 C, 57,15; H, 6,40; Cl, 22,49; N, 8,89.

Hallado: C, 56,81; H, 6,33; Cl, 22,45; N, 8,87.

15 Ejemplo 9.- trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-p-nitro-benzamida.

15 Esta amida del título fue preparada a partir de la trans-diamina y cloruro de 4-nitrobenzilo de acuerdo con el procedimiento general B usando cloruro de p-nitrobenzoi-  
20 lo (1, 86 g.; 0,01 mol), la diamina (1,42 g.; 0,01 mol) y trietilamina (1,01 g.; 0,01 mol). El aceite crudo fue cristalizado desde éter-éter de petróleo(30-60°); 2,232 g. (rendimiento 77%) de agujas amarillas, punto de fusión 103-104°. La muestra analítica se fundió a 102-103°  
25 uv sh 215 nm ( $\epsilon$  2.000);  $\lambda$  max 266 (11.800). - ir NH 3380; 3320; N-alquilo 2780; C=O 1645; C=C 1605, 1595; am-I/NO<sub>2</sub>/C=C 1535, 1525, 1485, 1350; aromático 870, 845, 720, nmr en  $\text{CDCl}_3$  y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  291.

1 Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{21}N_3O_3=$

C, 61,83; H, 7,27; N, 14,42.

Hallado: C, 61,82; H, 7,45; N, 14,36.

5 Ejemplo 10. - trans-p-bromo-N- $\int$ 2-(dimetilamino)ciclohexil $\int$ <sup>1</sup>  
-benzamida.

Esta amida del título fue preparada de acuerdo con el  
procedimiento general B, usando cloruro de 4-bromobenzoi-  
lo (2,24 g.; 0,01 mol) la trans-2-(N,N-dimetilamino)ci-  
10 clohexilamina diamina (1,42 g.; 0,01 mol) y trietilamina  
(1,01 g.; 0,01 mol). El producto crudo fue cristalizado  
desde éter, - agujas incoloras, 2,32 g. (71% de rendimien-  
to), punto de fusión 157-158° invariado en la recrista-  
lización.  $uv \lambda_{max}$  241 nm ( $\epsilon$  16.200). ir NH= $\overline{C}$ H 3300,  
15 3070; N-alquilo 2760; C= $\overline{C}$  1630; C=C 1590, 1565, 1485; amida  
II 1545; aromático 840. nmr en CDCl<sub>3</sub> y 100 MHz estuvo de  
acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  324 - (muy pequeño).

20 Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{21}BrN_2O=$

C, 55,39; H, 6,51; Br, 24,57; N, 8,61

Hallado: C, 55,26; H, 6,66; Br, 24,43; N, 8,48.

25 Ejemplo 11. - trans-N- $\int$ 2-(dimetilamino)ciclohexil $\int$ -p-  
anisamida, también denominada trans-N- $\int$ 2-(dimetilamino)  
ciclohexil $\int$ -4-metoxibenzamida.

Esta amida del título fue preparada de acuerdo con el  
procedimiento general B usando cloruro de p-anisoi-  
lo (1,71 gr.; 0,01 mol) la trans-2-(N,N'-dimetilamino)ci-  
30 clohexilamina diamina (1,42 g.; 0,01 mol) y trietilamina.

1  
  
  
  
5  
  
  
  
10  
  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
  
30

El producto crudo fue cristalizado desde éter en dos cosechas. Agujas incoloras, 1,664 g. (rendimiento 60%), punto de fusión 138-139°.  $uv \lambda$  max 252 nm ( $\epsilon$  16.450); sh 276 (4.150); 282 (2.100). ir NH 3300; N-alquilo 2770; C=O 1625; C=C 1610, 1580, 1510; amida 845. NMR en CDCl<sub>3</sub> (100MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 276.

Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:  
C, 69,52; H, 8,75; N, 10,13

Hallado: C, 69,24; H, 8,96; N, 10,14

Ejemplo 12.- trans-N-[2-(dimetilemino)ciclohexil]-4-nitro-m-anisamida.

Cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo fue preparado desde el ácido y PCl<sub>5</sub> de acuerdo con J. Amer. Chem. Soc. 74 4969 (1952).

La amida del título fue preparada de acuerdo con el procedimiento general B, usando cloruro ácido (2,16 g.; 0,01 mol), la trans diamina (1,42 g.; 0,01 mol) y trietilamina (1,01 gr.; 0,01 mol). El aceite crudo fue cristalizado desde éter para dar dos cosechas; 2,6 g. (80% de rendimiento), punto de fusión 116-117° invariado en la recristalización.  $uv$  sh 235 nm ( $\epsilon$  8.600);  $\lambda$  max 258(6950); 327 (3300). ir NH 3300; =CH3080, 3040; N-alquilo 2770; C=O 1630; C=C/NO<sub>2</sub>/amida-II/C-N/C-O 1610, 1585, 1555, 1490, 1365, 1325, 1255, 1025; aromático 840. NMR en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 321 (pequeño).

1 Análisis. Calculado para  $C_{16}H_{23}N_3O_4$

C, 59,80; H, 7,21; N, 13,07

Hallado: C, 59,77; H, 7,20; N, 12,96.

5 Ejemplo 13.-trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-3-hidroxi-4-nitrobenzamida.

Una solución de tribromuro de boro (7,52 g.; 0,03 mol) en 20 ml. de  $CH_2Cl_2$  fue añadido a una solución de trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-3-metoxi-4-nitrobenzamida (1,93 g.; 0,006 mol) en 50 ml. de  $CH_2Cl_2$  manteniendo la temperatura  $-50^\circ$  hasta  $-70^\circ$ . Se dejó calentarse hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla fue concentrada al vacío a  $30^\circ$  a un pequeño volumen, se añadió hielo-agua, seguido de  $NaHCO_3$  sólido al pH 8, después  $NaCl$  sólido y se extrajo con etil acetato (5 x 100 ml.). El extracto fue secado ( $MgSO_4$ ) y evaporado para dar 0,657 gr. de sólido. El extracto acuoso fue extraído de nuevo con  $CHCl_3$  (4 x 100 ml.) para dar 0,561 gr. de sólido. La última extracción fue repetida para dar 0,3 gr. de sólido. Las tres cosechas fueron cristalizadas desde benceno para dar 0,548 gr. de prismas color naranja, punto de fusión  $139-140^\circ$ . La muestra analítica se fundió a  $138-140^\circ$  (efervescencia). El análisis de NMR mostró que este producto contenía alrededor de 30% de benceno. Este producto impuro del título fue tratado a  $120-125^\circ$ , durante 17 horas en un tubo de sublimación, (el punto de fusión cambió a  $198-199,5^\circ$ ) y después fue sublimado a  $170-175^\circ$  durante 18 horas.

10

15

20

25

30

1 El sublimado, prismas color naranja, se fundió a 202-203,  
 52.  $\text{uv } \lambda \text{ max } 238 \text{ nm } (\epsilon 11.600); 278 (7.900); 358 (2.350);$   
 422 (2.850). ir  $\text{NH}=\text{CH}/\text{NH}/\text{OH } 3220, 3180, 3020, \sim 2900$  am-  
 plio,  $\text{C}=\text{O } 1655; \text{C}=\text{O } 1600; \text{amida II}/\text{NO}_3/\text{C}=\text{C } 1580, 1485,$   
 5  $1335; \text{C}-\text{N}/ \text{C}-\text{O } 1260, 1240, 1220, 1155, 995.$  NMR en  $\text{CDCl}_3 +$   
 $\text{d}_6\text{DMSO } (100 \text{ MHz})$  mostró la ausencia de benceno. Espectro  
 de masa  $\text{M}^+ 307.$

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4:$   
 10  $\text{C}, 58,61; \text{H}, 6,89; \text{N}, 13,67.$

Hallado:  $\text{C}, 58,42; \text{H}, 6,87; \text{N}, 13,82$

Ejemplo 14. - trans-p-ciano-N-[2-(dimetilamino)ciclohe-  
 xil]benzamida.

15 La amida del título fue preparada de acuerdo con el pro-  
 cedimiento general B, usando cloruro de p-cianobenzóilo  
 (1,65 gr.; 0,01 mol) , la trans-2-(dimetilamino)ciclohe-  
 xilamina (1,42 gr.; 0,01 mol) y trietilamina (1,01 gr.;  
 0,01 mol) pero usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para extracción. El sólido  
 20 crudo fue cristalizado desde éter para dar agujas inco-  
 loras, 1,71 gr. (rendimiento 63%). punto de fusión 160-  
 161°.  $\text{uv } \lambda \text{ max } 236 \text{ nm } (\epsilon 17.900); \text{sh } 285 (2.550).$  ir  
 $\text{NH } 3320; \text{N}-\text{alquilo } 2780; \text{C}=\text{N } 2220; \text{C}=\text{O } 1635; \text{C}=\text{C } 1610,$   
 25  $1500,- \text{ amida II } 1550; \text{ aromático } 860.$  NMR en  $\text{CDCl}_3$  (60  
 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+ 271.$

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2:$

$\text{C}, 70,82; \text{H}, 7,80; \text{N}, 15,49$

Hallado:  $\text{C}, 70,76 + \text{H}, 8,13; \text{N}, 15,75$

1 Ejemplo 15.— trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-p-to-  
luamida.

5 Esta amida del título fue preparada por el procedimiento  
general B, usando cloruro de p-toluido (1,54 gr.; 0,01  
mol),— la trans-2-(dimetilamino)ciclohexilamina (1,42 gr,  
0,01 mol) y trietilamina ( 1,01 gr. ; 0,01 mol). El sólido  
10 crudo fue cristalizado desde éter para dar 1634 gr. (63%  
de rendimiento ) de barras incoloras. Punto de fusión 160-  
161°.  $uv \lambda_{max}$  235 nm ( $\epsilon$  14.050) ir NH 3300; N-alquilo  
2770; C=O 1625; C=C 1615, 1575, 1505; amida II 1535; C-N  
1335, 1325; aromático 835 NMR en  $CDCl_3$  (100 MHz) estuvo  
de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  260.

15 Análisis. Calculado para  $C_{16}H_{24}N_2O$

C, 73,80; H, 9,29; N, 10,76.

Hallado: C, 73,53; H, 9,44; N, 10,77.

20 Ejemplo 16.— trans-m-cloro-N-[2-(dimetilamino)ciclohe-  
xil]-benzamida.

25 Esta amida del título fue preparada por el procedimiento  
general B, a partir de 2-(dimetilamino)ciclohexilamina  
y cloruro de 3-clorobencilo. El producto crudo fue cris-  
talizado a partir de éter-éter de petróleo (30-60°); ren-  
dimiento 62% , punto de fusión 112.113°. La muestra ana-  
lítica se fundió a 112,5-113,5°.  $uv$  sh 217 nm ( $\epsilon$  11.850);  
sh 226 (9.550); sh 277 (1,200); sh 287 (623). ir NH/CH  
3320, 2070; N-alquilo 2760; C=O 1635; C=C 1595, 1570;  
30 amida II 1545. NMR en  $CDCl_3$  (100 MHz) estuvo de acuerdo.

1 Espectro de masa M+ 280.

Análisis. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O:

C, 64,16; H, 7,54; Cl, 12,63

Hallado: C, 64,02; H, 7,43; Cl, 12,78; N, 9,98.

5 Ejemplo 17.-p-toluenosulfonato de trans-N- $\gamma$ -2-(dimetila-  
mino)ciclohexil  $\gamma$ -m-trifluorometilbenzamida.

Esta amida del título fue preparada por el procedimiento  
general B a partir de trans-2-(dimetilamino)ciclohexila-  
mina y cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo. El aceite cru-  
do fue convertido en la sal con 1 mol de ácido p-tolueno-  
sulfónico en éter y se recristalizó desde MeOH-éter, ren-  
dimiento 47%, placas incoloras, punto de fusión 208-209°.   
uv  $\lambda$  max 222 nm (E 22,150); sh 227 -(17,900); sh 259  
15 (1550); sh 266 (1100); sh 274 (566). 1r NH/<sup>+</sup>NH 3280,3040,  
C=O 1660; C=C/amida II 1615, 1595,1550, 1495; CF<sub>3</sub>/SO<sub>3</sub> CN  
1335, 1320, 1275, 1200, 1180, 1160, 1120, 1075, 1035,1010;  
aromático/SO<sub>3</sub> 705, 690, 680. NMR en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estu-  
vo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>314.

20 Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S:

C, 56,77; H, 6,01; F, 11,72; N, 5,76; S, 6,59

Hallado: C, 56,78; H, 6,14; F, 11,68; N, 5,32; S, 6,84

25 Procedimiento VIII Hidrocloruro de trans-p-bromo-N- $\gamma$ (2-  
dimetilamino)ciclohexil  $\gamma$ -N-metilbenzamida.

Primer método para preparar la trans-diamina de partida  
(con un amino grupo secundario en la posición 1).

30

1 A. trans-N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanoamina.

Una solución de trans-2-dimetilaminociclohexanol- (61,1 gr.; 0,427 mol) en 85 ml. de THF se añadió durante 5 minutos a una suspensión de NaH (17,97 g.; 0,427 mol de una dispersión al 57% en aceite mineral) en 250 ml de THF, y la mezcla se calentó a 95° durante 2 horas. Fue enfriada a 10° y tratada a gotas con cloruro de metanosulfonilo (48,91 gr.; 0,427 mol) durante 40 minutos, manteniendo la temperatura a 15°. Después se añadió N-metilbencilamina (103,48 g.; 0,854 mol, destilado) el THF fue evaporado y se continuó el calentamiento a 95° durante 18 horas. La mezcla fue tratada con 500 ml. de NaOH al 20%, se calentó a 95°, se enfrió y extrajo con éter (6x100 ml). La solución de éter fue extraída con HCl al 10% (6x100 ml.) se volvió a lavar con éter (deséchese el éter) se refrigeró, se basificó con NaOH al 20% y se extrajo con éter. El extracto de éter fue lavado con H<sub>2</sub>O, solución de sal saturada, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar 48,6 gr. de N,N,N'-trimetil-N'-bencil-1,2-ciclohexano-diamina cruda como un aceite. Una solución de este aceite (46,6 gr.) fue hidrogenada en dos porciones, cada una en 130 ml de EtOH, con 2,6 g. de Pd-C al 10% y 28,6 gr. de HCl<sub>4</sub> al 70% a presión inicial de 51 libras por pulgada cuadrada durante 22 horas. La mezcla fue filtrada a través de Celite, se evaporó el filtrado, se refrigeró en hielo y se basificó con KOH al 40%. La suspensión espesa resultante fue extraída con éter (4 x 200 ml.), el extracto de éter fue secado (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó.

1 El producto se hirvió a 87-88° (15 mm). El espectro de masa Vpc demostró que el primer pico de 3,4 minutos, fue N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina y el segundo pico (4,1 minutos) fue la deseada N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

5 Una solución del destilado (23,8 gr.) en 50 ml de éter se cromatografió sobre la columna de alúmina neutra de Woelm (1200 g.) y se eluyó con MeOH-éter al 5%. Fracciones 1-9 (900ml.) no dieron ningún material. Las fracciones 10-27 (50 ml. cada una) dieron 18,68 gr. (la impureza fue retenida sobre la columna). La destilación a 13 mm. dió 17 gr. punto de ebullición 81-82°. Vpc 100% en 5,1 minutos nmr en CDCl<sub>3</sub> y 60 MHz fue idéntico al preparado por el procedimiento IX B y C (más abajo).

15 Procedimiento IX Segundo método para preparar trans-diamina.

A. trans-N-Bencil-N,N'-2(dimetilamino)-ciclohexil 7-formamida p-toluenosulfonato (1:1).

20 Una solución de trans-N-bencil-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (9,21 g. 0,04 mol) en 40 ml. de ácido fórmico se hizo refluir durante 20 horas, se añadió y vertió en 200 gr. de hielo. La misma se basificó con NaOH al 15% y se extrajo bien con éter. El extracto fue lavado  
25 con H<sub>2</sub>O, solución de sal saturada, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo (9,7 g.) se convirtió en la sal de 2 mol de p-TSA en éter. La goma resultante fue cristalizada desde MeOH-éter para dar 13,64 gr.; el compuesto del ti-

1 tulo, punto de fusión 201-202,5°. La muestra analítica  
 se fundió a 202-203°. uv sh 210 nm ( $\epsilon$  27.850); sh 222  
 (25.600); sh 227 (12.350); sh 243 (302); sh 248 (375);  
 5  $\lambda$  max 254 (472); 258 (556); 261 (562); 268 (399); sh 272  
 (175). ir  $N^+H$  2720, 2560; C=O 1670, 1650; C=C 1600, 1495;  
 $SO_3$ /otro 1225, 1170, 1120, 1030, 1010, 815, 705, 685.  
 nmr en  $D_2O$  (100 MHz) estuvieron de acuerdo. Espectro de  
 masa  $M^+$  260.

10 Análisis, calculado para  $C_{16}H_{24}N_2O \cdot C_7H_7 \cdot SO_3H$ :

C, 73,86; H, 7,46; N, 6,48; S, 7,41

Hallado: C, 64,04; H, 7,49; N, 6,34; S, 7,86.

15 La base libre fue preparada por basificación de la sus-  
 pensión de éter- $H_2O$  de la sal arriba indicada y extra-  
 cción con éter y fue un aceite incoloro.

B. trans-N-bencil-N,N',N'-trimetil-1,2-ciclohexanodia-  
mina p-tolueno-sulfonato (1:1).

20 Una solución de la base libre de la parte A, arriba cita-  
 da, (5,7 gr.; 0,0219 mol) en 100 ml. de éter se añadió  
 a una solución de LAH (5,7 gr.) en 300ml. de éter duran-  
 te 10 minutos y la mezcla se hizo refluir durante la no-  
 che. Se refrigeró en hielo y descompuso en sucesión con  
 5,7 ml. de  $H_2O$ , 5,7 ml. de NaOH al 15% y 17, 1 ml. de  
 25  $H_2O$ . La suspensión fue agitada durante 1 hora, se filtró  
 y la torta se lavó en éter. El filtrado fue secado ( $Mg-$   
 $SO_4$ ) y se evaporó para dar 5,6 gr. de aceite. La sal fue  
 preparada a partir de 4,19 g. de la base de amina del  
 30 título y 1 mol de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico

1 en éter. La goma resultante fue cristalizada desde MeOH-  
éter; agujas incoloras de la sal de amina, 4,64 g., pun-  
to de fusión 143,5-145°.  $\nu_{\max}$  206 cm<sup>-1</sup> (ε 16.400); sh  
221 (13.350); sh 226,5 (8.600); sh 247 (359); sh 252(407);  
5 257 (463); sh 261 (446); 267 (298); sh 271,5 (138) ir N<sup>+</sup>H  
~ amplio; =CH 3060, 3040, 3020, N-alquilo 2810; C.C.  
1605, 1495; SO<sub>3</sub>/otro 1215, 1175, 1145, 1050, 1030, 1010,  
815, 740, 695, 680; nmr en D<sub>2</sub>O (100 MHz) estuvo de acuer-  
do. Espectro de masa M<sup>+</sup> 246.

10 Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H:

C, 65,99; H, 81,19; N, 6,69; S, 7,66

Hallado: C, 66,12; H, 8,04; N, 6,45; S, 7,69

C. trans-N,N,N'-trimetilciclohexano-1,2-diamina.

15 La sal de p-toluenosulfonato de la parte B arriba cita-  
da, se basificó con hidróxido sódico acuoso para dar la  
base libre de diamina como un aceite. Una solución de este  
aceite fue hidrogenada sobre paladio al 10% sobre car-  
bono y 70 por ciento de ácido perclórico (HClO<sub>4</sub>) y se tra-  
20 tó ulteriormente como en el procedimiento VIII para dar  
la diamina del título.

Procedimiento X Tercer método para preparar la transdia-  
mina de partida con amina secundaria en la posición 1.

25 A. trans-N-2-(dimetilamino)ciclohexil 7-formamida.

Una solución de trans-2-(dimetilamino)ciclohexilamina  
preparada como en el Procedimiento VIII (5,12 g.; 0,036  
mol y 100 ml. de etil formato (destilado sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) se  
hizo refluir durante 17 horas y se evaporó. El producto

1 del título (A) fue destilado a 0,1 mm. punto de ebullición  
 104°, 5,2 g. (rendimiento 85%) Ir NH 3280, 3040; CH 2930,  
 2860; N-alquilo 2770; C=O 1670; amida II 1540; otro 1450,  
 1385. mmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro  
 de masa M<sup>+</sup>170-

5 B. N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

Una solución de la N;-formil-N- [2-(dimetilamino)ciclo-  
 hexanodiamina (4 gr.; 0,0235 mol) en 50 ml. de éter se  
 añadió durante 5 minutos a una solución de LAH (4 g.) en  
 10 250 ml. de éter y se hizo refluir durante 17 horas: Se  
 enfrió en hielo y se descompuso en sucesión con 4 ml. de  
 H<sub>2</sub>O, 4 ml. de NaOH, al 15% - 12 m. de H<sub>2</sub>O, se agitó du-  
 2 rante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. La torta  
 fue lavada con éter y el éter fue destilado. El residuo  
 15 de la amina del título (B) fue destilado a 14 mm., punto  
 de ebullición 86-87°, 3 g. (82% de rendimiento). Ir NH  
 3680, v.w., 3320; CH 2940, 2820; N-alquilo 2780; CH 1475,  
 1450; C-N/otro 1270, 1155, 1145, 1125, 1060, 1045, 1005,  
 20 870, 805,, 775 mmr en CDCl<sub>3</sub> (60 MHz) estuvo de acuerdo.  
 Espectro de masa M<sup>+</sup>156.

Ejemplo 18.- hidrocloreuro de tras-N- [2-(2-dimetilamino)  
 ciclohexil] 7-N-metil-p-bromo-benzamida.

25 Esta amida del título fue preparada por el procedimiento  
 general de B usando cloruro de 4-bromobenzoilo (1,10 gr.;  
 5 mmol)), de N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexano diamina  
 (0,78 g.; 5 mmol) y trietilamina (0,505 gr.; 5 mmol). El  
 sólido crudo fue cromatografiado sobre 155 gr. de gel de  
 sílice usando 1% de MeOH-CHCl<sub>3</sub>. Las fracciones 1-12 (750  
 30

1 ml. total) no dieron ningun material. Las fracciones 13-47  
 (25 ml. cada una) dieron 1,2 gr.; .La cristalización des-  
 de éter dió 0,877 gr. de la aminoamida del título como  
 5 prismas. Punto de fusión 124-125°.  $\text{uv}$  max 226 nm ( $\epsilon$  12.  
 450); sh 272; sh 278 (560). ir N-alquilo 2780; C=O 1625;  
 C=C 1590, 1565; otro 1070; aromático 845 .nmr en  $\text{CDCl}_3$   
 (60 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  338.

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}$ :

C, 56,64; H, 6,83; Br, 23,56; N, 8,26

10 Hallado: C, 56,66; H, 7,05; Br, 23,25; N, 8,17.

La sal de amino amida fue preparada con HCl estereo y se  
 cristalizó. desde MeOH-éter, prismas oncoloras, punto de  
 fusión 212-213°.  $\text{uv}$  max 227 nm ( $\epsilon$  12.250); sh 272(902);  
 15 sh 278 (485). ir NH 3320, 3240; NH 2720, 2660; C=O 1630;  
 C=O 1630; C=C/otro 1590, 1565, 1485, 1395, 1335, 1325,  
 1050, 1010, 755; aromático 840. nmr en  $\text{D}_2\text{O}$  y 60 MHz es-  
 tuvieron de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  338.

20 Análisis. Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ :

C, 51,14; H, 6,44; Cl, 9,43; Br, 21,27;

N, 7,46

Hallado: C, 51,00; H, 6,49; Cl, 8,33; Br, 21,55; N, 7,43.

25 Ejemplo 19. trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-N-me-  
 til-p-acetil-benzamida p-toluenosulfonato.

La amida fue preparada por el procedimiento general A,  
 usando la amina del procedimiento X, carbonildiimidazol  
 y ácido 4-acetil-benzóico.

1 La sal del título fue preparada con 1 mol de ácido p-to-  
 5 luenosulfónico en MeOH-éter en rendimiento de 47%; placas  
 incoloras, punto de fusión 195-196°. uv sh 221 nm ( $\epsilon$  17.  
 800); sh 227 (15,100);  $\lambda$  max 252 (13.750). ir NH 3000,  
 2740; C=O 1695, 1640; C=C 1610, 1570, 1510, 1485; SO<sub>3</sub>/CN/  
 otro 1330, 1265, 1220, 1170, 1150, 1120, 1030, 1010, 680;  
 aromático 840, 815. nmr en D<sub>2</sub>O (100 MHz) estuvieron de  
 acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>302.

10 Análisis. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>7</sub> · SO<sub>3</sub>H:

C, 63,26; H, 7,22; N, 5,90; S, 6,76

Hallado: C, 63,09; H, 7,28; N, 5,96; S, 6,80.

15 Ejemplo 20. trans-N-2-(dimetilamino)ciclohexil 7-N-  
metil-m-anisamida p-toluenosulfonato.

20 La base de amida del título fue preparada por el proce-  
 dimiento general B a partir de la amina del procedimien-  
 to X y cloruro de 3-metoxibenzoilo. El producto crudo  
 fue cristalizado desde petróleo éter (30-60°); rendimien-  
 to 83%. Punto de fusión 79-80°. uv sh 219 nm ( $\epsilon$  13.650);  
 sh 274 (2.250);  $\lambda$  max 256 (2.350); 279 (2.450). ir -  
 =NH 3060; N-alquilo 2780; C=O 1626; C=C 1600, 1585; C-O  
 /C-N 1325, 2160, 1245, 1030; aromático/otro 875, 795,  
 25 755, 740. nmr en CCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvieron de acuerdo.  
 Espectro de masa 289 M<sup>+</sup>-1).

Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

C, 70,31; H, 9,02; N, 9,65

30 Hallado: C, 70,32; H, 8,99; N, 9,67

1 La sal de amida del titulo fue preparada con 1 mol de  
 ácido p-toluenosulfónico en MeOH-éter y se recristalizó  
 desde MeOH-éter; placas incoloras, punto de fusión 181-  
 182°.  $uv\lambda$  max 219 nm - - ( $\epsilon$  23.800); sh 227 (16.750);  
 5 261 (1.450); sh 269 (1.700); sh 275 - (21.100); 281 (2.  
 300). ir NH 2720; C=O 1635; C=C 1610, 1580, 1495; 1480;  
 C-O/C-N/SO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1220, 1170, 1120, 1045, 1030, 1010, 680;  
 aromático 815, 780. nmr en D<sub>2</sub>O y 100 MHz estuvieron de  
 acuerdo. Espectro de masa 289 (M<sup>+</sup>-1).

10 Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>H.  
 C, 62,31; H, 7,41; N, 6,06; S, 6,93.  
 Hallado: C, 62,24; H, 7,61; N, 6,03; S, 6,84.

15 Ejemplo 21. trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-N-me-  
 til-4-nitro-m-anisamida.

Esta amida fue preparada de acuerdo con el procedimiento  
 general B usando la amina en el procedimiento X y cloru-  
 20 ro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo.

El aceite crudo fue cristalizado desde éter; agujas in-  
 coloras, rendimiento 81% punto de fusión 114-115°. uv  
 sh 215 nm - ( $\epsilon$  20.050);  $\lambda$  max 263 (5.400); 323 (3.200).  
 ir N-alquilo 2780; C=O 1630; C=C/NO<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>/C-O/C-N 1405,  
 25 1355, 1325, 1275, 1260, 1070, 1065, 1020, aromático 885,  
 875, 835, 715 cm<sup>-1</sup>. nmr en CDCl<sub>3</sub> - - (60 MHz) estuvo de  
 acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 335.

30 Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.  
 C, 70,88; H, 7,51; N, 12,53

Hallado : C, 60,82; H, 7,69; N, 12,48.

Ejemplo 22.- trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-3-<sup>hidro</sup>xi  
N-metil-4-nitrobenzamida.

Una solución de tribromuro de bromo (7,76 g.; 31 mmol) en 20 ml. de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió durante 40 minutos al producto del título del ejemplo 21 (2,09 g.; 6,2 mmol) en 50 ml. de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  manteniendo la temperatura a  $-70^\circ$ . La mezcla entonces se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La misma fue concentrada a un pequeño volumen al vacío a  $30^\circ$ , se añadieron hielo y  $\text{H}_2\text{O}$ , seguido de  $\text{NaHCO}_3$  sólido al pH 8.

La mezcla fue extraída con  $\text{CHCl}_3$  (4 x 100 ml.). El extracto fue secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. Una solución del sólido amorfo de color castaño (1,4 gr. ) en 10 ml. de  $\text{MeOH-CHCl}_3$  al 2% fue cromatografiada sobre 140 gr. de gel de sílice en el mismo sistema disolvente. La fracción 1 (500 ml.) y las fracciones 2-45 (25 ml. cada una ) no dieron ningún material. Las fracciones 46-90 (25 ml. cada una) dieron 0,76 g. de un sólido amarillo (punto de fusión  $120-123^\circ$ ). La cristalización desde benceno-éter de petróleo ( $30-60^\circ$ ) dió 0,264 g. de cristales amarillos pequeños, punto de fusión  $126-127,5^\circ$ . Segunda cosecha: 83 mg., punto de fusión  $125-128,5^\circ$ . uv sh 235 nm ( $\epsilon$  7.650)  $\lambda$  max 277 (6.950); 343 (3.850); sh sh 415 (585). ir OH 2380; C=O 1660, 1630; C=C 1605, 1480;  $\text{NO}_2$  1550, 1330; C-N/C-O  $1255 \text{ cm}^{-1}$ . nmr en  $\text{CDCl}_3$  (60 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  321.

1 Análisis. Calculado para  $C_{16}H_{23}N_2O_4$

C, 59,80; H, 7,21; N, 13,07

Hallado: C, 59,93; H, 6,89; N, 12,86

5 Ejemplo 23 A. trans-N-metil-N-[2-(dimetilamino)-ciclohexil]C<sub>6</sub>F<sub>3</sub>-trifluoro-p-toluamida.

por metilación de trans-N-[2-(dimetilamino)-ciclohexil]C<sub>6</sub>F<sub>3</sub>-trifluorometil-p-toluamida.

10 Una mezcla del producto del título del Ejemplo 3 (0,944 gr.; 3 mmoles), NaH (0,126 gr., 3 mmoles de una dispersión al 57% en aceite mineral) y 20 ml. de DMF se calentó a 95° durante 30 minutos. Fue enfriada a temperatura ambiente, tratada durante 1 hora con una solución de MeI

15 (0,44 g.; 3,1 mmol) en 10 ml. de DMF y se agitó durante el fin de semana. Se evaporó, el residuo se recibió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, la capa orgánica fue lavada con H<sub>2</sub>O, solución saturada de sal, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El

20 residuo fue cromatografiado en 140 g. de gel de sílice, usando NaOH-CHCl<sub>3</sub> al 2%. La fracción 1 (250 ml.) no dio ningún material. Las fracciones 2-44 dieron 0,202 g. La cristalización desde éter de petróleo (30-60°) dió agujas

25 incoloras del producto del título, 0,161 g. (rendimiento 16%), punto de fusión 83-84°. uv. sh 230 nm (ε 5550); sh 265 (1.800). ir N-alquilo 2790; 1685 v.w; C=O 1630, 1620; C=C 1580, 1520, 1490; CF<sub>3</sub>/C-N/otro 1325, 1165, 1125, 1105, 1075, 1015; aromático 865, 840. nmr en CDCl<sub>3</sub> y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 328. Vpe

30

1 97,84% en 8,5 minutos.

Análisis. Calculado para  $C_{17}H_{23}F_3N_2O$ :

C, 62,17; H, 7,06; F, 17,36; N, 8,53

Hallado: C, 62,09; H, 7,27; F, 17,66; N, 8,36

5

Ejemplo 23 B

Por acilación de N,N,N'-trimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

Esta amina del título fue preparada por el procedimiento general B a partir de amida del procedimiento X y cloruro de 4-trifluorometilbenzoino. El producto del título fue cristalizado desde éter de petróleo (30-60°). Agujas incoloras, 86% de rendimiento, punto de fusión 85-86°. Fue idéntico a la muestra preparada en el Ejemplo 23A como se demuestra por tlc, uv y nmr.

10

15

Ejemplo 24. hidrocioruro de trans-N-[2-(N-alil-N-metilamino) ciclohexil]-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-trifluoro -p-toluamida.

A. trans-N-alil-N-metil-1,2-ciclohexanodiamina, /2-naftalenosulfonato (1:2).

20

Una mezcla de 7-azabicyclo [3.1.0]heptano (19,43 g.; 0,2 mol) N-alil-metil (28,44 g.; 0,4 mol y 42,8 ml. 42,8 ml. de H<sub>2</sub>O se calentó en un baño de aceite a 96-98° durante 22 horas. La misma se enfrió, se añadió NaOH sólido seguido de la sal y se extrajo con éter (4 x 100 ml.) El extracto de éter fue secado (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó a través de una columna de Vigreux de 9" y el residuo de amina fue destilado a través de una columna de banda de Spinning de 24" a 13 mm, para dar 11,3 gr. (rendimiento

25

30

1 34%), punto de ebullición 98<sup>o</sup>-98<sup>o</sup>. ir NH 3360, 3300; =CH  
3080; CH 2980, 920, 2860; N-alquilo 2780; C=C 1640; NH  
def. 1580; CH 1450, 1425, 1415 1340 C-N/CH=CH<sub>2</sub> 1050, 1035,  
5 995, 915, 870. mnr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvieron de acuer-  
do. Espectro de masa M<sup>+</sup> 168 (muy pequeño).

La sal de amina del título fue preparada con 2 moles de  
ácido 2-naftalenosulfónico en MeOH-éter; punto fusión  
188-189<sup>o</sup>, invariado en recristalización desde MeOH-éter.  
uv sh 224 nm (ε 122.650); λ max 227 (149.900); sh 256 (7.0  
10 50); 266 (9.600); 275 (10.250); sh 284 (6.950); sh 299  
(877); 306 (947); 312 (778); 319 (947). ir NH 2720; C=C/  
NH 1675, 1605, 1595, 1565, 1505, SO<sub>3</sub>/C-N 1250, 1210,  
1185, 1135, 1090, 1025, 1015; CH=CH<sub>2</sub> 940; aromático 820,  
15 750; SO<sub>3</sub> 675. mnr en d<sub>6</sub>DMSO estuvo de acuerdo. Espectro  
de masa M<sup>+</sup> 168 (pequeño).

Análisis . Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>H:

C, 61,62; H, 6,21; N, 4,79; S, 10,97

Hallado: C, 61,48; H, 6,44; N, 4,75; S, 11,30

20 B. monohidrocloreuro de trans-N-(2-dimetilamino) ciclo-  
hexil 7-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-trifluoro-p-toluidina.

Esta amida del título fue preparada por el procedimiento  
general B a partir de la amina de la parte A y cloruro  
25 de 4-trifluorometilbenzoilo. El producto crudo fue cris-  
talizado dos veces, éter de petróleo (30-60<sup>o</sup>) a -18<sup>o</sup>,  
prismas incoloros, rendimiento 45%, punto de fusión 86,5-  
88<sup>o</sup>. uv λ max 221 nm (ε 12.100); sh 245 (5.600); sh 261  
(3.250); .ir NH/=CH 3280, 3080, 3060; N-alquilo 2780,

1 2770; C=O 1630; amida II 1560; C=C 1510; CF<sub>3</sub> 1325, 1125;  
CH=CH<sub>2</sub> 930; aromático 860- nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo  
de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>340.

Análisis: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O:

5 C, 63,15; H, 6,81; F, 16,75; N, 8,23

Hallado: C, 63,32; H, 6,41; F, 16,44; N, 8,48.

10 La sal fue presentada con HCl stéreo y se cristalizó des-  
de MeOH-éter, punto de fusión 200,5-201,5°.  $\lambda_{\text{max}}$  223  
nm - - - ( $\epsilon$  12.400); sh 268 (1.450). ir NH 3220; NH/CH  
3080, 3040; NH<sup>†</sup> 2620, 2500; C=O 1655; C=C 1620, 1580, 1515;  
amida II 1555; CF<sub>3</sub> 1335, 1315, 1120; CH=CH<sub>2</sub> 990, 930, 925,  
aromático 860. nmr en D<sub>2</sub>O - - (60 MHz) estuvo de acuerdo.  
15 Espectro de masa M<sup>+</sup>340.

Análisis. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. HCl:

C, 57,37; H, 6,42; Cl, 9,41; F, 15,13.

N, 7,44.

20 Hallado: C, 56,95; H, 6,48; Cl, 9,35; F, 15,06

N, 7,34.

Ejemplo 25. fumarato de trans-N- $\int$ 2-(N-alil-N-metilamino)  
ciclohexil $\int$ -3,4-diclorobenzamida.

25 La amida del título fue preparada por el procedimiento  
general B a partir de la amina del Ejemplo 24 (A) y clo-  
ruro de 3,4-diclorobenzofilo sobre una escala de 0,0261  
mol. Se usó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para la extracción y el producto crudo  
fue cromatografiado sobre 600 gr. de gel de sílice usando  
30 1% de MeOH-CHCl<sub>3</sub>. La fracción 1 (700 ml.) y las fracciones

1 2-56 (25 ml. cada una) dieron un aceite móvil (desechado).  
 Las fracciones 57-98 (25 ml. cada una) dieron un sólido  
 que fue cristalizado desde éter para dar agujas incoloras  
 de la amida, punto de fusión 118,5-119,5°, - 4,27° (ren-  
 5 dimiento 48%).  $uv\lambda$  max 205,5 nm (41.050); 237 - - (13.400)  
 sh 279 (1650); sh 288 (1.050). ir NH 3340; N-alquilo 2790,  
 2780; C=O 1635; C=C 1590, 1470; amida II 1555; C-N 1345;  
 CH=CH<sub>2</sub> 920. nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo de acuerdo. Es-  
 pectro de masa M<sup>+</sup>340.:

10 Análisis: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O:

C, 59,82; H, 6,50; Cl, 20,78; N, 8,30

Hallado: C, 59,85; H, 6,68; Cl, 20,92; N, 8,30

La sal de amida fue preparada con 1 mol de ácido fumérico  
 15 de MeOH-éter, prismas incoloras, punto de fusión 185-187°  
 invariado a la recristalización desde MeOH-éter.  $uv\lambda$  max  
 205 nm (E 56.000); 235 (15.950); sh 275 (2.000); sh 287  
 (1.050). ir NH 3280; N<sup>+</sup>H/ácido OH 2440 amplio; C=O/-C=C/  
 20 amida II CO<sub>2</sub> 1590, 1560, 1540 sh; C-N/otro 1325, 1275,  
 1250, 1215, 1195; CH=CH<sub>2</sub> 975. nmr en D<sub>6</sub>DMSO y (60 MHz)  
 estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>340.

Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

C, 55,15; H, 5,73; Cl, 15,50; N, 6,13

25 Hallado: C, 55,38; H, 5,95; Cl, 15,83; N, 6,03.

Ejemplo 26 trans-N-[2-(N-allyl-N-metilamino)ciclohexil]  
 N,N,N-trifluoro-N-metil-p-toluenamida.

30 A. trans-N-[N-metil-N-allylamino)ciclohexil] formamida.

1 Una solución de la diamina del Ejemplo 24 (A) (10,46 g.;  
 0,062 mol) y 170 ml. de étil formato se hizo refluir du-  
 rante 24 horas y se evaporó. La destilación a 0,3 mm. dió  
 5 9,8 g. de la formamida del subtítulo (rendimiento 80%),  
 punto de ebullición 116-118°. ir NH 3280, 2060; CH 2920,  
 2860; N-alquilo 2780; - C=O 1665; amida II 1540; otro  
 1450, 1385, 1030; CH=CH<sub>2</sub> 915. -nmr en CDCl<sub>3</sub> y 100 MHz es-  
 tuvieron de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>196 (muy pequeño).  
 Análisis. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: N, 14,27

10 Hallado: 14,04

B. Reducción de N- 2-(N-metil-N-alilamino)-ciclohexil-  
 formamida con LAH.

15 La formamida de (A) arriba citada (9,7 grms.; 0,0495 mol)  
 fue reducida con LAH de acuerdo con el procedimiento ge-  
 neral C. El producto fue destilado a 13 mm., punto de  
 ebullición 104-105°, -7,1 grm. (79% de rendimiento). nmr  
 en CDCl<sub>3</sub> y 100 MHz mostraron una mezcla de trans-N,N'-di-  
 20 metil-N'-alilciclohexanodiamina y -trans-N,N'-dimetil-N'-  
 propilciclohexanodiamina en una proporción de alrededor  
 de 62:38. Espectro de masa M<sup>+</sup>184, 182.

25 C. trans-N-2-(alilmetilamino)ciclohexil 7-c.c.c.-tri-  
fluoro-N-metil-p-toluanida formato (1:1) y trans-c.c.c-  
-trifluoro-N-metil-N-2-(metilpropilamino)ciclohexil 7  
p-toluanida.

30 La reacción se efectuó de acuerdo con el procedimiento  
 general B usando la mezcla de diamino alil-propilo de la  
 etapa B arriba citada en una escala de 5 mmol. El pro-

1 ducto crudo (1,7 gr.) fue cromatografiado sobre gel de  
 sílice en cantidad de 170 gr.-- usando 1% de MeOH-CHCl<sub>3</sub>  
 y recogiendo fracciones de 25 ml. Las fracciones 1-35 no  
 5 dieron ningún material. Las fracciones 36-41 dieron 0,430  
 gr. (puro por tlc) del compuesto de alilo del título. La  
 sal fue preparada con 1 mol de ácido fumárico en MeOH-  
 éter de petróleo (30-60°); 0,406 g., punto de fusión 133-  
 134° invariado a la recristalización desde MeOH-éter-  
 10 petrol-éter. uv sh 206 nm ( $\epsilon$  28.200); sh 265 (2.250). ir  
 N-H 2420; C=O/CO<sub>2</sub>/C=C 1695 w, 1680 w, 1640, 1620, 1550,  
 1525, 1490; CF<sub>3</sub>/otro 1330, 1175, 1125, 1075; aromático  
 850. nmr en d<sub>6</sub>-DMSO (100 MHz) (calentado a 100°) estuvo  
 de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 354.

15 Análisis. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

C, 58,71; H, 6,21; F, 12,12; N, 5,96

Hallado: C, 58,75; H, 6,22; F, 12,36; N, 5,97

20 Las fracciones 42-57 dieron 1,1 g. de una mezcla. La mis-  
 ma fue sometida a HPLC sobre una columna del tamaño C de  
 gel de sílice pre-empaquetada de Merck usando CHCl<sub>3</sub> y  
 recogiendo fracciones de 25 ml. Las fracciones 1-23 no  
 dieron ningún material. Las fracciones 24-38 dieron 0,225  
 25 gr. del compuesto de alilo como un aceite (puro por tlc).  
 uv sh 235 nm ( $\epsilon$  5.300); sh 265 (2.100). ir =CH 3080; CH  
 2920, 2860; N-alquilo 2780; C=O 1635; C=C 1580, 1520; CH/  
 CF<sub>3</sub>ON/otro 1450, 1405, 1325, 1165, 1130, 1105, 1070; aro-  
 mático 855. nmr en CDCl<sub>3</sub> mostró ausencia de absorción de  
 30 propilo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 354 (no estuvo presente 356).

1 Análisis. Calculado para  $C_{19}H_{25}F_3N_2O$ :

C, 64,39; H, 7,11; F, 16,08; N, 7,91

Hallado: C, 64,02; H, 6,80; F, 16,22; N, 7,85

5 Las fracciones 39-65 dieron 0,12 gr. de una mezcla de los dos componentes (por tlc). Las fracciones 66-90 dieron 0,538 gr. de una mezcla rica en el compuesto de propilo del título (por tlc). La cristalización desde éter de petróleo (30-60°) dió prismas incoloros; 0,164 g., punto de fusión 85-86,5° invariado en recristalización. uv sh 240 nm ( $\epsilon$  4.500); sh 264 (2.000). ir =CH 3060; N-alquilo 2760; C=O 1629; C=C 1580, 1520, 1500; otro /CF<sub>3</sub> 1405, 1300, 1320, 1150, 1130, 1110, 1075, 1065, 1020; aromático 860. nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) mostró la proporción de propilo a alilo de 81:19.

15 Ejemplo 27 trans-N-[2-(alilmetilamino)ciclohexil]-3,4-dicloro-N-metil-benzamida metanesulfonato.

20 Esta base de amida del título fue preparada de acuerdo con el procedimiento general B a partir de la amina preparada en el procedimiento IV y cloruro de 3,4-dicloro-benzoilo. El producto fue cristalizado desde éter de petróleo a -18°, prismas incoloros, rendimiento 77%, fusión 92-93°. uv sh 220 nm ( $\epsilon$  14.100); sh 230 -(10.400); sh 273 (1.100); sh 281 (775). ir estuvo de acuerdo. nmr en CDCl<sub>3</sub> estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 354.

30 Análisis. Calculado para  $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O$ .

1 C, 60,88; H, 6,81; Cl, 19,96; N, 7,89

Hallado: C, 60,88; H, 6,84; Cl, 19,66; N, 7,93.

5 La sal de amida del título fue preparada con 1 mol de ácido metanosulfónico en MeOH-éter y se recristalizó de MeOH-éter; punto de fusión 164-165°. uv sh 220 nm ( $\epsilon$  13.350); sh 230 (10.500); sh 275 (903); sh 282 (664). ir estuvo de acuerdo. nmr en D<sub>2</sub>O estuvo de acuerdo con la estructura propuesta. Espectro de masa M+ 354.

10 Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H:

C, 50,55; H, 6,25; Cl, 15,71; N, 6,21

S, 7,10

15 Hallado: C, 50,50; H, 6,03; Cl, 15,70; N, 6,09;

S, 7,22.

20 Ejemplo 28 trans-3,4-dicloro-N-[2-(N'-etil-N'-metilamino) ciclohexil]benzamida.

A. trans-N-etil N-metil-1,2-ciclohexanodiamina maleato.

25 Una mezcla de 7-azabicyclo [4.1.0]heptano (9,71 g.; 0,1 mol), N-etilmetilamina (11,82 g.; 0,1 mol), NH<sub>4</sub>Cl (0,18 g.) y 17,8 ml. de H<sub>2</sub>O se agitó a 95° durante 22 horas. Se basificó con NaOH sólido, se extrajo con éter y el extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto de amina deseada hirvió a 50-52° (0,5mm); 4,6 gr. (ren-

1 dimiento 30%). ir NH 3360, 3270 sh; CH 2930, 2860, 2800;  
NH def. 1575; otro 1450, 1055, 1040, 865. nmr en  $\text{CDCl}_3$  -  
(100 MHz) estuvo de acuerdo.

5 La sal del título fue preparada con 2 moles de ácido ma-  
léico en éter y se cristalizó desde MeOH-éter; prismas  
incoloros, punto de fusión 129-130°.  $\text{uv}$  max 209 nm ( $\epsilon$   
32.250). ir  $\overset{+}{\text{NH}}$ /ácido OH  $\sim$  3000 ancho, 2720; C=O 1705;  
CO<sub>2</sub> /NH def./C=C/CN/ otro 1620, 1585, 1540, 1510, 1465, 1380  
1355, 1200, 1125, 995, 880, 860. nmr en D<sub>2</sub>O y 100 MHz es-  
10 tuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\overset{+}{\text{M}}$  156.

Análisis. Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot 2 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$   
C, 52,57; H, 7,27; N, 7,21

Hallado. C, 52,41; H, 7,22; N, 7,18

15 B. trans-N-[2-(etilmetilamino)ciclohexil]-3,4-dicloro-  
benzamida.

Esta amida del título fue preparada de acuerdo con el  
procedimiento general B a partir de la arriba cita amina  
(A) y cloruro de 3,4-diclorobenzilo. El producto de ami-  
20 na fue cristalizado desde éter. Agujas incoloras, rendi-  
miento 52%. Punto de fusión 111-112° elevado 111,5-112,5°  
en la recristalización.  $\text{uv}$  max 205 nm ( $\epsilon$  41.400); 237  
(13.500); sh 276 - (1.750); sh 286 (1.050). ir NH 3320  
N-alquilo 2780; C=O 1636; C=C 1590; amida II 1540; C-N  
25 1325, 1030; aromático 835, 760. nmr en  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz)  
estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\overset{+}{\text{M}}$  328.

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

C, 58,36; H, 6,74; Cl, 21,54;

30 N, 8,51

Hallado: C, 58,22; H, 6,56; Cl, 21,50;  
N, 8,80.

Ejemplo 29. trans-3,4-dicloro-N-(2-N-metil-N-(2-feniletilemino)ciclohexil) benzamida.

A. trans-N-metil-N-feniletil-1,2-ciclohexanodiamina, 2-naftaleno sulfonato (1:2).

Una mezcla de la aciridina 7-azabicyclo [4.1.0] heptano (9,7 g.; 0,1 mol), N-metilfeniletilamina (13,5 g.; 0,1 mol), NH<sub>4</sub>Cl (0,15 g.) y 4 ml. de H<sub>2</sub>O se agitó y calentó a 95° durante 18 horas. Se añadió NaOH sólido y la mezcla se extrajo con éter. El extracto fue secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporado. Dos destilaciones dieron 2,63 g., punto de ebullición 114-116° a 0,15 mm. Cuando la reacción fue repetida usando dos equivalentes de N-metilfeniletilamina, 3,26 g. del producto de amina fueron obtenidos.  $\overline{\nu}$  max 204 nm ( $\epsilon$  9.000); sh 247 (286); 252 (239); sh 254 (221); 258 (230); 261 (218); 263 (177); 267 (158). ir NH 3300; 3300 =CH 3020; CH 2920, 2850; N-alquilo 2790; C=C/NH def. 1605, 1585, 1495, 1450; C-N 1045; aromáticos 745, 700. nmr en CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) estuvo de acuerdo.

La sal de la amina fue preparada con 2 moles de ácido 2-naftaleno sulfónico en MeOH-éter. Cristalización desde MeOH-éter dió barras tostadas, punto de fusión 224-225°.  $\overline{\nu}$  sh 224 nm ( $\epsilon$  181.200);  $\overline{\nu}$  max 227 (218.450); 258 (7.800); 266 (9.750); 274 (10.300); sh 284 (7.000); sh 298 (1.000); 306 (967); 312 (805); 319,5 (967). ir NH~ 2950 amplio, 2720, 2580; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>/C=C 1615, 1595, 1560,

1 1505;  $\text{SO}_3$  otro 1250, 1220, 1160, 1150, 1140, 1090, 1030;  
aromático 820, 755;  $\text{SO}_3$  675. nmr en  $\text{D}_6\text{DMSO}$  (100 MHz) estu-  
vo de acuerdo.

Analisis. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot 2 \text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ :

C, 64,79; H, 6,21; N, 4,32; S, 9,88

5

Hallado. C, 64,59; H, 6,30; N, 4,37; S, 10,12.

B. trans-3,4-dicloro-N-[2-(metilfeniletilamino)-ciclo-  
hexil]-benzamida.

10 Esta amida del título fue preparada por el procedimiento  
general B usando cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (2,2 gr.;  
0,0105 mol), la amina de la parte A, arriba citada (2,43  
gr.; 0,0105 mol) y trietilamina (1,06 gr.; 0,0105 mol).  
El sólido crudo fue cristalizado desde MeOH, 2,43 gr.

15

(57% de rendimiento) de agujas incoloras; punto de fusión  
119-120° elevado a 119,5-121° en recristalización.  $\text{uv}$

max 206 nm ( $\epsilon$  48.100); 236 (13.300); sh 276 (1.850);

286 (1.200);. ir NH/-CH 3280, 3060; C=O 1625; C=C 1605,

1590, 1495; amida II 1540; aromático 755, 725, 695. nmr

20

en  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) estuvo de acuerdo.

Analisis. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ .

C, 65,18; H, 6,47; Cl, 17,49; N, 6,91

Hallado. C, 64,81; H, 6,44; Cl, 17,96; N, 6,99.

25

Ejemplo 30. trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-

-N- etil- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-toluanida.

A. trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-acetamida.

30

Esta amida fue preparada por el procedimiento general A  
a partir de trans-2-(dimetilamino)ciclohexilamina y clo-  
ruro de acetilo. En la elaboración de la capa acuosa

1 ésta se saló con  $K_2CO_3$  sólido y se extrajo bien con éter. El aceite resultante fue cristalizado desde éter-éter de petróleo (30-60°) para dar barras incoloras de la amida del subtítulo, rendimiento 79% punto de fusión 86-87,5°  
5 elevado a 88-89° en recristalización. ir NH 3280, 3080, N-alquilo 2770; C=O 1660, 1640; amida II 1565. nmr en  $CDCl_3$  y 100 MHz estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  184.

10 Análisis. Calculado para  $C_{10}H_{20}N_2O$ .

C, 65,17; H, 10,94; N, 15,21

Hallado: C, 65,17; H, 10,82; N, 15,19

15 B. La reducción de LAH de este compuesto a N-etil-N-  
[2-(dimetilamino)ciclohexil] amina se efectúa como se describe bajo el procedimiento general C.

C. trans-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-N-etil-trifluoro-p-toluamida.

20 Esta amida del título fue preparada por el procedimiento general B a partir de la diamina arriba citada y el oro-  
ro de 4-trifluorometilbencilo. La amida del título fue cristalizada desde éter de petróleo (30-60°) a -20°; ren-  
25 dimiento 77%, punto de fusión 58,5-60°.  $uv^{sh}$  214 nm ( $\epsilon$  10.350);  $sh$  233 (4.900);  $sh$  257 (2.400);  $sh$  263 (1850);  $sh$  268,5 (1.500). ir N-alquilo 2780; C=O 1620, 1610; C=C 1575, 1515;  $CF_3/CN$ /otro 1425, 1320, 1160, 1120, 1105, 1060, 1050; aromático 860, 850, 840. nmr en  $CDCl_3$  (100 MHz) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  342.

30 Análisis. Calculado para  $C_{18}H_{25}F_3N_2O$ .

C, 63,14; H, 7,36; F, 16,65; N, 8,18

Hallado: C, 63,00; H, 7,28; F, 16,59; N, 7,89.

Ejemplo 31.— hidrocloreuro de cis-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-trifluoro-*o*-toluamida.

La base de amida fue preparada de acuerdo con el procedimiento general B a partir de cis-2-N,N-dimetilaminociclohexanodiamina y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo y se obtuvo como un aceite amarillo.  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 221 nm ( $\epsilon$  11.300); ir NH 3340; =CH 3060; CH 2920; 2820; N-alquilo 2760; C=O 1640; C=C 1620, 1580, 1500; amida II 1535; CF<sub>3</sub>/otro 1330, 1165, 1130, 1070, 1020, 775; aromático 860; nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 314.

Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O:

C, 61,13; H, 6,73; N, 8,91

Hallado: C, 60,87; H, 6,90; N, 8,93

El hidrocloreuro de la mida fue preparado a partir de HCl etéreo en exceso y fue recristalizado desde MeOH-éter, punto de fusión 183-184°.  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 223 nm ( $\epsilon$  11.750); 266 sh (1350); ir NH 3220; =CH 3040, 3020; NH<sup>+</sup> 2540, 2500, 2480, 2440; C=O 1655; C=C 1620, 1585, 1510, 1495; amida II 1535; CF<sub>3</sub>/otro 1330, 1165, 1110; aromático 855; nmr (D<sub>2</sub>O) - estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 314 (base libre).

Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O.HCl:

1

C, 54,77; H, 6,32; N, 7,99; Cl, 10,11  
F, 16,25.

Hallado: C, 54,57; H, 6,43; N, 7,94; Cl, 10,08  
F, 16,37.

5

Ejemplo 32.- cis-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-N,N,N-trifluoro-N-metil-p-toluanida.

10

La amida del título fue preparada de acuerdo con el procedimiento B a partir de cis-N,N',N'-trimetilciclohexano diamina (preparada en el procedimiento V-B) y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo. El aceite amarillo crudo fue cristalizado desde éter de petróleo (punto de ebullición 30-60°) a -78°, punto de fusión 78-79°; ur (EtOH) absorción final,  $\lambda$  max 215 nm ( $\epsilon$  10.250); 264 (sh 1850), 268 (sh 1550); ir N-alquilo 2760; C=O 1635; C=C 1580, 1525, 1495; CF<sub>3</sub>/otro 1325, 1320, 1200, 1165, 1135, 1100, 1075; aromático 860; nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>328.

15

20

Análisis .Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O:

C, 62,18; H, 7,06; N, 8,53; F, 17,36

Hallado. C, 62,14; H, 7,15; N, 8,53; F, 17,38

25

Ejemplo 33.- cis-3,4-dicloro-N-[2-(dimetilamino)-ciclopentil]-N-metilbenzamida.;

Compuestos con sistema de anillo de ciclopentano.

A. 1-dimetilamino-ciclopent-1-eno.

30

Una solución de tetracloruro de titanio (284 g. 1,50 mol) en 200 ml. de éter de petróleo (punto de ebullición 30-

1 60°). Se añadió en porciones, a través de 2,5 horas, mien-  
tras se enfriaba (4°), a una solución de dimetilamina  
5 (406 g., 9,00 moles) y ciclopentanona (254 g., 3,00 moles)  
en 1000 ml. de éter. La mezcla fue mantenida a tempera-  
tura ambiente durante la noche. El precipitado fue reco-  
gido y lavado con éter. El éter fue eliminado por desti-  
lación. El aceite residual fue destilado a presión redu-  
cida para dar 285 gr. (rendimiento 85%) de la enamina del  
10 título, punto de ebullición 57-58°. El nmr (CDCl<sub>3</sub>) estu-  
vo de acuerdo.

B. Acido cis-(dimetilamino)-ciclopentano carboxílico.

Una solución de cloroformato (194 gr., 1,14 moles) en  
300 ml. de benceno se añadió en 15 minutos a una solu-  
15 ción de la enamina de la parte A (254 gr., 2,28 moles)  
en 1000 ml. de benceno. La mezcla fue agitada durante 1  
hora, después se hizo refluir durante la noche. El pre-  
cipitado fue recogido y lavado con benceno. El filtrado  
combinado fue concentrado a 1000 ml. tratado con 10 gr.  
20 de PtO<sub>2</sub> y se hidrógenó a ~ 1,7 moles. La mezcla fue fil-  
trada para eliminar material insoluble y se evaporó a un  
aceite color castaño (176 g.). El aceite fue disuelto en  
1000 ml. de éter, tratado con 10 gr. de Pd al 10% sobre  
25 carbono e hidrogenado hasta que cesó la absorción de hi-  
drógeno (0,5 ml.) . El precipitado fue recogido y lavado  
con éter. El precipitado fue disuelto en cloroformo y  
filtrado para eliminar el catalizador. La solución fue  
evaporada. El aceite residual fue triturado con éter

30

1 para inducir la cristalización de 52,5 gr. del ácido del  
título (rendimiento 29%), punto de fusión 82-84° (muy hi-  
groscópico). Una muestra analítica, obtenida por recris-  
5 talización desde cloroformo-éter, tuvo el punto de fu-  
sión de 85-87°. uv (EtOH) absorción final. ir OH/NH 3400;  
NH<sub>2</sub> 2460, 2320; CO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 1620; CH/CO<sub>2</sub> 1395. nmr (D<sub>2</sub>O) es-  
tuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 157.

Análisis. Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>·1/4 H<sub>2</sub>O:

C, 59,41; H, 9,65; N, 8,66

10 Hallado: C, 59,40; H, 9,70; N, 8,59

C. reacción de Curtis con ácido cis-2-(dimetilamino)-ciano  
pentanocarboxílico.

15 Una solución de difenil fosforil aciuro (44,3 g., 0,16  
mol) en 50 ml. de benceno se añadió en 15 minutos a una  
solución del mismo ácido de la parte B (25,3 g., 0,16 mol)  
en 750 ml. de benceno. Después de 15 minutos se añadió  
durante 5 minutos, trietilamina (16,2 gr., 0,16 mol). La  
20 solución fue agitada durante 30 minutos, después hecha  
refluir durante 30 minutos. Se añadió bencil alcohol  
(51,8 g., 0,48 mol) y la mezcla se hizo refluir durante  
la noche. La solución fue extraída con HCl al 10%. La  
25 capa acuosa fue lavada con éter, se hizo básica con NaOH  
al 40% y se extrajo con éter. La capa de éter fue lavada  
con agua y solución de sal saturada, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y  
se evaporó, para formar un aceite color castaño (7,9 g.).  
30 El nmr (CDCl<sub>3</sub>) del producto crudo fue razonable para un

1 bencil carbamato. El material de bencil N- $\int$ 2-(dimetilamino)ciclopentil $\int$ carbamato fue usado sin purificación.

D. cis-N,N-dimetil-1,2-ciclopentanodiamina.

5 El bencil carbamato, obtenido en la etapa previa C (7,9 gr.) fue disuelto en 200 ml. de éter, tratado con 10% de Pd sobre carbono (2,0 g.) e hidrogenado a alrededor de 50 libras por pulgada cuadrada durante 72 horas. La solución fue filtrada y el éter separado por destilación.

10 El residuo fue destilado a presión reducida para dar 1,5 gr. (rendimiento general 7%) de la diamina del título, punto de ebullición 90-100°/30 mm. ir NH 3300; CH 2940, 2850; N-alquilo 2750; NH def 1590; CH 1460, 1440; CN/ otro 1350, 1265, 1200, 1140, 1105, 1070, 1040, 900; nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 128.

15 E. cis-N- $\int$ 2-(dimetilamino)ciclopentil $\int$ formamida.

20 Una solución de la diamina de la parte D (1,4 g., 10,9 mmol) en 100 ml. de etil formato se hizo refluir durante la noche. La solución se evaporó para dar 1,7 gr. (rendimiento 100%) de la amida del título. El material fue usado en la etapa siguiente sin purificación. ir NH 3300; CH 2940, 2850; N-alquilo 2750; C=O 1676; CH/otro 1465, 1380, 1350, 1200, 1040, 915. nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 156.

25 F. cis-N,N,N'-trimetil-1,2-ciclopentanodiamina.

30 Una solución de la formamida, obtenida en la etapa E previa (1,7 g., 10,9 mmol) en 50 ml. de éter, se añadió a una suspensión de LAH (2,0 gr.) en 100 ml. de éter en

1 15 minutos. La mezcla se hizo refluir durante la noche.  
 El exceso de LAH se descompuso por adición de 2 ml. de  
 agua, 2 ml. de NaOH al 15% y ml. de agua. El precipitado  
 fue recogido y lavado con éter. El filtrado combinado fue  
 5 secado ( $MgSO_4$ ) y el éter se eliminó por destilación. El  
 aceite residual fue destilado a presión reducida para dar  
 1,20 g. (rendimiento 77%) de la diamina del título, punto  
 de ebullición, 82-84°/27 mm. ir NH 3300; CH 2910, 2850;  
 N-alquilo 2860; CH 1660, 1640; CH/otro 1350, 1260, 1240,  
 10 1150, 1105, 1060, 1040, 910, nmr ( $CDCl_3$ ) estuvo de acuer-  
 do. Espectro de masa  $M^+$  142.

G. cis-3,4-dicloro-N-[2-(dimetilamino)ciclopentil]-N-  
metil-benzamida.

15 La base de amida del título fue preparada de acuerdo con  
 el procedimiento B, usando la diamina de la parte F (1,1  
 gr., 7,7 mmol) trietilamina (0,77 g., 7,7 mmol) y cloruro  
 de 3,4-diclorobenzóilo (1,6 g., 7,7 mmol) y se obtuvo como  
 un aceite amarillo. El hidrocloreto fue obtenido con tra-  
 20 tamiento por exceso de HCl etéreo y se recristalizó desde  
 MeOH-éter, 1,9 g., (rendimiento 79%), punto de fusión  
 227-228°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 203 nm (38.600), 230 (sh 9950),  
 275 sh 848), 280 (668). nmr ( $D_2O$ ) estuvieron de acuerdo.  
 Espectro de masa  $M^+$  350.

25 Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{20}Cl_2O \cdot HCl$ :

$C, 51,22; H, 6,02; Cl, 30,24; N, 7,97$

30 Hallado:  $C, 51,22; H, 6,15; Cl, 30,36; N, 7,94.$

1 Ejemplo 34.- trans-3,4-dicloro-N-[2-(dimetilamino)ciclo-  
pentil]benzamida.

A. trans-2-(dimetilamino)ciclopentanol fumarato (2:1).

5 Una mezcla de óxido de ciclopentano (188 g., 2,24 moles)  
 dimetilamino acuosa (40%, 750 ml., 6,67 moles) se agitó  
 durante la noche (la temperatura subió a 45°, después de  
 1 hora, después bajó). La solución fue diluida con so-  
 lución saturada de NaCl (750 ml.) y se extrajo con éter.  
 El extracto fue secado (MgSO<sub>4</sub>) y el éter se eliminó por  
 10 destilación. El aceite residual fue destilado al vacío  
 para dar 276 gr. (90%) del amino alcohol del título. Punt-  
 to de ebullición 98-100°/14 mm; ur (EtOH) de absorción  
 final. ir OH 3370, 3200; N-alquilo 2780; CO 1045. nmr  
 (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M+ 129.

15 Este amino alcohol del título está mencionado en J. Amer  
 Chem. Soc. 78, 2482 (1956).

La sal de ácido fumárico fue preparada en MeOH-éter y se  
 recristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 149-150°.  
 20 uv (EtOH)  $\lambda$  max 208 nm ( $\epsilon$  10.850), 257 (sh 876), 278. Csh,  
 383). ir OH/NH 2670, 2560, 2520, 2480; C=O 1720; CO<sub>2</sub>/C=C  
 1610, 1415; CO 1065, 1005; otro 810, 680. nmr (D<sub>2</sub>O) es-  
 tuvo de acuerdo. Espectro de masa M+ (base libre 129).

25 Análisis. Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO.1/2 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

C, 57,73; H, 9,15; N, 7,48

Hallado: C, 57,35; H, 9,03; N, 7,11.

B. maleato de trans-N'-bencil-N,N-dimetil-1,2-ciclopen-

1' tanodiamina (1:2).

Una solución de trans-2-(dimetilamino)ciclopentanol (19,4 g., 0,15 mol) en 25 ml. de THF se añadió en 30 minutos a una suspensión agitada de hidruro sódico (0,3 g., dispersión al 57% en aceite mineral, 0,15 mol) 37,5 ml. de THF. La mezcla fue calentada sobre un baño de vapor durante 30 minutos. Se enfrió en hielo y se le añadió en 30 minutos cloruro de metano sulfonilo (17,2 g., 0,15 mol) en 25 ml. de THF. Se añadió en una porción de bencil amina (32,2 gr. 0,30 mol). El disolvente fue separado por destilación y la mezcla se calentó en baño de vapor durante la noche. La mezcla fue tratada con 200 ml. de NaOH al 20% y se calentó 1 hora. La mezcla fue extraída con éter y la capa orgánica fue lavada con agua extraída con HCl al 10%. La capa acuosa fue lavada con éter, basificada con NaOH al 40% y se extrajo con éter. La capa de éter fue lavada con solución saturada de sal, secada ( $MgOH_4$ ) y se evaporó. El aceite residual fue destilado a 0,1 mm<sup>g</sup>. Después de una fase previa de bencil amina se obtuvo 20,3 g. (rendimiento 62%) de la amina del título. La sal del ácido maléico de la amina fue preparada en MeOH-éter y se recristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 127-128°. uv. (EtOH)  $\lambda$  max 208 nm ( $\epsilon$  38.750), 259 (sh qual), 261 (1100), 266 (802). ir NH/OH 3020, 2690, 2650, 2570; 2380; C=O 1705; CO<sub>2</sub>/NH def C=C 1620, 1545, 1520, 1475; CO<sub>2</sub>/otro 1355, 1345, 1000, 980, 875, 860, 700. nmr estuvo de acuerdo. Espectro de masa M+ 218 (base libre).

1 Análisis. Calculado para  $C_{14}H_{22}N_2 \cdot 2$

C, 58,65; H, 6,71; N, 6,22

Hallado: C, 58,85; H, 6,75; N, 6,11

5 C. maleato de trans-N,N-dimetil-1,2-ciclopentanodiamina  
(1:2).

La amina libre de la parte B (10,8 g., 0,05 mol) obteni-  
da por basificación de la sal de ácido maléico) fue di-  
suelta en 200 ml. de EtOH, tratada con 0,5 gr. de Pd-C  
10 al 10% y se hidrógeno durante la noche. La mezcla fue  
filtrada. Se añadió ácido acético (6,0 gr., 0,10 mol) y  
0,5 gr. de Pd-C al 10% y la mezcla se hidrógenó durante  
la noche. La mezcla fue filtrada y evaporada, se trató  
15 con 25 ml. de KOH al 40% y se evaporó. El residuo fue di-  
suelto en 100 ml. de EtOH y 22,5 g., HClO<sub>4</sub> al 70%, se  
trató con 0,9 gr. de Pd-C al 10% y se hidrógenó durante  
la noche. La mezcla fue filtrada y evaporada. El residuo  
fue tratado con 50 ml. de NaOH al 40%, se filtró para  
20 separar el KClO<sub>4</sub> precipitado y el precipitado fue lavado  
con éter. La capa acuosa fue extraída con lavado y con  
agua fresca. El extracto fue secado (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó.  
El residuo fue destilado a 42 mm. de Hg. para dar 3,8 gr.  
25 (rendimiento 59%) de diamina de aceite incoloro. El nmr  
(CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. La sal de ácido maléico del  
título fue preparada en MeOH-éter y se recristalizó des-  
de MeOH-éter, punto de fusión 151-152°. uv (EtOH) max  
30 (ε 32.150). 1r DN/NH 3500, 3600; NH+ /ácido; OH 2950

1 (ancho) 2720; C=O 1700;  $\text{CO}_2/\text{C}=\text{C}$  1595, 1550, 1465, 1360; otro 1015, 1000, 865, 720. nmr ( $\text{D}_2\text{O}$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  128 (base libre).

5 Análisis. Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

C, 49,99; H, 6,71; N, 7,78

Hallado: C, 50,08, H, 7,06; N, 7,74.

10 D. trans-3,4-dicloro-N-[2-(dimetilamino)-ciclopentil] benzamida.

15 La amida fue preparada de acuerdo con el procedimiento B a partir de la amina de la parte C y cloruro de 3,4-diclorobencilo. El producto crudo fue cristalizado desde éter-éter de petróleo (punto de ebullición 30-60°) para dar el producto D del título (rendimiento 48%), punto de fusión 98-99°. Una muestra analítica, obtenida por

20 recristalización desde éter-éter de petróleo, tuvo un punto de fusión de 99-100°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 2,07 nm ( $\epsilon$  36-500), 238 (12.800), 276 (sh 1700), 286 (sh, 964). ir Nh 3350; NH= $\text{CH}$  3090; N-alquilo 2770; C=O 1635; C=C 1605. 1585, 1560, amida II 1535; otro 1465, 1350, 1245, 1030, 905; aromático CH/C-Cl 835, 830, 760. nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  300,  $\text{M}^+$  2 302.

25 Análisis. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ .

C, 55,82; H, 6,02; Cl, 23,54; N, 9,30

30 Hallado: C, 55,56; H, 5,89; Cl, 23,57; N, 9,14.

1 Ejemplo 35. trans-N-metil-3,4-dicloro-N- [2-(dimetilami-  
no)ciclopentil]benzamida.

A. trans-N-bencil-N,N,N'-trimetil-1,2-diaminociclopentano.

5 El amino alcohol cis-2-(dimetilamino)ciclopentanol (38,8  
gr., 0,30 mol) en 50 ml. de THF se añadió en una porción  
a una suspensión agitada de hidruro de sodio (12,6 gr.,  
0,30 mol, dispersión en aceite al 57%) en 150 ml. de THF,  
y la mezcla fue calentada sobre un baño de vapor durante  
1 hora. La solución fue enfriada en hielo y se añadió en  
10 30 minutos cloruro de metano sulfonilo (34,4 gr., 0,30 mol)  
en 50 ml. de THF. Se añadió en una porción, N-metilben-  
cilamina (72,8 gr., 0,60 mol). El disolvente fue separa-  
do por destilación y el residuo calentado durante la no-  
che sobre un baño de vapor. La mezcla fue tratada con  
15 400 ml. de NaOH al 20% y se calentó durante 1 hora. La  
mezcla fue extraída con éter. La fase orgánica fue ex-  
traída con HCl al 10%. La fase acuosa fue lavada con éter  
se hizo básica con NaOH al 40% y se extrajo con éter. El  
20 extracto de éter fue lavado con solución saturada de sal,  
secado ( $MgSO_4$ ) y evaporado. El aceite residual fue des-  
tilado a 0,2 mm. Después de una marcha previa de N-me-  
tilbencilamina, se obtuvo 35,5 gr. (rendimiento 51%) de  
una mezcla de las aminas del título N-metilo y N-H (~  
25 10:1 proporción de N-metilo a N-H amina por vpc), punto  
de ebullición 115-120<sup>o</sup>/0,2 mm.

B. trans-N,N,N'-trimetil-1,2-ciclopentanodiamina.

La mezcla de aminas, obtenida en la etapa previa A

1 (32,0 gr., 0,14 mol) se disolvió en  $\text{HClO}_4$  al 70% (63,0  
 gr., 0,42 mol) y se diluyó a 200 ml. con EtOH. Se aña-  
 dió Pd-C al 10% (4,0 gr.) y la mezcla se hidrogenó du-  
 rante la noche. La solución fue filtrada y evaporada. El  
 5 residuo fue basificado con 150 mL. de NaOH al 40% y el  
 $\text{KClO}_4$  precipitado se separó por filtración y se lavó con  
 éter. La fase acuosa fue extraída con las lavaduras y con  
 éter fresco. El extracto combinado de éter fue secado  
 ( $\text{MgSO}_4$ ) y el éter fue separado por destilación. La des-  
 10 tilación a 30 mm. dió 10,7 gr. (rendimiento 54%) de una  
 mezcla de trimetil y dimetil aminas del título (~10:1  
 proporción por vpe). La sal de ácido p-toluenosulfónico  
 de la mezcla de trimetil amina fue preparada en MeOH-  
 éter y se recristalizó desde MeOH-éter. Punto de fusión  
 15 144-145°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 222 nm ( $\epsilon$  22.850), 227 (sh 15,  
 250), 244 (sh 238), 249 (sh 326, 251 (sh 370), 266 (491),  
 261 (579), 266 (423), 271 (sh, 243). ir OH ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 2460-  
 3380; =CH 3040, 3020;  $\text{NH}^+$  3030 br 2800 br; NH def/C.C.  
 20 1629, 1600, 1585, 1540, 1495;  $\text{SO}_3$ /otro 1230, 1215, 1180,  
 1125, 1035, 1015; para CH/ $\text{SO}_3$  675; nmr ( $\text{D}_2\text{O}$ ) estuvo de  
 acuerdo. Espectro de masa  $\text{M}^+$  142 (base libre).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 2 \text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

25 C, 53,30; H, 7,12; N, 5,65; S, 12,94

Hallado: C, 52,90; H, 7,45; N, 5,92; S, 12,95

C. hidrocloruro de trans-N-metil-3,4-dicloro-N-(2-(di-  
metilamino)-ciclopentil)-benzamida.

1 La amida del título fue preparada de acuerdo con el pro-  
 cedimiento B, usando la mezcla de aminas, obtenidas en la  
 etapa previa B (3,56 gr. 0,025 mol), trietilamina (2,53  
 gr., 0,025 mol) y cloruro de 3,4-diclorobenzilo (5,24  
 gr., 0,25 mol) La amida del producto crudo fue tratada con  
 5 exceso de HCl etéreo y la sal se recristalizó desde MeOH-  
 éter para dar 5,1 gr. (rendimiento 65%) de la amida del  
 título (El tlc de la base libre mostró la ausencia de la  
 N-H amida), punto de fusión 234-235°. uv (EtOH) absorción  
 10 final)  $\lambda_{max}$  275 nm (sh,  $\epsilon$  1050). ir =CH 3100, 3060, 3020,  
 NH<sup>+</sup> 2560, 2960; C=O 1625; C=C 1585, 1555, 1490; CH/CN/  
 otro 1410, 1315, 1030, 895, 860, 760, 695. nmr (D<sub>2</sub>O) es-  
 tuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 313, M<sup>+</sup>+ 2 315 (base  
 libre).

15 Análisis. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O.HCl:  
 C, 51,22; H, 6,02; Cl, 30,24; N, 7,97  
 Hallado: C, 51,27; H, 5,97; Cl, 30,10; N, 8,04

20 Ejemplo 36. trans-N- $\int$  2-(dimetilamino)cicloheptil  $\int$   $\infty$   $\infty$   
 oC -trifluoro-p-tolusida.

A. fumarato hidrato de trans-2-(dimetilamino)ciclohepta-  
nol.

25 Una mezcla de óxido de cicloheptano (89,0 gr., 0,80 mol)  
 y dimetilamina (275 ml. acuosa al 40%, 2,4 mol) se ca-  
 lentó en una bomba de presión sacudidora a 125° durante  
 24 horas. La solución fue saturada con 50 gr. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
 y 1 ml. de KOH al 40% y se extrajo con éter. El extracto

30

1 fue secado ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. El aceite residual fue  
destilado a 10 mm. para dar 114,6 gr., (rendimiento 91%)  
de la base de amino alcohol del título. Punto de ebulli-  
ción 98-100°. uv (EtOH) absorción final. ir OH 3420; CH  
2930, 2860; N-alquilo 2780; CH 1460; CO 1085,  $M^+$  157.

5 Análisis. Calculado para  $C_9H_{19}NO$ :

$C, 68,74$ ;  $H, 12,18$ ;  $N, 8,91$

Hallado:  $C, 68,48$ ;  $H, 12,39$ ;  $N, 8,53$ .

10 La sal de ácido fumárico fue preparada en MeOH-éter y  
se recristalizó desde MeOH-éter. Punto de fusión 136-  
137°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 207 nm ( $\epsilon$  8700). ir OH 3260; OH  
( $H_2O$ ) /  $NH^+$  / ácido OH 2680, 2520, 2460;  $CO_2$  / CO / CH 1410,  
15 1365, 1355; CO / otro 1185, 1090, 1055, 1005, 995, 980,  
810, 660. nmr ( $D_2O$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  
 $M^+$  157 (base libre).

Análisis calculado para  $C_9H_{19}NO \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$ :

20  $C, 60,01$ ;  $H, 9,86$ ;  $N, 6,37$

Hallado:  $C, 60,29$ ;  $H, 9,81$ ;  $N, 6,11$

25 B. dihidrocloruro de trans-N<sup>+</sup>-bencil-N,N-dimetil-1,2-  
cicloheptanodiamina.

Una solución del amino alcohol de la parte A (39,3 g.,  
0,25 mol) en 50 ml. Se añadió THF en una porción a una  
suspensión agitada de hidruro de sodio (10,5 gr., dis-  
persión al 57% en aceite mineral, 0,25 mol) y la mezcla  
30 se calentó sobre un baño de vapor durante 1 hora. La

1 solución fue enfriada en hielo y cloruro metanosulfónico  
 (28,6 gr., 0,25 mol) y se añadió en 30 minutos. Bencila-  
 5 mina (53,6 gr., 0,50 mol) se añadió en una porción. El  
 disolvente fue separado por destilación y el residuo fue  
 calentado sobre un baño de vapor durante la noche. 300  
 ml. de NaOH al 20% se añadió y el calentamiento se con-  
 tinuó durante 1 hora. La mezcla fue extraída con éter.  
 El extracto fue lavado con agua y extraído con HCl al  
 10 10%. La fase acuosa fue lavada con éter, se hizo básica  
 con NaOH al 20% y se extrajo con éter. La fase orgánica  
 fue lavada con agua y solución saturada de sal, se secó  
 ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. El aceite residual fue destilado  
 a 0,3 mm. Después de una marcha previa de bencilamina,  
 se obtuvo 44,0 gr. (rendimiento 71%) de la base de dia-  
 15 mina del título, punto de ebullición 130-136°/0,3 mm.  
 uv / (EtOH) absorción final,  $\lambda$  max 246 (298), 252 (288),  
 257 (283), 263 (199), 266 (126), 272 (sh, 49), 78 (27).  
 ir NH 3280; =CH 3080, 3060, 3020; CH 2920; 2850, 2820; N-  
 20 alquilo 2770; C=C 1605, 1585, 1495, CH 1455; CN 1025;  
 mono CH 735, 700. m $\mu$ r (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espec-  
 tro de masa M<sup>+</sup>246.

Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>:

25 C, 77,99; H, 10,64; N, 11,37

Hallado: C, 77,78; H, 11,09; N, 11,08

La sal de dihidrocloruro de la diamina fue preparada a  
 partir de exceso de HCl etéreo y se recristalizó desde  
 30

1 MeOH-éter. punto de fusión 225-226°. uv (EtOH) max 205  
 nm ( $\epsilon$  9050), 242 (sh, 96), 248 (sh 152), 252 (166), 257  
 (217), 261 (185), 263 (185), 263 (185), 267 (131). NMR  
 (D<sub>2</sub>O) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 246 (base  
 libre).

5 Análisis. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>·2 HCl

C, 60,18; H, 8,84; Cl, 22,2; N, 8,76

Hallado. C, 60,09; H, 8,98; Cl, 22,55; N, 8,50

10 C. trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclopentanodiamina maleato  
(1:2).

Una solución de la bencilamina de la parte B (36,9 gr.;  
 0,15 mol) y HClO<sub>4</sub> al 70% (67,5 gr., 0,45 mol) en 200 ml.  
 15 de etanol se hidrogenó durante la noche. La solución fue  
 evaporada y hecha básica con 150 ml. de KOH al 40%. La  
 mezcla fue filtrada para suprimir el KClO<sub>4</sub> precipitado.  
 El precipitado fue lavado con éter. El filtrado extraído  
 con la lavadura y con éter fresco. El extracto combinado  
 20 fue secado (MgSO<sub>4</sub>) y el éter separado por destilación. El  
 aceite residual fue destilado a 14 mm. para dar 19,5 gr.  
 (rendimiento 83%) de la diamina del título, punto de ebu-  
 llición 94-96°/ 14 mm. uv (EtOH) absorción final. ir NH  
 25 3360, 3300; CH 2920, 2860, 2820; N-alquilo 2770; NH def  
 1580; CH 1460; CH/otro 1215, 1150, 1045, 1025, 885, 820,  
 nmr (CDCl<sub>3</sub>),. Espectro de masa M<sup>+</sup> 56.

Análisis. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>:

1 C, 69,17; H, 12,90; N, 17,93.

Hallado: C, 68,55; H, 12,92; N, 17,35.

5

La sal de ácido maléico y la diamina del título se prepararon en MeOH-éter y se recristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 119-120°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 208 nm (32, 7002). ir NH<sup>+</sup>/Oh 3000 br, 2720, 2630; C=O/CO<sub>2</sub> HN<sub>3</sub><sup>+</sup> 1685, 1610, 1590, 1530, 1505; otro 1345, 1010, 975, 860, 720, 660. nmr (D<sub>2</sub>O) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 156 (base libre).

10

15 Análisis. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>

C, 52,57; H, 7,27; N, 7,21

Hallado: C, 52,45; H, 7,40; N, 6,91

20

D. trans-N-[2-dimetilamino)cicloheptil]- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-toluamida.

La amida del título fue preparada de acuerdo con el procedimiento general B, a partir de la diamina de la parte C y cloruro 4-trifluorometilbenzoilo. El producto de amida fue recristalizado desde éter-éter de petróleo (punto de ebullición 30-60°); punto de fusión 91-92°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 221 nm ( $\epsilon$  11.600), 245 (sh, 5250), 255 (sh 3750), 265 (sh, 2550). ir NH 3320; N-alquilo 2760; C=O 1635; C=C

25

30

1575, 1510; amida II 1545; aromático /CN/otro 1330, 1165, 1130, 855. nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 328.

Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O:

C, 62,18; H, 7,06; F, 17,36; N, 8,53

Hallado: C, 62,37; H, 7,07; F, 17,60; N, 8,56

Ejemplo 37. oxalato de trans-*l,l,l*-trifluoro-N-[2-(dimetilamino)cicloheptil]N-metil-p-toluamida. (1:1).

Una mezcla de la trans-*l,l,l*-trifluoro-N-[2-(dimetilamino)cicloheptil]p-toluamida (3,28 gr., 0,01 mol) hidruro de sodio (0,42 gr. dispersión en aceite mineral al 57%, 0,01 mol) en 50 mL. de DMF se calentó sobre un baño de vapor durante 1 hora. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se añadió en 30 minutos, yoduro de metilo (1,42 gr., 0,01 mol) en 10 mL. de DMF. La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y el disolvente fue separado a presión reducida. El residuo fue tratado con 100 mL. de agua y 100 mL. de cloruro de metileno. La fase orgánica fue lavada con agua y solución saturada de sal, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a 3,1 gr. de aceite amarillo. El aceite fue cromatografiado sobre gel de sílice de 300 gr. eluyendo con MeOH-CHCl<sub>3</sub> al 1% en fracciones de 25 mL. (1000 mL. de corte previo tomado). Las fracciones 1-26 contenían el producto secundario de amida bicíclica *l,l,l*-trifluoro-N-(8-azabicyclo [5.1.0]octil)p-toluamida. El sólido

1 fue recristalizado dos veces desde éter de petróleo (punto de ebullición 30-60°) a -78°; 0,155 gr. (rendimiento 6%), punto de fusión 64-66°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 229 nm (12.300), 237 (sh 11,350), 245 (sh 9.025). ir C=O 1665; C=C 1620, 1580, 151;  $CF_3$ /otro 1325, 1310, 1165, 1135, 1065; aromático 865. nmr ( $CDCl_3$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  283.

5 Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{16}F_3NO$

10 C, 63,59; H, 5,65; F, 20,12 ; N, 4,95

Hallado: C, 6,395; H, 5,73; F, 19,95; N, 4,69

15 Las fracciones 27-72 contuvieron 1, gr. de aceite amarillo. El nmr ( $CDCl_3$ ) estuvo de acuerdo con el base de amida del título. La sal de ácido oxálico fue preparada de una cantidad equimolar de ácido oxálico (0,29 g, 3,2 mmoles) en MeOH-éter y se recristalizó desde MeOH-éter para dar 1,0 gr. (rendimiento 25%) de la sal de amida del título., punto de fusión 155-156°. uv (tOH)  $\lambda$  max 214 nm ( $\epsilon$  10.650), 235 (sh 4650), 257 (sh, 2250), 264 (1650) ir  $NH^+$  2720; C=O 1725 br, 1635; C=C 1610, 1570, - - 1515, 1495;  $CF_3/CN$ /otro 1315, 1160, 1120; 1110, 1070, 1015; aromático 855. nmr ( $D_2O$ ) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  $M^+$  340 (base libre).

20 Análisis. Calculado para  $C_{18}H_{25}F_3N_2O \cdot C_2H_2O_4$ :

25 C, 55,55; H, 6,29; F, 13,18; N, 6,48.

30 Hallado: C, 55,68; H, 6,44; F, 13,41; N, 6,71.

1 Ejemplo 38.- trans-N-[2-(dimetilamino)ciclooctil]- $\alpha$ , $\alpha$ -trifluorop-toluamida.

A. trans-2-(dimetilamino)ciclooctanol p-tolueno-sulfonato.

5 Una mezcla de óxido de ciclooctano (100 g., 0,80 mol) y dimetilamina (275 ml acuoso al 45%, 2,4 mol) en una bomba de presión de sacudidas a 125° durante 24 horas. La mezcla fue extraída con éter. La capa orgánica fue extraída con HCl al 10%. La fase acuosa fue lavada con éter hecha básica con KOH al 40% y se extrajo con éter. El extracto de éter fue secado (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El aceite residual fue destilado para dar 68,6 gr. (rendimiento 50%) del amino alcohol del subtítulo, punto de ebullición 115-118°/mm. uv (EtOH) absorción final. ir OH 3380; CH 2920, 2860; N-alquilo 2780; CH 1455; CO/CN 1070, 1035. nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 171. Análisis. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO:

C, 70,12; H, 12,36; N, 8,18

20 Hallado: C, 70,45; H, 13,07; N, 8,26

La sal de ácido p-tolueno sulfónico del título de la base de amino alcohol fue preparada en MeOH-éter y se recristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 125-126°. uv (EtOH)  $\lambda$  max 219 nm (sh / $\epsilon$  11.700), 227 (sh 79-50), 244 (sh, 124), 248 (158), 251 (sh, igual), 255 (237) 261 (275), 268 (206), 271 (sh, 120). ir OH 3300, NH<sup>+</sup> 3100 C=C 1600, 1480; SO<sub>3</sub>/otro 1330, 1195, 1185, 1115, 1035, 1010; aromático 815; SO<sub>3</sub> 675. nmr (D<sub>2</sub>O) estuvo de acuerdo.

30

1 Espectro de masa  $M^+$  171. (base libre).

Análisis. Calculado para  $C_{10}H_{21}NO \cdot C_7H_8SO_3$ :

C, 59,44; H, 8,51; N, 4,08; S, 9,34

5 Hallado: C, 59,09; H, 8,33; N, 4,17; S, 9,19

B. maleato de trans-N'-bencil-N,N-dimetil-1,2-dicicloocta-  
no-diamina (1:2).

10 El amino alcohol de la parte A (63,6 gr., 0,37 mol) en 50 ml. de THF se añadió en una porción a una suspensión agitada de hidruro de sodio (15,6 gr., 0,37 mol), dispersión en aceite mineral al 57%) en 150 ml. de THF y la mezcla se calentó sobre un baño de vapor durante 1 hora. La mezcla fue enfriada en hielo y cloruro de metano sulfonilo (42,4 gr., 0,37 mol) en 50 ml. de THF se añadió en 30 minutos. Se añadió en una porción bencil amina (79,3 gr., 0,74 mol). El disolvente fue separado por destilación y el residuo fue calentado durante la noche sobre un baño de vapor. 300 ml. de NaOH al 40% se añadió y continuó el calentamiento durante 1 hora. La mezcla fue extraída con HCl al 10%. La fase acuosa fue lavada con éter, se hizo básica con NaOH al 40% y se extrajo con éter. El extracto fue lavado con solución saturada de sal, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. La destilación al vacío del aceite residual, después de una marcha previa de bencil-amina dió 60,5 gr. (rendimiento 63%) de la base de diamina del subtítulo. Punto de ebullición 130-135°/0,2 mm. uv (EtOH) max 247 nm. ( $\epsilon$  292), 252 (274), 258 (273), 264 (196), 267 (125).

15

20

25

30

1 ir NH 3280; =C 3080, 3060, 3020; CH 2920, 2860, 2820; N-  
alquilo 2780; C=C 1605, 1585, 1495; CH 1470, 1455; CN 1035,  
aromático 730, 697, .nmr (CDCl<sub>3</sub>). Espectro de masa M<sup>+</sup>260.  
Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>

5 C, 78,40; H, 10,84; N, 10,76

Hallado: C, 78,85; H, 11,31; N, 10,93

10 La sal de ácido maléico del subtítulo fue preparada en  
MeOH-éter y se recristalizó desde MeOH-éter, punto de fu-  
sión 116-118°.uv (EtOH) max 207 nm (47.050). ir =CH  
3140; NH<sup>+</sup>/ácido OH 2580, 2460; C=O 1700; CO<sub>2</sub>/C=C/NH def  
1615, 1580, 1535, CO<sub>2</sub> 1355; orto aromático 875, 870, 750,  
700.nmr (D<sub>2</sub>O) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 260  
15 (base libre).

Análisis. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> · 2 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:  
C, 60,96; H, 7,37; N, 5,69

20 Hallado: C, 61,66; H, 7,32; N, 5,74.

C, trans-N,N-dimetil-1,2-ciclooctanodiamina p-toluenosul-  
fonato (1:2).

25 La benzilamina de la parte B (55,0 gr., 0,21 mol) se tra-  
tó con HClO<sub>4</sub> al 70% (acuoso, 94,6 g., 0,63 mol) y se di-  
luyó a 300 ml. con etanol. 5 g. de paladio al 10% sobre  
carbano se añadieron y la mezcla fue hidrogenada durante  
la noche (presión inicial 51,5 libras por pulgada cuadrada  
presión final 34,0 libras por pulgada cuadrada, 0,1 mol=

1 8,4 psi). La mezcla fue filtrada, evaporada para separar  
 el etanol y se hizo básica con 200 ml. de KOH al 40%. El  
 KClO<sub>4</sub> precipitado fue filtrado y lavado con éter. El fil-  
 5 trado fue extraído con las lavaduras y con éter fresco. El  
 extracto combinado fue secado (MgSO<sub>4</sub>) y el éter se sepa-  
 ró por destilación. La destilación a 13 mm. dió 21,0 g.  
 (rendimiento 59%) de la base de diamina del subtítulo.  
 Punto de ebullición 113-115°/13 mm.- uv(EtOH) absorción fi-  
 nal. ir NH 3360, 3300; CH 2920, 2860, 2820; N-alquilo  
 10 2780; NH def 1645, 1580; CH 1470, 1455, 1445; CN 1035.  
 nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo con las estructuras espe-  
 radas. Espectro de masa M<sup>+</sup> 170.

Análisis. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>:

15 C, 70,52; H, 13,02; N, 16,45

Hallado: C, 70,67; H, 13,65; N, 16,55

La sal de ácido di-p-toluenosulfónico de la diamina del  
 subtítulo fue preparada en MeOH-éter y se recristalizó  
 20 desde MeOH-éter, punto de fusión 210-211°. uv (EtOH)  
 max 221 nm (ε 23.650), 227 (sh 15.950), 251 (sh, 345),  
 256 (468), 262 (551), 268 (412), 271 (242). ir. NH<sup>+</sup> 3000,  
 2660, 2600; NH<sub>3</sub><sup>+</sup> 1635, 1545, C=O 1600; SO<sub>3</sub>/otro 1230,  
 25 1165, 1125; aromático 815; SO<sub>3</sub> 685. nmr (D<sub>2</sub>O) estuvo de  
 acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 170 (base libre).

Análisis. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>·2 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>SO<sub>3</sub>:

C, 56,00; H, 7,44; N, 5,44; S, 12,46

30 Hallado: C, 56,19; H, 7,64; N, 5,47; S, 12,35

1 D.hidrocloruro de trans-2-(dimetilamino)ciclooctil -α, α, α,-trifluoro-p-toluamida.

5 La base de amida del título fue preparada de acuerdo con el procedimiento general B a partir de la diamina de la parte C y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo. El sólido crudo fue cristalizado desde éster de petróleo punto de ebullición 30-60° a -78°, punto de fusión 100-101°. uv (EtOH) λ max 221 nm - - - (E 11.500), 245, (sh, 5350). ir NH 3240; =CH 3060; N-alquilo 2760; C=O 1635; amida II/C=O 1565; CF<sub>3</sub> 1325, 1165, 1120; aromático 855; nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 342.

10 Análisis. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O:

C, 63,14; H, 7,36; F, 16,65; N, 8,18

15 Hallado: C, 63,12; H, 7,47; F, 16,83; N, 8,18

20 La sal de hidrocloreuro del título fue preparada a partir de la base de amida por tratamiento con exceso de HCl etéreo y se recristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 215-216°. uv (EtOH) λ max 224 nm (E 12.600), 268 (sh, 1550), 280 (sh, 865). ir NH 3280; NH<sup>+</sup> 2620, 2480; C=O 1660, 1635; C=C 1585, 1515; amida II 1560; CF<sub>3</sub>/CN/ otro 1340, 1325, 1130; aromático 860. nmr (D<sub>2</sub>O) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 342 (base libre).

25 Análisis. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O.HCl:

C, 57,06; H, 6,92; Cl, 9,42; F, 15,04

N, 7,30.

30 Hallado: C, 56,78; H, 6,97; Cl, 9,42; F, 15,24; N, 7,30

1 Ejemplo 39. - trans-N- $\gamma$ -2-(dimetilamino)ciclooctil- $\gamma$ , $\alpha$   
 $\alpha$  -trifluoro-N-metiltoluidamida, y sus sal de oxalato.

A. trans-N- $\gamma$ -2-(dimetilamino)ciclooctil- $\gamma$ -formamida.

5 Una solución de la trans-2-(dimetilamino)ciclooctilamina  
 (10,0 g., 0,059 mol) en 100 ml. de etil formato se hizo  
 refluir durante la noche, evaporándose después. La des-  
 10 tilación del aceite desigual dió 10,3 gr. (rendimiento)  
 80% de la amida del subtítulo, punto de ebullición 125-  
 130°/0,25 mm. uv (EtOH) absorción final. ir NH 3280; CH  
 2920, 2860; N-alquilo 2780; C=O 1660; amida II 1540; CH  
 1470, 1445, 1385, CN 1270, 1255, 1050, 1030. nmr (CDCl<sub>3</sub>)  
 estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>198.

15 Análisis. Caloulado para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O:

C, 66,62; H, 11,18; N, 14,13

Hallado: C, 65,42; H, 11,30; N, 13,82

20 B. oxalato de trans-N,N,N'-trimetil-1,2-ciclooctanodia-  
mina.

Una solución de la amida de la parte A (10,0 g., 0,05 mol)  
 en 50 ml. de éter se añadió a gotas en 30 minutos a una  
 suspensión de hidruro de litio (LAH) (10,0 g.,) en 300  
 25 ml. de éter. La mezcla se hizo refluir durante la noche  
 se enfrió en hielo y el exceso de LAH se descompuso por  
 adición de 10 ml. de agua, 10 ml. de NaOH al 15% y 30 ml.  
 de agua. El precipitado fue recogido y lavado con éter.  
 El filtrado combinado fue secado y el éter separado por  
 30 destilación. El aceite residual fue destilado a presión

1 reducida para dar 8,9 gr., (rendimiento 96%) de la base de diamina del subtítulo. Punto de ebullición 113-115°/13 mm. uv (EtOH) absorción final. ir NH 3320; CH 2920, 2860, 2820, 1470; N-alquilo 2780; CN/otro 1145, 1040, 835, 790. nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 184.

5 Análisis. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>:

C, 71,67; H, 13,12; N, 15,20

Hallado: C, 72,03; H, 13,48; N, 14,88

10 La sal oxálica del subtítulo, de la diamina, fue preparada en MeOH-éter y se recristalizó desde MeOH-éter, punto de fusión 156-157°. uv (EtOH) absorción final; ir NH<sup>+</sup>/ácido OH 2660, 2460; CO<sub>2</sub>/C=O/NH def 1710, 1696, 1635, 1605, 1535, CO 1250, 1230, 1170; otro 770, 720. nmr (D<sub>2</sub>O) estuvo de acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup> 184 (base libre).

15 Análisis. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> · 1-1/2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

C, 52,66; H, 8,52; N, 8,14

20 Hallado: C, 52,26; H, 8,45; N, 8,45

C. oxalato de trans-N-[2-(dimetilamino)ciclooctil]-4,4'-trifluoro-N-metil-p-toluidina (1:1).

25 La amida fue preparada de acuerdo con el procedimiento general B a partir de la diamina (parte B arriba citada) y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo. El aceite crudo fue cristalizado desde éter de petróleo (punto de ebullición 30-50°) a -78°, punto de fusión 56-61°. uv (EtOH) absorción final. λ max 245 nm (sh, 3700), 257 (sh, 2350).

30

1 262 (sh 2000), 265 (sh 1800), 270 (sh 1500); ir N-alqui-  
lo 2780, 2760; C=O 1610; C=C 1580, 1525, 1495, 1330, 1170,  
1125, 1080; aromático 860, 845; nmr (CDCl<sub>3</sub>) estuvo de  
acuerdo. Espectro de masa M<sup>+</sup>356.

5 Análisis. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O:

C, 64,02; H, 7,64; F, 15,99; N, 7,86

Hallado: C, 63,60; H, 7,34; F, 16,82; N, 7,59

10 La sal del ácido oxálico del título fue preparado en MeOH-  
éter y se recristalizó desde MeOH-éter punto de fusión  
177-178°. uv (EtOH) max 213 nm (sh, 11.300), 237 (sh,  
4500), 255 (sh, 2300), 262 (sh, 1800), 268 (sh, 1450). ir  
NH<sup>+</sup>/ácido OH 2660; C=O 1800, 1775; C=O/C=C/CO<sub>2</sub> 1695, 1630,  
15 1620, 1580, 1555, 1520, 1490; CF<sub>3</sub>/otro 1325, 1110, 1070,  
otro 705. nmr (D<sub>2</sub>O) estuvo de acuerdo. Espectro de masa  
M<sup>+</sup> 356 (base libre).

20 Análisis. Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

C, 56,49; H, 6,55; F, 12,77; N, 6,28

Hallado: C, 56,28; H, 6,48; F, 12,83; N, 6,48

#### Ejemplo 40.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-  
2-(N-pirrolidinil)ciclohexilamina y cloruro de 4-azido-  
benzoilo se obtuvo como producto, trans-N-[2-(N-pirro-  
lidinil)ciclohexil]-4-azidobenzamina.

#### Ejemplo 41.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-

1 N-metil-N-[2-(N'-piperidinil)]ciclopentilamida y cloruro de 4-fenilbenzoilo, se obtuvo como producto trans-N-metil-N-[2-(N'-piperidinil)ciclopentil] 4-fenilbenzamida.

Ejemplo 42.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-N-metil-N-[2-N-metil-N'-(2-trifluoroetil)amino] ciclohexilamina y cloruro de 4-sulfobenzoilo se obtuvo como producto, trans-N-metil-N-[2-N'-metil-N'-(2-trifluoroetil)aminociclohexil] 4-sulfobenzamida.

10 Ejemplo 43.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando cis-N-metil-N-[2-(N-pirrolidinil)] cicloheptilamina y cloruro de 3,4-dibromobenzoilo se obtuvo como producto cis-N-metil-N-[2-(N-pirrolidinil)cicloheptil] 3,4-dibromobenzamida.

15 Ejemplo 44.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-N-metil-N-[2-N-metil-N-(2-hidroxi-etil)amino] ciclohexilamina y cloruro de 2-naftoilo se obtuvo como producto trans-N-metil-N-[2-N'-metil-N'-(2-hidroxi-etil)amino] ciclohexil-2-naftamida.

20 Ejemplo 45.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando cis-N-metil-N-[2-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)] ciclohexilamina y cloruro de 3,4-difluorobenzoilo se obtuvo como producto cis-N-metil-N-[2-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-ciclohexil] 3,4-difluorobenzamida.

30 Ejemplo 46.

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-  
N-[2-(4-Metoxi-1-piperidinil)cilopentil] amina y cloruro  
de 3-metoxi-4-clorobenzóilo se obtuvo como producto trans-  
N-[2-(4-metoxi-1-piperidinil)cilopentil]-3-metoxi-4-clo-  
5 robenzamida.

5 Ejemplo 47.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando cis-N-  
[2-(3-acetiloxi-1-pirrolidinil)ciclohexil] amina y cloru-  
ro de 3,5-dimetilbenzóilo se obtuvo, como producto, cis-  
10 N-[2-(3-acetiloxi-1-pirrolidinil)ciclohexil]-3,5-dime-  
til-; benzamida.

Ejemplo 48.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-  
N-metil-N-[2-N'-metil-N'-ciclobutilmetilamino] -ciclo-  
15 hexilamina y cloruro de 1-naftóilo se obtuvo, como produ-  
to, trans-N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-ciclobutilmetilami-  
no)ciclohexil]-1-naftamida.

Ejemplo 49.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1a, usando trans-  
N-metil-N-[2-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)] ciclohexilamina,  
carbonildiimidazol y ácido 3,4-diclorobenzóico se obtuvo  
N-metil-N-[2-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)ciclohexil]-3,4-  
diclorobenzamida.

25 Ejemplo 50.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-  
N-metil-N-[2-(N-dimetilamino)] ciclohexilamina y clo-  
ruro de 4-trifluorometilbenzóilo se obtuvo N-metil-N-[2-  
30 (dimetilamino)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida,

1 punto de fusión 69.70°.

Análisis. Calculado para  $C_{23}H_{35}F_3N_2O_2$

C, 66,98; H, 8,55; N, 6,79; F, 13,82

Hallado. C, 66,87; H, 8,64; N, 6,91; F, 14,26

Ejemplo 51.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, usando trans-N-metil-N-[2-(N'-pirrolidinil)ciclohexilamino] y cloruro de 3,4-diclorobencilo se obtuvo trans-N-metil-N-[2-(N'-pirrolidinil)ciclohexil]-3,4-diclorobenzamida.

10 En adición, por procedimientos descritos arriba, se prepararon los siguientes compuestos adicionales.

(a) N-metil-N-[2-(N'-metilamino)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida, (punto de fusión 83-84°).

15 (b) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-bromo-4-metoxibenzamida (punto de fusión 147-48°).

(c) N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-ciclobutilmetil-amino)ciclohexil]-4-trifluorometil benzamida (punto de fusión 208-9°).

20 (d) N-isopropil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida (punto de fusión 259-60°) como el HCl.

(e) N-metil-N-[2-(N'-pirrolidinil)ciclohexil]-4-azidobenzamida (punto de fusión 91-92°).

25 (f) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-metoxibenzamida (punto de fusión 196-97°), como la sal de pta.

30 (g) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-bromo-4-hidroxibenzamida (punto de fusión 184-85°).

- 1 (h) N-metil-N-[2-(N'-metilamino)ciclohexil] -3,4-diclorobenzamida (punto de fusión 80-81<sup>o</sup>).
- (i) N-[2-(N',N'-dietilamino)ciclohexil] -3,4-diclorobenzamida (punto de fusión 103-04<sup>o</sup>).
- 5 (j) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -2-metil-4-aliloxibenzamida (punto de fusión 50-51<sup>o</sup>).
- (k) N-metil-N-[2-(N',N'-dietilamino)ciclohexil] -3,4-diclorobenzamida (punto de fusión 89-90,5<sup>o</sup>).
- 10 (l) N-metil-N-[2-(3-hidroxi-N'-pirrolidinil)ciclohexil] -3,4-diclorobenzamida (punto de fusión 116-17<sup>o</sup>).
- (m) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -4-fenilbenzamida.
- (n) N-metil-N-[2-(N'-butil-N'-metilamino)ciclohexil] -3,4-diclorobenzamida.
- 15 (o) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -4-cianobenzamida (punto de fusión 130-31<sup>o</sup>).
- (p) N-metil-N-[2-(N'-2-hidroxi-etil-N'-metilamino)ciclohexil] -4-trifluorobenzamida (punto de fusión 88-89<sup>o</sup>).
- 20 (q) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -2,6-dimetil-4-metoxibenzamida (punto de fusión 105-06<sup>o</sup>).
- (r) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -2-naftamida (punto de fusión 125-26<sup>o</sup>).
- 25 (s) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -2,6-dimetil-4-aliloxibenzamida.
- (t) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -3,4-diclorobenzamida.
- (u) N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil] -4-clorobenzamida.
- 30

1 (v) N-metil-N-[2-(N'-metil-N-2-feniletilamino)ciclohexil]-4-bromo-benzamida.

(w) N-metil-N-[2-(N',N,-dimetilamino)ciclohexil]-4-ácido benzamida.

5 Ejemplo 52.-

Un millar de tabletas para uso oral, cada una conteniendo 40 mg. de trans-N-metil-N-[2-(N'-pirrolidinil)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida como ingrediente activo esencial se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

10	Ingrediente activo esencial	40 gramos
	Fosfato de dicalcio	150 "
	Metilcelulosa, U.S.P. (15 cps)	6,5 "
	Talco	20 "
15	Estearato de calcio	2,0 "

20 El ingrediente activo esencial y fosfato de dicalcio se mezclaron bien, se granularon con solución acuosa al 7,5% de metilcelulosa, se hicieron pasar a través de un tamiz número 8 y se secó cuidadosamente. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de un tamiz nº. 12, se mezclaron con el talco y estearato y se comprimieron en tabletas. Estas tabletas son útiles en el tratamiento del dolor en seres humanos adultos a una dosis de 1 tableta de 1 a 4 veces por día, según se necesite.

25 Ejemplo 53.

30 Un millar de cápsulas de gelatina dura de dos piezas para uso oral, conteniendo cada cápsula 20 mg. de hidrocloreuro de trans-N-metil-N-[2-(N',N,-dimetilamino-ciclohexil]

1 xil] -4-agido-; benzamida como ingrediente activo esencial, se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

Ingresiente activo esencial	20 gm.
Lactosa U.S.P.	100 "
Almidón, U.S.P.	10 "
Talco, U.S.P.	5 "
Estearato de Calcio	1 "

5  
10 Los materiales finalmente pulverizados se mezclaron cuidadosamente, después se llenaron en cápsulas de gelatina dura de tamaño apropiado.

Una cápsula cuatro veces al día es útil para el tratamiento del dolor en seres humanos adultos.

15 Ejemplo 54.

Cápsulas elásticas blandas, de una pieza, para uso oral, conteniendo cada una 100 mg. de trans-N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil] 2,6-dimetil-4-metoxibenzamida, como ingrediente activo esencial se prepararon de la manera usual dispersando primeramente el material activo pulverulento en suficiente aceite de maiz para hacer capsulable el material.

20  
25 Una cápsula dos veces al día es útil en el tratamiento del dolor en seres humanos adultos.

Ejemplo 55.

30 Una preparación oral acuosa conteniendo en cada cucharada de té (5 ml.) 80 mg. de hidrocioruro de trans-N-metil-N-[2-N', N'-dimetilaminociclohexil] -2-(3,4-diclorobenzamida), como ingrediente activo esencial se preparó a

1 partir de los siguientes ingredientes:

	Ingrediente activo esencial	160 gm.
	Metilparaben, U.S.P.	7,5 "
	Propilparaben, U.S.P.	2,5 "
	Sacarina de sodio	12,5 "
5	Glicerina	3000 "
	Polvo de tragacanto	10 "
	Sabor de aceite de naranja	10 "
	Tinte naranja II	7,5 "
10	Agua desionizada hasta completar	10000 ml.

La precedente preparación acuosa es útil en el tratamiento del dolor de seres adultos a una dosis de una cucharada de té cuatro veces al día.

15 Ejemplo 56.

Un millar de tabletas para administración oral, cada una conteniendo 10 mg. de hidrocloreuro de trans-N-Metil-N-[2-(N',N'-dimetilaminó)cicloheptil]-4-azidobenzamida como el ingrediente activo esencial y 16,2 mg. de fenobarbital se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

	Ingrediente activo esencial, micronizado	10 gm.
	Fenobarbital	16,2 "
	Lactosa	150 "
25	Almidón	15 "
	Estearato de magnesio	1,5 "

Los ingredientes se mezclan cuidadosamente y se forman postas. Las postas se rompen forzándolas a través de un tamiz y los gránulos resultantes entonces se comprimen

30

1 en tabletas.

Estas tabletas son útiles para reducir dolor post-quirúrgico en los perros en una dosis desde 1 a 3 tables, dependiendo del peso del animal y de su condición.

5 Ejemplo 57.

Una suspensión acuosa estéril, adecuada para inyección intramuscular y conteniendo en cada mililitro 50 mg. del ingrediente esencial del Ejemplo 54, se preparará a partir de los siguientes ingredientes:

10	Ingrediente activo esencial	5	mg.
	Poliétileno glicol 4000, U.S.P.	3	"
	Cloruro sódico	0,9	"
	Polisorbato 80, U.S.P.	0,4	"
	Metabisulfito de Sodio	0,1	"
15	Metilparaben, U.S.P.	0,18	"
	Propilparaben, U.S.P.	0,02	"
	Agua para inyección, q.s. a	100	ml.

20 El inyectable estéril precedente es útil en el tratamiento del dolor en una dosis de 1/2 a 2 ml.

25 Ejemplo 58.

Un millar de supositorios, cada uno pesando 1,5 gm. y conteniendo 50 mg. de N-metil-N {2-[N<sup>o</sup>.metil-N<sup>o</sup>-2-hidroxi-etil)amino] ciclohexil } -4-trifluorometilbenzamida como ingrediente activo esencial se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

30	Ingrediente activo esencial	150	gm.
	Propileno glicol	165	"
	Poliétileno glicol 4000 q.s.	2,500	"

1 El ingrediente activo esencial es añadido al propileno glicol y la mezcla se moltura hasta que se disperse uniformemente. El PEG 4000 es derretido y se añade la dispersión de propileno glicol. La suspensión fue vertida en moldes y dejada enfriar y solidificar.

5 Estos supositorios son útiles en el tratamiento del dolor post-quirúrgico en una dosis de 1 supositorio rectalmente dos veces al día.

Ejemplo 59.

10 Un millar de cápsulas de gelatina dura para uso oral, conteniendo cada una 20 mg. del ingrediente activo esencial del Ejemplo 56 y 40 mg. de ketazolamo se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

15

Ingrediente activo esencial, micronizado	20	gm.
Ketazolamo	40	"
Almidón	125	"
Talco	25	"
Estearato de magnesio	1,5	"

20 Una cápsula cuatro veces al día es útil para aliviar el dolor en seres humanos adultos.

Ejemplos 60.

25 Diez millares de tabletas hendidas para uso oral, cada una conteniendo 80 mg. de N-metil-N-[2-(N',N-dimetilamino)ciclohexil]-4-metoxibenzamida como ingrediente activo esencial y 32 mg. de cafeína se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

Ingrediente esencial, micronizado	800	gr.
-----------------------------------	-----	-----

1	Cafeina	320	grm.
	Lactosa	1.500	"
	Almidon de maiz	500	"
	Talco	500	"
	Estearato cálcico	25	"
5	Los ingredientes fueron cuidadosamente mezclados y se formaron postas. Las postas se rompieron forzándolas a través de un tamiz del n°. 16. Los gránulos resultantes se comprimieron después en tabletas, conteniendo cada una		
10	80 mg. del ingrediente activo esencial derivado de acetamida y 32 mg. de cafeina.		
	Esta combinación de materiales activos es eficaz para reducir el dolor en seres humanos adultos. La dosis es desde 1/2 a 2 tabletas, 3 veces al día, dependiendo de la		
15	gravedadde la condición.		
	<u>Ejemplo 6L.</u>		
	Diez millares de tabletas para uso oral, conteniendo cada una 60 mg. de trans-N-metil-N[2-(N'-metil-N'-alilamino)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida como ingrediente activo esencial y 0,5 mg. de metil prednisolona		
20	se prepararon a partir de los siguientes ingredientes, usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 60.		
	Ingrediente activo esencial, micronizado.	600	mg.
25	Metilprednisolona	5	"
	Lactosa	1000	"
	Almidón de maiz	500	"
	Talco	500	"
30			



1 110 mg. de N-metil-N-[2-(N'-pirrolidinil)-ciclohexil]  
 -4-trifluorometilbenzamida como un ingrediente activo  
 esencial y 400 mg. de clorofenesin carbamato (Maolato) se  
 prepararon de los siguientes ingredientes:

5 Ingrediente activo esencial, micronizado 110 gm.  
 Maolata 400 "  
 Lactosa 50 "  
 Almidón 15"  
 Estearato de magnesio 1,5 "

10 Los ingredientes se mezclaron cuidadosamente y se for-  
 maron pastas. Las pastas fueron rotas forzándolas a tra-  
 vés de un tamiz y los gránulos resultantes entonces se  
 comprimieron en tabletas.

15 Estas tabletas son útiles para reducir el dolor y los  
 espasmos musculares, a una dosis de 1 tableta de una a  
 tres veces por día, dependiendo de la gravedad de la  
 condición.

20 Ejemplos 64 a 87.  
 Siguiendo los procedimientos de los precedentes Ejemplos  
 52 a 63 inclusive, pueden prepararse formas de dosifica-  
 ción similares de otros compuestos de la fórmula I sus-  
 tituyendo una cantidad equivalente de los siguientes com-  
 puestos, como ingredientes activos esenciales, se enten-  
 derá que estos compuestos pueden ser estereoisómeros op-  
 ticamente activos o racémicos cis o trans:

25 (64) N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-trifluoro-  
 metilbenzamida:

30

- 1 (65) N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclohexil $\right]$ -4-nitrobenzamida;
- (66) N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclohexil $\right]$ -4-bromobenzamida;
- 5 (67) N-metil-N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino) ciclohexil $\right]$ -4-bromobenzamida;
- (68) N-metil-N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclohexil $\right]$ -4-acetilbenzamida;
- (69) N-metil-N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclohexil $\right]$ -3-metoxi-4-nitrobenzamida;
- 10 (70) N-metil-N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclohexil $\right]$ -4-trifluorometilbenzamida;
- (71) N- $\left[2-(N'$ -alil-N'-metilamino)ciclohexil $\right]$ -3,4-diclorobenzamida;
- 15 (72) N-metil-N- $\left[2-(N'$ -metil-N'-n-propilamino)ciclohexil $\right]$ -4-trifluorometilbenzamida;
- (73) N-etil-N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclohexil $\right]$ -4-trifluorometilbenzamida;
- 20 (74) N- $\left[2-(N', N,$ -dimetilamino)cicloheptil $\right]$ -4-trifluorometilbenzamida;
- (75) N-metil-N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)cicloheptil $\right]$ -4-trifluorometilbenzamida;
- 25 (76) N-metil-N- $\left[2-(N', N,$ -dimetilamino)ciclooctil $\right]$ -4-trifluorometilbenzamida;
- (77) N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclooctil $\right]$ -4-trifluorometilbenzamida;
- 30 (78) N-metil-N- $\left[2-(N', N'$ -dimetilamino)ciclohexil $\right]$ -4-nitrobenzamida;

- 1 (79) N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-metanosulfonilbenzamida;
- (80) N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-3-bromo-4-hidroxibenzamida;
- 5 (81) N-metil-N-[2-(N-metilamino)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida;
- (82) N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-ciclobutilmetilamido)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida;
- (83) N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-(3-metil-2-butenil)amino)ciclohexil]-4-trifluorometilbenzamida;
- 10 (84) N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
- (85) N-metil-N-[2-(N'-dimetil-N<sup>2</sup>-butilamino)ciclohexil]-3,4-diclorobenzamida;
- 15 (86) N-metil-N-[2-(N'-metil-N'-butilamino)ciclohexil]-4-cianobenzamida; o ;
- (87) N-metil-N-[2-(N', N'-dimetilamino)ciclohexil]-2-naftamida.

20 Ejemplo 88.-

1000 gr. de unguento para uso t6pico, conteniendo cada gramo 20 mg. de trans-N-[2-(N', N'-dimetilamino)cicloheptil]-4-azidobenzamida como ingrediente activo esencial se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

25

Ingrediente activo esencial	20 gm.
Esperma aceti	115 "
Cera blanca	110 "
30 Aceite mineral	560 "

1 Borato sódico 5 gm.  
Agua purificada g, s a 1.000 gm. (190 ml)

5 Aplíquese al lugar del dolor de 5 a 6 veces diarias.  
Aunque no necesarios en las ejecuciones del concepto inventivo, pueden incorporarse ingredientes activos adicionales en las presentes formas de unidad de dosificación farmacéutica según se desea. Por ejemplo, cada forma de unidad de dosificación farmacéutica puede contener en la misma una cantidad dentro de los siguientes alcances eficaces no tóxicos: agentes tranquilizantes, anti-psicóticos y anti-ansiedad, tales como clorpromacina (5 a 50 mg.)

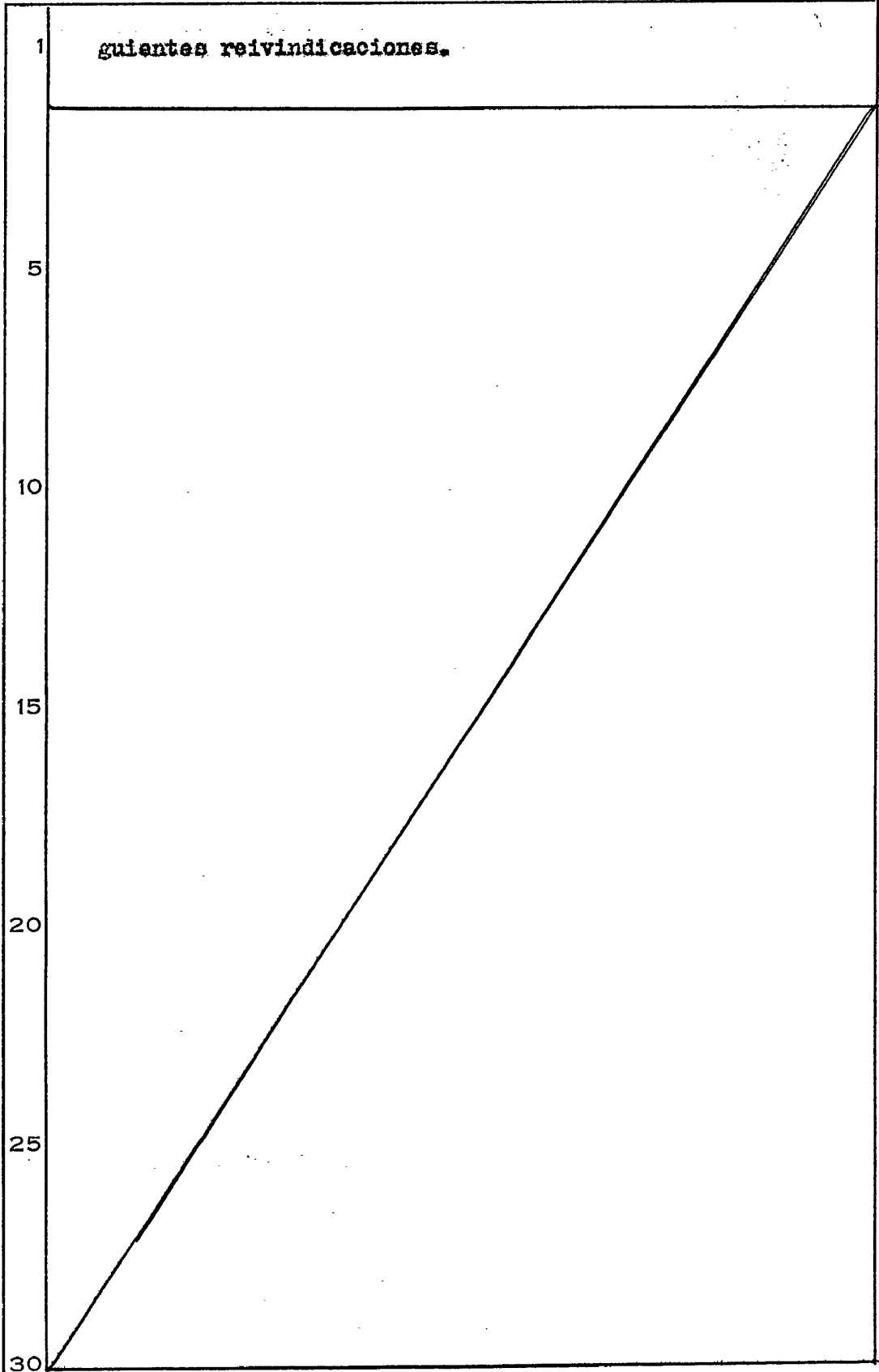
10 tioridazina (5 a 100 mg.) , haloperidol (0,5 a 5 mg), meprobamato (100 a 400 mg.), clordiacepóxido (5 a 50 mg.), diazepam (2 a 15 mg.), triazolam (0,25 a 1 mg), keta-

15 zolam (5 a 300 mg.) y etilurea (100 a 300 mg); barbitúricos, tales como fenobarbital (8 a 60 mg), butabarbital (8 a 60 mg.) y amobasbital (16 a 120 mg); analgésicos, anti-piréticos-anti-inflamatorios, tales como aspirina (150 a 600 mg.), flurbiprofen (20 a 200 mg), ibuprofen (2 a 400 mg.) naproxen (20 a 200 mg.), indometacina (20 a 200 mg.) y acetaminofeno (150 a 600 mg.); y anti-

20 depresivos, tales como hidrocloreuro de amitriptilina (10 a 50 mg.), hidrocloreuro de metilfenidato ( 5 a 200 mg.) sulfato de d-anfetamina ( 2 a 15 mg.), hidrocloreuro de metanfetamina (2 a 15 mg.) dependiendo de la condición que se esté tratando.

25 La presente patente de invención recaerá sobre las si-

30

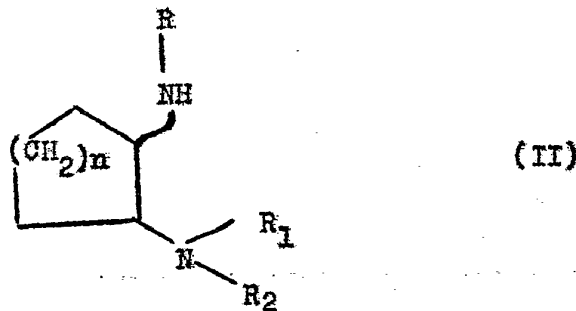


1

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de benzamidas y naf-  
tamidas N-(2-aminocicloalifáticas), caracterizado porque  
se hace reaccionar diamina 1,2-cicloalifática de la fórmula

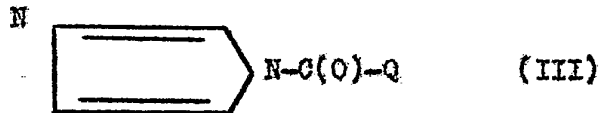
5



10

en que el símbolo ~ , n, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como define abajo,  
con un aracil imidazol de la fórmula

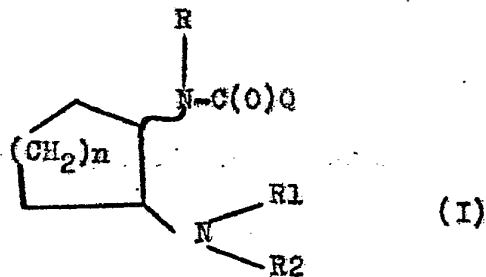
15



20

en que Q es como se define abajo, en un disolvente orgánico  
durante un tiempo suficiente para formar un compuesto de  
la fórmula I de más abajo:

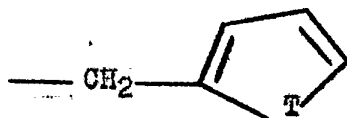
25



30

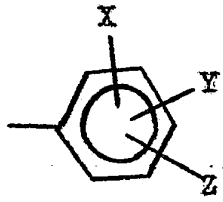
en que la línea ondulada ( ~ ) en la posición 1 del anillo  
cicloalifático denota trans-estereoconfiguración del

1 sustituyente de la posición-1 respecto al sustituyente en  
 la posición-2 del mismo anillo cicloalifático; n es de 1 a  
 8; R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados sepa-  
 5 radamente, son hidrógeno, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, o cuando R<sub>1</sub> es  
 hidrógeno o C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 -C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alqueno, un grupo de la fórmula

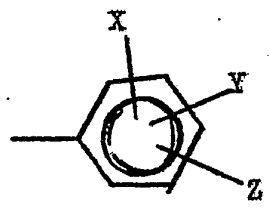


15 en que T es -O ó -S-; C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>-hidroxialquilo, fenil-C<sub>2</sub> a  
 C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>-cicloalquilmetilo,  
 ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados conjuntamente con el nitrógeno, al que  
 están enlazados, completan un anillo heterocíclico, saturado  
 20 de monocíclico de nitrógeno, conteniendo sólo átomos de a-  
 nillo de carbono y nitrógeno y conteniendo de 3 a 5 átomos  
 de carbono, y no más de dos átomos formadores de anillo de  
 nitrógeno, teniendo dichos anillos heterocíclicos satura-  
 dos monocíclicos de nitrógeno de 3 a 4 átomos de anillos  
 25 de carbono estando permisivamente sustituidos en la posi-  
 ción-3 con hidróxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, C<sub>1</sub>  
 a C<sub>3</sub>-alcanoloxi y teniendo dichos anillos heterocíclicos  
 saturados, monocíclicos de nitrógeno 5 átomos de anillo de  
 30 carbono estando permisivamente sustituidos en las posicio-

1 nes-3 ó 4 de los mismos con hidroxí, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> a  
C<sub>3</sub>-alquiloxi, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcanoiloxi, incluyendo dicho anillo  
heterocíclico saturado monocíclico de nitrógeno un anillo  
de N-piperazinilo, estando permisivamente sustituido en el  
5 nitrógeno N' con un grupo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>alquilo; y Q es 1-naftilo  
o el radical



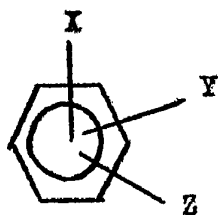
10 en que cada uno de X, Y y Z es hidrógeno, un halógeno te-  
niendo un número atómico de 9 a 35, ciano, hidroxí, nitro,  
15 sulfo, metanosulfonylo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcanoilo, trifluorometilo,  
C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>-(alílico)alque-  
niloxi, azido, benzoilo o fenilo, y por lo menos uno de X,  
Y y Z es un sustituyente otro que hidrógeno, y cuando uno  
20 de X, Y y Z es ciano, azido, fenilo, las restante mitades  
de X, Y ó Z son hidrógeno, y cuando R es nitrógeno y n es  
2 y Q es



25 que está disustituido, X es hidrógeno e Y y Z no pueden  
30

1 ser ninguna combinación de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquiloxi, nitro o hidrox  
xi; y cuando R es hidrógeno, y n es 2 y Q es

5



10

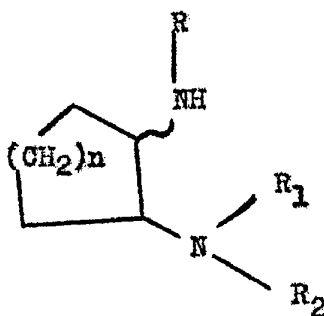
que está monosustituido, X e Y son hidrógeno, y Z no puede ser C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcoxi, hidrox, metanosulfonilo, ó 3-cloro, y cuando R es hidrógeno, por lo menos dos de X, Y y Z son sustituyentes otros que hidrógeno, y cuando X es hidrox, por lo menos uno de Y y Z es un halógeno, teniendo un número atómico de 9 a 35 o nitro, y R tiene que ser C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>-alquilo, cuando n es 1, y cuando uno de X, Y y Z es sulfonil (-SO<sub>3</sub>H) o metano-sulfonil (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), R es C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar una diamina 1,2-cicloalifática de la fórmula

25



30

1 en que el símbolo  $\sim$ , n, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define  
en la reivindicación 1, con un acil haluro de la fórmula



5 en que M es cloruro o bromuro y Q es como se define en la  
reivindicación 1, en un disolvente orgánico durante un  
tiempo suficiente para formar un compuesto de la fórmula I  
de la reivindicación 1.

10 2.- " Procedimiento para la preparación de benzamidas y  
naftamidas N-(2-aminocicloalifáticas)".

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva.

15 Y cuya memoria descriptiva consta de 149 hojas de texto,  
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 4 NOV 1977

CARLO ROEB  
P. F.

Fcc: Alfonso Sánchez

20

25

30