

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145293 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Ansøgning nr. 3463/76

(51) Int.Cl.³ C 07 C 87/62

(22) Indleveringsdag 30. jul. 1976

(24) Løbedag 30. jul. 1976

(41) Alm. tilgængelig 29. apr. 1977

(44) Fremlagt 25. okt. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 28. okt. 1975, EE 2384, HU

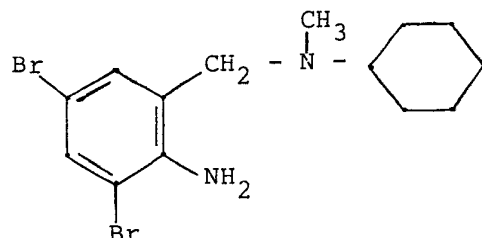
(71) Ansøger EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR, Budapest X, HU.

(72) Opfinder Janos Egri, HU: Tamas Fodor, HU: Jozsef Rakoczi, HU:
Janos Fischer, HU: Pal Vago, HU.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrom-
benzyl)-amin.

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af N-cyclohexyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin med den almene formel



(I)

samt syreadditionssalte dannet med uorganiske eller organiske syrer deraf. Forbindelsen med formlen I har en fremragende bronchosekre-

DK 145293 B

tolytisk virkning og kan anvendes til behandling af kroniske, u-specifikke sygdomme i åndedrætssystemet.

Ifølge en kendt, industriel metode til fremstilling af N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrom-benzyl)-amin med formelen I anvendes der som udgangsmateriale o-nitrobenzylbromid, der omsættes med N-methyl-cyclohexylamin efterfulgt af reduktion og dibromering i den aromatiske rings 3,5-stilling. Udbyttet af bromeringen er kun 38,5%, og det totale udbytte af syntesen udgør kun 32%, dvs. fremgangsmåden er ikke økonomisk (DE-patentskrift nr. 1.169.939). En yderligere ulempe ved denne fremgangsmåde består i, at o-nitrobenzylbromidet er skadeligt og tårefremkaldende.

Ifølge en anden kendt fremgangsmåde diacetyleres 3,5-dibrom-2-amino-toluen og omsættes med N-bromsuccinimid, hvorved der fås 3,5-dibrom-2-diacetaminobenzyl-bromid, der derpå omsættes med N-methyl-cyclohexylamin efterfulgt af hydrolyse med saltsyre (jvf. DE-patentskrift nr. 1.169.939). Udbyttet af bromeringen med N-brom-succinimid er 16%, og det totale udbytte af synteserne er meget lavt, dvs. 7%. 3,5-Dibrom-2-diacetamino-benzylbromidet er også tårefremkaldende og skal omkrystalliseres mindst 4-6 gange til opnåelse af et slutprodukt med en passende renhed.

Ifølge endnu en kendt fremgangsmåde anvendes der o-nitrobenzoesyre som udgangsmateriale, og via det tilsvarende syrechlorid fremstilles N-methyl-N-cyclohexyl-o-nitrobenzamid ved at omsætte nævnte chlorid med N-methylcyclohexylamin. Derpå omdannes nitrogruppen af sidstnævnte produkt til en aminogruppe ved Bechamp-reduktion, den aromatiske ring dibromeres i 3,5-stillingen, og endelig reduceres oxogruppen med lithiualuminiumhydrid (jvf. DE-patentskrift nr. 1.194.418). Det totale udbytte af syntesen udgør kun 24%, og lithiualuminiumhydridet, der anvendes i det sidste trin, kan fremkalde brand eller eksplosion.

Ifølge DE fremlægelsesskrift nr. 2.223.193 omsættes et tilsvarende substitueret benzaldehyd med en sekundær amin.

I DE offentliggørelsesskrift nr. 2.315.310 beskrives en fremgangsmåde, ved hvilken man enten kondenserer en acetylaminobenzylalkohol med en sekundær amin og derpå hydrolytisk fjerner acetylgruppen eller omsætter aminobenzylalkohol med den sekundære amin i nærværelse af en fedtsyre.

Ved fremgangsmåden ifølge DE offentliggørelsesskrift nr. 2.456.033 sker omsætningen ifølge den anden variant af fremgangsmåden ifølge det ovennævnte DE-offentliggørelsskrift nr. 2.315.310, men i nærværelse af en anden organisk syre.

I DE offentliggørelsesskrift nr. 2.411.848 beskrives som fremstillingsmetode omsætningen af en ester af benzylalkohol med N-methylcyclohexylamin.

DE offentliggørelsesskrift nr. 2.345.443 omhandler omsætning af en benzylether med aminen, DE offentliggørelsesskrift nr. 2.338.408 omhandler omsætning af en benzylester med en amin, DE offentliggørelsesskrift nr. 2.337.931 omhandler omsætning af benzylalkohol med et phosphorsyretriamid, DE offentliggørelsesskrift nr. 2.337.455 omhandler omsætning af en benzylalkohol med aminen i nærværelse af en base, og DE offentliggørelsesskrift nr. 2.311.637 omhandler omsætning af en benzylester med en amin.

Et fælles træk ved de nævnte kendte fremgangsmåder er, at man ved deres gennemførelse omsætter 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd eller 2-amino-3,5-dibrombenzylalkohol eller et derivat af sidstnævnte forbindelse med N-methyl-cyclohexylamin. Udbyttet ved disse kendte fremgangsmåder er i gennemsnit ca. 80%, i enkelte tilfælde endog mere. Disse kendte fremgangsmåder kan gennemføres i ét eller to trin og forekommer altså at være fordelagtige. Alle disse kendte fremgangsmåder har imidlertid den afgørende fælles ulempe, at fremstillingen af udgangsforbindelserne er udpræget vanskelig.

Fremstillingen af 2-amino-3,5-dibrom-benzaldehyd er kendt fra Berichte, 34, 1338 (1901). Ifølge dette litteratursted fremstilles der ud fra o-aminobenzaldehyd ved diazotering et diazoniumsalt, hvorefter dette salt bromeres i surt medium, og det udskilte faste diazoniumsalt fraskilles og til slut behandles med koncentreret ammoniak. Ifølge dette litteratursted fås et samlet udbytte på 36%, når komponenterne omsættes i en mængde på 0,025 mol. Denne fremgangsmåde er imidlertid ikke egnet til industriel fremstilling af 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd. Når chargens størrelse blot forøges moderat, aftager udbyttet meget hurtigt. F.eks. konstateres der et samlet udbytte på 8%, når syntesen gennemføres med en mængde på 0,19 mol. Det er en ulempe, at der ved gennemførelsen af fremgangsmåden skal behandles

et fast diazoniumsalt, og fraskillelsen af 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd er kun mulig ved flere dages vanddampdestillation.

Ifølge litteraturstedet Monats., 36, 113-141, fremstilles 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd i et enkelt trin, nemlig ved direkte bromering af o-aminobenzaldehyd. Smeltepunktet af det således fremstillede produkt er kun 110°C (ifølge det foregående litteratursted er smeltetpunktet 137-138°C, og sidstnævnte smeltepunkt er faktisk reproducerbart), hvilket entydigt beviser, at dette produkt indeholder større mængder af urenheder eller også består af forskellige isomere. Det er konstateret, at dette produkt kan renses chromatografisk, og at der således kan fremstilles et produkt med et smeltepunkt på 137-138°C i et udbytte på ca. 5%. Denne fremgangsmåde er tydeligvis heller ikke egnet til industriel fremstilling af 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd.

En anden udgangsforbindelse, nemlig 2-amino-3,5-dibrombenzylalkohol, kan fremstilles ved, at man reducerer 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd (der som ovenfor forklaret selv er vanskelig at fremstille) med natriumborhydrid. Også anvendelsen af natriumborhydrid i charger af industriel størrelse er uøkonomisk, hvorfor fremstillingen af denne forbindelse er absolut uøkonomisk.

De som yderligere, alternative udgangsforbindelser anvendelige 2-amino-3,5-dibrombenzylalkoholestere kræver et yderligere fremgangsmådetrin, og anvendelsen af disse forbindelser medfører følgelig de allerede omtalte ulemper.

På grundlag af det ovenfor anførte kan det sammenfattende fastslås, at de kendte fremgangsmåder, ved hvilke der går ud fra 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd eller 2-amino-3,5-dibrombenzylalkohol eller et derivat af sidstnævnte forbindelse, i bedste fald er laboratoriemetoder til fremstilling af N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin, men ikke er anvendelige i industriel målestok, da fremstillingen af udgangsforbindelserne allerede under laboratoriebetingelser er uøkonomisk.

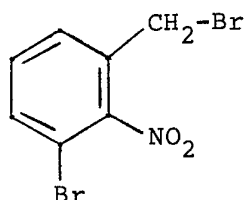
En yderligere ulempe ved den i DE offentliggørelsesskrift nr. 2.337.931 beskrevne fremgangsmåde, består i, at det til omsætningen af 2-amino-3,5-dibrombenzaldehyd anvendte N,N',N''-tricyclohexyl-N,N',N''-trimethylphosphorsyretriamid selv skal fremstilles i et særskilt trin og ifølge litteraturstedet J. Am. Chem. Soc., 64, 1553 (1942) kun kan fremstilles med et udbytte på 72%.

Ved fremgangsmåden ifølge DE offentliggørelsesskrift nr. 2.345.443 omsættes (2-amino-3,5-dibrombenzyl)-phenylether ved en temperatur på 200°C med N-methyl-cyclohexylamin. Reaktions tiden er meget lang, idet den er ca. 15 timer, og udbyttet på 84% ved en anvendt mængde på 0,0028 mol falder meget hurtigt, når chargestørrelsen forøges. Ved en chargestørrelse på blot 0,05 mol kan der kun opnås et udbytte på 72%. Den som udgangsforbindelse anvendte (2-amino-3,5-dibrombenzyl)-phenylether fremstilles ved omsætning af 2-diacetamino-3,5-dibrombenzylbromid med phenol. 2-Diacetamino-3,5-dibrombenzylbromid kan fås ved diacetylering af 3,5-dibrom-2-aminotoluen og påfølgende bromering med N-bromsuccinimid. Udbyttet ved den sidstnævnte omsætning er kun 16%. Denne kendte fremgangsmåde er altså særdeles uøkonomisk.

Ved den i DE offentliggørelsesskrift nr. 2.311.637 beskrevne fremgangsmåde omsættes N-methylcyclohexylamin med et ved halogenering af 2-amino-3,5-dibenzylalkohol fremstillet halogenid eller med tosylesteren, der fås ved omsætning af 2-amino-3,5-dibrombenzylalkohol med p-toluensulfonylchlorid. De med anvendelsen af 2-amino-3,5-dibrombenzylalkohol forbundne ulemper forøges kun af tabene ved det nødvendige yderligere omsætningstrin, hvorved det ved omsætningen med tosylester bestemte udbytte på 27,2% og det ved omsætningen med halogenider bestemte udbytte på 65,8-85,7% formindskes meget stærkt.

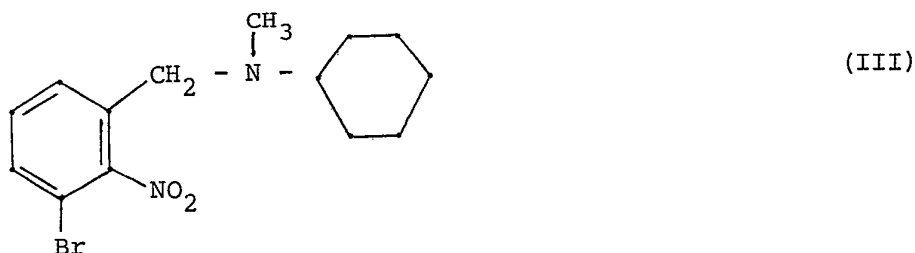
Sammenfattende kan det altså fastslås, at ingen af de kendte fremgangsmåder er egnet til industriel fremstilling af forbindelsen med formel I på økonomisk måde.

Det har nu vist sig, at N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin let kan fremstilles med et udbytte på mere end 80% ved at omsætte 3-brom-2-nitro-benzylbromid med formel

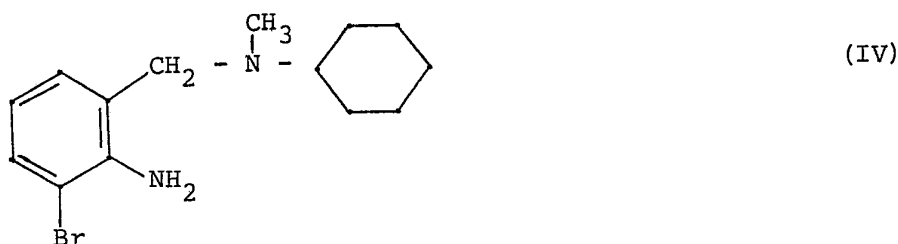


(II)

med N-methyl-cyclohexylamin i nærværelse af et syrebindende middel, reducere nitrogruppen af den således dannede N-cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzamin med formel



og bromere den således fremkomne N-cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzamin med formlen



Omsætningen af 3-brom-2-nitrobenzylbromidet med formlen II med N-methyl-cyclohexylamin gennemføres i nærværelse af et syrebindende middel ved en temperatur på 60-110°C, fortrinsvis 70-80°C. Som medium eller som opløsningsmiddel anvendes der især aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider, chlorerede carbonhydrider eller aliphatiske alkoholer. Som syrebindende middel kan der anvendes en hvilken som helst base, der ikke reagerer med udgangsmaterialet i en sidereaktion. Som syrebindende middel anvendes der især et overskud af N-methyl-cyclohexylamin. Aminen kan genvindes fra N-methyl-cyclohexylamin-hydrobromidet, der dannes under reaktionen, og kan anvendes igen i fremgangsmåden, dvs. den kan recirkuleres.

Aminoforbindelsen med formlen IV kan fremstilles ved at reducere N-cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-2-brombenzamin med formlen III med i sig selv kendte reduktionsmidler. Som reduktionsmiddel anvendes der især hydrazinhydrat og Raney-nikkel i en C₁₋₄-alkoholisk opløsning, eller der kan alternativtogså anvendes tin eller tin(II)-chlorid i et surt medium. Reduktionen udføres ved en temperatur på 15-25°C under eventuel afkøling af reaktionsblandingen, efterfulgt af en kort efter-reaktion. I visse tilfælde kan der imidlertid anvendes en forhøjet temperatur, fortrinsvis en temperatur på 60-100°C, for at reducere reaktionstiden.

N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzaminen med formlen IV omdannes til slutproduktet med elementært brom. Som reaktionsmedium

eller som opløsningsmiddel kan der anvendes chlorerede, aliphatiske carbonhydrider, en blanding af alkohol og ether eller iseddike. Som syrebindende middel anvendes der fortrinsvis natriumacetat eller uorganiske baser, som f.eks. natriumcarbonat eller kaliumcarbonat. Bromeringen gennemføres fortrinsvis ved en temperatur på 10-25°C, eventuelt under afkøling og gennemførelse af en efter-reaktion, om ønsket ved forhøjet temperatur, fortrinsvis ved 60°C.

N-Cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-aminen med formlen I kan fraskilles i form af hydrobromidsaltet, der dannes under bromeringen. Ifølge endnu en udførelsesform for fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan den frie base med formlen I frigøres i selve bromeringsreaktionsblandingen, hvorpå den frie base eventuelt kan omsættes med en organisk eller uorganisk syre og isoleres i form af et syreadditionssalt. Endvidere kan den frie base med formlen I frigøres fra et syreadditionssalt deraf og omdannes til et andet syreadditionssalt.

Ifølge en fordelagtig udførelsesform for den foreliggende opfindelse bromeres N-cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzaminen med formlen IV efter reduktionen uden isolering.

Ifølge en yderligere fordelagtig udførelsesform for den foreliggende opfindelse omsættes N-cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzaminen med formlen IV med elementært brom efter omdannelse til et syreadditionssalt.

Udgangsmaterialet med formlen II, 3-brom-2-nitrobenzylbromid (en hidtil ukendt forbindelse, i lighed med andre mellemprodukter ifølge opfindelsen), fremstilles ud fra 3-brom-2-nitrotoluen ved bromering med N-bromsuccinimid.

Den foreliggende opfindelse omhandler således en fremgangsmåde til fremstilling af N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin med formlen I samt syreadditionssalte deraf fremstillet med uorganiske eller organiske syrer, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter 3-brom-2-nitrobenzylbromid med formlen II i nærværelse af et syrebindende middel med N-methyl-cyclohexylamin, behandler den således fremstillede N-cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzamin med formlen III med et reduktionsmiddel og omdanner den således fremkomne N-cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzamin med formlen IV, fortrinsvis uden isolation, og om ønsket efter omdannelse til et syreadditionssalt, til nævnte forbindelse med formlen I ved omsætning med elementært brom, hvorefter man isolerer for-

bindelsen med formelen I eventuelt i form af et syreadditionssalt, der er dannet med en organisk eller uorganisk syre.

Ifølge en særlig fordelagtig udførelsesform for den omhandlede fremgangsmåde anvendes der som syrebindende middel N-methyl-cyclohexylamin i overskud.

Ifølge en anden, særlig fordelagtig udførelsesform for den omhandlede fremgangsmåde anvendes der som reduktionsmiddel hydrazinhydrat og Raney-nikkel.

Ifølge en yderligere, særlig fordelagtig udførelsesform for den omhandlede fremgangsmåde anvendes der som reduktionsmiddel tin i saltsyre.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen omfatter reaktionstrin, der let kan gennemføres i praksis og er meget økonomiske. Reaktionsproduktet kan fremstilles med et udbytte på ca. 80% henført til 3-brom-2-nitrobenzylbromidet med formelen II.

Udgangsmaterialet med formelen II er ikke skadeligt for mennesker i sammenligning med benzylbromidderivaterne samt analoger, der anvendes i de kendte fremgangsmåder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler:

Eksempel 1

a) 14,5 g (0,049 mol) 2-nitro-3-brombenzylbromid opløses i 100 ml vandfrit benzen, og der tilsættes 11,2 g (0,098 mol) N-methyl-cyclohexylamin i 50 ml vandfrit benzen under omrøring. Reaktionsblandingen tilbagesvales i fem timer og afkøles, og det udskilte salt filtreres. N-Methyl-cyclohexylamin kan udvindes fra det udskilte N-methyl-cyclohexylaminhydrobromid i et udbytte på 85%. Filtratet ekstraheres med 100 ml vand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Benzenet afdestilleres, og de fremstillede 16 g råprodukt omkrystalliseres fra 50 ml ethanol. Der fås 14,7 g (92%) gul, krystallinsk N-cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzamin med smp. 59-61°C. Hydrochloridsaltets smeltepunkt er 223-226°C. Analyse for $C_{14}H_{19}BrN_2O_2$ (molekylvægt: 327,21)

	C%	H%	Br%	N%
Beregnet:	51,39	5,85	24,42	8,56
Fundet:	51,61	6,08	24,75	8,64

b) 3,27 g (0,01 mol) N-cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzamin opløses i 20 ml methanol, og der tilsættes en suspension af 0,3 g Raney-nikkel-katalysator i 10 ml methanol. Reaktionsblan-

dingen opvarmes i en time, katalysatoren fjernes ved filtrering efter afkøling, og opløsningsmidlet fjernes ved inddampning. Der fås som remanens 2,9 g (97-99%) N-cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzamin i form af en grøn olie. p-Toluensulfonsyresaltet identificeres og har et smeltepunkt på 187-189°C.

Analyse for $C_{21}H_{29}BrN_2O_3S$ (molekylvægt: 469,43)

	C%	H%	N%	S%
Beregnet:	53,73	6,22	5,97	6,83
Fundet:	54,45	6,72	5,54	7,13

c) 5,9 g (19,9 mmol) N-cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzamin og 1,63 g (19,9 mmol) vandfrit natriumacetat opløses i 90 ml iseddike, og under afkøling med is tilsættes der dråbevis 3,18 g (19,9 mmol) brom i 30 ml iseddike. Der udskilles en gul substans. Reaktionsblandingen opvarmes i to timer over et vandbad ved 60°C, hvorefter reaktionsblandingen hældes i 150 ml vand og gøres alkalisk under afkøling med 840 ml 10%'s natriumhydroxidopløsning. Reaktionsblandingen ekstraheres to gange med 250 ml chloroform, de forenede, organiske lag tørres, filtreres på trækul og inddampes. De resterende 6,9 g (91,5%) olie opløses i 30 ml ethanol, og N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-aminhydrochloridet fraskilles med en blanding af saltsyre og ether. Udbytte: 7,2 g (87,7%), smp. 242-245°C. Analyse for $C_{14}H_{21}Br_2N_2Cl$ (molekylvægt: 412,69)

	C%	H%	Br%	Cl%	N%
Beregnet:	40,75	5,13	38,73	8,59	6,79
Fundet:	40,39	5,27	38,34	8,63	6,71

Som eksempler på andre salte fremstillet ud fra den frie base med en egnet syre i alkohol kan nævnes følgende:

perchlorat: smp. 132-134°C

oxalat: smp. 181-183°C.

Det tilsvarende hydrogenbromids smeltepunkt er 227-228°C.

Udgangsmaterialet 3-brom-2-nitrobenzylbromid fremstilles på følgende måde:

32,4 g (0,15 mol) 3-brom-2-nitrotoluen opløses i 200 ml vandfrit carbontetrachlorid, hvorefter der tilsættes 25,5 g (0,143 mol) N-brom-succinimid og 1 g dibenzoylperoxid. Reaktionsblandingen opvarmes derpå i 16 timer. Det udskilte succinimid filtreres, filtratet inddampes, og 80 ml petroleumsether med et kogepunkt på

40-70°C sættes til remanensen, hvorefter 3-brom-2-nitrobenzylbromidet krystalliseres ved 0°C. Produktet udgør 10,4 g og smelter ved 91-93°C. Moderluden inddampes, og de resterende 25,0 g olie underkastes bromering gentagne gange. Der fås således et totaludbytte på 55,0%.

Analyse for $C_7H_5Br_2NO_2$ (molekylvægt: 294,95)

	C%	H%	Br%	N%
Beregnet:	28,50	1,66	54,20	4,74
Fundet:	28,91	1,90	54,91	4,70

Eksempel 2

Til 3,27 g (0,01 mol) N-cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-3-brombenzamin fremstillet ifølge eksempel 1 a) sættes 6 g (0,05 mol) pulveriseret tin og 16 ml vand, hvorpå der under omrøring tildryppes 16 ml af en koncentreret, vandig saltsyreopløsning. Den falmede reaktionsblanding opvarmes i to timer på et vandbad, og blandingen afkøles til stuetemperatur og dekanteres, hvorefter den gøres alkalisk med en 20%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Den alkaliske opløsning ekstraheres med 2 x 50 ml chloroform, de forenede, organiske lag tørres over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleres. Der fås 2,9 g (97-99%) N-cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzamin ud fra hvilken N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin-hydrochlorid fremstilles ifølge den i eksempel 1 c) beskrevne metode.

Eksempel 3

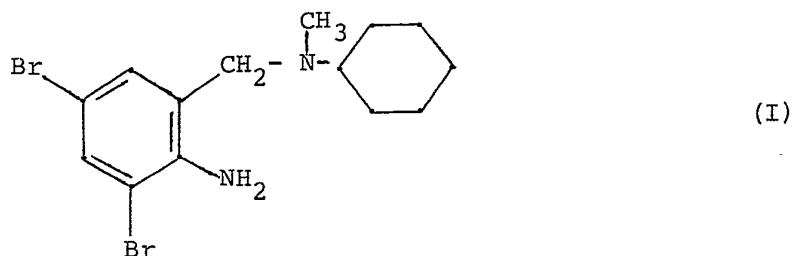
Ud fra N-cyclohexyl-N-methyl-3-brom-2-aminobenzamin fremstillet ifølge den i eksempel 1 b) beskrevne metode fremstilles det tilsvarende hydrochloridsalt med tør hydrogenchloridgas i et ethanolisk medium. Smeltepunktet er ikke tydeligt på grund af dets hygroskopiske karakter og ligger på 100-120°C (sønderdeling).

1 g (3 mmol) N-cyclohexyl-N-methyl-3-brom-2-aminobenzamin-hydrogenchlorid og 0,5 g (6 mmol) vandfrit natriumacetat opløses i 20 ml iseddike, og 0,25 ml (4 mmol) brom tilsættes dråbevis ved stuetemperatur i 5 ml iseddike. Reaktionsblandingen opvarmes i to timer på et vandbad ved 60°C under omrøring. Efter afkøling tilsættes 50 ml vand, hvorefter blandingen gøres alkalisk med en koncentreret ammoniumhydroxidopløsning og ekstraheres to gange med 70 ml ether.

De forenede ekstrakter tørres over kaliumhydroxid og inddampes. Der fås som remanens 1,1 g olie, der opløses i 20 ml ethanol, og der fraskilles N-cyclohexyl-N-methyl-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-aminhydrochlorid med ether indeholdende saltsyre. Der fås 1 g produkt, der vejer 0,95 g efter omkrystallisation fra ethanol (70%) og har smp. 242-244°C.

P a t e n t k r a v .

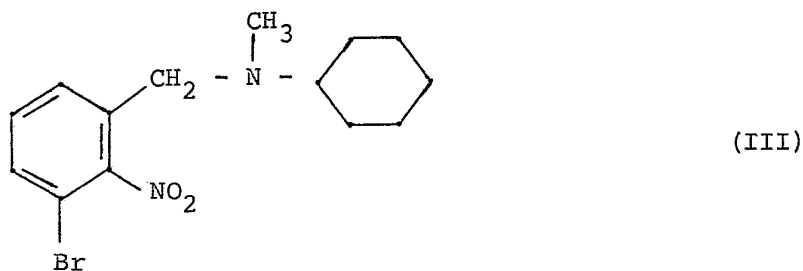
1. Fremgangsmåde til fremstilling af N-cyclohexyl-N-methyl-
-N-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-amin med formlen



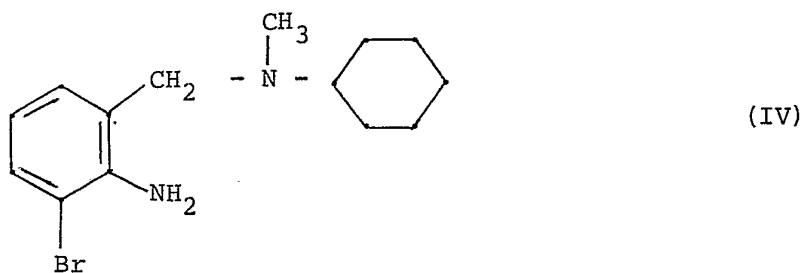
samt syreadditionssalte deraf fremstillet med uorganiske eller
organiske syrer, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 3-brom-
-2-nitrobenzyl-bromid med formlen



i nærværelse af et syrebindende middel med N-methyl-cyclohexylamin,
behandler den således fremstillede N-cyclohexyl-N-methyl-2-nitro-
-3-brombenzamin med formlen



med et reduktionsmiddel og omdanner den således fremkomne N-cyclo-
hexyl-N-methyl-2-amino-3-brombenzamin med formlen



fortrinsvis uden isolation, og om ønsket efter omdannelse til et syreadditionssalt, til nævnte forbindelse med formlen I ved om-sætning med elementært brom, hvorefter man isolerer forbindelsen med formlen I eventuelt i form af et syreadditionssalt, der er dannet med en organisk eller uorganisk syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes et overskud af N-methyl-cyclohexyl-amin som syre-bindende middel.

Fremdragne publikationer:

DK patenter nr. 135499, 135574, 135680, 140097

AT patent nr. 351504

DE fremlæggeskrifter nr. 2223193, 2311637.