

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

18 MAR. 1955

220192

220192



MAR 1955

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Easton Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR
COMPUESTOS DE VALOR TERAPEUTICO"

-o-

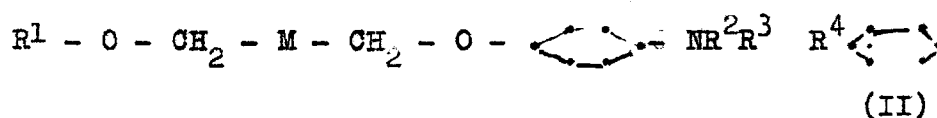
El presente invento se refiere a nuevos compuestos químicos de valor terapéutico y a su fabricación.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales ácidas de adición,



220192

cuando son administrados por via oral a ratones infectados con Schistosoma mansoni, muestran actividad, según es puesto en evidencia por la desaparición de los gusanos de las venas mesentérica y porta, su acumulación
5 en el higado, y su destrucción resultante por fagocitosis.



En estas formulas y en las sucesivas:

10 R^1 es un grupo alcoholico de cadena recta o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholico o es un grupo de la formula general (II) en la cual R^4 es hidrógeno o está en las posiciones orto, meta o para y es un grupo alcoholico que
15 tiene de 1 a 3 átomos de carbono que pueden llevar un grupo amino como sustituyente, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo benciloxi, acilo, carboxi (o una sal alcalina o alcalino-térrea o de amonio del mismo), alcoxicarbonilo, carbanoilo, ciano,
20 nitro, halógeno, hidróxi, alcoholisulfonilo, o N-nitroso-N-alcoholamino o un grupo NR^5R^6 , donde R^5 es un grupo acilo, alcoxicarbonilo, alcoholisulfonilo o carbanoilo y R^6 es hidrógeno o un grupo alcoholico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede llevar al menos un
25 grupo hidroxilo en un átomo de carbono o en átomos de carbono distintos del adyacente al átomo de nitrógeno;
 R^2 y R^3 son los mismos o diferentes y son hidrógeno o grupos alcoholicos que tienen de 1 a 4 átomos



220192

de carbono que pueden llevar o más grupos hidroxilo en un átomo de carbono o en átomos de carbono distintos del adyacente al átomo de nitrógeno;

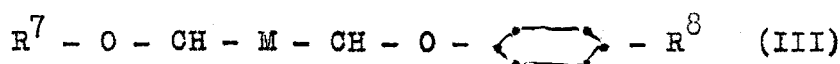
M es una cadena alifática que contiene de 1 a 8 átomos de carbono y que opcionalmente contiene un doble o un triple enlace;

El presente invento, en un aspecto, por consiguiente, comprende compuestos de la fórmula general (I) y sales ácidas de adición de los mismos.

Los compuestos particularmente activos caen dentro del grupo en el cual NR^5R^6 está en la posición para, R^5 es un grupo metoxi- o etoxi-carbonilo o un grupo acetilo, R^6 es hidrógeno o un grupo metilo y NR^2R^3 es un grupo amino, metilamino o dimetilamino y $-CH_2-M-CH_2-$ es un residuo mutano, buteno, pentano, hexano, heptano u octano. Como ejemplo particular podemos mencionar el compuesto 1-(4-metoxicarbonilmetilaminofenoxy)-4-(4-metilaminofenoxy) but-2-eno.

Otros compuestos significativamente activos son 1-(4-cianofenoxy)-4-(4-metilaminofenoxy)butano 1-(4-cianofenoxy)-4-(4-aminofenoxy)butano y 1-ciclohexil-5-(4-aminofenoxy)pentano.

Los compuestos pueden prepararse por una variedad de caminos de síntesis. En general, pueden prepararse por la conversión, por métodos conocidos en sí mismos de compuestos de la fórmula (III):



18 MAR. 1958



220192

En esta fórmula, R^8 es un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo NR^2R^3 y R^7 es un grupo que es como se ha definido antes para R^1 ; se observará que algunos de los grupos definidos por R^4 pueden obtenerse fácilmente a partir de otros grupos especificados para ello, y queda dentro del alcance del invento que el procedimiento de síntesis incluya una operación de conversión de uno de los grupos definidos por R^4 , cuando el mismo está presente, en otro de dichos grupos. Por ejemplo, un grupo aminometilo puede producirse por hidrogenación de un grupo ciano, o un grupo carboxilo por hidrólisis de un grupo alcóxicarbonilo. Para los técnicos les serán fácilmente evidentes muchas conversiones posibles. Así, no es necesario en todos los casos para hacer un compuesto dado de fórmula (I) que el grupo R^7 del compuesto de la fórmula (III) sea el mismo que el deseado en el compuesto final de fórmula (I).

De acuerdo con el presente invento en otro aspecto, por tanto, se crea un procedimiento de preparar compuestos de fórmula (I) que comprende convertir, por métodos conocidos en sí mismos, un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (I) y, si se desea, convertir un grupo R^4 en otro grupo R^4 .

Los métodos por los cuales el deseado grupo amino primario, secundario o terciario puede introducirse en compuestos aromáticos, son bien conocidos en la técnica, y cualquiera de tales métodos puede emplearse para convertir el grupo R^8 en el grupo deseado NR^2R^3 .



1955

220192

Cuando NR^2R^3 ha de ser un grupo amino primario NH_2 , tales métodos pueden incluir los siguientes:

1) La reducción de un grupo nitro, aldimino o aza; así, un grupo nitro puede convertirse fácilmente de este modo por medio de hierro y un ácido diluido, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido;

2) La eliminación de un grupo protector W de un grupo $-NHW$; por ejemplo, acilo, un grupo tolueno-p-sulfonilo o un grupo alcóxycarbonilo, pueden eliminarse por hidrólisis;

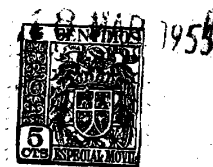
3) la aminación de un grupo halógeno.

Cuando NR^2R^3 ha de ser un grupo amino secundario, tales métodos pueden incluir la eliminación de un grupo protector, tal como el arriba mencionado, de un grupo $-NR^2W$.

Cuando NR^2R^3 ha de ser un grupo amino terciario, un compuesto amino cuaternario correspondiente puede someterse a pirolisis o a hidrólisis por medio de un hidróxido o alcóxido alcalino.

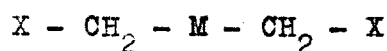
Los compuestos intermedios de la fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto -- disustituido de fórmula (IV) sucesivamente y en cualquier orden con un compuesto R^7Y y un benceno disustituido de fórmula (V).

Al llevar a cabo la primera de estas reacciones para formar el mono éter, es aconsejable trabajar con un exceso considerable del compuesto disustituido de fórmula (IV) a fin de evitar la formación de cantida-

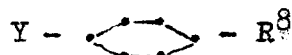


220192

des importantes del diéter simétrico.



(IV)



(V)

En estas formulas, X e Y son grupos capaces
5 de reaccionar entre si para formar un enlace de éter.
El grupo Y en estas fórmulas puede ser un grupo hidroxí
y el grupo -X puede ser un halógeno (por ejemplo, bro -
mo), un grupo alcanosulfonilo (por ejemplo, metanosulfo-
nilo), arenosulfonilo (por ejemplo, tolueno-p-sulfoni -
10 lo) o arilalcanosulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo)

Quando NR^2R^3 ha de ser un grupo amino terciario, este grupo puede ya estar presente como grupo R^8
en la fórmula (V); en este aspecto el presente ingento,
por tanto, da un procedimienyo de preparar compuestos
15 de fórmula (I) en los cuales NR^2R^3 es un grupo amino ter-
ciario, que comprende hacer reaccionar un compuesto de
fórmula (IV) sucesivamente y en cualquier orden con un
compuesto de fórmula (V) (en la cual R^8 es el grupo ami-
no terciario deseado NR^2R^3) y un compuesto de la fórmu-
20 la R^7Y y, si se desea, convertir un grupo R^4 en otro
grupo R^4 .

Se comprenderá por parte de los técnicos que,
al elegir las reacciones a usar para convertir los gru-
pos R^7 y/o R^8 en los grupos deseados R^1 y NR^2R^3 , respec-
25 tivamente, debe cuidarse de elegir una reacción para la
conversión que no repercuta de modo adverso en el resto
de la molécula. Por ejemplo, cuando el grupo M contiene
un enlace insaturado, cualquier operación de reducción



220192

llevada a cabo sobre los grupos R^7 y R^8 no debe ser tan vigorosa que hidrogene ese enlace.

5 Tambien, para preparar un compuesto en el cual R^4 es un grupo ciano y NR^2R^3 es un grupo amino primario, el material de partida de la fórmula (III) puede ya contener el grupo ciano en la posición R^7 y el grupo R^8 puede ser un grupo nitro y las condiciones de reducci3n del grupo nitro se eligen entom es de modo que no efecti3n simultanea reducci3n del grupo ciano; 10 una reducci3n por medio de hierro y 3cido diluido resulta ser eficaz, para este fin. Sin embargo, el mismo material de partida puede usarse para dar un compuesto en el cual R^4 es un grupo amino-metilico y NR^2R^3 es un grupo amino primario, eligiendo m3todos m3s vigorosos de 15 reducci3n, por ejemplo, reducci3n catalitica por hidr3geno.

 An3logamente, cuando el grupo R^7 contiene un grupo hidrolizable, tal como alcoxicarbonamido, una hidr3lisis realizada para conseguir la conversi3n del grupo R^8 , por ejemplo, de un grupo acetamido a un grupo 20 amino, debe llevarse a cabo en condiciones tales que no efectue al grupo R^7 .

 Un m3todo conveniente de preparar ciertos compuestos del presente invento es por la hidr3lisis parcial de compuestos en los cuales R^7 y R^8 son grupos amino id3nticamente protegidos de modo que sustancialmente s3lo R^8 se convierta en un grupo amino. Por ejemplo, 25



MAR 1955

220192

un bis (alcoxicarbonmetilamidofenoxi) alcanos o sus análogos insaturados puede convertirse por hidrólisis alcalina suave en un aminofenoxialcoxicarbonmetilamidofenoxialcano o sus análogos insaturados.

5 El invento se describirá ahora con referencia a los ejemplos siguientes en los cuales todas las temperaturas se dan en °C.

EJEMPLO I

10 p-nitrofenato potásico (44 grs.) y 1:5-dibromo-pentano (115 grs.) se calentaron juntos con agitación a 150° durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter. La solución en éter se lavó con solución diluida de hidróxido sódico, seguido por agua, y después de secar, se evaporó el
15 éter. La destilación del residuo dió una primera fracción de 1:5-dibromo-pentano, seguida por bromuro de 5-(p-nitrofenoxi) amilo, p.eb. 150-152°/0,05 mm, que solidificando al reposar, p.f. 33-34°.

Una mezcla de bromuro de 5-(p-nitrofenoxi)amilo (14,4 grs.), fenol (4,7 grs) e hidróxido potásico (3,1 grs.) en alcohol (40 mls.) y agua (3 mls.) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después, de enfriar, el sólido recogido se lavó con alcohol y se extrajo con agua caliente. El 1-(p-nitrofenoxi)-5-fenoxipentano
25 residual cristalizó desde metanol en finas agujas incoloras, p.f. 73-73, 5°.

El nitro-compuesto (7,8 grs.) se redujo con hidrógeno bajo presión de 25 atmósferas y a temperatura



220192

ambiente en presencia de carbón paladizado (4 grs. 3%). Después de separar el catalizador, la solución se evaporó a pequeño volumen y se trató con una solución en éter de cloruro de hidrógeno para precipitar hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-5-~~genoxi~~pentano, que cristalizó desde una mezcla de etanol y acetato de etilo como prismas incoloros, p.f. 104-105°.

La condensación de bromuro de 5-(p-nitrofenoxi) amilo con el fenol apropiado, seguida por reducción catalítica y conversión en hidrocioruro en condiciones similares a las arriba descritas, dió los siguientes compuestos:

l-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano, p.f. 127-128°; hidrocioruro de l-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-aminofenoxi) pentano, p.f. 190-192°.

l-(p-nitrofenoxi)-5-(p-toliloxi) pentano, p.f. 55-56°; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-5-(p-toliloxi) pentano, p.f. 151-153°.

l-(p-clorofenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano, p.f. 60-61°; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-5-(p-clorofenoxi) pentano, p.f. 118-120°.

l-(p-metoxigenoxi)-5-(p-nitrofenoxi)pentano p.f. 72-73°; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-5-(p-metoxifenoxi) pentano, p.f. 145-146°.

l-(p-carbetoxifenoxi)-5-(p-nitrofenoxi)pentano, p.f. 87-89°; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-5-(p-carbetoxifenoxi) pentano, p.f. 157-158°.



220192

1-(p-carbamoilfenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano, p.f. 147-148^o; hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-5-(p-carbamoilfenoxi) pentano, p.f. 199-201^o.

EJEMPLO II

5 Se preparó bromuro de 6-(p-nitrofenoxi) hexi-
lo a partir de p-nitrofenato potásico y 1:6-dibromohe-
xano por un método similar al descrito para el bromuro
de amilo en el Ejemplo I, Tenia un p.eb. de 175-180^o/
0,01 mm., y cristalizó desde metanol como placas incolo-
10 ras, p.f. 38-40^o.

 Se hizo reaccionar bromuro de 6-(p-nitrofenoxi)
hexilo con fenol en presencia de hidróxido potásico co-
mo se ha descrito en el Ejemplo I. El 1-(p-nitrofenoxi)-
6-fenoxihexano formó placas incoloras, p.f. 109,110^o des-
15 de etanol. La hidrogenación catalítica de este nítro-com-
puesto como se describe en el Ejemplo I, seguida por con-
versión al hidrocioruro, produjo hidrocioruro de 1-(p-a-
minofenoxi)-6-fenoxihexano, como placas incoloras, p.f.
174-176^o.

20 Los siguientes compuestos fueron preparados
por condensación de bromuro de 6-(p-nitrofenoxi)hexilo
con el fenol apropiado, seguida por reducción catalítica
como se ha descrito en el Ejemplo I.
1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano, p.f. 152-
25 153^o, hidrocioruro de 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-amino-
fenoxi) hexano, p.f. 210-215^o.
1-(p-nitrofenoxi)-6-(p-toliloxi)hexano, p.f. 66-67^o; hi-
drocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-toliloxi)hexano, p.f.
183-185^o.



AR. 1954

220192

- 1-(p-clorofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi)hexano, p.f. 82-83°;
hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-clorofenoxi) he-
xano, p.f. 149-151°.
- 1-(p-metoxifenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano, p.f. 84-85°;
5 hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-metoxifenoxi) he-
xano, p.f. 165-170°.
- 1-(p-carbetoxifenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano, p.f.
86-88°; hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(carbetoxi-
fenoxi) hexano, p.f. 156-159°.
- 10 1-(p-carbamoilfenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano, p.f.
170-171°; hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-carba-
móilfenoxi) hexano, p.f. 223-225°.

EJEMPLO III

- p-nitrofenato potásico (22 grs) y 1:7-dibromo-
15 heptano (64,5 grs) se calentaron juntos con agitación
a 160° durante 7 horas. Se añadió agua, la mezcla se ex-
trajo con éter, la solución en éter se lavó con solución
diluida de hidróxido sódico, seguido por agua, se secó,
y el éter se evaporó. El aceite residual se destiló para
20 recuperar dibromuro sin reaccionar, y el residuo se ex-
trajo con petróleo ligero (p.p. 40-60). La evaporación
de la solución en petróleo ligero dió bromuro de 7-(p-ni-
trofenoxi) heptilo, p.f. 52-54°.

- A partir de bromuro de 7-(p-nitrofenoxi) hep-
25 tilo y p-metilsulfonilfenol en condiciones similares a
las descritas en el Ejemplo I, se obtuvo 1-(p-metilsul-
fonilfenoxi)-7-(p-nitrofenoxi) heptano, p.f. 107-109°
que por reducción catalítica como se describió en el



220192

Ejemplo I, dió hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-7-(p-metilsulfonilfenoxi) heptano, p.f. 136-138°.

Análogamente, el bromuro de 7-(p-nitrofenoxi) heptilo y el p-valeramidofenol dieron 1-(p-nitrofenoxi)
5 -7-(p-valeramidofenoxi) heptano, p.f. 99-100° que se redujo catalíticamente a 1-(p-aminofenoxi)-7-(p-valeramidofenoxi) heptano, formando un hidrocioruro, p.f. 148-150°.

EJEMPLO IV

10 Se preparó bromuro de 8-(p-nitrofenoxi)octilo como se ha descrito para el correspondiente bromuro de heptilo (Ejemplo III). Fundia a 46-47°.

Bromuro de 8-(p-nitrofenoxi)octilo y p-acetamidofenol reaccionaron juntos en condiciones similares
15 a las descritas en el Ejemplo I para dar 1-(p-acetamidofenoxi)-8-(p-nitrofenoxi) octano, p.f. 140-141°.

Este compuesto acetamido-nitro (5,5 grs) se hirvió con una mezcla de alcohol (22 mls) y ácido clorhídrico concentrado (22 mls) durante 4 horas. Después
20 de enfriar, el sólido se recogió y se recristalizó desde isopropanol para dar hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-8-(p-nitrofenoxi) octano en forma de agujas. p.f. 130-132°.

En forma similar, 1-(p-acetamidofenoxi)-7-(p-nitrofenoxi) heptano, p.f. 134-135° se preparó a
25 partir de bromuro de 7-(p-nitrofenoxi) heptilo y p-acetamidofenol y se hidrolizó a hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-7-(p-nitrofenoxi) heptano, p.f. 148-150°.

76



220192

1-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano (vease ejemplo I) se hidrolizó como antes para dar hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano, p.f. 177-178g.

5 Se hidrolizó 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano (véase ejemplo II) como antes para dar hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano, p.f. 175g.

EJEMPLO V

10 Bromuro de 5-(p-nitrofenoxi) amilo (14,4 grs.) y p-acetometilamidofenol (8,25 grs) se añadieron a una solución de hidróxido potásico (3,1 grs) en alcohol (40 mls) y agua (3 mls) y la mezcla se hirvió durante 6 horas. Se añadió agua y el aceite precipitado se extrajo
 15 con cloroformo, la solución cloroformica se lavó con solución diluida de hidróxido sódico y luego con agua, y se evaporó. El aceite residual, que era 1-(p-acetometilamidofenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano bruto (19 grs) se hirvió con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado
 20 (50 mls) y alcohol (50 mls) durante 10 horas. La solución se destiló para eliminar 30 mls. de disolvente y se hirvió durante otras 6 horas. El sólido que se separó cristalizó dese isopropanol en forma de placas p.f. 122-124g, de hidrocloreto de 1-(p-metilaminofenoxi)-5-
 25 (p-nitrofenoxi) pentano.

Los siguientes se prepararon del mismo modo.

Hidrocloreto de 1-(p-metilaminofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano, p.f. 117-119g.



220192

1-(p-metilaminofenoxi)-7-(p-nitrofenoxi) heptano (base), p.f. 108-109º

1-(p-metilaminofenoxi)-8-(p-nitrofenoxi) octano (base), p.f. 95-96º.

5 EJEMPLO VI

Bromuro de 5-(p-nitrofenoxi) amilo y p-cianofenol reaccionaron juntos en condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 para producir 1-(p-cianofenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano, p.f. 88-89º.

10 Este compuesto ciano-nitro (9,8 grs) se disolvió en alcohol (200 mls) se añadió ácido clorhídrico concentrado (20 mls). Se adicionó gradualmente polvo de hierro (10 grs.) a la solución caliente y se continuó la ebullición durante 2 horas. La solución se
15 filtró en caliente, se diluyó con agua, y el alcohol se evaporó a presión reducida. El sólido que se separó al enfriar y añadir ácido clorhídrico se recogió y recrystalizó desde ácido clorhídrico diluido, formando finas agujas de hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-
20 -5-(p-cianofenoxi) pentano, p.f. 125-130º.

En forma similar se prepararon:

1-(p-cianofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano, p.f. 88-89º; hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-cianofenoxi) hexano, p.f. 157-159º.

25 1-(p-cianofenoxi)-7-(p-nitrofenoxi) heptano, p.f. 100-101º; hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-7-(p-cianofenoxi) heptano, p.f. 165-167º.



220192

1-(p-cianofenoxi)-8-(p-nitrofenoxi) octano, p.f. 89-90°; hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-8-(p-cianofenoxi) octano, p.f. 136-138°.

EJEMPLO VII

5 Bromuro de 5-(p-nitrofenoxi) amilo y p-benciloxifenol reaccionaron juntos en las condiciones descritas en el Ejemplo 1 para dar 1-(p-benciloxifenoxi)-5-(p-nitrofenoxi) pentano, p.f. 75-76°.

10 Este compuesto nitro-benciloxi (13,1 grs.) se puso en suspensión en agua (200 mls) y ácido clorhídrico diluido (50mls; 2N) y se calentó en vapor. Se añadió polvo de hierro (6,5 grs.) y el conjunto se calentó durante 20 minutos, en cuyo tiempo el sólido original se disolvió y el producto comenzó a separarse.

15 Se añadió ácido clorhídrico concentrado en exceso se recogió, se extrajo con alcohol caliente y el extracto filtrado se diluyó con agua y se basificó con solución 2N de hidróxido sódico. El sólido precipitado se recristalizó desde metanol para dar 1-(p-aminofenoxi)-5-(p-benciloxifenoxi)pentano en forma de
20 placas, p.f. 79-80° (hidrocioruro, agujas, p.f. 167-169°)

25 El citado compuesto amino-benciloxi (3,5 grs) se hirvió con alcohol (15 mls) y ácido clorhídrico concentrado (15 mls) durante 3 horas. Se eliminó alcohol bencilico por destilación en vapor. El aceite residual solidificó fácilmente y se recogió, se secó y se recristalizó desde una mezcla de isopropanol y acetato de etilo para dar agujas de hidrocioruro de 1-(p-aminofe-



220192

noxi)-5-(p-hidroxifenoxi) pentano, p.f. 164-166°.

Análogamente, se preparó 1-(p-benciloxifeno-
xi)-6-(p-nitrofenoxi) hexano p.f. 102-103°, y se re-
dujo a 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-benciloxifenoxi) hexano,
5 que se hidrolizó sin ulterior purificación para dar
hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-hidroxifeno-
xi) hexano, p.f. apr. 225° (con ennegrecimiento).

EJEMPLO VIII

Bromuro de 5-(p-nitrofenoxi) amilo (14,4 grs)
10 se añadió a una solución de sodio (1,15 grs) en alcohol
n-hexílico (100 mls) y la solución se calentó sobre
baño de vapor durante 6 horas. Se eliminó alcohol hexí-
lico por destilación en vapor y el aceite residual se
extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua
15 se secó y el cloroformo se eliminó. La destilación del
residuo dió 1-(p-nitrofenoxi)-5-hexiloxipentano, p.eb.
158-160°/0.02 mm.

Este nitrocompuesto (7,3 grs.) en solución
en metanol (36 mls) se redujo con hidrogeno en presen-
20 cia de un catalizador de carbón paladizado a temperatu-
ra ambiente y 25 atmósferas de presión. El cataliza-
dor se retiró por filtración y se añadió un exceso de
una solución en éter de cloruro de hidrógeno al filtra-
do, que se evaporó a sequedad. El aceite residual so-
25 lidificó al enfriar y se recristalizó desde alcohol
isopropílico-éter para dar placas pequeñas, p.f. 70°,
de hidroccloruro de 1-(p-aminofenoxi)-5-hexiloxipenta-
no.



220192

Análogamente, bromuro de 6-(p-nitrofenoxi) hexilo y n-hexilóxido de sodio dieron 1-(p-nitrofenoxi)-6-hexiloxihexano, p.eb. 174-178^o/0,01 mm., que se redujo catalíticamente a hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-hexiloxihexano, p.f. 68-70^o.

EJEMPLO IX

Bromuro de 5-(p-nitrofenoxi) amilo se trató con una solución de ciclohexilóxido de sodio en alcohol ciclohexílico en la forma descrita en el Ejemplo 8, para dar 1-(p-nitrofenoxi)-5-(ciclohexiloxipentano, p.eb. 168-170^o/0,01 mm., que se redujo catalíticamente y el producto se convirtió en hidrocioruro como se ha descrito en el Ejemplo 8, para dar hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-5-ciclohexiloxipentano, p.f. 80^o.

En la misma forma, se preparó 1-(p-nitrofenoxi)-6-ciclohexiloxihexano, p.eb. 185^o/0.5 mm. p.f. 43-35^o, y se redujo para dar 1-(p-aminofenoxi)-6-ciclohexiloxihexano, p.f. 80-85^o.

EJEMPLO X

A una solución de hidróxido potásico (31 grs) en agua (30 mls.) y alcohol (600 mls.) se añadió 1:3-dibromopropano (202 grs.) y p-acetamidofenol (76 grs.) y la mezcla se hirvió durante 3 horas. Después de enfriar, se separó por filtración el bromuro potásico y el filtrado se evaporó a sequedad. El dibromuro en exceso se retiró sacudiendo con petróleo ligero (p.eb. 40-60^o) y decantando del residuo incoluble. Este residuo se hirvió con benceno (apro. 200 mls.), la solución se decantó



220192

del material insoluble, se enfrió, se trató con carbón vegetal, se filtró y luego se dejó reposar durante la noche. Los cristales se recogieron, y se recrystalizaron desde metanol para dar agujas incolores, p.f. 135-136°, de bromuro de 3-(p-acetamidofenoxi) propilo.

5 Bromuro de 3-(p-acetamidofenoxi) propilo (5,44grs) se añadió a una solución de p-etoxicarbonamidofenol (3,6 grs,) e hidroxido potásico (1,2 grs) en alcohol (10 mls) y agua (1 ml.) y la solución se
10 hirvió durante 2 horas. Después de enfriar, el producto se recogió, se lavó bien con agua caliente, y se recrystalizó desde metanol para dar 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(p-etoxicarbonamidofenoxi) propano en forma de pequeños prismas incolores, p.f. 171-172°.

15 Una suspensión del citado compuesto acetamido (5 grs.) en alcohol (25 mls.), agua (12,5 mls) y ácido clorhídrico concentrado (12,5 mls) se hirvió durante 2 horas, en cuyo tiempo la solución se volvió clara. El sólido que cristalizó al enfriar era hidroc
20 cloruro de 1-(p-aminofenoxi)-3-(p-etoxicarbonamidofenoci)-propano, formando agujas, p.f. 193-195°, desde agua que contenía un poco de ácido clorhídrico.

25 Análogamente, bromuro de 3-(p-acetamidofenoxi) propilo y p-etoxicarbonmetilamidofenol reaccionaron para dar 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi) propano, p.f. 80-85° (sin cristalizar), que en la hidrólisis dió hidroccloruro de 1-(p-a-



1953

220192

minofenoxi)-3-(p-etoxicarbonmetilaminodofenoxi)propa-
no, p.f. 145-146º.

EJEMPLO XI

5 Se preparó bromuro de 4-(p-acetamidofenoxi)
butilo por un método similar al usado en el Ejemplo 10
para el bromuro de propilo, y se obtuvo en forma de a-
gujas incoloras(desde metanol), p.f. 98-99º.

10 Bromuro de 4-(p-acetamidofenoxi) butilo y
los fenoles apropiados se usaron en la preparación de
los compuestos siguientes por métodos similares a los
descritos en el ejemplo 10:

1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-nitrofenoxi)bu-
tano, p.f. 152-154º; hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)
-4-(p-nitrofenoxi) butano, p.f. 161-163º.

15 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-etoxicarbonami-
dofenoxi)- butano, p.f. 186-187º; hidrocioruro de 1-(p-
aminofenoxi)-4-(p-etoxicarbonamidofenoxi)butano, p.f.
221-223º (con desc.).

20 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-etoxicarbonmetil-
amidofenoxi) butano, p.f. 131-133º; hidrocioruro de 1-
(p-amidofenoxi)-4-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)butano,
p.f. 174-176º.

EJEMPLO XII

25 Bromuro de 5-(p-acetamidofenoxi) amilo se
preparó por un método similar al descrito en el ejemplo
10 para el correspondiente bromuro de propilo. Cristali-
zó desde metanol acuoso en placas incoloras, p.f. 116-
117º.



18 MAR. 1953

220192

Bromuro de 5-(p-acetamidofenoxi)propilo se condensó con p-etoxicarbonamidofenol en presencia de hidróxido potásico en las condiciones descritas en el ejemplo 10, para producir 1-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-etoxicarbonamidofenoxi)pentano, cristalizando desde metanol en agujas incoloras, p.f. 154-155°. La hidrólisis del grupo acetamido con ácido clorhídrico alcohólico (véase Ejemplo 10) dió hidrocloreto de 1-(p-amidofenoxi)-5-(p-etoxicarbonamidofenoxi)pentano, que cristalizó desde agua en forma de placas incoloras, p.f. 187-188°.

Por métodos exactamente similares, se preparó 1-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)pentano, p.f. 89-90°, y se hidrolizó a hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-5-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)pentano, p.f. 131-132°.

EJEMPLO XIII

Se preparó bromuro de 6-(p-acetamidofenoxi)hexilo como se ha descrito en el Ejemplo 10 para el correspondiente bromuro de propilo. Cristalizó desde metanol en placas incoloras, p.f. 113-114°.

Los siguientes pares de compuestos se prepararon por condensación de bromuro de 6-(p-acetamidofenoxi)hexilo con el fenol apropiado, seguida por hidrólisis del producto con ácido clorhídrico alcohólico, por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10:

1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-etoxicarbonamidofenoxi)hexano, p.f. 166-167° hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)hexano, p.f. 211-212°.



220192

1-(p-acetamidofenoxi)-6-(m-etoxicarbonamidofenoxi)
hexano, p.f. 125-126^o; hidrocioruro de 1-(p-amidofenoxi)-6-
(p-etoxicarbonamidofenoxi)hexano, p.f. 152-154^o

5 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-pentiloxicarbonamidofe-
noxi)-hexano, p.f. 151-152^o; hidrocioruro de 1-(p-aminofeno-
xi)-6-(p-pentiloxicarbonamidofenoxi)hexano, p.f. 175-177^o.

1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-etoxicarbonmetilamido-
fenoxi)hexano, p.f. 106-107^o; hidrocioruro de 1-(p-amidofe-
noxi)-6-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)hexano, p.f. 145-146^o.

10 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-bromofenoxi)hexano, p.f.
146-147^o; hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-bromofeno-
xi)hexano, p.f. 171-173^o.

15 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-metilsulfonilfenoxi)he-
xano, p.f. 149-150^o; hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-
(p-metilsulfonilfenoxi)hexano, p.f. 189-190^o.

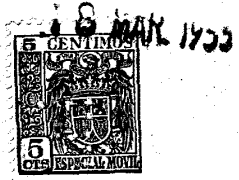
1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-acetilfenoxi)hexano, p.f.
138-139^o; hidrocioruro de 1-(p-acetilfenoxi)-6-(p-aminofe-
noxi)hexano, p.f. 153-154^o.

20 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-ureidofenoxi)hexano, p.f.
194-196^o; hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-(p-ureidofe-
noxi)hexano, sin fundir a 290^o.

EJEMPLO XIV

25 Se preparó bromuro de 7-(p-acetamidofenoxi)heptilo
por un método similar al descrito para el correspondiente
bromuro de propilo en el Ejemplo 10. Cristalizó desde al-
cohol en agujas incoloras, p.f. 119-121^o.

Por la condensación de bromuro de 7-(p-acetamido-
fenoxi)heptilo con el fenol correspondiente, e hidrólisis



220192

del producto por los métodos descritos en el Ejemplo 10, se prepararon los siguientes pares de compuestos acetamido y amino:

5 l-(p-acetamidofenoxi)-7-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-heptano, p.f. 153-155^o; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-7-(p-etoxicarbonamidofenoxi)heptano, p.f. 173-175^o.

10 l-(p-acetamidofenoxi)-7-(p-etoxicarbonamidofenoxi)heptano, p.f. 93-94^o. hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-7-(p-etoxicarbonamidofenoxi)heptano, p.f. 98-100^o.

15 l-(p-acetaminodefenoxi)-7-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi) heptano, p.f. 80-81^o; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-7-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi) heptano, p.f. 129-131^o.

EJEMPLO XV

Se preparó bromuro de 8-(p-acetamidofenoxi) octilo por un método similar al usado para el correspondiente bromuro de propilo en el Ejemplo 10. Formé placas incoloras, p.f. 112-114^o, desde metanol.

20 La reacción de bromuro de 8-(p-acetamidofenoxi) octilo con p-etoxicarbonamidofenol de acuerdo con el método del Ejemplo 10 dió l-(p-acetamidofenoxi)-8-(p-etoxicarbonamidofenoxi) octano, p.f. 148-149^o, que se hidrolizó con ácido clorhídrico alcoholico como se
25 ha descrito en el Ejemplo 10, para dar hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-8-(p-etoxicarbonamidofenoxi) octano, p.f. 192-195^o.



220192

Análogamente, se preparó 1-(p-acetamidofenoxi)-8-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)octano, p.f. 106-107°, y se hidrolizó a hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-8-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)octano, p.f. 113-115°.

5

EJEMPLO XVI

Bromuro de 3-(p-acetamidofenoxi)propilo (5'44gs.) y p-nitrofenol (2'78grs.) se añadieron a una solución de hidróxido potásico (1'4 grs.) en alcohol (10 mls.) y agua (1 ml.) y la mezcla se hirvió durante 6 horas. Después de enfriar, el sólido se recogió, se lavó bien con agua caliente y se cristalizó desde metanol para dar agujas incoloras, p.f. 131-132°, de 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(p-nitrofenoxi)propano.

Este nitrocompuesto (3'2 grs.) se disolvió en alcohol (32 mls.) y se hidrogenó en presencia de catalizador de carbón vegetal paladizado (1 gr. 3%) a temperatura ambiente y 25 atmósferas de presión. La mezcla se calentó para disolver de nuevo el sólido que había quedado fuera de solución y el catalizador se separó por filtración. Se añadió agua a la solución alcohólica para precipitar la base que se disolvió en ácido clorhídrico diluido. Al enfriar, la solución depositó hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(p-amidofenoxi)propano, p.f. 194-196°.

En forma análoga, el bromuro de (p-acetamidofenoxi)-alcoholo apropiado se condensó con nitrofenol, y el producto se redujo al compuesto amino, para dar los siguientes pares de compuestos:

1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-nitrofenoxi)butano, p.f. 152-154°; hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-aminofenoxi)-butano, p.f. 219-221°.



220192

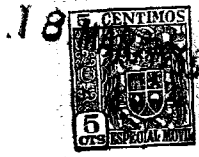
1-(p-acetamidofenoxi)-7-(p-nitrofenoxi)heptano
p.f. 134-135° : (véase Ejemplo 4); hidrocioruro de 1-(p-
acetamidofenoxi)heptano, p.f. 178-180°.

5 1-(p-acetamidofenoxi)-8-(p-nitrofenoxi)octa-
no, p.f. 140-141°; (véase Ejemplo 4); hidrocioruro de 1-(p-
acetamidofenoxi)octano, p.f. 190-192°.

EJEMPLO XVII

10 Bromuro de 3-(p-acetamidofenoxi)propilo (5'44
grs.) y p-N-nitrosometilaminofenol (3.04 grs.) se añadie-
ron a una solución de hidróxido potásico (1'4 grs.) en ale-
cohol (10 mls.) y agua (1 ml.) y la mezcla se hirvió du-
rante 2 horas. Después de enfriamiento, el sólido se reco-
gió, se lavó bien con agua caliente, y se cristalizó desde
15 metanol para dar 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(p-N-nitrosometil-
amíndofenoxi)propano, en forma de placas incoloras, p.f.
139-140°.

20 A una solución hirviente del citado nitroso-
compuesto (5'8)grs.) en alcohol (58 mls.) se añadió ácido
clorhídrico concentrado (1 ml.) y luego, gradualmente, pol-
vo de hierro (2 grs.). Después de hervir durante 5 minutos,
se añadió más ácido clorhídrico concentrado (1 ml.). Se
añadieron otras cuatro partes de ácido clorhídrico (1 ml.
cada una) a intervalos de 5 minutos y la mezcla se hirvió
25 finalmente durante 15 minutos. Después de filtración de la
solución caliente, se añadieron al filtrado agua y un poco
de ácido clorhídrico diluido, y el alcohol se eliminó por
destilación a presión reducida. El sólido que se separó
al enfriar fué recristalizado desde alcohol para dar agujas



220192

incoloras, p.f. 169-171^a, de hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(p-metilaminofenoxi)propano.

5 A partir del bromuro apropiado de (p-acetamidofenoxi)alcoholo y de p-N-nitrosometilaminofenol, usando el procedimiento arriba descrito, se prepararon los siguientes pares de nitroso-compuestos y compuestos de metilamino derivados:

10 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)butano, p.f. 168-169^a; hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)butano, p.f. 203-205^a.

15 1-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)pentano, p.f. 118-119^a; hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-metilaminofenoxi)pentano, p.f. 88-90^a. (hidrato).

20 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)hexano, p.f. 154-155^a; hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-metilaminofenoxi) hexano, p.f. 194-195^a.

25 1-(p-acetamidofenoxi)-7-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)heptano, p.f. 113-114^a; hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)heptano, p.f. 103-106^a. (hidrato).

1-(p-acetamidofenoxi)-8-(p-N-nitrosometilaminofenoxi) octano, p.f. 149-150^a; hidrocloreto de 1-(p-acetamidofenoxi)-8-(p-metilaminofenoxi)octano, p.f. 190-192^a.

EJEMPLO XVIII

Bromuro de 4-(p-acetamidofenoxi)butilo



220192

5,72 grs) y p-dimetilaminofenol (2.75 grs) se añadieron a una solución de hidróxido potásico (1.2 grs) en alcohol (10 mls.) y agua (1ml.) y la solución se hirvió durante 2 horas. Después de enfriar, el sódico se
5 recogió y se lavó bien con agua caliente, seguida por metanol y se recristalizó dese metanol, formando placas incoloras, p.f. 175-177°, y 1-(p-acetamidofenoxi)-
-4-(p-dimetilaminofenoxi) butano. Esta base se disolvió en ácido clorhídrico diluido desde el cual cristalizó el hidrocioruro en forma de placas incoloras, p.f.
10 184-186°.

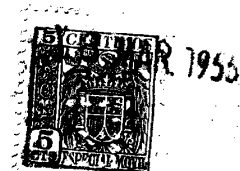
Por condensación similar del apropiado bromuro de (p-acetamidofenoxi) alcoholo con p-dimetilaminofenol, se prepararon los compuestos siguientes:

- 15 1-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-dimetilaminofenoxi) pentano, p.f. 111-112° (hidrocioruro, p.f. 150-152°)
1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-dimetilaminofenoxi) hexano, p.f. 160-161° (hidrocioruro, p.f. 178-179°)
1-(p-acetamidofenoxi)-7-(p-dimetilaminofenoxi) heptano, p.f. 109-110° (hidrocioruro, p.f. 145-147°)
20

EJEMPLO 19

La reacción de bromuro de 6-(p-acetamidofenoxi) hexilo con p-di-(betahidroxietil) aminofenol como se ha descrito en el Ejemplo 18, dió 1-(p-acetamidofenoxi)
25 -6-(p-di-beta-hidrocietilaminofenoxi) hexano, p.f. 125-126°, formando un hidrocioruro. p.f. 128-129°.

En la misma forma, bromuro de 6-(p-acetamidofenoxi) hexilo y p-di (beta-hidroxipropil)aminofenol ,



420192

dieron 1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-di-beta-hidroxipro-
pilaminofenoxi) hexano, p.f. 115-117°.

EJEMPLO 20

Se añadió bromuro de 4-(p-acetamidofenoxi)
5 butilo (5,7 grs) a una solución de sodio (500 mgrs.)
en metanol seco (50 mls.) y la mezcla se hirvió a re-
flujo durante 4 horas. La mayor parte del metanol se
expulsó por destilación a presión reducida y se añadió
agua. El sólido precipitado se secó y se extrajo con
10 petróleo ligero hirviendo (p. eb. a 60-80°). El mate-
rial que cristalizó desde el extracto se recristalizó
desde ciclohexano para dar finas agujas incoloras, p.f.
92-94°, de 1-(p-acetamidofenoxi)-4-metoxi-butano.

Una solución del citado compuesto acetamido
15 (2 grs.) en alcohol (10 mls.), agua (5 mls.) y ácido
clorhídrico concentrado (5 mls.) se hirvió durante 3
horas. El sólido que quedó después de evaporar a se-
quedad la solución se cristalizó desde una mezcla de
alcohol isopropílico y petróleo ligero (p. eb. 60-80°)
20 para dar hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-4-metoxibu-
tano, en forma de agujas incoloras p.f. 144-146°.

Por los métodos arriba descritos, se hicie -
ron reaccionar otros bromuros de (p-acetamidofenoxi) al-
coholo con metóxido sódico, y los productos fue ron hi-
25 drolizados con ácido clorhídrico alcohólico para dar
los siguientes pares de compuestos:

1-(p-acetamidofenoxi)-5-metoxipentano, p.f.
84-85°; hidrocioruro de 1 (p-aminofenoxi)-5-metoxipen-
tano, p.f. 96-98°.



220192

l-(p-acetamidofenoxi)-6-metoxihexano, p.f. 81-83^o; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-6-metoxihexano. p.f. 130-132^o.

95 l-(p-acetamidofenoxi)-7-metoxiheptano, p.f. 90-91^o; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-7-metoxiheptano, p.f. 87-89^o.

l-(p-acetamidofenoxi)-8-metoxioctano, p.f. 80-81^o; hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-8-metoxioctano, p.f. 128-130^o.

10 EJEMPLO 21

Bromuro de 6-(p-acetamidofenoxi) hexilo, con sodio y alcohol n-propilico, en las condiciones descritas en el Ejemplo 20, dió l-(p-acetamidofenoxi)-6-propoxihexano, p.f. 84-85^o, que se hidrolizó con ácido clorhídrico alcohólico como en el ejemplo 20, para dar hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-6-propoxihexano, p.f. 80^o.

20 Se prepararon por los mismos métodos, l-(p-acetamidofenoxi)-7-propoxiheptano, p.f. 72-73^o e hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-7-propoxiheptano, p.f. 84-86^o.

EJEMPLO 22

25 Bromuro de 6-(p-acetamidofenoxi)hexilo y hexilóxido sódico n se hicieron reaccionar en las condiciones descritas en el Ejemplo 20 para dar l-(p-acetamidofenoxi)-6-hexiloxihexano, p.f. 56-58^o cuya hidrólisis con ácido clorhídrico alcohólico como en el Ejemplo 20 dió hidrocioruro de l-(p-aminofenoxi)-6-hexiloxihexano, p.f. 68-70^o (véase Ejemplo 8)



220192

EJEMPLO 23

Se disolvió p-acetametilamidofenol (8,25 grs) en una solución de hidróxido potásico (3,1 grs) en alcohol (50 mls) y agua (5 mls.), se añadió 1:6 dibromohexano (24,4 grs) y el conjunto se hirvió durante 1 hora. Se añadió agua, el alcohol se eliminó por destilación a presión reducida y el aceite insoluble se extrajo con clorofermo. El extracto se lavó con solución diluida de hidróxido sódico, luego con agua, se secó y se evaporó. El residuo se destiló para dar bromuro de 6-(p-acetometilamidofenoxi) hexilo, p.eb. 160-166°/ 0'01 mm.

Se hirvió durante 2 horas una solución de bromuro de 6-(p-acetometilamidofenoxi)hexilo (6'5 gs.), p-dimetilaminofenol (2'7 grs.) e hidróxido potásico (1'2 grs.) en agua (1 ml.) y alcohol (10 mls.). El sólido que se separó por cristalización desde la solución fría se recogió, se lavó con un poco de metanol, y luego a fondo con agua caliente para dar 1-(p-acetometilamidofenoxi)-6-(p-dimetilaminofenoxi)hexano, que cristalizó desde metanol acuoso en agujas incoloras, p.f. 101-102°.

Análogamente, bromuro de 7-(p-acetometilamidofenoxi)heptilo (preparado por el método descrito antes para el correspondiente bromuro de hexilo; p.eb. 186-188°/0'1 mm.) reaccionó con p-dimetilaminofenol para producir 1-(p-acetometilamidofenoxi)-7-(p-dimetilaminofenoxi)heptano, agujas p.f. 61-62°, desde petróleo ligero (p.eb. 40-60°).



220192

EJEMPLO 24

Bromuro de 6-(p-acetometilamidofenoxi)hexi-
lo y fenol reaccionaron en las condiciones descritas en
el Ejemplo 23 para dar 1-(p-acetometilamidofenoxi)-6-fe-
5 noxihexano que se aisló por extracción con cloroformo.
Este material bruto (3'7 grs.) se hirvió con una mezcla
de alcohol (16 mls.) y ácido clorhídrico concentrado (16
mls.) durante 16 horas. Al enfriar, cristalizó desde la
solución hidrocioruro de 1-(p-metilaminofenoxi)-6-fenoxi
10 hexano. Formó placas incoloras, p.f. 150-152°, desde iso-
propanol.

EJEMPLO 25

A una solución de hidróxido potásico (6'2 grs.)
en alcohol (120 mls.) y agua (6 mls.) se añadió p-etoxi-
15 carbonamidofenol (18'1 grs.) y 1:4-dibromobutano (4'3 gr.)
La solución se hirvió durante 2 horas, se enfrió y el sólido
(A) se recogió. El filtrado se evaporó a sequedad y
el residuo se lavó con petróleo ligero (p.eb. 40-60°)
para eliminar el dibromuro en exceso. El residuo se extra-
20 jo con benceno caliente, el extracto se enfrió, y se fil-
tró y evaporó. Se obtuvo más material soluble en benceno
por extracción similar con benceno del sólido (A). Estas
dos porciones se combinaron y recrystalizaron desde meta-
nol para dar bromuro de 4-(p-etoxicarbonamidofenoxi)buti-
25 lo, en forma de placas incoloras. p.f. 96-97°.

Este bromuro y p-dimetilaminofenol reaccionaron
en las condiciones descritas en el Ejemplo 23 para dar
1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-4-(p-dimetilaminofenoxi)buta-



220192

no, p.f. 142-143^o, dando un hidrocioruro, p.f. 183-185^o.

Los siguientes bromuros de (p-etoxicarbonamidofenoxi)alcoholo y los (p-dimetilaminofenoxi) compuestos derivados de ellos se prepararon por métodos similares:

5

Bromuro de 5-(p-etoxicarbonamidofenoxi)amilo, p.f. 89-90^o; 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-5-(p-dimetilaminofenoxi)pentano, p.f. 61-62^o (hidrocioruro, p.f. 168-170^o).

10 Bromuro de 6-(p-etoxicarbonamidofenoxi)hexilo, p.f. 96-98^o; 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-6-(p-dimetilaminofenoxi)hexano, p.f. 117-118^o (hidrocioruro, p.f. 180-182^o).

15 Bromuro de 7-(p-etoxicarbonamidofenoxi)heptilo, p.f. 90-91^o; 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-7-(p-dimetilaminofenoxi)heptano, p.f. 74-76^o hidrocioruro, p.f. 153-156^o).

EJEMPLO 26

20 Bromuro de 6-(p-etoxicarbonamidofenoxi)hexilo y p-(di-beta-hidroxietil)aminofenol, reaccionaron en las condiciones descritas en el Ejemplo 23 para dar 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-6-(p-dibeta-hidroxietilaminofenoxi)hexano, p.f. 124-125^o, formando un hidrocioruro con p.f. 154-156^o.

EJEMPLO 27

25 Bromuro de 5-(p-etoxicarbonamidofenoxi)amilo y p-N-nitrosometilaminofenol, en las condiciones de reacción descritas para la reacción similar en el Ejemplo 17, dieron 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-5-(p-N-nitrosome-



220192

tilaminofenoxi)pentano, p.f. 102-103^o.

Una solución de este nitroso compuesto (5 grs.) en alcohol (50 mls.) se hirvió y se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mls.)^a seguido por polvo de hierro (1'5 grs.) en adición gradual. La mezcla se hirvió durante 40 minutos y se filtró en caliente, El filtrado se diluyó con agua y un poco de ácido clorhídrico 2N y se evaporó a presión reducida para eliminar el alcohol. El sólido que cristalizó desde la solución acuosa era hidrocloreuro de l-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-5-(p-metilaminofenoxi)pentano, p.f. 178-180^o, después de cristalización desde agua.

Análogamente, por reacción del bromuro apropiado de (p-etoxicarbonamidofenoxi)alcoholo con p-N-nitrosometilaminofenol, seguida por reducción, se prepararon los siguiente pares de compuestos:

l-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-6-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)hexano, p.f. 125-126^o; hidrocloreuro de l-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-6-(p-metilaminofenoxi)hexano, p.f. 176-178^o.

l-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-7-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)heptano, p.f. 106-108^o; hidrocloreuro de l-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-7-(p-metilaminofenoxi)heptano, p.f. 166-168^o.

EJEMPLO 28

Se añadió p-etoxicarbonmetilamidofenol (19'5 grs.) y l:4-dibromobutano (48'2 grs.) a una solución de hidróxido potásico (6'2 grs.) en alcohol (120 mls.) y agua (6 mls.) y la solución se hirvió durante 2 horas.



220192

Después de enfriar, el bromuro de potasio se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se extractó con petróleo hirviendo ligero (p.eb. 40-60°), el extracto se evaporó a sequedad y el residuo se destiló. Después de una primera fracción consistente en dibromuro en exceso, se recogió a 140-142°/0,01 mm. bromuro de 4-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)butilo.

Bromuro de 4-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)butilo y p-dimetil aminofenol reaccionaron en las condiciones del Ejemplo 23 para dar 1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-4-(p-dimetilaminofenoxi)butano, p.f. 99-100°, formando un hidrocioruro con p.f. 88-90°.

Análogamente, bromuro de 6-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)hexilo, p.eb. 157-158°/0,01 mm, se convirtió en 1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-6-(p-dimetilaminofenoxi)hexano, p.f. 79-80° (hidrocioruro, p.f. 88-90°)

EJEMPLO 29

Bromuro de 5-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)amilo, p.eb. 156°/0,01 mm., se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 28 para el correspondiente bromuro de butilo. Con p-N-nitrosometilaminofenol, por el método del Ejemplo 17, dió 1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-5-(p-N-nitrosometilaminofenoxi) pentano en forma de aceite que se usó sin ulterior purificación en la reducción (por el método del Ejemplo 27) a hidrocioruro de 1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-5-(p-metilaminofenoxi)pentano, p.f. 86-87°.



220192

Análogamente, bromuro de 7-etoxicarbonmetilamidofenoxi)heptilo, p. rb. 184-187^o/0,1 mm. se convirtió en l-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-7-(-p-N-nitrosometilaminofenoxi)heptano, que se obtuvo en forma de aceite y se redujo directamente a hidrocloreuro de l-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-7-(p-metilaminofenoxi) heptano p.f. 109-111^o.

EJEMPLO 30

Una solución de p-N-nitrosometilaminofenol (30,4 grs.), l:4-dibromobutano (86,40,) e hidróxido potásico (12,3 grs) en alcohol (250 mls) y agua (12 mls), se hirvió durante 2 horas. La solución fría y filtrada, se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con petróleo ligero caliente (p.eh. 60-80^o) desde el cual cristalizó al enfriar bromuro de 4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi) butilo. El bromuro formó grandes placas incoloras, p.f. 49-50^o, desde metanol.

Se añadió bromuro de 4-(p-nitrosometilaminofenoxi) butilo (5,74 grs.) a una solución de p-etoxicarbonamidofenol (3,62 grs.) e hidróxido potásico (1,2 grs.) en alcohol (10 mls.) y agua (1 ml.) t la solución se hirvió durante 3 horas. Después de enfriar, el sólido se recogió, se lavó bien con agua, y se recristalizó desde alcohol para dar agujas incoloras, p.f. 154-155^o, de l-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)butano.

Una suspensión del citado nitroso compuesto (6 grs.) en alcohol (120 mls.) conteniendo ácido clor-



220192

hidrico concentrado (6 mls.) se hirvió y trató con polvo de hierro (2 grs.) añadido por porciones. Después de ebullición de 30 minutos se añadió agua y la solución filtrada se evaporó para eliminar algo del alcohol. El sódico que cristalizó se recrystalizó desde agua para dar hidrocioruro de 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)butano, en forma de agujas incoloras, p.f. 223-224°.

Se llevaron a cabo las preparaciones siguientes usando los mismos métodos:

1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi) butano, p.f. 93-94°; hidrocioruro de 1-(p-etoxicarbonmetilaminodofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)butano, p.f. 127-128°.

1-(p-acetometilamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi) butano, p.f. 110-111°; 1-(p-acetometilamidofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)butano, p.f. 113-114° (En esta preparación, se obtuvo el hidrocioruro en forma de aceite, que se extractó con cloroformo, y se convirtió en la base).

EJEMPLO 31

Bromuro de 6-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)hexilo, p.f. 57-58°, se preparó por el método usado para el correspondiente bromuro de butilo (Ejemplo 30).

Por el uso de los métodos descritos en el Ejemplo 30, se condensó primero bromuro de 6-(p-nitrosometilaminofenoxi)hexilo con p-etoxicarbonmetilamidofenol para dar 1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-6-



220192

(p-N-nitrosometilaminofenoxi)hexano, p.f. 85-86^o, y éste se redujo a hidrocloreto de 1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-6-(p-metilaminofenoxi)hexano, p.f. 115-116^o.

5 EJEMPLO 32

Bromuro de 6-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)hexilo y p-dimetilaminofenol, en las condiciones de reacción del Ejemplo 23, dieron 1-(p-dimetilaminofenoxi)-6-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)hexano, p.f. 146-147^o.

EJEMPLO 33

Bromuro de 5-(p-cianofenoxi)amilo (Berg y Newberry, Journal of the Chemical Society, 1949, pag. 642), se condensó con p-N-nitrosometilaminofenol en las condiciones descritas en el Ejemplo 30 para dar 1-(p-cianofenoxi)-5-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)pentano, p.f. 87-89^o. La reducción de este nitroso com-
15 puesto usando polvo de hierro como se describe en el Ejemplo 30 dió hidrocloreto de 1-(p-cianofenoxi)-6-(p-metilaminofenoxi)pentano, p.f. 116, 118^o.

Similarmente, del bromuro de 6-(p-cianofenoxi)hexilo (Berg y Newberry, Journal of the Chemical Society, 1949, pág. 642, se preparó 1-(p-cianofenoxi)-6-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)hexano, p.f. 79-80^o, y de
25 él hidrocloreto de 1-(p-cianofenoxi)-6-(p-metilaminofenoxi)hexano, p.f. 141-142^o.

En los siguientes Ejemplos, los bromuros de alcoholito se prepararon por métodos similares al de Berg

18 MAR



220192

y Newberry (loc. cit.) y luego se hicieron reaccionar con p-N-nitrosometilaminofenol, y el producto se redujo, como se describe en el Ejemplo 30:

Bromuro de 4-(p-cianofenoxi)butilo, p.eb.
5 144-148^o/0,01 mm., p.f. 45-46^o; 1-(p-cianofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)butano, p.f. 103-104^o; hidrocioruro de 1-(p-cianofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)butano, p.f. 141-142^o.

Bromuro de 7-(p-cianofenoxi)heptilo, p.f.
10 53-54^o; 1-(p-cianofenoxi)-7-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)heptano, p.f. 73-75^o; hidrocioruro de 1-(p-cianofenoxi)-7-(p-metilaminofenoxi)heptano, p.f. 127-129^o.

Bromuro de 8-(p-cianofenoxi)octilo, p.f. 68-
15 69^o; 1-(p-cianofenoxi)-8-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)octano, p.f. 82-84^o; hidrocioruro de 1-(p-cianofenoxi)-8-(p-metilaminofenoxi)octano, p.f. 112-113^o.

EJEMPLO 34

Bromuro de 4-(p-cianofenoxi)butilo y p-nitro-
fenol en presencia de hidróxido potásico en las condi-
20 ciones del Ejemplo 16, dieron 1-(p-cianofenoxi)-4-(p-nitrofenoxi)butano, p.f. 106-107^o. Cuando está nitro compuesto se redujo con polvo de hierro como se describió en el Ejemplo 6, el producto fué hidrocioruro de
25 1-(p-aminofenoxi)-4-(p-cianofenoxi)butano, p.f. 194-196^o.

EJEMPLO 35

La reacción de bromuro de 8-(p-cianofenoxi)



220192

octilo con p-dimetilaminofenol en las condiciones del Ejemplo 23 dió l-(p-cianofenoxi)-8-(p-dimstilaminofenoxi)octano, p.f. 11-113°.

EJEMPLO 36

5 Hidrocloruro de l-(p-aminofenoxi)-5-(p-carboxifenoxi)pentano (véase Ejemplo 1) (4,0 grs.) se hirvió con solución de hidróxido sódico (60 mls. de 2N) durante 3 horas. Después de enfriar, el sólido se recogió, se lavó con agua, y se recristalizó desde agua para dar agujas incoloras de la sal sódica de l-(p-aminofenoxi)-5-(p-carboxifenoxi)pentano).

10

La sal sódica de l-(p-aminofenoxi)-6-(p-carboxifenoxi)hexano se obtuvo similarmente por hidrólisis de su hidrocloruro de ester etílico (vease Ejemplo 2)

15 EJEMPLO 37

l-(p-cianofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi)hexano (véase Ejemplo 6) (10,7 grs) en metanol (100 mls.) saturado con amoniaco, se redujo con hidrógeno bajo una presión de 50 atmósferas y a una temperatura de 60° en presencia de catalizador de níquel de Raney. La solución filtrada se evaporó a sequedad, y el sólido residual se precipitó de nuevo desde solución en ácido acético 0,5N. El sólido seco se disolvió en benceno y se añadió cloruro de hidrógeno en éter para precipitar dihidrocloruro de l-(p-aminometilfenoci)-6-(p-aminofenoxi)hexano, cristalizando desde ácido clorhídrico diluido y descomponiéndose lentamente por encima de 200°.

20

25



220192

EJEMPLO 38

Hidrocioruro de 1-(p-aminofenoxi)-5-fenoxi-
péntano (véase Ejemplo 1) (3 grs.) se disolvió en al-
cohol (27 mls) se añadieron, / solución 2N de carbona-
5 to sódico (14 mls.) y yoduro de metilo (3,5 mls.) y
el conjunto se hirvió suavemente durante 16 horas. La
solución se concentró a aproximadamente la mitad de
su volumen, se alcalinizó ligeramente por la adición
de solución de carbonato sódico, se enfrió y el sólido
10 se recogió. Recristalizado desde agua, el metoyoduro
de 1-(p-dimetilaminofenoxi)-5-fenoxipentano, formó
placas incoloras, p.f. 180° (con efervescencia).

La anterior sal cuaternaria se calentó a 200°
bajo presión reducida hasta que cesó la efervescencia.
15 El residuo se solidificó fácilmente y se recristalizó
desde metanol acuoso (carbón vegetal), dando 1-(p-dime-
tilaminofenoxi)-5-fenoxipentano en forma de plaquitas,
p.f. 39-40°, formando un hidrocioruro, p.f. 105-108°.

Los siguientes dimetilamino compuesto se pre-
20 pararon por pirólisis de sus metoyoduros, que se pre-
pararon como antes a partir del apropiado hidrocioruro
de amina;

1-(p-dimetilaminofenoxi)-5-(p-nitrofenoxi)
pentano, p.f. 84-85°; metoyoduro, p.f. 120°.

25 1-(p-cianofenoxi)-5-(p-dimetilaminofenoxi)
pentano, p.f. 95-96° (hidrocioruro, p.f. 148-149°);
metoyoduro, p.f. 112-114°.



18 MAR 1958

220192

1-(p-dimetilaminofenoxi)-5-(p-toliloxi) pentano, p.f. 56-57° (hidrocloruro, p.f. 125-127°); metoyoduro, p.f. 170° (con efervescencia).

5 1-(p-clorafenoxi)-5-(p-dimetilaminofenoxi) pentano, p.f. 81-82° (hidrocloruro, p.f. 134-135°); metoyoduro, p.f. 165° (con efervescencia).

1-(p-dimetilaminofenoxi)-5-(metoxifenoxi) pentano, p.f. 85-86° (hidrocloruro, p.f. 134-135°); metoyoduro, p.f. 183° (con efervescencia).

10 1-(p-acetamidofenoxi)-5-(p-dimetilaminofenoxi)pentano, p.f. 111-112° (véase Ejemplo 18); metoyoduro, p.f. 205° (con efervescencia).

EJEMPLO 39

15 Hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-6-fenoxihexano (véase Ejemplo 2) se convirtió en su metoyoduro por el método descrito en el Ejemplo 38. El metoyoduro de 1-(p-dimetilaminofenoxi)-6-fenoxihexano cristalizó desde agua en forma de grandes placas, p.f. 195° (con efervescencia).

20 El citado metoyoduro se calentó a 200-220° a presión reducida hasta que cesó la efervescencia. El residuo se cristalizó desde alcohol (carbón vegetal) para dar placas incoloras de 1-(p-dimetilaminofenoxi)-6-fenoxihexano, p.f. 93-94°. El hidrocloruro de esta base cristalizó desde ácido clorhídrico diluido en forma de pequeñas placas, p.f. 127-129°.

25 Se prepararon los siguientes dimetilamino compuestos a partir de las aminas primarias apropiadas



220192

por los métodos descritos en lo que antecede:

1-(p-dimetilaminofenoxi)-6-(p-nitrofenoxi)
hexano, p.f. 126-127^o (hidrocloruro, p.f. 135^o); me-
toyoduro, p.f. 132-134^o.

5 1-(p-cianofenoxi)-6-(p-dimetilaminofenoxi)
hexano, hidrocloruro, p.f. 139-141^o, metoyoduro, p.f.
148-150^o.

10 1-(p-dimetilaminofenoxi)-6-(p-toliloxi)he-
xano, p.f. 95-96^o (hidrocloruro, p.f. 117-118^o); metoyo-
dure, p.f. 185^o (con efervescencia).

1-(p-clorofenoxi)-6-(p-dimetilaminofenoxi)
hexano, p.f. 123-124^o (hidrocloruro, p.f. 129-130^o); meto-
yoduro, p.f. 195^o (con efervescencia).

15 1-(p-dimetilaminofenoxi)-6-(p-metoxifenoxi)
hexano, p.f. 122-123^o. (hidrocloruro p.f. 113-115^o); meto-
yoduro, p.f. 185^o (con efervescencia).

1-(p-acetamidofenoxi)-6-(p-dimetilaminofeno-
xi)hexano, p.f. 160-161^o (véase Ejemplo 18); metoyo-
dure, p.f. 180-182^o (con efervescencia).

20 EJEMPLO 40

Hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-7-(p-nitro-
fenoxi)heptano (véase Ejemplo 4) se trató con carbona-
to sódico y yoduro de metilo como se ha descrito en el
Ejemplo 38, para dar metoyoduro de 1-(p-dimetilaminofeno-
xi)-7-(p-nitrofenoxi)-heptano, p.f. 115-116^o. La piróli-
sis de este metoyoduro a 200^o dió 1-(p-dimetilaminofeno-
xi)-7-(p-nitrofenoxi)heptano, p.f. 78-79^o.

Análogamente, hidrocloruro de 1-(p-aminofeno-



220192

xi)-8-(p-nitrofenoxi)octano (véase Ejemplo 4) se convirtió en 1-(p-dimetilaminofenoxi)-8-(p-nitrofenoxi)octano p.f. 121-122°, por medio de su metoyoduro, p.f. 113-115°.

EJEMPLO 41

5 Hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-5-(p-etoxi-
 carbonamidofenoxi)pentano, véase Ejemplo 12 (2grs.)
 se disolvió con piridina (10 mls.) y la solución se
 trató con cloruro de metanosulfonilo (650 mgrs.), aña-
 dido a gotas con agitación a temperatura ambiente. Des-
10 pués de calentar sobre baño de vapor durante 15 minutos,
 la solución se vertió en agua, precipitando una goma que
 solidificó pronto. La recristalización desde metanol dió
 1-(p-etoxycarbonamidofenoxi)-5-(p-metanosulfonamidofeno-
 xi)pentano, en forma de agujas incoloras, p.f. 137-138°.

15 El citado compuesto (1'9 grs.) se disolvió
 en solución de hidróxido sódico 2N (19 mls.) y la solu-
 ción se hirvió durante una hora. La solución se acidifi-
 có con ácido clorhídrico y se dejó enfriar, depositando
 placas de hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-5-(p-metano-
20 sulfonamidofenoxi)pentano, p.f. 158-160°.

EJEMPLO 42

 Una solución de metol (86 grs.) en agua (1.400
 mls.) se agitó mecánicamente mientras se añadió clorofor-
 miato de metilo (42'5 mls.). Se añadió inmediatamente
25 una solución de acetato sódico cristalizado (204 grs.) en
 agua (400 mls.) con lo cual se separó un aceite pardo,
 que cristalizó rápidamente. Después de agitación de 3
 horas, el sólido se recogió, se lavó con agua y se recrís-

18 MA



220192

talizó desde alcohol acuoso. El p-metoxycarbonmetilamido-
dofenol fundió a 101-103°. El compuesto (8'5 grs.) se
disolvió en una solución de sodio (1'2 grs.) en etanol
(50 mls.) y se sometió a reflujo durante 1 hora con 1:4-
5 dibromobut-2-eno (5'3 grs.). Se añadió agua, y el preci-
pitado cristalizado se recogió y se lavó con solución
acuosa diluida de hidróxido sódico y luego con agua.
Después de secarlo se recrystalizó desde etanol, 1:4-bis
(p-metoxycarbonmetilamidofenoxi)but-2-eno, formando pris-
10 mas incoloros, p.f. 110'5-111'5°.

Esta sustancia (4 grs.) se sometió a reflujo
durante 2 horas en etanol (75 mls.) con una solución de
hidróxido potásico (9 grs.) en agua (9 mls.). Se añadió
15 agua y el aceite precipitado solidificó, y luego se re-
cogió y se lavó con agua. Se disolvió en ácido clorhídri-
co diluido caliente, quedando un pequeño residuo de ma-
terial de partida. Con enfriamiento, cristalizó en pla-
cas incoloras de p.f. 154-155° hidrocioruro de 1(p-meto-
xycarbonmetilamidofenoxi)-4-(p-metilamidofenoxi)but-2-
20 eno.

1:4-bis(p-etoxycarbonmetilamidofenoxi)but-2-
eno (10 grs.) se sometió a un proceso hidrolítico simi-
lar. Se añadió agua en exceso, y el aceite así precipi-
tado se extrajo con cloroformo. Después de lavar con a-
25 gua, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro,
y se evaporó. El aceite residual se extractó con ácido
clorhídrico normal caliente, dejando un pequeño residuo
no disuelto de material de partida. El extracto ácido se



220192

evaporó, hasta que al ser enfriado depositó hojuelas
de hidrocioruro de 1-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)-4-
(p-metilaminofenoxi)but-2-eno. La recristalización del
hidrocioruro desde ácido clorhídrico diluido dió placas
5 incoloras, p.f. 154-156°. La base correspondiente cris-
talizó desde metanol acuoso en placas blancas, p.f. 80-
82°.

Se hidrolizó similarmente 1:4-bis(p-etoxicar-
bonilmetilamidofenoxi) butano. El producto bruto se di-
10 solvió en ácido clorhídrico caliente N y con enfriamien-
to la solución depositó diminutas agujas blancas de hi-
drocloruro de 1-(p-etoxicarbonilmetilamidofenoxi)-4-
(p-metilaminofenoxi)-butanó, p.f. 127,5-129°, idéntico
en todos aspectos al producto descrito en el Ejemplo 30.

15 EJEMPLO 43

Una solución de p-etoxicarbonamidofenol (7,2
grs.) en etanol (24 mls.) con una solución de hidróxido
potásico (2,4 grs.) en agua (2,4 mls) se añadió a una
solución de 1:4-dibromobut-2-eno (17,2 grs.) en etanol
20 (24 mls.). Ocurrió reacción inmediata con separación
de bromuro potásico y 1:4-bis(p-etoxicarbonamidofenoxi)
but-2-eno. Después de 30 minutos a reflujo, la mezcla
de reacción se enfrió y filtró, El filtrado se diluyó
con agua y el aceite libertado se extrajo con benceno.
25 El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y
luego se evaporó. En aceite residual se extrajo con pe-
tróleo ligero (p.eb.40-60°) a fin de eliminar el exceso
de 1:4-dibromobut-2-eno. El material no disuelto, que

78 MA



220192

se habia solidificado ahora, se disolvió en benceno
frio y se filtró de trazas de biscoompuesto. La eva -
poración del benceno dejó 1-bromo-4-(p-etoxicarbona-
midofenoxi) but-2-eno, cristalizado, que se separó
5 de metanol acuoso en escamas perladas, p.f. 100,5-101°.

Se disolvió p-di-beta-hidroxi-etilaminofe-
nol (1.4 grs.) en etanol (10 mls.) con una solución de
hidróxido potásico (0,4 grs.) en agua (0,4 mls.). El
bromo-compuesto (2 grs.) se añadió, y al calentar
10 ocurrió una reacción rápida. Después de 30 minutos,
se añadió agua para libertar un aceite, que solidifi-
có lentamente a un sólido parecido a la lana, El só-
lido se cristalizó desde metanol, formando prismas
de 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-4-(p-di-beta-hidroxi-
etilaminofenoxi)bur-2-eno, p.f. 127-128°, que era
15 muy soluble en ácido clorhídrico diluido.

1-dimetilaminofenol reaccionó similarmente
con el bromo compuesto salvo que el mejor rendimien-
to se obtuvo cuando en lugar de calentarse, los reac-
20 tivos se dejaron durante una hora a temperatura am-
biente. 1-(p-dimetilaminofenoxi)-4-(p-etoxicarbonami-
dofenoxi)but-2-eno cristalizó desde metanol en peque-
ñas agujas de p.f. 139,5-140,5°.

p-Acetamidofenol y el bromo-compuesto se
25 condensaron en las condiciones citadas dando un buen
rendimiento de 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-etoxicarbon-
amidofenoxi)bur-2-eno que cristalizó desde un gran
volumen de alcohol en hojuela perladas, p.f. 199-200°.



220192

Este compuesto acetilo (2 grs.) se sometió a reflujo durante 3 horas con alcohol (24 mls), agua (8 mls.) y ácido clorhídrico concentrado (8mls) alcanzándose disolución en 2 horas. Con enfriamiento, se separaron hojuelas brillantes blancas de hidrocloreto de 1-(p-aminofenoxi)-4-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-but-2-eno, que se purificó por recristalización desde ácido clorhídrico muy diluido. Esta sal fundía a 229-231°, con descomposición vigorosa

La condensación del bromo compuesto y p-N-nitrosometilaminofenol por el mismo método dió 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi) but-2-eno, que se separó de la mezcla de reacción en agujas blancas, p.f. 145-146°. El nitroso-compuesto (2 grs.) suspendido en etanol caliente (40 mls.) se añadió a una solución de un cloruro estannoso cristalizado (4 grs.) en ácido clorhídrico concentrado (4 mls.) y etanol (32 mls) Después de calentamiento de 30 minutos a reflujo la solución se diluyó con agua. Se separó lentamente hidrocloreto de 1-(p-etoxicarbonamidofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)but-2-eno en placas blancas diminutas que se recogieron mejor por centrifugación. La recristalización desde metanol dió placas incoloras de p.f. 215-217° con descomposición.

EJEMPLO 44

Se disolvió p-acetamidofenol (4,8 grs.) en alcohol (18 mls.) conteniendo una solución de



220192

hidróxido potásico (1,8 grs.) en agua (1,8 mls.) y la solución resultante se vertió en una solución caliente de trans-1:4-dibromobut-2-eno (12,9 grs.) en alcohol (12,9 grs.) en alcohol (12 ml.s) Ocurrió reacción
5 inmediata con separación de bromuro potásico. Después de 30 minutos a reflujo la mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se dejó a un lado para que solidificara el aceite libertado. El producto así obtenido se extrajo con petróleo ligero caliente (p.eb.40-60°)
10 para retirar el exceso de dibromobuteno y el residuo se cristalizó desde benceno del cual cristalizó 1-(p-acetamidofenoxi)-4-bromobut-2-eno, en hojuelas blancas brillantes, p.f. 135-137°.

Este bromo compuesto se condensó con 4-etoxi-
15 carbonmetilamidofenol por el método del Ejemplo 43, siendo el producto 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)but-2-eno, que cristalizó desde alcohol en hojuelas blancas brillantes de p.f. 143-144°. El compuesto (3 grs.) se sometió a reflujo durante 3
20 horas con alcohol (36 mls.) agua (12 mls) y ácido clorhídrico concentrado, (12 ml.s). La solución se diluyó con dos volúmenes de agua, con lo cual separó el producto, hidrocloreto, de 1-(p-aminofenoxi)-4-(p-etoxicarbonmetilamidofenoxi)but-2-eno. La recristalización desde
25 de ácido clorhídrico muy diluido dió la sal en forma de hojuelas blancas, p.f. 198-199°.

La condensación del bromo compuesto con p-N-nitrosometilaminofenol por el mismo método dió 1-(p-



220192

acetamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)-but-
2-eno, que formó hojuelas blancas brillantes desde
alcohol, p.f. 174-174,5°. El nitroso compuesto (2 grs)
se puso en suspensión en alcohol hirviendo (40 mls)
5 y se trató con una solución de cloruro estannoso (4
grs.) en ácido clorhídrico concentrado (3 mls.) y al-
cohol (32 mls) Se consiguió rápidamente solución y
después de 10 minutos se vertió en hidróxido potásico
acuoso. Precipitó 1-(p-acetamidofenoxi)-4-(p-metilami-
10 nofenoxi)but-2-eno como sólido blanco voluminoso cris-
talizado, que se recogió y lavó sucesivamente con al-
cali diluido y agua. La base, que fundía a 138-139°,
se disolvió en ácido clorhídrico muy diluido caliente
y con enfriamiento, el hidrocioruro cristalizó en
15 placas brillantes, p.f. 204-206° con descomposición.

EJEMPLO 45

Una solución de p-N-nitrosometilaminofenol
(7,6 grs.) en alcohol caliente (24 mls) conteniendo
una solución de hidróxido potásico (2,8 grs.) en agua
20 (2,8 grs.) se añadió a una solución caliente de trans-
1:4-dibromobut-2-eno (21.4 grs.) en alcohol (36 mls)
con agitación. Después de una hora, se recogió en
precipitado sólido (11 grs.) La evaporación del fil-
trado en frío a un pequeño volumen dió otra recogida
25 de material cristalizado (6 grs.). El sólido total se
extrajo con petróleo ligero (p.eb. 40-60°) en un apa-
rato de Soxhlet. Con enfriamiento, el extracto deposi-
tó hojuelas casi blancas de 1-bromo-4-(p-N-nitrosome-

78



220102

tilaminofenoxi)but-2-eno, p.f. 77-77,5°. El residuo que quedó en el recipiente después de haber lixiviado con agua para eliminar bromuro potásico cristalizó desde benceno en placas canela delgadas de 1:4-
 5 bis-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)-but-2-eno, p.f. 175, 5-176,5°.

El mono-bromo compuesto se condensó con p-acetometilamidofenol por el método del Ejemplo 43 dando 1-(p-acetometilamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilaminofenoxi)but-2-eno que cristalizó desde metanol en pequeñas hojuelas blancas p.f. 117-118°. El nitroso compuesto se redujo a 1-(p-acetometilamidofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)but-2-eno por el método descrito en el Ejemplo 44, cristalizando la base desde alcohol en placas casi incoloras, p.f. 155,5-156°.
 15

p-Etoxicarbonmetilamidofenol, p.f. 99-100°, preparado a partir de p-etilaminofenol y cloroformiato de etilo por el método del Ejemplo 42, se condensó con el bromo compuesto para dar 1-(p-etoxicarbonetilamidofenoxi)-4-(p-nitrosometilaminofenoxi)but-2-eno, un sólido de bajo p.f. que se redujo por el método del cloruro estannoso descrito en el Ejemplo 44 para dar 1-(p-etoxicarbonetilamidofenoxi)-4-(p-metilaminofenoxi)but-2-eno. La base, que era extremadamente soluble en ácido clorhídrico, formó placas incoloras desde metanol acuoso, p.f. 95-96°.
 20
 25

p-Butoxicarbonmetilamidofenol, p.f. 63-64, 5°, preparado a partir de metol y cloroformiato de



220192

butilo, se convirtió analogamente en 1-(p-butoxicarbon-
metilamidofenoxi)-4-(p-N-nitrosometilamidofenoxi)but-
2-eno, que cristalizó desde metanol en hojuelas de co-
lor crema de p.f. 86,87°. La reducción de este nitroso
5 compuesto dió 1-(p-butoxicarbonmetilamidofenoxi)-4-
(p-metilaminofenoxi)but-2-eno, que cristalizó desde me-
tanol acuoso en placas blancas de p.f. 78-78,5°, muy
solubles en ácido clorhídrico.

EJEMPLO 46

10 Una solución de 1:6-bis-tosiloxihex-3-eno
(20 grs.) en alcohol caliente (30 mls) se añadió a una
solución de p-etoxicarbonamidofenol (4,2 grs.) en al-
cohol que contenía sodio (0,6 grs.) y la mezcla se ca-
lentó a reflujo durante 2 horas y luego se diluyó con
15 agua. La extracción con benceno dejó una pequeña canti-
dad de 1:6-bis(p-etoxicarbonamidofenoxi)hex-3-eno, p.f.
183-184° sin disolver. El extracto, después de secar
y evaporar, dejó un aceite que al lixiviar con metanol
frió dió derivado de hexano cristalizado no reaccionado
20 (7 grs.). El residuo oleoso (9,5 grs.) se sometió a
reflujo durante 15 minutos con una solución de bromuro
de calcio (12 grs.) en cellosolve seco (120 mls), la
dilución con agua puso en libertad un aceite que se des-
tiló al vapor para eliminar 1.6-dibromohex-3-eno. El
25 residuo cristalizó al enfriar y se separó del ciclohe-
xano en agujas blancas ahieltradas de 1-bromo-6-(p-eto-
xicarbonamidofenoxi)hex-3-eno, p.f. 71-75°.

El bromo compuesto se condensó con 4-p-aceta-



220192

midofenol por el método del Ejemplo 43, siendo el
producto 1-(p-acetamidofenoxi)6-(p-etoxacarbonamido-
fenoxi) hex-3-eno, que cristalizó desde cellosolve en
hojuelas blancas, p.f. 183-184°. La hidrólisis de es-
5 te compuesto con ácido clorhídrico alcoholico dilui-
do dió 1-(p-aminofenoxi)6-p-etoxicarbonamidofenoxi)
hex-3-eno de p.f. 192-194° con descomposición.

El bromo compuesto y el p-N-nitrosometila-
minofenol dieron similarmente 1-(p-etoxicarbonamido-
10 fenoxi)-6-(p-Ni-nitrosometilaminofenoxi)hex-3-eno,
que formó agujas canela claras desde metanol, p.f.
100-102°, y se redujo por el método del cloruro es-
tannoso a hidrocloruro de 1-(p-etoxicarbonamidofenó-
xi)-6-(p-metilaminofenoxi)hex-2-eno, que cristalizó
15 desde ácido clorhídrico diluido en pequeñas hojuelas
blancas. p.f. 168-171°.

EJEMPLO 47

p-Acetamidofenol (7,5 grs.), 1:7-dibromo -
hept-3-eno (25,6 grs.) una solución de hidróxido po-
20, tasico (3,grs) en agua (3 mls) y metanol (30 mls) se
sometieron a reflujo durante 5 horas. La adición de
agua precipitó un aceite, que se extrajo con benceno.
El extracto se secó y evaporó dejando un aceite,
que consistía en una mezcla de 1-bromo-7-(p-acetami-
25 dofenoxi)hept-3-eno y el correspondiente isomero hept-
4eno.

Esta sustancia se condensó con p-etoxicar-
bonamidofenol por los métodos ya descritos, siendo



18 M

20192

5 el producto un aceite que depositó cristales lentamente. Estos últimos se separaron por aspiración y se calentaron durante 3 horas con ácido clorhídrico alcohólico acuoso. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y se enfrió. Se separó en pequeñas agujas blancas, p.f. 149-151°, un hidrocloruro, probablemente hidrocloruro de 1-(p-aminofenoxi)-7-(p-etoxicarbonamidofenoxi)hept-3-eno, más bien que el isómero hept-4-eno.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 18 de Febrero de 1954, con el No. 4765/54, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

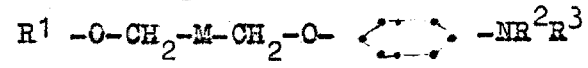
- N O T A -

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

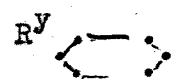


220192

1.- Un procedimiento de preparar compuestos de la formula general



5 o sus sales acidas de adición donde R¹ es un grupo alcohol de cadena recta o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono o un grupo cicloalcohilico o un grupo de la formula



10 donde R⁴ es hidrogeno o está en la posición orto, meta o para y es un grupo alcoholico que tiene de uno a tres átomos de carbono que puede llevar un grupo amino como sustituyente, un grupo alcoxi que
15 tiene de uno a tres átomos de carbono, o un grupo benciloxi, un acilo, carboxi (o una sal alcalina alcalinoterrea o aminica de los mismos) alcoxi carbonilo, carbamihilo, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, alcoholisulfonilo o N-nitroso-Nalcoholilamino,
20 o un grupo NR⁵R⁶, donde R⁵ es un grupo acilo, alcoholicarbonilo, alcoholisulfonilo o carbamihilo y R⁶ es hidrógeno o un grupo alcohol con desde uno hasta cuatro átomos de carbono que puede llevar por lo menos un grupo hidroxilo sobre un átomo de carbono o sobre átomos de carbono distintos del adyacente
25 al átomo de nitrógeno;

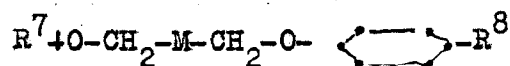
R² y R³ son los mismos o diferentes y son hidrógenos o grupos alcohol con desde uno hasta cuatro átomos de carbono que pueden llevar uno o



220192

más grupos hidroxilo en un átomo de carbón o en átomos de carbono distintos del adyacente al átomo de nitrógeno;

5 M es una cadena alifática que contiene de uno a ocho átomos de carbono y que opcionalmente contiene un doble o un triple enlace, caracterizado por que en un compuesto de la fórmula

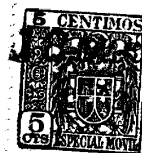


10 donde el grupo R^7 designa un grupo según se ha definido para R^1 y el grupo R^8 designa un grupo que puede convertirse en grupo amino primario, secundario o terciario $NR^2 R^3$, el grupo R^8 se convierte en una forma conocida en si misma en tal grupo amino y, si se
15 desea, uno de los grupos definidos para R^4 , cuando el mismo está presente, se convierte en otro de dichos grupos.

2.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1^a, cuando $NR^2 R^3$ es un grupo amino primario,
20 caracterizado porque el grupo R^8 es una aldimina, un grupo azo o un grupo nitro que se convierte por reducción en un grupo amino.

3.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, en el que $NR^2 R^3$ es un grupo amino primario o secundario, caracterizado porque el grupo R^8
25 es un grupo $NR^2 W$ en el que W es un grupo protector.

4.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 3, caracterizado porque dicho grupo W



220102

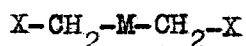
es un grupo acilo, tolueno-p-sulfonilo o alcoxi carbonilo que se elimina por hidrólisis.

5 5.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, en el que NR^2R^3 es un grupo amino terciario caracterizado porque dicho grupo R^8 es un grupo amino cuaternario y porque el compuesto se somete a pirólisis o a hidrólisis por medio de un hidróxido o alcóxido alcalino.

10 6.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, en el que R^7 y R^8 son grupos amino idénticamente protegidos, caracterizado por hidrólisis parcial del compuesto, de modo que solamente R^8 se convierta en un grupo amino.

15 7.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual el grupo NR^5R^6 está en la posición para, R^5 es un grupo metoxi o etoxi carbonilo o un grupo acetilo, R^6 es hidrógeno o un grupo metilo, NR^2R^3 es un grupo amino, metilamino o dimetilamino y $-CH_2-M-CH_2$ es
20 un residuo butano, buteno, pentano, hexano, eptano, u octano.

25 8.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, en una modificación caracterizada porque cuando NR^2R^3 es un grupo aminoterciario, el compuesto se prepara haciendo reaccionar un compuesto
-disustituido de la fórmula





220102

sucesivamente y en cualquier orden con un compuesto R^7Y y un benceno disustituido de la formula



5 en que X e Y son grupos capaces de reaccionar entre si para formar un enlace de éter.

9.- Un procedimiento para preparar compuestos de valor terapeutico.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 18 MAR 1955

P. A.
Alberto de Elzabura
Por Poderes

