



256264

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

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

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO"

La presente invención se refiere a compuestos de amonio cuaternario, a la preparación de los mismos y a composiciones farmacéuticas obtenidas de ellos.

5 Se ha encontrado que los compuestos de amonio cuaternario que contienen un catión de fórmula (I) disminuyen de un modo efectivo las infestaciones de nematodos, por ejemplo de Syphacia obvelata, Aspicularis tetraptera o Trichuris muris en ratones, de Toxocara cati en gatos, de Toxocara canis, Trichuris vulpis o Ancylostoma caninum en perros, o de Ascari-
10 dia galli en pollos o matan Ascaris lumbricoides del cerdo in vitro.



256264

+



En la fórmula (I) y en las fórmulas siguientes:

5 R es un anillo fenilo sustituido en la posición meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, aliloxi, metilmercapto, hidroxilo, formilo, acetilo, alcoxycarbonilo, amino, metilamino, acetamido, ciano, nitro o nitroso cuando L es un anillo fenilo que puede estar sustituido a discreción en la posición orto, meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alquilo, alcoxi, metilmercapto, ciano o nitro, o cuando L es un grupo tienilo o furilo, puede estar sustituido a discreción en la posición 5 por un átomo de halógeno o un grupo nitro; o

15 R es un anillo fenilo sustituido a discreción en la posición orto por un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, aliloxi, metilmercapto, hidroxilo, formilo, acetilo, alcoxycarbonilo, amino, metilamino, acetamido, ciano, nitro o nitroso, cuando L es un anillo fenilo sustituido en la posición meta o para por un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, 20 alcoxi, metilmercapto, ciano o nitro;

W es una cadena saturada normal que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno no adyacentes y de 0 a 16 átomos de carbono; y

25 X e Y son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alcoholo, alilo, propargilo o hidroxialcoholo (diferente de un grupo alfa-hidroxialcoholo) o XY es un grupo tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentametileno (es decir, el grupo NXY es un grupo pirrolidino, piperidino o morfolino).

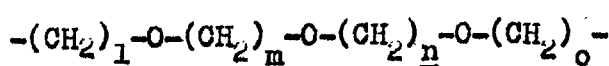
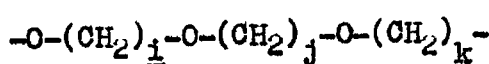
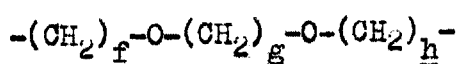
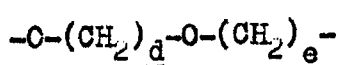
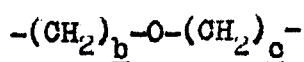
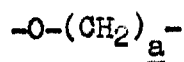
30 En las definiciones anteriores de R, W, X e Y, "alcoholo", "alcoxi", "alcoxi-carbonilo" e "hidroxialcoholo" denotan, respectivamente, grupos hidrocarburo, éter, ester y alcohol saturados que contienen de uno a cuatro átomos de carbono.



256264

El anión asociado con el catión de fórmula (I) puede ser el anión equivalente de cualquier ácido aceptable, por ejemplo, un anión cloruro, bromuro, yoduro, sulfato o metilsulfato.

Se verá que la cadena $W-CH_2 \cdot CH_2$ es uno de los grupos siguientes:



5

10

15

donde a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, y o son enteros; a, c, e, h, k y o, son cada uno por lo menos 2; y a, o la suma de b y c, o la suma de d y e, o la suma de f y g y h, o la suma de i y j y k, o la suma de l, y m y n y o no es mayor de 18.

Por ejemplo, $W-CH_2 \cdot CH_2$ puede ser un grupo 3-oxatrimetileno, 8-oxaoctametileno, 6-oxadecametileno, 3,5-dioxapentametileno, 7,9-dioxanonametileno, 5,8-dioxadecametileno, 8,11-dioxatridecametileno, 3,5,7-trioxaheptametileno, 4,7,10-trioxadecametileno, 3,5,7-trioxaoctametileno o 6,9,13-trioxapentadecametileno.

20

25

Se ha señalado el sulfato de N-5-p-clorofenoxi-3-oxapentil-N-p-clorobencil-N,N-dimetilamonio, pero no se ha descrito de ningún modo; el n-dodeciloxiacetato de N-bencil-N-5-p-metilfenoxi-3-oxapentil-N,N-dimetilamonio, el cloruro de N-bencil-N,N-dietil-N-2-m-metoxifenoxietilamonio y el cloruro de N-bencil-N,N-dietil-N-2-m-t-butoxifenoxietilamonio se han descrito en la bibliografía pero no se ha señalado hasta ahora ac-

30

256264



tividad antihelmíntica para estos compuestos.

La presente invención proporciona, en un aspecto, los compuestos de amonio cuaternario que contienen un catión de fórmula (I), en la medida en que son nuevos.

5 Los compuestos preferidos para rebajar de modo efectivo las infestaciones de Spiphacia obvelata o Aspiculuris tetrap-
tara en ratones contienen un catión de fórmula (I) donde R es
un anillo para-bromofenilo, o R es un anillo para-clorofenilo
y W contiene solo un átomo de oxígeno; y los preferidos para
10 rebajar de modo efectivo las infestaciones de Trichuris muris
en ratones contienen un catión de fórmula (I) donde R es un
anillo para-nitrofenilo. Los compuestos preferidos para matar
Ascaris lumbricoides in vitro contienen un catión m-p-nitroben-
cil-m-2-p-nitrofenoximetilpirrolidinio o m-p-clorobencil-m-2-p-
15 ciclofenoxietilpirrolidinio.

La cadena W contienen preferiblemente solo un átomo de oxígeno y no más de 8 átomos de carbono.

Las sales preferidas que contienen un catión de fórmula (I) son aquellas que son escasamente solubles en agua, por
20 ejemplo, menos de 2,0 % (peso/volumen) a 20° C. La actividad antihelmíntica del catión se mantiene mientras que los efectos tóxicos sobre el huésped disminuyen notablemente. Son sales particularmente útiles las que tienen un anión equivalente a
bromofluoruro, perchlorato, laurilsulfato, dodecilsulfato, dodecilsulfato, p-toluenosulfonato, p-clorobencenosulfonato, p-bromo-
25 bencenosulfonato, p-acilamidobencenosulfonato, m-acilamidoácido, difenil-4-sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-
sulfonato, naftaleno-1,5-disulfonato, naftaleno-2,7-disulfona-
to, 1-naftol-3,6-disulfonato, 2-naftol-3,6-disulfonato, 1-nafto-
30 atoato, 2-naftoato, 2-hidroxi-3-naftoato, 4,4'-dihidroxi-difenil-
metano-3,3'-dicarboxilato, 2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-
3,3'-dicarboxilato, piperazina-1,4-bis-carboñitoato, 4,4'-dia-



258264

minoestilben-2,2'-disulfonato, o fenatos, tal como 2,4,5-tri-
clorofenato.

Los compuestos que contienen un catión de fórmula (I)
pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido. Pre-
feriblemente, se preparan por una reacción de cuaternización;
es decir, por reacción de una amina terciaria que contenga to-
dos menos uno de los grupos deseados en el compuesto de am-
nio cuaternario con un derivado reactivo del grupo que se de-
sea introducir.

Por ejemplo, pueden prepararse estos compuestos por la
cuaternización de una amina terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NXY$
con un derivado bencilo, furfurilo o tenilo reactivo, o de
una amina terciaria de fórmula $XYN.CH_2.L$ con un derivado $R.W.$
 $CH_2.CH_2$ -reactivo. En estas reacciones y en las subsiguientes, Z
es un grupo reactivo que puede estar en el derivado reactivo y
puede ser, por ejemplo un grupo cloruro, bromuro o yoduro o
un grupo ester sulfónico, $-O.SO_2E$, donde E es un hidrocarbu-
ro sustituido o insustituido, tal como un grupo p-tolilo. Ambas
reacciones pueden efectuarse convenientemente en un disolven-
te, por ejemplo propan-2-ol o acetona. La primera reacción se
verifica fácilmente; la mezcla de reacción de la última exige,
sin embargo, calentar durante un período prolongado; puede efec-
tuarse calentando los compuestos de fórmulas $R.W.CH_2.CH_2.Z$ y
 $XYN.CH_2.L$ juntos, sin la presencia de un disolvente.

Otro ejemplo, aplicable a compuestos en los que X e Y
son los dos grupos alifáticos, es la cuaternización de una ami-
na terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2:NR'.CH_2.L$ con un agente
de alcoholación de fórmula YZ. Si X e Y son iguales, los com-
puestos pueden prepararse también por reacción de una amina
secundaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NR'.CH_2.L$ con dos equivalentes

256264



de un agente de alcoholación de fórmula YZ en presencia de un agente fijador de ácido, por ejemplo, una sal alcalina tal como carbonato sódico o potásico. Esta reacción transcurre con la formación intermedia de la amina terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NX.CH_2.L$, y por tanto equivale a la formación simultánea de esta amina y su cuaternización. Como ejemplos específicos de agentes alcoholantes que pueden emplearse en estas reacciones, pueden mencionarse yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, *p*-toluenosulfonato de metilo, yoduro de etilo, *p*-toluenosulfonato de etilo y yoduro de 2-hidroxietilo. En la práctica, es preferible, en general, emplear una cantidad bastante mayor que la teóricamente necesaria del agente alcoholante para obtener un buen rendimiento del producto deseado. Ambas reacciones pueden efectuarse en un disolvente, por ejemplo, acetona o metanol.

Los compuestos en los que NXY es un grupo pirrolidino, piperidino o morfolino pueden prepararse también por transposición intramolecular de una amina terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.N [XY.Z] .CH_2.L$. Esta amina puede prepararse, en forma de sal, por la reacción del correspondiente hidroxicompuerto de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.N XY.OH.CH_2.L$ con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, o con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de *p*-tolueno-sulfonilo. La sal se convierte en la base amina libre y la transposición se efectúa calentando esta base, bien sea sola o bien en un disolvente, tal como isobutanol, o una mezcla de benceno y etanol, variando la velocidad de reacción según sea Z.

Los compuestos en los que NXY es un grupo pirrolidino,

256264



piperidino o norfolino pueden prepararse también por reacción de una amina secundaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NH.CH_2.L$ con un butano α, ω -disustituido, pentano o 3-oxapentano de fórmula $Z.WY.Z$. Como ejemplos específicos, pueden mencionarse 1,4-dibromobutano, 1,4-diclorobutano, 1,4-dimetilsulfoniloxibutano, 1,4-di-p-toluenesulfoniloxibutano, 1-bromo-4-clorobutano, 1,5-di-p-toluenesulfoniloxipentano y 1,5-di-p-toluenosulfonil-oxi-3-oxapentano. La reacción se efectúa en presencia de un agente fijador de ácido por ejemplo, una sal alcalina tal como carbonato sódico o potásico, calentando solamente o en un disolvente tal como isobutanol o una mezcla de benceno y etanol. La reacción transcurre con formación intermedia de la amina terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.N [XY.Z] .CH_2.L$, y, por consiguiente, equivale a la formación simultánea de esta amina y su transposición.

Cuando R es un anillo fenilo que lleva un grupo amino o metilamino, es necesario modificar los métodos de preparación arriba descritos de los compuestos que contienen un catión de fórmula (I) protegiendo el grupo amino con un grupo G, por ejemplo un grupo acilo o alcóxicarbonilo o un grupo éster sulfónico, $-OSO_2E$ donde E significa lo mismo que se ha dicho anteriormente. Por tanto, en las reacciones anteriores, R es respectivamente un grupo $NHG.Ph-$ o $NCH_3G.Ph-$, donde Ph es el anillo fenilo, en vez de un anillo fenilo sustituido por amino o metilamino, y para obtener este último, se elimina el grupo protector G por hidrólisis después de la formación del compuesto de amonio cuaternario apropiado.

La sal producida por las reacciones descritas arriba puede convertirse, por doble descomposición, durante las reacciones o después de las mismas, por ejemplo en solución o en una columna de cambio aniónico, en la sal de otro anión. Esto puede



1.56284

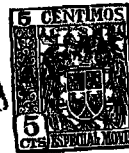
ser particularmente conveniente en el caso de que se necesite una sal que sea escasamente soluble en agua, o si se usa un compuesto α, β -disustituido de fórmula Z.XY.Z y los dos grupos Z son diferentes.

5 La presente invención proporciona en otro aspecto el método arriba descrito de preparación de los compuestos de amonio cuaternario que contienen un catión de fórmula (I), en cuanto que son nuevos.

10 Los compuestos que contienen un catión de fórmula (I) pueden presentarse como una composición farmacéutica sólida para administración oral obtenida por cualquier método.

15 Los polvos finos o gránulos de los compuestos pueden contener diluyentes y agentes tensioactivos y dispersantes, y pueden presentarse en forma de una solución en agua o en un jarabe; en cápsulas o "sellos" en estado seco o en una sus-
20 pensión no acuosa, en cuyo caso puede incluirse un agente de suspensión; en tabletas, en cuyo caso pueden incluirse aglutinantes y lubricantes; en una suspensión en agua o un jarabe o un aceite, o en una emulsión agua/aceite, en cuyo caso pueden incluirse agentes saporíferos, conservadores, suspensoros, espesantes y emulsificantes, o en el alimento del huésped del nematodo. Los gránulos o las tabletas pueden estar revesti-
dos.

25 La presente invención proporciona en otros aspectos una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene un compuesto de amonio cuaternario que comprende un catión de fórmula (I) y un soporte farmacéuticamente aceptable del mismo, y los métodos para la obtención de una preparación de este tipo por inclusión de un compuesto de amonio cuaternario que contiene un catión de fórmula (I) en el soporte farma-
30



56264

céuticamente aceptable del mismo.

Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan la invención, cuyo alcance se define en las reivindicaciones. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius y las abreviaturas "p. eb." y "p. f." significan, respectivamente, punto de ebullición y punto de fusión.

EJEMPLO 1

Una mezcla de p-nitrofenol (139 grs.), 1,4-dibromobutano (259 grs.), isopropanol (40 mols.) y agua (1 l.) se agitó y se calentó a reflujo mientras se agregaba lentamente, a lo largo de un periodo de 3 horas, una solución de hidróxido sódico (34 grs. en agua (300 mols.)). La mezcla se agitó después durante 3 horas más. Después de enfriar, se retiró la capa acuosa y se extrajo con éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron tres veces con solución de hidróxido sódico 2N para eliminar el p-nitrofenol inalterado. La solución etérea se lavó con agua, se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío para dar 1-bromo-4-p-nitrofenoxibutano, p. eb. 144-146°/0,06 mm.

Una solución de este éter (62 grs.) en dimetilamina etanólica (154 grs.; 33% peso/peso) se calentó a 80° durante 6 horas en un autoclave. La mezcla de reacción resultante se evaporó sobre un baño de vapor. El residuo se disolvió en exceso de ácido clorhídrico 4N y los subproductos no básicos se eliminaron con éter. La adición de exceso de amoníaco a la capa ácida precipitó un aceite que se extrajo con éter. La solución etérea se lavó con agua, se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se evaporó. El aceite residual se redisolvió en exceso de ácido clorhídrico 4N y la

56264



solución se evaporó en vacío. El residuo se cristalizó dos veces de metanol para dar hidrocloruro de 1-dimetilamino-4-p-nitrofenoxibutano, p.f. 173°. La base pura se regeneró con exceso de amoníaco y se aisló con éter en forma de aceite amarillo que posteriormente solidificó, p. de f. 20°.

Se añadió bromuro de bencilo (4 grs.) sobre una solución de esta base (5 grs.) en acetona (10 mls.). La mezcla aumentó de temperatura. Finalmente se calentó a reflujo durante 30 minutos. Al enfriar, se separó un sólido cristalino rápidamente. Se recogió y se recristalizó de isopropanol para dar bromuro de N-bencil-N,N-dimetil-N-4-p-nitrofenoxibutilamonio, p.f. 152°.

EJEMPLO 2

Se añadió cloruro de 5-clorotenilo (5-cloro-2-clorometiltiofeno) (4,1 grs.) sobre una solución de yoduro sódico (3,52 grs.) en acetona (10 ml.s) y la mezcla se calentó. Después de reposo durante 30 minutos, se separó por filtración el cloruro sódico precipitado y se lavó con un poco de acetona nueva. Se añadió 1-dimetilamino-4-p-nitrofenoxibutano (5,7 grs.) sobre el filtrado y la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, se separó por filtración el sólido cristalino separado y se lavó con acetato de etilo. El yoduro de N-5-cloro-tenil-N,N-dimetil-N-4-p-nitrofenoxibutilamonio se recristalizó de metanol, p.f. 139-140°.

EJEMPLO 3

Una solución de 1-bromo-2-p-clorofenoxietano (7,8 grs.) y bencilamina (15 grs.) en benceno (15 mls.) se calentó sobre un baño de vapor durante 5 horas. Después de enfriar, se filtró la mezcla y el residuo se lavó con benceno nuevo. El



256264

5 filtrado y los líquidos de lavado reunidos se agitaron con exceso de ácido clorhídrico 4N, separándose así hidrocloreto de 1-bencilamino-2-p-clorofenoxietano sólido. Se separó este producto por filtración y se recrystalizó de isopropanol que contenía 10 % de etanol, en forma de agujas incoloras, p.f. 190-191°.

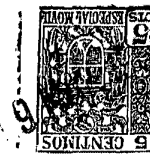
10 Este hidrocloreto (5,96 grs.) se trató con amoniaco acuoso para dar la base libre que se aisló con éter. Esta base se añadió sobre una papilla de carbonato sódico (5,3 grs.) en metanol (15 mls.), seguido de yoduro de metilo (14,5 grs.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y se filtró en caliente. Se añadió éter al filtrado para dar yoduro de N-bencil-N-2-p-clorofenoxietil-N,N-dimetilamonio que se recrystalizó de etanol, p. de f. 166°.

EJEMPLO 4

15 Una mezcla de 1-bromo-2-p-clorofenoxietano (20 grs.) y bencilmetilamina (22 grs.) se calentó a 70°, produciéndose una reacción isotérmica rápida. Después de enfriar, la masa semisólida se disolvió en exceso de ácido clorhídrico diluido y la solución se lavó con éter. El tratamiento con hidróxido
20 sódico, extracción con éter y evaporación de la solución seca-da dió un aceite básico, que se separó por cristalización fraccionada en bencilmetilamina y 1-bencilmetilamina-2-p-clorofenoxietano, p, eb. 158°/0,1 mm.

25 Esta base (5 grs.) y un peso igual de p-toluenosulfonato de etilo se calentaron en acetona hirviente (50 mls.) durante 3 horas. Por enfriamiento y adición de éter precipitó p-toluenosulfonato de N-bencil-N-2-p-clorofenoxietil-N-etil-N-metilamonio, que se cristalizó de acetato de etilo y formó
30 placas incoloras, p.f. 121-122°.

256264

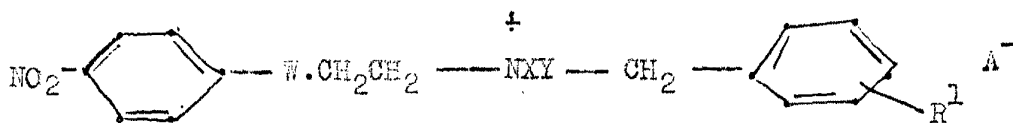


En la tabla I se detallan otros compuestos de amonio
cuaternario que se han preparado por métodos análogos a los
descritos arriba. Las tablas II y III dan las propiedades
físicas de los productos químicos intermedios que se necesi-
5 taron para la síntesis de los compuestos que figuran en la
tabla I y que no se habían descrito hasta ahora en la bi-
bliografía científica.

En las tablas I, II y III, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 indican
los sustituyentes en los anillos; en la tabla I, A^- indica
10 el anión asociado con el catión; y en la tabla III, Z es un
grupo reactivo.

TABLA 1 (A)

256264



Nº del ejemplo	W.CH ₂ CH ₂	X	Y	R ¹	A ⁻	Disolvente para cristalización	F.F.
5	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Etanol/metanol.	228-229º
6	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-NO ₂	I	Metanol	172-173º
7	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	Cl	Etanol	199-200º
8	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		p-NO ₂	I	Etanol	193-193.5º
9	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		p-NO ₂	I	Metanol	191-192º
10	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Etanol	202-203º
11	O(CH ₂) ₃	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	I	Metanol	203º
12	O(CH ₂) ₃	-(CH ₂) ₅ -		p-NO ₂	I	Metanol acuoso	201º
13	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Metanol	225-226º
14	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Etanol	163-164º
15	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	Cl	Etanol	183-184º
16	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		p-Cl	I	Metanol	200-201º
17	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		p-Cl	I	Metanol	177-178º
18	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Metanol	127-128º
19	O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I. ½ H ₂ O	Etanol	145-146º
20	O(CH ₂) ₃	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	I	Metanol	175º
21	O(CH ₂) ₃	-(CH ₂) ₅ -		p-Cl	I	Metanol	170-171º
22	O(CH ₂) ₃	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		p-Cl	I	Metanol	199-200º
23	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl. ½ H ₂ O	Etanol/acetato de etilo.	137º
24	O(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	158-159º
25	O(CH ₂) ₆	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol/acetato de etilo.	157º

TABLA 1 (A) cont. 256264



Nº del ejem- plo	W.CH ₂ CH ₂	X	Y	R ¹	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.F.
26	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I	Metanol/etanol	180-182º
27	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-Br	Br	Metanol/acetato de etilo	179-180º
28	O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Br	Br	Etanol	206º
29	O(CH ₂) ₃		-(CH ₂) ₄ -	p-Br	Br	Metanol/éter	140º
30	O(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	p-Br	Br	Metanol	165º
31	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Br	Br	Etanol	200-203º
32	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-F	Cl. 2 H ₂ O	Etanol/éter	85º
33	O(CH ₂) ₃		-(CH ₂) ₄ -	p-F	I	Etanol/metanol	171º
34	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-F	I	Etanol	165º
35	O(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	p-F	I	Etanol	117º
36	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-I	Br	metanol acuoso	209º
37	O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-I	Br	Metanol	220º
38	O(CH ₂) ₃		-(CH ₂) ₄ -	p-I	Br	Metanol	208º
39	O(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	p-I	Br	Metanol	203º
40	O(CH ₂) ₆	CH ₃	CH ₃	p-I	Br	Metanol	153-154º
41	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-CN	Cl	Metanol	222-223º
42	O(CH ₂) ₃		-(CH ₂) ₄ -	m-Cl	Br	Etanol	212º
43	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl. H ₂ O	Etanol/isopropa- nol.	112-113º
44	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	o-Cl	I	Etanol	118º
45	O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	o-Cl	I	Metanol	173-174º
46	O(CH ₂) ₃		-(CH ₂) ₄ -	o-Cl	I	Metanol	133º
47	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	H	Br	Etanol/isopropa- nol.	159-160º
48	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	Etanol	139-140º
49	O(CH ₂) ₂		-(CH ₂) ₄ -	H	Br	Etanol	164-165º
50	O(CH ₂) ₂		-(CH ₂) ₅ -	H	I	Metanol	197-198º



256264

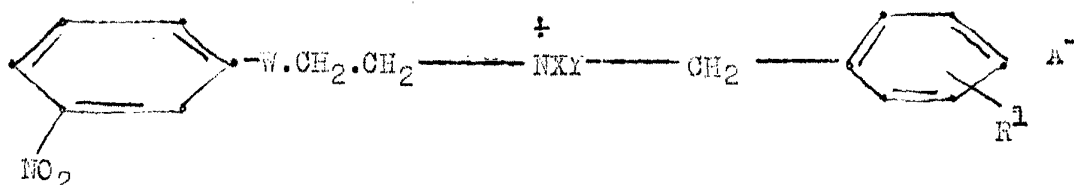
TABLA 1 (A) cont.

Nº del ejem- plo	$\text{W} \cdot \frac{\text{CH}_2}{\text{CH}_2}$	X	Y	R ⁺	A ⁻	Disolvente pa- ra cristaliza- ción.	P.F.
51	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	CH_3	CH_3	H	Br	Etanol/éter	113°
52	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	C_2H_5	H	Br	Etanol	130°
53	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$		$-(\text{CH}_2)_4-$	H	Br	Etanol	155°
54	$\text{O}(\text{CH}_2)_5$	CH_3	CH_3	H	Br	Etanol	168-169°
55	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	CH_3	CH_3	H	Br	Éter/isopro- panol	112°



256264

TABLA 1 (B)

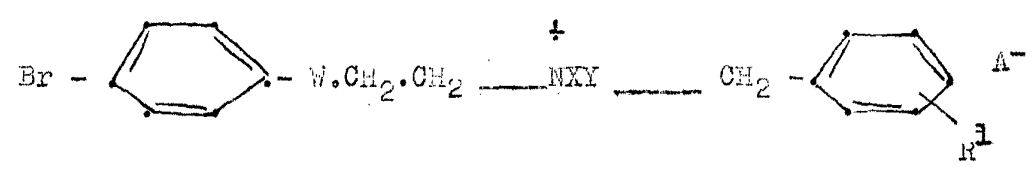


nº del ejemplo.	W.CH ₂ CH ₂	X	Y	R ¹	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
55 (b)	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Etanol/metanol	208-209º
56	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄		p-NO ₂	Cl.H ₂ O	Isopropanol/aceta-to de etilo.	98-99º
57	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Isopropanol/éter	185.5-187º
58	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄		p-Cl	Cl	Isopropanol/éter	154-155º
59	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	m-Cl	Br.½H ₂ O	Isopropanol	163-164º
60	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl.H ₂ O	Isopropanol/éter	114-115º
61	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Isopropanol/aceta-to de etilo.	164-165º
62	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄		H	I	Isopropanol/aceta-to de etilo.	124-125º

20264



TABLA 1 (C)



nº del ejemplo	W·CH ₂ CH ₂	X	Y	R ¹	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
63	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Etanol	211-212º
64	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-NO ₂	I	Metanol	184º
65	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	I	Metanol	199º
66	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		p-NO ₂	Cl·½H ₂ O	Isopropanol/éter.	198º
67	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Isopropanol.	156-157º
68	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Metanol	214-215º
69	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Metanol	185º
70	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	I	Metanol	170º
71	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		p-Cl	Cl	Etanol/éter	154º
72	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl·H ₂ O	Isopropanol/aceta-to de etilo.	104-105º
73	O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Isopropanol/etanol.	166-167º
74	O(CH ₂) ₃	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	Cl·H ₂ O	Isopropanol/aceta-to de etilo.	145-146º
75	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Isopropanol/aceta-to de etilo.	176-177º
76	O(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Isopropanol/aceta-to de etilo.	150-151º

256264



TABLA 1 (C). cont.

no del ejem- plo.	$\text{W.CH}_2\text{CH}_2$	X	Y	R^1	A^-	Disolvente para cris- talización	P.f.
77	$\text{O}(\text{CH}_2)_4$	$-(\text{CH}_2)_4^-$		p-Cl	Cl. \cdot 2H ₂ O	Isopropa- nol/éter.	78-79 ^o
78	$\text{O}(\text{CH}_2)_5$	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl. \cdot H ₂ O	Isopropa- nol/aceta- to de eti- lo.	126-127 ^o
79	$\text{O}(\text{CH}_2)_5$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	Cl	Etanol/ éter	140-141 ^o
80	$\text{O}(\text{CH}_2)_5$	$-(\text{CH}_2)_4^-$		p-Cl	Cl. \cdot H ₂ O	Isopropa- nol/éter	157-158 ^o
81	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Isopropa- nol	160-161 ^o
82	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I. \cdot 2H ₂ O	Metanol	190 ^o
83	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	Cl	Isopropa- nol	169 ^o
84	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	$-(\text{CH}_2)_4^-$		p-Cl	Cl	Isopropa- nol/éter	101 ^o
85	$\text{O}(\text{CH}_2)_{10}$	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I	Metanol	161-162 ^o
86	$\text{O}(\text{CH}_2)_{10}$	$-(\text{CH}_2)_4^-$		p-Cl	I	Metanol	123 ^o
87	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Isopropa- nol/éter	124-125 ^o
88	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$-(\text{CH}_2)_4^-$		p-Cl	I	Isopropa- nol	133-134 ^o
89	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	CH ₃	CH ₃	m-Cl	Br	Etanol	155-156 ^o
90	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	$-(\text{CH}_2)_4^-$		m-Cl	Br	Metanol	141-142 ^o
91	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH ₃	CH ₃	m-Cl	Br	Isopropa- nol/éter	93-94 ^o
92	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl. \cdot H ₂ O	Etanol	127 ^o
93	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	o-Cl	I	Isopropa- nol	124 ^o
94	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$-(\text{CH}_2)_4^-$		o-Cl	I	Metanol	159-160 ^o
95	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$-(\text{CH}_2)_5^-$		o-Cl	I	Metanol	167 ^o



TABLA 1 (C) cont.

256234

nº del ejem- plo.	n. CH ₂ CH ₂	X	Y	R ¹	A ⁻	Disolven- te para cristali- zación.	P.f.
96	O(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	o-Cl	I	Isopropanol	136-137°
97	O(CH ₂) ₆	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl	Metanol	178-179°
98	O(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	o-Cl	I	Etanol	136-137°
99	O(CH ₂) ₆	-(CH ₂) ₄ -		o-Cl	Cl	Isopropa- nol/éter	153-154°
100	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl	Isopropa- nol/éter	129-130°
101	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Br	Br	Metanol	226°
102	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Br	Br	Etanol	195°
103	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-Br	Br	Etanol	176°
104	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		p-Br	Cl	Etanol/ace- tato de eti- lo. (se ablanda a 150°)	156°
105	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-CN	I	Metanol	225°
106	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		o-Br	Br	Etanol/éter	125°
107	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	H	Br	Metanol	206°
108	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	Isopropa- nol/éter	150!151°
109	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		H	Br	Etanol	158-159°
110	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		H	Br	Isopropa- nol	187°
111	O(CH ₂) ₂	CH ₂ .CH:CH ₂	CH ₂ CH ₂ :CH ₂	H	Br	Acetona/ace- tato de etilo	115°
112	O(CH ₂) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	H	I	Isopropanol	121-123°
113	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl.H ₂ O	Isopropa- nol/acetato de etilo	118-119°
114	O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	I	Isopropanol/ etanol	140-141°



256264

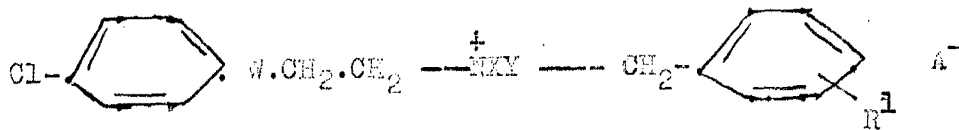
TABLA 1 (C) cont.

no de ejemplo.	W.CH ₂ CH ₂	X	Y	R ¹	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
115	O(CH ₂) ₃		-(CH ₂) ₄ -	H	Cl.2H ₂ O	Isopropanol/acetato de etilo	78-79°
116	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	H	Cl.2H ₂ O	Isopropanol/acetato de etilo	150-151°
117	O(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	I	Isopropanol	142-143°
118	O(CH ₂) ₄		-(CH ₂) ₄ -	H	Cl.H ₂ O	Isopropanol/éter	91-92°
119	O(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	H	Cl.H ₂ O	Isopropanol/acetato de etilo	167-168°
120	O(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Cl	Isopropanol/acetato de etilo	199-200°
121	O(CH ₂) ₅		-(CH ₂) ₄ -	H	Cl.H ₂ O	Isopropanol/éter	105-106°
122	O(CH ₂) ₆	CH ₃	CH ₃	H	Br	Etanol	157-158°
123	O(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	Etanol	139-140°
124	O(CH ₂) ₆		-(CH ₂) ₄ -	H	Br	Isopropanol	145°
125	O(CH ₂) ₁₀	CH ₃	CH ₃	H	Br	Etanol	125°
126	O(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	Etanol/éter	121-122°
127	O(CH ₂) ₁₀		-(CH ₂) ₄ -	H	Br	Etanol/acetato de etilo	115-118°
128	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Isopropanol/éter	119-120°
129	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		-(CH ₂) ₄ -	H	I	Isopropanol	124-125°



256264

TABLA I (D)



ns del ejem- plo.	W.CH ₂ CH ₂	X	Y	R ¹	A ⁻	Disolvente para cris- talización	P.f.
130	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Metanol	229-230 ^o
131	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-NO ₂	I. 1/2 H ₂ O	Metanol	164-165 ^o
132	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	Cl. 2H ₂ O	Isopropal- nol/éter	175 ^o
133	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		p-NO ₂	Cl	Etanol/éter	194 ^o
134	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		p-NO ₂	I	Agua	187 ^o
135	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	228-229 ^o
136	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Etanol	186-187 ^o
137	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	Cl. 1/2 H ₂ O	Butanol- n/éter	156 ^o
138	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		p-Cl	Cl	Isopropal- nol/éter	189 ^o
139	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		p-Cl	I. 1 1/2 H ₂ O	Etanol	197 ^o
140	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I	Etanol	178-181 ^o
141	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Br	Br	Metanol	232-233 ^o
142	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-I	Br	Metanol	223-224 ^o
143	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-CN	I	Etanol	189-192 ^o
144	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-CN	I	Etanol	147-150 ^o
145	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl	Etanol/ éter	115-117 ^o
146	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		o-Cl	Cl. H ₂ O	Butanol- n/éter	84-85 ^o
147	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₅ -		o-Cl	I	Metanol	151 ^o
148	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		o-Cl	Cl. 1/2 H ₂ O	Metanol	142 ^o
149	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	H	Br	Etanol	194-195 ^o
150	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	Etanol	137-138 ^o

256264



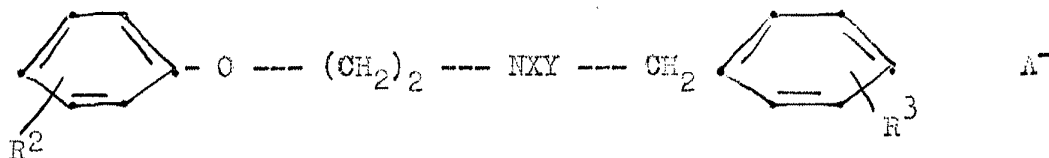
TABLA 1 (D) cont.

no del ejemplo.	$n \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2$	X	Y	R^1	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
151	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$		$-(\text{CH}_2)_4-$	H	Br	Etanol/éter	124°
152	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$		$-(\text{CH}_2)_5-$	H	Br	Etanol	184°
153	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$-(\text{CH}_2)_2$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	H	Br	Etanol/éter	178-179°
154	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH_3	C_3H_7	H	I	Eter/aceta- to de etilo	128-130°
155	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH_3	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$	H	I	Isopropanol	106-108°
156	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH_3	CH_3	H	I	Etanol	149-151°

256264



TABLA 1 (E)



nº del ejemplo.	Naturalidad y posición de R ²	X	Y	Naturalidad y posición de R ³	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
157	p-CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-NO ₂	I	Metanol	196-198º (desc.)
158	p-CN	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-CN	I	Metanol	189-193º
159	p-CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Metanol	217-218º
160	p-CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	222-223º
161	p-CH ₃	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl.H ₂ O	Etanol	110-112º
162	p-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Br	Etanol	147-148º
163	p-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Etanol	177-178º
164	p-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	167-168º
165	p-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl.H ₂ O	Isopropanol/acetato de etilo	82-83º
166	p-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	H	I	Etanol	135-136º
167	p-CH ₃ CONH	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	183-184º
168	p-CHO	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	I	Metanol	205-208º
169	p-CH ₃ CO	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	I	Etanol	177-178º
170	p-CH ₃ CO	CH ₃	CH ₃	H	I	Etanol	122-123º
171	p-CH ₃ OCO	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		p-NO ₂	I	Metanol	168-170º
172	p-C ₂ H ₅ CO	-(CH ₂) ₅ -		H	I	Etanol/acetato de etilo	130-132º
173	p-OH	CH ₃	CH ₃	H	I	Etanol	178-180º
174	m-CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Etanol	178-179º
175	m-CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I	Metanol	169-170º



TABLA I (E) Cont. 256264

n ^o del eje plo.	Naturaleza y posición de R ²	X	Y	Naturaleza y posición de R ³	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
176	m-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-NO ₂	Cl	Iso propanol	154-155 ^o
177	m-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	Cl	Iso pro panol	202-203 ^o
178	m-CH ₃	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl.H ₂ O	Iso propanol	93-94 ^o
179	m-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	Etanol	124-125 ^o
180	m-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	173-174 ^o
181	m-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Iso pro panol	147-148 ^o
182	m-CH ₃ O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-NO ₂	Cl	Etanol/iso-propanol	159-161 ^o
183	m-CH ₃ O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	Cl	Etanol/iso-propanol	177-178 ^o
184	m-CH ₃ O	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	Cl	Etanol	158-159 ^o
185	m-CH ₃ O	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	Cl	Etanol/iso-propanol	161-162 ^o
186	m-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	o-Cl	Cl	Iso pro panol	150-151 ^o
187	m-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	H	I	Etanol	130-131 ^o
188	m-CH ₃ O	-(CH ₂) ₄ -		H	Br	Iso pro panol/acetato de etilo	95-96 ^o
189	o-NO ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Metanol	219-220 ^o
190	o-NO ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	173-174 ^o
191	o-Cl	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Metanol/éter	191 ^o
192	o-Cl	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Iso propanol/éter	178-179 ^o
193	o-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	p-NO ₂	I	Etanol	152-154 ^o
194	o-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Iso propanol	129-132 ^o
195	o-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	p-CN	I	Etanol	197-199 ^o
196	o-CH ₃	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl.H ₂ O	Etanol	167-168 ^o



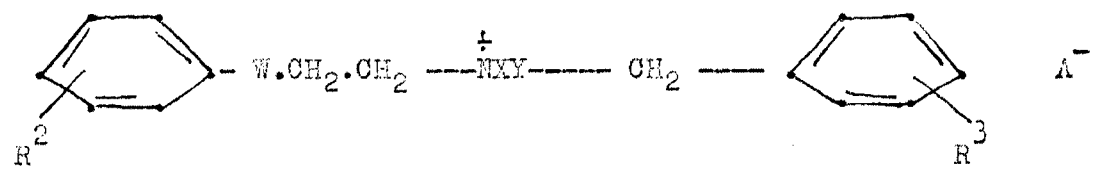
256264

TABLA I (E) Cont.

nº del ejemplar.	Naturaleza y posición de R ²	X	Y	Naturaleza y posición de R ³	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
197	<u>o</u> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -Cl	Cl	Etanol	179-180°
198	<u>o</u> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -Cl	<u>p</u> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃	Isopropanol.	165-166°
199	<u>o</u> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -Br	Br	Etanol	160-161°
200	<u>o</u> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -I	Br	Etanol	182-183°
201	<u>o</u> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -CN	I	Metanol	214-215°
202	<u>o</u> -CH ₃ O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>p</u> -NO ₂	I	Etanol	133-134°
203	<u>o</u> -CH ₃ O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>p</u> -Cl	I	Isopropanol	131-132°
204	<u>o</u> -CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -Cl	Cl	Isopropanol	127-128°
205	H	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -NO ₂	I	Metanol	177-178°
206	H	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -F	Br	Etanol	145-146°
207	H	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -Cl	Cl	Etanol/ éter	191°
208	H	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -Br	Br	Etanol	179-180°
209	H	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -I	Br	Isopropanol	157-158°
210	H	CH ₃	CH ₃	<u>p</u> -CN	I	Etanol	169-172°
211	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>p</u> -NO ₂	I	Etanol	149-150°
212	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>p</u> -F	Br	Etanol/ isopropanol	148-149°
213	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>p</u> -Cl	Cl	Etanol/ isopropanol	199-200°
214	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>p</u> -Cl	I	Etanol	146-147°
215	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<u>p</u> -NO ₂	I	Etanol	123-124°
216	H	-(CH ₂) ₄ -		<u>p</u> -NO ₂	Cl	Isopropanol	169-170°
217	H	-(CH ₂) ₅ -		<u>p</u> -Cl	Cl	Isopropanol	176-177°
218	H	-(CH ₂) ₅ -		<u>p</u> -NO ₂	Cl	Isopropanol	165-166°
219	H	-(CH ₂) ₅		<u>p</u> -Cl	Cl	Eter/isopropanol	179-179.5°
220	H	CH ₃	CH ₃	<u>m</u> -CH ₃	I	Etanol	139-140°



TABLA I (F) 256264



nº del ejemplo.	Naturaleza y posición de R ²	W·CH ₂ CH ₂	X	Y	Naturaleza y disposición de R ³	A ⁻	Disolvente para cristalización	P.f.
220	p-CH ₃	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	I	Etanol	167-169º
221	o-CH ₃	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Isopropanol	113-114º
222	o-CH ₃	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl. ½H ₂ O	Metanol/éter	108-109º
223	o-CH ₃	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Isopropanol	153-154º
224	o-CH ₃	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl.H ₂ O	Isopropanol/éter	105-106º
225	o-CH ₃	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	m-Cl	Br. ½H ₂ O	Isopropanol/éter	102-103º
226	o-CH ₃	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	m-Cl	Br	Isopropanol	126-127º
227	H	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	Isopropanol/éter	160-161º
228	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	Cl	isopropanol	176-177º
229	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-NO ₂	I	Etanol	111-114º
230	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-NO ₂	I	Isopropanol	64-67º
231	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	I	Etanol	154-156º
232	H	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I	Etanol	130-131º
233	H	O(CH ₂) ₃	-(CH ₂) ₅ -		p-Cl	I	Metanol	209º
234	H	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Etanol	200º
235	H	O(CH ₂) ₄	-(CH ₂) ₅ -		p-Cl	I. ½H ₂ O	Etanol	113º
236	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-Cl	Cl	Isopropanol/aceta-to de etilo	174-175º



TABLA I (F) Con. 56264

no del ejemplo.	Naturaleza y posición de R ²	W.CH ₂ CH ₂	X	Y	Naturaleza y disposición de R ₃	A	Disolvente para cristalización	P.f.
237	H	CH ₂ O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I	Iso propa- nol.	91-94°
238	H	CH ₂ O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Iso propa- nol	128-131°
239	H	CH ₂ O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-Cl	I	Iso propa- nol	98-101°
240	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-Cl	I	Etanol	104-106°
241	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄		p-Cl	I	Iso propa- nol	104-106°
242	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	p-CN	I	Iso propa- nol	120-123°
243	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	p-CN	I	Metanol	197-200°
244	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	p-CN	I	Isopropa- nol	105-108°
245	H	CH ₂ O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	p-CN	I	Etanol	144-146°
246	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄		p-CN	I	Iso propa- nol	114-116°
247	H	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	m-Cl	Br	Etanol 50%/ isopropanol	175-176°



256264

TABLA I (G)

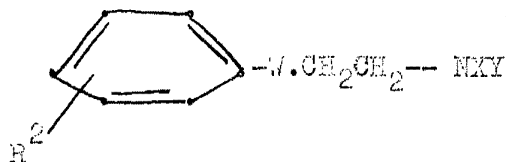


no del ejemplo.	R ⁴	W·CH ₂ CH ₂	X	Y	R ⁵	A ⁻	Disolvente para cristalización.	P.f.
248	Cl	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Isopropanol	142º
249	Cl	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	I	Etanol	160º
250	Br	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Etanol/éter	179-180º
251	Br	O(CH ₂) ₂	--(CH ₂) ₅ --		H	I	Metanol.	196/199º
252	Br	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Etanol/éter	195/196º
253	Br	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl·H ₂ O	Isopropanol	114º
254	Br	O(CH ₂) ₂	--(CH ₂) ₄ --		Cl	I	Metanol	179-180º
255	Br	O(CH ₂) ₂	--(CH ₂) ₅ --		Cl	Cl	Etanol/éter	202-203º
256	NO ₂	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	Cl	I	Metanol	158-159º
256(b)	NO ₂	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	I	Metanol	139-140º
257	NO ₂	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	I	Metanol	160-161º
258	NO ₂	O(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	I	Metanol	164º
259	NO ₂	O(CH ₂) ₃	--(CH ₂) ₄ --		Cl	I	Etanol	152º
260	NO ₂	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	Cl	I	Metanol	139-140º

256264



TABLA II.- Aminas intermedias



Naturaleza y posición de R^2	$n.\text{CH}_2\text{CH}_2$	X	Y	P. eb.
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	- $(\text{CH}_2)_5$ -		No destilado
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	CH_3	CH_3	No destilado
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	C_2H_5	No destilado
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	- $(\text{CH}_2)_4$ -		No destilado
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	- $(\text{CH}_2)_5$ -		168-194°/0.001 mm.
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_4$	CH_3	CH_3	No destilado. p.f. 20°
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_5$	CH_3	CH_3	No destilado. p.f. 35°
p- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_6$	CH_3	CH_3	No destilado, p.f. 35°
p- NO_2	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH_3	CH_3	110-112°/0.05 mm.
m- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH_3	CH_3	101-105°/0.01 mm.
m- NO_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	- $(\text{CH}_2)_4$ -		128-135°/0.01 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	CH_3	CH_3	150-152°/15 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	C_2H_5	C_2H_5	104-108°/0.1 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2.\text{CH}:\text{CH}_2$	$\text{CH}_2.\text{CH}:\text{CH}_2$	114-118°/0.07 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	- $(\text{CH}_2)_4$ -		116-120°/0.1 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$	- $(\text{CH}_2)_5$ -		124-128°/0.06 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	CH_3	CH_3	94-98°/0.2 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	C_2H_5	108-111°/0.1 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_3$	- $(\text{CH}_2)_4$ -		108-112°/0.01 mm.
p-Br	$\text{O}(\text{CH}_2)_4$	CH_3	CH_3	98-105°/0.15 mm.

256264



TABLA II. Aminas intermedias (cont.)

Naturaleza y posición de R ²	W.CH ₂ CH ₂	X	Y	P. eb.
p-Br	O(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	111-117°/0.08 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₄	--(CH ₂) ₄ --		113-119°/0.05 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	105-110°/0.08 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	118-122°/0.01 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₅	--(CH ₂) ₄ --		126-131°/0.06 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₆	CH ₃	CH ₃	108-115°/0.01 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	120-125°/0.02 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₆	--(CH ₂) ₄ --		128-132°/0.02 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₁₀	CH ₃	CH ₃	162-170°/0.2 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	172°/0.25 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₁₀	--(CH ₂) ₄ --		176-186°/0.15 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	136-138°/0.08 mm.
p-Br	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	--(CH ₂) ₄ --		160-164°/0.7 mm.
p-Cl	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	139-145°/16 mm.
p-Cl	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	160-180°/30 mm.
p-Cl	O(CH ₂) ₂	--(CH ₂) ₄ --		107-110°/0.4 mm.
p-Cl	O(CH ₂) ₂	--(CH ₂) ₅ --		176-178°/13 mm.
p-Cl	O(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		120-125°/0.15 mm.
p-Cl	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	144-150°/10 mm.



256264

TABLA II Aminas intermedias (Cont.)

Naturaleza y posición de R ²	W. CH ₂ CH ₂	X	Y	P. eb.
p-CN	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	120-126°/0.2 mm.
p-CH ₃ CONH	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	No destilado
p-CHO	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	108°/0.2 mm.
p-CH ₃ O.CO	O(CH ₂) ₂	---(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ ---		166°/0.05 mm.
p-C ₂ H ₅ O.CO	O(CH ₂) ₂	----- (CH ₂) ₅ -----		160-165°/0.1 mm.
p-CH ₃	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	121°/16 mm.
m-CH ₃	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	119°/12 mm.
m-CH ₃	O(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	141°/17 mm.
m-CH ₃ O	O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	85-87°/0.08 mm
m-CH ₃ O	O(CH ₂) ₂	--- (CH ₂) ₄ ---		104 ^h -0.05 mm.
o-CH ₃	O(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	128-132°/16 mm.
o-CH ₃	O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	143-148°/15 mm.
H	O(CH ₂) ₂	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	140-142°/17 mm.
H	O(CH ₂) ₂	---(CH ₂) ₄ ---		91-92°/0.05 mm.
H	O(CH ₂) ₃	---(CH ₂) ₅ ---		110-114°/0.5 mm.
H	O(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₅		102-106°/0.05 mm.
H	CH ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	135-140°/15 mm.
H	CH ₂ O(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	102-106°/0.5 mm.

El 1-bencilamino-2-m-metoxifenoxietano tenía un p. eb.

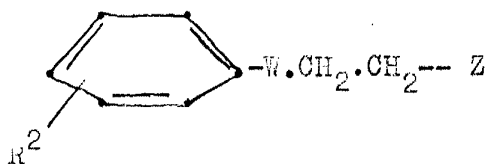
176-182°/0,5 mm.

El 1-(N-metil-N-m-metilbencilamino)-2-fenoxietano tenía un

p. eb. 124-128°/0,1 mm.



256264
TABLA III (Eteres intermedios)



Naturaleza y posición de R ²	W.CH ₂ CH ₂	Z	P. eb. °	P. f.
p-NO ₂	O(CH ₂) ₄	Br	50-156°/0.08 mm	-
p-NO ₂	O(CH ₂) ₅	Br	170-171°/0.1 mm.	-
p-NO ₂	O(CH ₂) ₆	Br	170-210°/0.08 mm.	-
m-NO ₂	O(CH ₂) ₂	Br	-	40-40.5°
p-Br	O(CH ₂) ₄	Br	118-125°/0.1 mm.	28-29°
p-Br	O(CH ₂) ₅	Br	123-130°/0.09 mm	33-34°
p-Br	O(CH ₂) ₆	Br	132-139°/0.07 mm	41-42°
p-Br	O(CH ₂) ₁₀	Br	160-180°/0.15 mm.	-
p-Br	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	Cl	148-152°/0.6 mm.	-
m-CH ₃ O	O(CH ₂) ₂	Br	158-166°/23 mm.	-
o-CH ₃	O(CH ₂) ₃	Br	138-146°/16 mm.	-
o-CH ₃	O(CH ₂) ₄	Br	160-168°/15 mm.	-



EJEMPLO 261

256264

Una solución de cloruro de N-o-clorobencil-N-2-p-clorofenoxi-etil-N,N-dimetilamonio (Ejemplo 145) (250 grs.) en agua (500 ml.s) se añadió lentamente sobre una solución de p-toluenosulfonato de sodio (191 grs.) en agua (400 ml.s) con agitación. Se separó un sólido cristalino a medida que transcurría la adición. Finalmente, la mezcla se dejó en reposo durante 17 horas y luego se filtró. El residuo se lavó con agua y se recristalizó de una mezcla de isopropanol y éter para dar p-toluenosulfonato de N-o-clorobencil-N-2-p-clorofenoxietil-N,N-dimetilamonio, p. de f. 146-147°.

EJEMPLO 262

Por métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 261, se convirtió el cloruro de N-p-clorobencil-N,N-dimetil-N-2-p-nitrofenoxietilamonio (ejemplo 43), en las siguientes sales:

- (i) p-clorobencenosulfonato, p. f. 238-239°; solubilidad a 20° aproximadamente 0,1% peso/volumen;
- (ii) p-toluenosulfonato, p.f. 226-227°; solubilidad a 20° aproximadamente 0,2 % peso/volumen;
- (iii) 4,4¹-diaminoestilben-2,2'-disulfonato monohidrato p. f. 181-182°; solubilidad a 20° aproximadamente 0,1 % peso/volumen;
- (iv) 2-hidroxi-3-naftoato, p.f. 129-130°; solubilidad a 20° aproximadamente 0,1 % peso/volumen)
- (v) embonato monohidrato, p.f. 185-186°; solubilidad a 20° aproximadamente 0,1 % peso/volumen;
- (vi) yoduro, p.f. 201-202°; solubilidad a 20° aproximadamente 0,2 % peso/volumen; y
- (vii) 2,4,5-triclorofenato, p. f. 154-155°.



EJEMPLO 263 256264

Una solución de p-hidroxiacetofenona (100 grs.) en etanol (100 mls) se añadió gradualmente sobre una solución de sodio (16,9 grs.) en etanol (500 mls.). Se añadió luego dibromuro de etileno (174 grs. en exceso de 25%). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, se enfrió y luego se vertió sobre agua. El aceite se extrajo con éter y el extracto se lavó a fondo con solución de hidróxido sódico 2N. La solución etérea se secó sobre carbonato potásico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío para dar p-2-bromoetoxiacetofenona, p. eb. 128-136°/0,2 mm. Posteriormente se solidificó. Punto de congelación 55°.

Una solución de este compuesto (20 grs.) en etanol (10 mls.) se añadió sobre dimetilamina alcohólica (33 % peso/peso; 56 grs.). La mezcla se calentó lentamente a 60° durante 6 horas y luego se evaporó sobre un baño de vapor. Se añadió exceso de ácido clorhídrico 2N sobre el residuo y el aceite insoluble se separó con éter. La solución ácida se trató con exceso de amoníaco concentrado y el aceite separado se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío para dar p-2-dimetilaminoetoxiacetofenona p. eb. 128-132°/0,25 mm.

Se añadió yoduro potásico finamente pulverizado (3,86 grs.) sobre una solución de cloruro de p-clorobencilo (3,8 grs.) en acetona (5 mls.), seguido de p-2-dimetilaminoetoxiacetofenona (4,0 grs.). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar, se separó por filtración la mezcla de sólidos, se lavó con acetato de etilo y se trituró con agua para eliminar el material inorgánico. Se fil-



256264

tró el sólido insoluble, se lavó con agua nueva y se re-
cristalizó varias veces de etanol para dar yoduro de N-2-
p-acetilfenoxietil-N-p-clorobencil-N,N-dimetilamonio, p.f.
133-134^o.

EJEMPLO 264

5 Una mezcla de p-cianofenol (14,3 grs.), hidrocioruro
de 2-cloroetil-dimetilamina (23 grs.) e hidróxido sódico
en escamas (12,8 grs.) se calentó y se agitó en tolueno
hirviente (100 mls.) durante 20 horas. La mezcla enfriada
10 se extrajo con ácido clorhídrico diluido, y los extractos
se lavaron con éter. El tratamiento de los extractos áci-
dos con solución de hidróxido sódico dejó en libertad 2-p-
cianofenoxietildimetilamina en forma de un aceite, que se
aisló por medio de éter y se destiló. P. eb. 108-110^o/0,2 mm.

15 El tratamiento de la base (3,3 grs.) con un exceso
de yoduro de p-cianobencilo (6,5 grs.) en acetona hirviendo
(50 mls.) dió yoduro de N-p-cianobencil-N-2-p-ciano-fenoxie-
til-N,N-dimetilamonio, que se cristalizó de metanol en pris-
mas incoloros, p.f. 213-214^o.

EJEMPLO 265

20 Se disolvió sodio metal (3,25 grs.) en etanol seco
(60 mls.) y se añadió una solución de p-hidroxibenzoato de
etilo (10 grs.) en etanol (25 mls.), seguido inmediatamente
por una suspensión de hidrocioruro de N-2-cloroetilmorfolina
25 (15 grs.) en el mismo disolvente (50 mls.). La mezcla se
hirvió a reflujo durante 2 horas y se manturo en reposo
durante la noche. Después de filtración para separar las sa-
les precipitadas, se evaporó el alcohol, se añadió agua, y
la solución se alcalinizó con amoníaco en presencia de hielo.
30 La extracción con cloroformo y la destilación dió N-2-p-



19

256264

etoxicarbonilfenoxietilmorfoliná como un aceite viscoso, de p. eb. 178^o/0,2 mm.

5 Por reacción con yoduro de p-clorobencilo (7,5 grs.) en acetona (50 mls.), esta base (5,0 grs.) dió yoduro de N-p-clorobencil-N-2-p-etoxicarbonilfenoxietilmorfolinio, que formó agujas, de p.f. 157-158^o, cuando se cristalizó de una mezcla de etanol y acetato de etilo.

EJEMPLO 266

10 Se añadió 1-bromo-2-fenoxietano (30 grs.) sobre una solución de p-metilbencilamina (40 grs.) en benceno (100 mls.). Después de calentar sobre un baño de vapor durante 3 horas, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con benceno reciente. El filtrado y los líquidos de lavado reunidos se agitaron con exceso de hidróxido sódico 2N y la capa acuosa
15 se separó. La capa bencénica se secó sobre carbonato potásico sólido, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío para dar 1-p-metil-bencilamino-2-fenoxietano, p. eb. 138-142^o/0,06 mm.

20 Esta base (13 grs.) se añadió sobre una mezcla de ácido fórmico (98 %; 6,0 mls.) y formol (5,5 mls.; 3% peso/peso) con enfriamiento. La mezcla final se calentó sobre un baño de vapor durante 8 horas, se enfrió, se trató con ácido clorhídrico concentrado (8 mls.) y se evaporó en vacío. Se
25 añadió amoníaco acuoso en exceso sobre el residuo, el aceite precipitado se recogió en éter y la solución etérea se secó sobre carbonato potásico sólido, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío para dar 1-N-metil-N-p-metilbencilamino-2-fenoxietano, p. eb. 124-128^o/0,04 mm.

30 Se añadió yoduro de metilo (3 grs.) sobre una solución de esta base (5,5 grs.) en metanol (10 mls.) y la mezcla se



258264

calentó a reflujo durante 1 hora. La adición de éter dió yoduro de N,N-dimetil-N-p-metilbencil-N-2-fenoxietilamonio que se recristalizó de etanol, p.f. 132-133°.

EJEMPLO 267

5 Por los métodos descritos en el Ejemplo 266, se hicieron reaccionar 1-bromo-2-fenoxietano y p-metoxibencilamina para dar 1-p-metoxibencilamino-2-fenoxietano, p. eb. 145-148°/0,06 mm. Esta base (4,5 grs.) se añadió sobre una pa-
10 pillas de carbonato sódico anhidro (4,5 grs.) en acetona (10 mls.) y luego yoduro de metilo (7 mls.). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se filtró todavía caliente. La adición de éter al filtrado dió yoduro de N-p-metoxiben-
15 cil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamonio, que se recristalizó de una mezcla de acetona y éter, p.f. 108-109°.

EJEMPLO 268

Una suspensión de cloruro de N-2-p-acetamidofenoxietil-
20 N-p'-clorobencil-N,N-dimetilamonio (13 grs.) (ejemplo 168) en metanol (100 mls.) se saturó con ácido clorhídrico y la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. La evapora-
ción de la mezcla dió una goma que se solidificó al triturar con acetato de etilo. El hidrocloreuro del cloruro de N-2-p-
aminofenoxietil-N-p-clorobencil-N,N-dimetilamonio se cristali-
25 zó de etanol p. de f. 172-174° (utilizando un baño precalentado a 140°). Una solución de este sólido en agua se trató con amoníaco hasta que el pH era 8-9 y se añadió yoduro
potásico para dar yoduro de N-2-p-aminofenoxietil-N-p-cloro-
bencil-N,N-dimetilamonio que se cristalizó de isopropano, p.
f. 163-164°.

30



255264

EJEMPLO 269

Se añadió cloruro de m-clorobencilo (9,6 grs.) sobre una papilla de yoduro potásico (9,8 grs.) en metanol (25 mls.) seguido de 1-dimetilamino-2-fenoxietano (8,2 grs.). Se produjo una reacción espontánea enérgica. Después de 15 minutos, la mezcla se calentó sobre un baño de vapor durante 1 hora y luego se filtró. La adición de éter al filtrado dió una goma que se solidificó rápidamente. El yoduro de N-m-clorobencil-N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamonio se separó por filtración y se recristalizó de etanol. P. f. 125-126°.

EJEMPLO 270

Por métodos análogos a los del Ejemplo 269, se hizo reaccionar cloruro de m-nitrobencilo con 1-dimetilamino-2-fenoxietano en presencia de yoduro potásico para dar yoduro de N,N-dimetil-N-m-nitrobencil-N-2-fenoxietilamonio, p.f. 169-170°, recristalizado de metanol.

EJEMPLO 271

Se añadió 1-bromo-2-m-metilfenoxietano (43 grs.) sobre una solución de bencilamina (50 grs.) en benceno y la mezcla se calentó sobre un baño de vapor durante 4 horas. Después de enfriar, se separó por filtración el sólido insoluble y se lavó con benceno nuevo. El filtrado y los líquidos de lavado reunidos se agitaron con exceso de hidróxido sódico 4N; la capa acuosa se separó y la capa de benceno residual se secó sobre hidróxido potásico sólido, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío para dar 1-bencilamino-2-m-metilfenoxietano, p. eb. 134-145°/0,5 mm.

Esta base (13 grs.) se añadió lentamente sobre una mezcla enfriada de ácido fórmico (98 %; 7 mls.) y formol (35 % peso/volumen; 6,8 mls.). La mezcla final se calentó so-



256264

bre un baño de vapor durante 8 horas, se trató con ácido clorhídrico concentrado (8 mls.) y luego se evaporó en vacío. El 1-(N-bencil-N-metilamino)-2-m-metil-fenoxietano se liberó con amoníaco y se aisló con éter en forma de líquido incoloro, p. e b. 138-142^o/0,08 mm.

Esta base (2 grs.) se disolvió en acetona (10 mls.) y se añadió yoduro de metilo (2 grs.). Al cabo de 4 horas, se añadió acetato de etilo hasta principio de enturbiamiento, en cuyo momento cristalizó lentamente yoduro de N-bencil-N-2-m-metilfenoxietil-N,N-dimetilamonio. Se recogió y se recristalizó de una mezcla de acetona y éter. P. f. 107-108^o.

EJEMPLO 272

Una solución de 1-p-acetamidofenoxi-2-bromoetano (20 grs.) y bencilmetilamina (36 grs.) en benceno (40 mls.) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se separó por filtración el sólido separado y se lavó con benceno. El filtrado y los líquidos de lavado reunidos se extrajeron con ácido clorhídrico 2N en exceso. La alcalinización del extracto con exceso de amoníaco dió 1-p-acetamido fenoxi-2-(N-bencil-N-metilamino) etano en forma de un aceite que cristalizó después. Se recogió y se recristalizó de metanol acuoso o de una mezcla de acetato de etilo y petróleo ligero (p. eb. 40-60^o), p. f. 62-64^o, aclarando a 72^o.

Esta base (11 grs.) se hizo reaccionar con yoduro de metilo (8 grs.) en acetona (40 mls.) para dar yoduro de N-2-p-acetamidofenoxietil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, p. f. 230-231^o.

EJEMPLO 273

Se hizo pasar ácido clorhídrico por una suspensión de yoduro de N-2-p-acetamidofenoxietil-N-bencil-N,N-dimetilamonio



256264

(8 grs.) (ejemplo 272) en metanol (80 mls.) hasta saturación. La solución se calentó a reflujo durante 6 horas. La evaporación dió luego una goma que cristalizó hirviendo con etanol. El sólido se recogió y se recristalizó por precipitación a partir de metanol caliente con éter para dar hidrocloreuro del cloruro de N-2-p-aminofenoxietil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, p. f. 229-230°.

EJEMPLO 274

Se añadió etilenoglicol (20 mls.) sobre una solución de sodio (2,3 grs.) en etanol (30 mls.) y el etanol se evaporó en vacío. Se añadió gota a gota, agitando, durante 30 minutos, bromuro de o-bromobencilo (26,5 grs.) y la mezcla se calentó sobre un baño de vapor agitando durante 1 hora más. La adición de acetona precipitó bromuro sódico; la solución filtrada se evaporó y el residuo se destiló para dar 1-o-bromobenciloxi-2-hidroxietano, p. e b. 99-106°/0,1 mm.

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (4,9 mls.) en cloroformo (5 mls.) sobre una mezcla de este éter (15,5 grs.) y dimetilamolina (8,3 grs.) por debajo de 30°. La mezcla se calentó sobre baño de vapor durante 30 minutos, se enfrió, y se vertió sobre exceso de ácido clorhídrico diluido. La extracción con cloroformo, lavado de la solución con ácido diluido y con agua, evaporación y destilación dió 1-o-bromobenciloxi-2-cloroetano, p. e b. 93-96°/0,2 mm.

Una mezcla de 1-o-bromobenciloxi-2-cloroetano (12,35 grs.) y dimetilamina (40 mls.) de una solución metanólica al 50 % se calentó en un autoclave a 80° durante 3 horas. Después de evaporación, el residuo se disolvió en ácido clorhídrico diluido, y la solución se lavó con éter. La



10034

alcalinización, extracción con cloroformo y destilación dió 2-o-bromobenciloxietildimetilamina, p. eb. 92-97^o/0,3 mm.

Una solución que contenía cloruro de p-clorobencilo (4,1 grs.) y yoduro sódico (3,8 grs.) en acetona (75 mls.) se hirvió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriamiento y filtración, se añadió 2-o-bromobenciloxietildimetilamina (3,3 grs.) y el conjunto se hirvió durante 2 horas más. El enfriamiento y la adición de éter precipitaron yoduro de N-2-o-bromobenciloxietil-N-p-clorobencil-N,N-dimetilamonio, que cristalizó de etanol en placas incoloras, p. f. 149-152^o.

EJEMPLO 275

Se prepararon gránulos con los siguientes ingredientes:

15	Yoduro de <u>N</u> - <u>p</u> -clorobencil- <u>N</u> -2- <u>p</u> -clorobenciloxietil- <u>N,N</u> -dimetilamonio (Ejemplo 140)	87,8% en peso
	Cetrimida, como agente de dispersión,	0,3 % en peso
	Lactosa, como diluyente inerte	11,2 % en peso
	Sacarina sódica	0,7 % en peso

20 La sacarina sódica se mezcló con la lactosa y se añadió el yoduro. La mezcla se granuló con la cetrimida en etanol. Los gránulos se tamizaron, se secaron y se tamizaron otra vez.

25 Los gránulos fueron adecuados para administración oral en agua, por agitación, en un jarabe por trituración o en cápsulas de gelatina dura o blanda.

EJEMPLO 276

Se prepararon tabletas con los siguientes ingredientes:

30	Yoduro de <u>N</u> - <u>p</u> -clorobencil- <u>N</u> -2- <u>p</u> -clorobenciloxietil- <u>N,N</u> -dimetilamonio (Ejemplo 140)	200 mgrs.
----	--	-----------



258274

Lactosa, como diluyente inerte	200 mgrs.
Almidón, como aglutinante	20 mgrs.
Estearato magnésico, como lubricante	4 mgrs.

5 El yoduro se trituró con la lactosa finamente pulverizada y el almidón, en una atmósfera de poca humedad. La mezcla pulverulenta se humedeció con una solución granulante de gelatina en etanol al 50% y los materiales se amasaron juntos hasta obtener una masa firme. La masa se tamizó y se secó a una temperatura no mayor de 50°. Los gránulos secos se tamizaron, se mezclaron con el estearato magnésico y se comprimieron en forma de tabletas del modo corriente.

10 Las tabletas fueron adecuadas para revestimiento de azúcar con laca seguido de una solución de azúcar, o para revestimiento entérico con ftalato acetato de celulosa.

15 EJEMPLO 277

Se obtuvieron preparaciones análogas a las que se indican en los ejemplos 275 y 276, de:

a) Yoduro de N-p-clorobencil-N,N-dimetil-N-3-fenoxipropilamonio (Ejemplo 232);

20 b) yoduro de N-4-benciloxibutil-N-p-clorobencil-N,N-dimetilamonio (Ejemplo 245)

c) cloruro de N-6-p-bromofenoxihexil-N-p-clorobencil-N,N-dimetilamonio (Ejemplo 81);

25 d) cloruro de N-5-p-bromofenoxi-3-oxapentil-N,N-dimetil-N-p-nitrobencilamonio (Ejemplo 67);

e) cloruro de N-6-p-bromofenoxihexil-N-o-clorobencil-N,N-dimetilamonio (Ejemplo 97);

f) cloruro de N-bencil-N-5-p-bromofenoxi-3-oxapentil-N,N-dimetilo (Ejemplo 128);

30 g) bromuro de N-bencil-N,N-dimetil-N-5-p-nitrofenoxipentilamonio



256264

(Ejemplo 54);

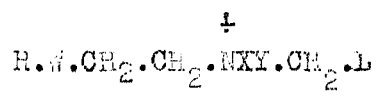
- h) yoduro de m-5-clorotenil-N,N-dietil-m-3-p-nitrofenoxi-propilamonio (Ejemplo 258); y
- i) yoduro de m-p-clorobencil-N,N-dimetil-m-3-p-nitrofenoxi-propilamonio (Ejemplo 44).

Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 13 de Marzo de 1.959, bajo los números 8878/59 y 8879/59 y el 20 de Noviembre de 1.959, números 39.558/59 y 39.559/59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1ª.- Un método para la preparación de compuestos de amonio cuaternario, caracterizado porque se preparan compuestos que tienen un catión de la fórmula



donde R es un anillo fenílico sustituido en la posición meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, aliloxi, metilmercapto, hidroxilo, formilo, acetilo, alcoxi-carbonilo, amino, metilamino, acetamido, ciano, nitro o nitroso cuando L es un anillo fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto, meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, metilmercapto, ciano o nitro o cuando L es un grupo tienilo o furilo opcionalmente sustituido en la posición 5 por un átomo de halógeno o un grupo nitro, o



256264

R es un anillo fenílico opcionalmente sustituido en la posición orto con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, ariloxi, metilmercapto, hidroxilo, formilo, acetilo, alcoxicarbonilo, amino, metilamino, acetamido, ciano, nitro
5 o nitroso cuando L es un anillo fenílico sustituido en la posición meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, metil-mercapto, ciano o nitro, W es una cadena saturada recta que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno no adyacentes y C a 16 átomos de carbono; y X e Y son los
10 mismos o diferentes y cada uno es un grupo alcoholo, alilo, propargilo, o hidroxialcoholo distinto de un grupo alfa-hidroxialcoholo o XY es un grupo tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentametileno, y en la cual "alcoholo", "alcoxi", "alcoxi-carbonilo" e "hidroxialcoholo" denotan respectivamente
15 grupos de hidrocarburo saturado, éter, ester y alcohol que contienen de 1 a 4 átomos, de carbono, distintos de los compuestos que contienen un catión N-5-p-clorofenoxi-3-oxapentil-N-p-clorobencil-N-N-dimetilamonio, N-bencil-N-5-p-metilfenoxi-3-oxapentil-N,N-dimetilamonio, N-bencil-N,N-dietil-N-2-m-metoxifenoxietilamonio o N-bencil-N,N-dietil-N-2-m-butoxietilamonio, por un método que comprende la reacción de una amina terciaria con un derivado reactivo que comprende el grupo que se desea introducir.

2º.- Un método según el punto 1º, caracterizado porque
25 comprende la reacción de una amina terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NXY$ con un derivado reactivo de bencilo, furfuri-
lo o tenilo.

3º.- Un método según el punto 1º, caracterizado porque
30 comprende la reacción de una amina terciaria de fórmula $XYN.CH_2L$ con un derivado reactivo $R.W.CH_2.CH_2-$.



256264

4^a.-- Un método según el punto 1^a, caracterizado porque comprende la reacción de una amina terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NX.CH_2.L$ con un agente de alcoholación.

5^a.-- Un método según el punto 1^a, caracterizado porque comprende la reacción de una amina secundaria de la fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NH.CH_2.L$ con dos equivalentes de un agente de alcoholación.

10 6^a.-- Un método según el punto 1^a, caracterizado porque comprende la cuaternización intramolecular de una amina terciaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.N(XY.Z)CH_2.L$, donde Z es un grupo reactivo.

15 7^a.-- Un método según el punto 1^a, caracterizado porque comprende la reacción de una amina secundaria de fórmula $R.W.CH_2.CH_2.NH.CH_2.L$ con un butano, pentano, o 3-oxapentano alfa, omega-disustituido.

8^a.-- Un método según cualquiera de los puntos 1^a a 7^a, caracterizado porque la sal producida se convierte en la sal de otro anión elegido de modo que de una sal que sea escasamente soluble en agua.

20 9^a.-- Un método según cualquiera de los puntos 1^a a 8^a, caracterizado porque se preparan compuestos que contienen un catión de la fórmula definida en el punto 1^a, donde R es un anillo de para-bromofenilo.

25 10^a.-- Un método según cualquiera de los puntos 1^a a 8^a, caracterizado porque se preparan compuestos que contienen un catión de la fórmula tal como se define en el punto 1^a, donde R es un anillo de para-nitrofenilo.

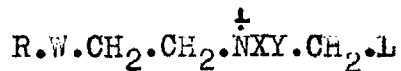
30 11^a.-- Un método según cualquiera de los puntos 1^a a 8^a, caracterizado porque se preparan compuestos que contienen un catión de la fórmula definida en el punto 1^a, donde R es un



256264

anillo de paraclorofenilo y W contiene solo un átomo de oxígeno.

12º.- Un método para hacer una composición farmacéutica que comprende la inclusión de un compuesto de amonio cuaternario que contiene un catión de la fórmula



donde R es un anillo fenilo sustituido en la posición meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcossi, aliloxi, metilmercapto, hidroxilo, formilo, acetilo, alcoxi carbonilo, amino, metilamino, acetamido, ciano, nitro o nitroso cuando L es un anillo fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto, meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, metilmercapto, ciano o nitro, o cuando L es un grupo tienilo o furilo opcionalmente sustituido en la posición 5 con un átomo de halógeno o un grupo nitro; o R es un anillo fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto por un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, alcoxi, aliloxi, metilamino, acetamido, ciano, nitro o nitroso cuando L es un anillo fenilo sustituido en la posición meta o para con un átomo de halógeno o un grupo alcoholo, metilmercapto, ciano, o nitro; W es una cadena saturada recta que contiene 1 a 3 átomos de oxígeno no adyacentes y 0 a 16 átomos de carbono y X e Y son los mismos o diferentes y cada uno es un grupo alcoholo, alilo, propargilo, o hidroxialcoholo distinto de un grupo alfa-hidroxialcoholo, o XY es un grupo tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentametileno y en la que "alcoholo", "alcoxi", "alcoxi-carbonilo" e "hidroxialcoholo" denotan respectivamente grupos de hidrocarburo saturado, éter, ester y alcohol que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, en un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.



256264

13^o.— Un método para la preparación de compuestos de amonio cuaternario.

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

5

Esta memoria consta de cuarenta y seis hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 19 MAY. 1960

P. A.

Alfredo de Elzaburu
Esp. E. 100