

A-51.788
Bl Case 18043/465 IH/LJR

16 JUN 1961

265398

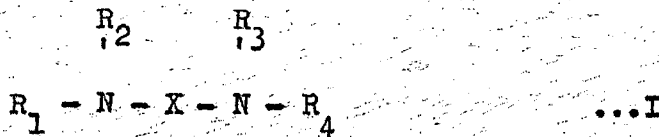


265398

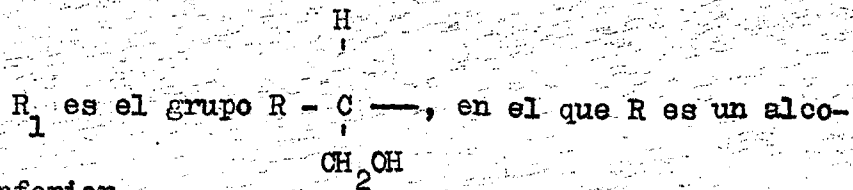
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
 de
 PATENTE DE INVENCION
 formulada el 4 de Marzo de 1961, con el Núm. 265.398.
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años
 a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamer-
 ricana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York,
 N.Y., Estados Unidos de América, por:
 "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR HIDROXIDIAMINAS"

Este invento se refiere a nuevas hidroxidi-aminas.
 Más en particular, este invento se refiere a hidroxidi-
 aminas de la fórmula:



en la que



hilo inferior

265398



R_2 y R_3 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno, grupos alcohol inferior o hidroxialcohol inferior

R_4 es un alcohol inferior o hidroxialcohol inferior

X es un grupo alcoholeno sin sustituir o sustituido por un grupo alcohol inferior, que tenga 2 ó 3 átomos de carbono y, al menos, uno de estos átomos de carbono forma un grupo metileno en la cadena, y las sales de adición de las mismas no tóxicas.

Los grupos alcohol inferior apropiados pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, etc. Grupos hidroxialcohol inferior apropiados pueden ser, por ejemplo, β -hidroxietilo, α -metil- β -hidroxietilo, α -etil- β -hidroxietilo, α -n-propil- β -hidroxietilo, α -isopropil- β -hidroxietilo, etc. Las sales no tóxicas por adición de ácido de las nuevas hidroxidaminas del presente invento con ácidos orgánicos e inorgánicos se incluyen, asimismo, dentro de los límites del invento. Este invento se refiere, asimismo, a composiciones de materia que son de utilidad para el tratamiento de la tuberculosis, en las que los ingredientes activos son las nuevas hidroxidaminas, de la fórmula I, o sus sales no tóxicas por adición de ácido.

Es sabido que la tuberculosis es una enfermedad contagiosa que, generalmente, tiene un curso prolongado que, frecuentemente, dura años antes de la muerte o de la recuperación. Son frecuentes las recaídas. Es una de las causas más importantes de incapacidad prolongada y de enfermedad crónica. Está provocada por el bacilo tuberculo

265398



so Mycobacterium tuberculosis. La tuberculosis humana, -
generalmente, está provocada por la cepa humana o la ce-
pa vacuna (del ganado) del bacilo. El bacilo es compara-
tivamente resistente. La tuberculosis se adquiere, gene-
ralmente, por inhalación de gotitas del esputo infectado,
bien fresco o seco, o por el consumo de leche de vacas tu-
berculosas.

Hasta el descubrimiento de la streptomina, era -
imposible atacar al bacilo tuberculoso directamente. El
tratamiento estaba basado en reposo, nutrición, aire --
fresco, buenos alimentos y terapéutica de postración; en
otras palabras, en el poder de recuperación del cuerpo.
El descubrimiento de la streptomina trajo consigo una
nueva era en el tratamiento de la tuberculosis. La strep-
tomina, sin embargo, tiene una serie de importantes --
desventajas, como, por ejemplo, el hecho de que no siem-
pre se tolera bien y de que debe administrarse por inyec-
ción. Por otra parte, el bacilo puede hacerse resistente
a la streptomina, de manera que pierde su valor tera-
péutico. El ácido para-aminosalicílico se ha encontrado
también que es un débil agente antituberculoso. Sin em-
bargo, cuando se utiliza con la streptomina, refuerza
la acción de la streptomina y retrasa la aparición de
cepas resistentes del bacilo. Se han ensayado también la
nicotinamida y la pirazinamida, pero ambos compuestos --
tienen, asimismo, importantes desventajas.

Las nuevas hidroxí-diaminas sustituidas, de la fór-
mula I, y sus sales no tóxicas por adición de ácido, del
presente invento, se ha encontrado que son extraordina-
riamente útiles en el tratamiento de las infecciones por

265398



5 bacilos tuberculosos cuando se administran en cantidades que oscilen desde unos 10 mg a unos 500 mg por kg de peso de cuerpo por día. De modo sorprendente, el 2,2'-(etilendi-amino)-di-1-etanol y el 2,2,2',2'-(etilendi-imino)-tetra-1-etanol se hallan totalmente desprovistos de dicha actividad terapéutica.

10 Los nuevos compuestos del presente invento son, en general, sólidos blancos cristalinos, solubles en agua y en alcoholes inferiores, menos solubles en acetona, cloroformo y similares, y débilmente solubles en eter, benceno, eter de petróleo y análogos. Los diclorhidratos de los nuevos compuestos del presente invento son, en general, solubles en agua y alcoholes calientes, pero relativamente insolubles en disolventes orgánicos no polares, como el benceno, eter y análogos.

15 Las nuevas hidroxidi-aminas del presente invento, que son los ingredientes terapéuticamente activos de las nuevas composiciones del presente invento, pueden administrarse en forma de base libre o en forma de sales no tóxicas por adición de ácido. Los ácidos inorgánicos, que pueden emplearse para preparar estas sales por adición de ácido, pueden ser, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o nítrico. Los ácidos orgánicos, que pueden emplearse para preparar estas sales por adición de ácido, pueden ser, por ejemplo, el benzoi-
20 co, acético, tartárico, cítrico, láctico o para-aminosalicílico.

25 Una unidad de dosificación de las nuevas hidroxidi-aminas, de fórmula I, o de sus sales no tóxicas por adición de ácido, del presente invento, comprende desde -
30

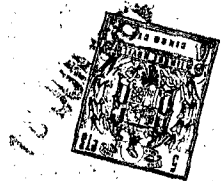
265398



5 unos 10 mg a unos 500 mg por kg de peso de cuerpo por día. En el tratamiento de la tuberculosis, se emplean ta les unidades de dosificación para que se administren oralmente durante un período de 24 horas un total de 0,6 g a 30 g de la hidroxí-diamina, de fórmula I, o su sal por a dición de ácido, a un paciente adulto. El intervalo preferido para pacientes humanos adultos es de 1,25 a 10 g de la nueva hidroxí-diamina, de fórmula I, o su sal por a dición de ácido, en un período de 24 horas, administra-
10 dos en unidades de dosificación de 0,5 a 2 g. Por ejemplo, pueden emplearse en cada período de 24 horas, con resultados beneficiosos, cinco tabletas que contengan 0,25 g cada una o cinco tabletas que contengan 2 g cada una.

15 Una forma unitaria preferida de dosificación es una tableta, que contenga la nueva hidroxí-diamina, de fórmula I, o su sal no tóxica por adición de ácido, como ingrediente terapéuticamente activo. Para adultos, dichas tabletas deben contener de 0,5 a 2 g de la hidroxí-
20 diamina, de fórmula I, o de su sal por adición de ácido. Desde luego, puede emplearse también una tableta marcada para ser fragmentada dando unidades de dosificación, como las descritas anteriormente, o, bien, un número de ta bletas que han de tomarse de una vez para constituir la u nidad de dosificación. Una segunda forma unitaria pre ferida de dosificación es una cápsula que contenga, como i ngrediente terapéuticamente activo, de 0,5 a 2 g de la n ueva hidroxí-diamina, de fórmula I, o su sal por a di-
25 ción de ácido. La cápsula puede ser de tipo duro o blando y puede ser hecha de cualquier material apropiado pa-
30 do y puede ser hecha de cualquier material apropiado pa-

265398



ra cápsulas que se desintegre en el aparato digestivo en el transcurso de 1 a 4 horas. Son ejemplos de dichos materiales para cápsulas la gelatina y la metilcelulosa.

Desde luego, las formas unitarias de dosificación de las nuevas hidroxí-diaminas, de fórmula I, o sus sales no tóxicas por adición de ácido, del presente invento, pueden contener también materiales inertes o médicamente activos. Por ejemplo, cuando la forma unitaria de dosificación es una tableta o gránulos, pueden hallarse presentes, asimismo, diversos aglutinantes, cargas o diluyentes sólidos. Pueden estar presentes, asimismo, diversos materiales médicamente activos, como, por ejemplo, el ácido para-aminosalicílico o la hidrazida del ácido isonicotínico. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un soporte líquido, como un aceite --- graso. Independientemente de la forma unitaria de dosificación, pueden hallarse presentes diversas esencias y excipientes. Desde luego, todos los materiales utilizados para la preparación de las formas unitarias de dosificación deben ser farmacéuticamente puros y esencialmente no tóxicos en la cantidad empleada.

De acuerdo con este invento, se consigue un procedimiento para la preparación de las nuevas hidroxí-diaminas, de la fórmula I, que comprende:

(a) condensar

un compuesto de la fórmula general:





265398

en donde A es un átomo de halógeno, un grupo - hidroxilo, un ester sulfónico, alcohílico o arílico, o un grupo amonio cuaternario; o bien, A es un oxígeno carbonílico, en cuyo caso, faltan uno o más de los grupos existentes sobre el átomo de carbono unido a A, y éstos se adicionan durante el transcurso de la condensación o en una fase posterior en la serie de reacciones; o, bien, A forma un anillo oxiránico con el átomo de carbono unido a B, en cuyo caso, falta B; o en la que B y el átomo de carbono al que se halla unido forma un grupo hidroximetileno o un grupo convertible en el mismo con un compuesto de la fórmula:



en la que D es $-X-N-R_4$, o un grupo convertible en el mismo, durante el curso de la condensación, o en un momento posterior, y en la que el radical $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H - N - \end{array}$ puede ser un grupo heterocíclico, en cuyo caso falta H y en la que el radical $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H - N - \end{array}$ puede formarse en el curso de la condensación

y $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H - N - \end{array}$ en la que los radicales A y $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H - N - \end{array}$ (o el grupo convertible en ellos) en los compuestos II y III, que experimentan la condensación, pueden



265398

intercambiarse
formando
una amina de la fórmula general

5



en la que X, R, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado definido anteriormente

10

(b) y, cuando sea necesario, tratando el compuesto IV para convertir D en $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ - \text{X} - \text{N} - \text{R}_4 \end{array}$ y/o formando el grupo hidroximetileno,

15

(c) y, si se desea, alcohilando para convertir R₂, R₃ y/o R₄ de hidrógeno en un grupo alcohol o hidroxialcoholo,

(d) y, si se desea, formando las sales no tóxicas de los compuestos de la fórmula I,

en la que los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄ y X tienen el significado definido para la fórmula I.

20

El procedimiento de este invento puede llevarse a cabo en una variedad de formas, según se indica a continuación, en las que los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄, A, B y D tienen el significado definido anteriormente aquí. Aunque las reacciones son ejemplos para la introducción del grupo R₁, es evidente, para un especialista en la materia, que estas reacciones son igualmente utilizables para la introducción de los grupos R₂, R₃ y/o R₄, y que es tos grupos pueden introducirse antes, durante o después de la introducción del grupo R₁. Todas estas posibilidades se incluyen dentro del alcance de este invento.

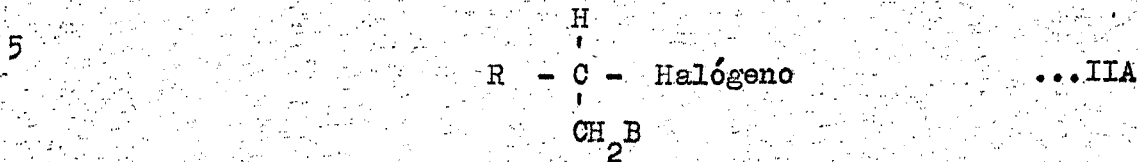
25

30

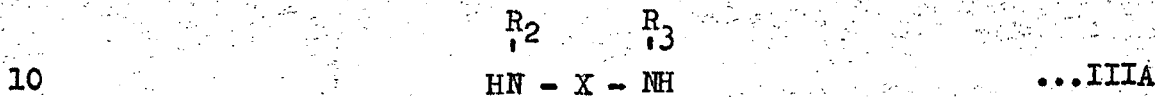
265398



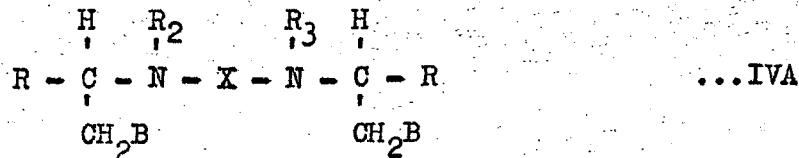
Por lo tanto, este invento proporciona un procedimiento para producir las hidroxi-diaminas, de fórmula I, en el que dos moles de



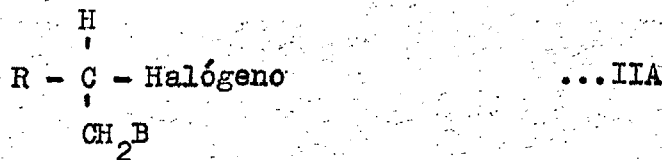
se condensan con un mol de



formando la amina siguiente:



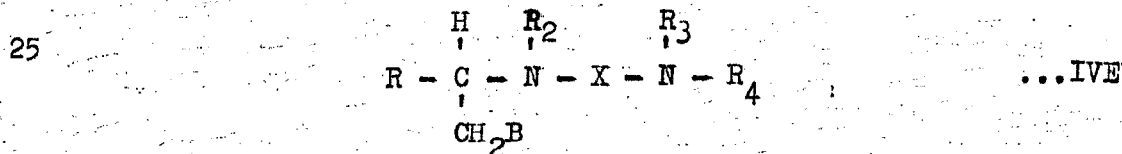
15 La reacción puede ser también una en la que un mol de



20 se condense con un mol de



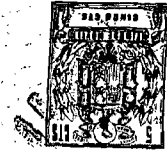
formando



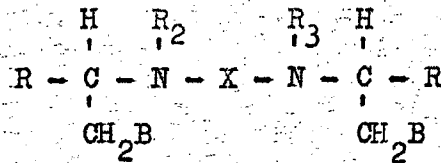
30 Se pueden realizar estos procesos haciendo reaccionar el halogenuro de alcohol secundario $\text{R} - \text{C} - \text{halógeno}$



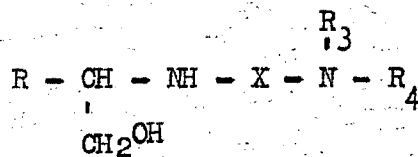
265398



no con la alcoholen-diamina $R_2NH-X-NHR_3$ ó $R_2NH-X-N$ ^{R₃} a --
_{R₄}
 una temperatura apropiada, durante un período adecuado -
 de tiempo, en presencia o ausencia de un disolvente iner-
 te, como el n-propanol. Cuando B es un grupo hidroxilo,-
 el producto



se aísla, de preferencia, como diclorhidrato, después de
 pasar dos moles o más, de HCl gaseoso. Cuando B es un hi-
 droxilo sustituido, como alcoxilo o aciloxilo, el aísla-
 miento, de preferencia, está precedido de hidrólisis a -
 temperatura elevada a hidroxilo, de preferencia, por me-
 dio de ácido, que, en el caso del alcoxilo, puede utili-
 zarse, asimismo, de tal manera que realice la transferen-
 cia del grupo alcohol del oxígeno a un grupo amino secun-
 dario. Los nitrógenos terciarios pueden formarse, asimis-
 mo, calentando R_2 (ó R_3)-halógeno con etilendiamina, dan-
 do los reactivos $R_2NH-X-NH_2$ ó $R_2NH-X-NH-R_3$, en los que
 puede introducirse R_1 y R_4 por los métodos descritos --
 aquí, ó, bien, el producto intermedio $R_1NH-X-NHR_4$ puede
 hacerse reaccionar con R_2 -halógeno ó R_3 -halógeno ó un -
 agente alcoholante análogo para llegar al producto, o, -
 bien, el producto intermedio



puede alcoholarse. Como se ha de discutir en otros casos,

265398



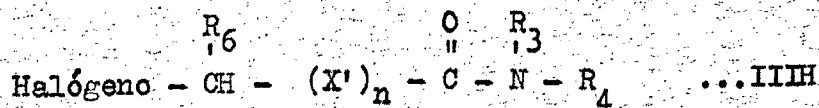
el reactivo $R - \begin{array}{c} H \\ | \\ C \\ | \\ CH_2B \end{array}$ -halógeno puede emplear, de modo con-

veniente, otros grupos desplazables además del halógeno.

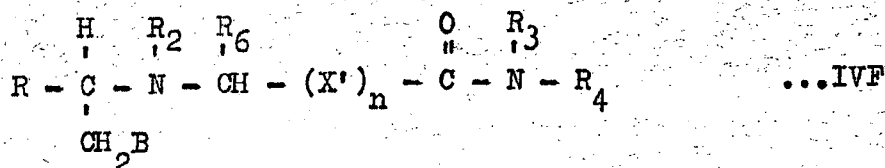
O, bien, la reacción consiste en que un mol de



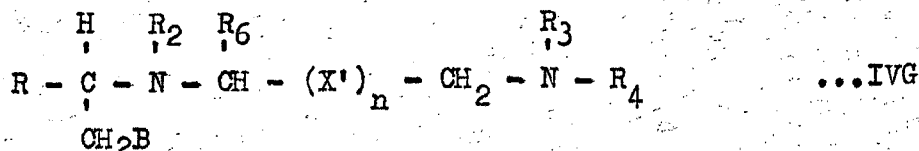
se condensa con un mol de



formando

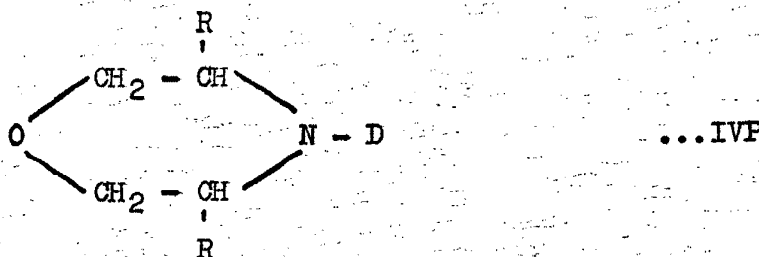


y reduciendo, a continuación, el compuesto de fórmula -
IVF, formando



en donde X' es un grupo metileno sin sustituir o sustitui-
do por alcoholo inferior y n es 0 ó 1, y R₆ es un átomo
de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior.

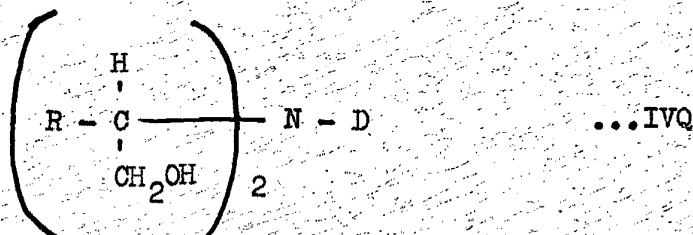
La reacción de condensación consiste en que un com-
puesto de la fórmula



265398



se trata con ácido, formando



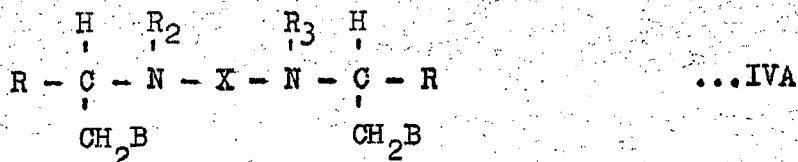
El procedimiento de este invento comprende un proceso en el que dos moles de



o el cetal de IIB se condensan en condiciones reductoras con un mol de



formando la amina siguiente



Para llevar a cabo esta reacción, la amina de la fórmula IIIA puede producirse in situ a partir del correspondiente derivado de alcoholeno difuncional



en donde Y es un nitrilo y X' es un radical metileno sin sustituir o sustituido por alcohol inferior y n es 0 ó 1, o, bien, Y es un grupo nitro, un grupo oximino o un grupo hidroxilamino y X' es lo mismo que X.

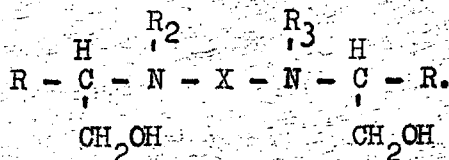
Este proceso puede realizarse, preferentemente, también, haciendo reaccionar, en condiciones reductoras,

265398

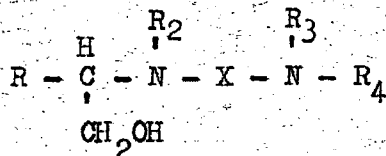


dos moles de una cetona $R - \overset{\text{O}}{\underset{\text{CH}_2\text{B}}{\text{C}}} = \text{O}$ o su cetal con un mol

de $R_2\text{-NH-X-NH-R}_3$, empleando hidrógeno a presión y catalizadores metálicos, sin disolvente, o utilizando agentes químicos reductores, como hidruros metálicos, ácido fórmico y análogos en medios acuosos o en un disolvente orgánico. Cuando B es alcoxilo o aciloxilo, el grupo hidroxilo necesario se forma por hidrólisis ácida o alcalina antes de la purificación del producto final

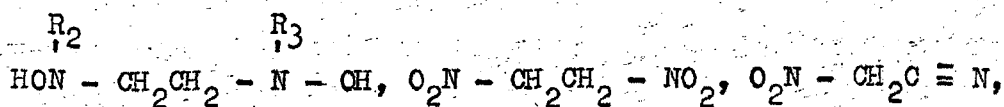
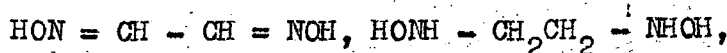


Empleando como reactivo la diamina $\text{H} - \overset{\text{R}_2}{\text{N}} - \text{X} - \overset{\text{R}_3}{\text{N}} - \text{R}_4$, se obtiene el producto asimétrico



El grupo CH_2OH deseado se forma en el curso de la reacción cuando se utiliza como reactivo el cetoácido $R - \overset{\text{O}}{\underset{\text{COOH}}{\text{C}}} = \text{O}$, ó su ester. Uno o los dos grupos amina pueden

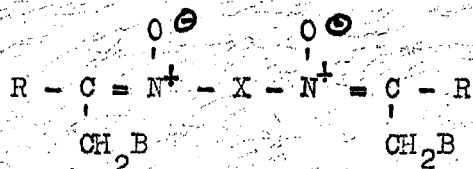
formarse en el reactivo durante la reacción empleando compuestos como $\text{N} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{N}$,



etc., como reactivos precursores. En el caso de



$O_2N-CH_2CH_2-NO_2$ y $HON=CH-CH=NOH$, el producto intermedio -
 $HONH-CH_2CH_2-NHOH$ puede condensarse primeramente dando



que es un producto intermedio apropiado para la reduc-
 ción, dando el producto final. R_2 , R_3 y R_4 pueden intro-
 ducirse mediante la alcohilación reductora utilizando el
 aldehído o cetona apropiado.

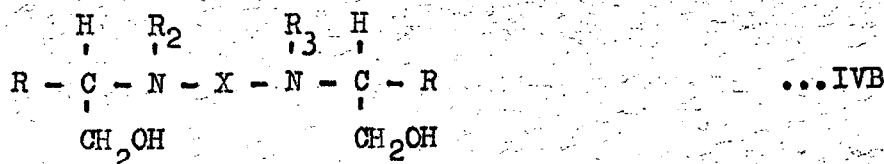
El procedimiento incluye el caso en el que dos mo-
 les de un compuesto etilénico de la fórmula:



se condensan con un mol, de la siguiente amina, en pre-
 sencia de un catalizador apropiado



formando la amina siguiente



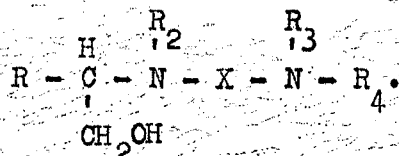
Un catalizador apropiado para la condensación del
 óxido de alcoholeno es un ácido de Lewis, de preferencia,
 en un medio disolvente polar.

En las mismas condiciones, un mol del óxido de al-

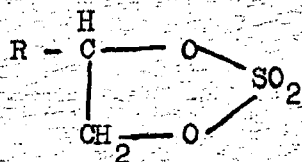
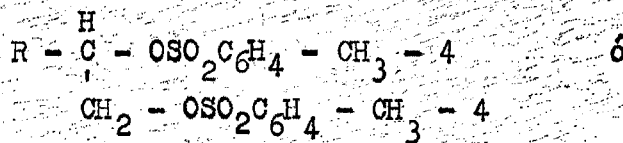
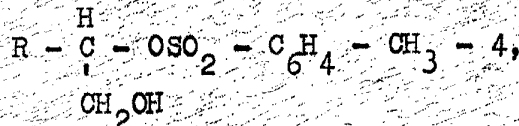
265398



alcoholeno reacciona con $R_2 - \overset{H}{N} - X - \overset{R_3}{N} - R_4$, dando un producto asimétrico



Con algunos catalizadores ácidos según Lewis, la reacción puede tener lugar a través de productos intermedios separados como

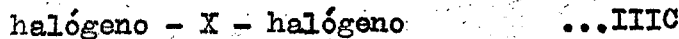


formados a partir del óxido de alcoholeno durante la reacción, y realmente estas sustancias y análogas pueden utilizarse como reactivos, si se desea.

El procedimiento de este invento comprende el caso en el que dos moles de



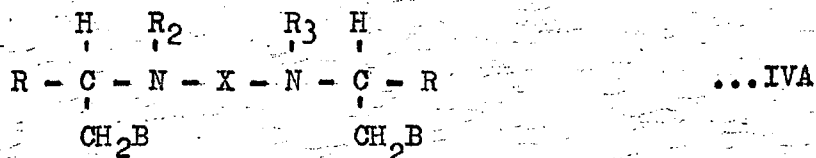
se condensan con un mol de



265398



formando la amina siguiente



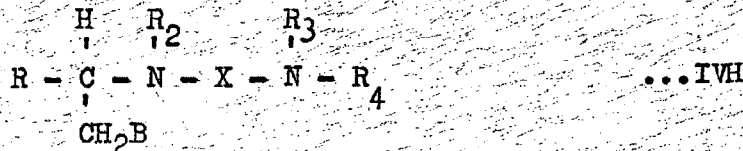
5 Asimismo, este invento comprende el proceso en el que un mol de



10 se condensa con un mol de



15 formando



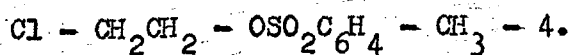
20 La condensación del halogenuro y de la amina puede realizarse, de preferencia, en un disolvente inerte y, preferentemente, en presencia de una base inorgánica u orgánica que sirva como aceptor de ácido. En lugar del halógeno, se pueden emplear, convenientemente, otros grupos desplazables, como, por ejemplo, $-\text{OSO}_2\text{OH}$, $-\text{OSO}_2\text{Alco}$
 25 hilo, $-\text{OSO}_2\text{Alcoholo}$, $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$, amonio cuaternario y $-\text{OH}$. En el último caso, se utilizan catalizadores ácidos según Lewis apropiados, que, en algunos casos, actúan por conversión del hidroxilo en un grupo desplazable, o se utiliza un catalizador metálico de hidrogenación - des
 30 hidrogenación, como el cromito de cobre a temperatura --

265398



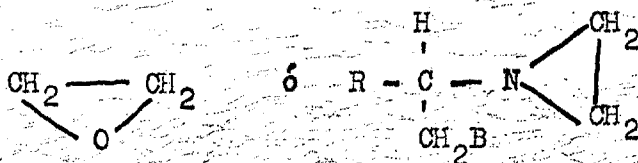
elevada y presión moderada. En esta forma del proceso, -
 los dos grupos desplazables no precisan ser iguales y --
 tiene lugar buenas reacciones con un reactivo asimétrico,
 como

5



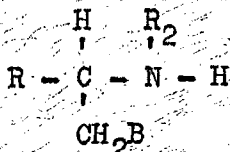
Asimismo, los dos grupos desplazables pueden estar uni---
 dos formando un anillo reactivo, en un reactivo como

10



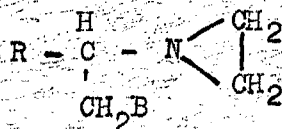
que reaccionan con dos y un mol, respectivamente, de

15



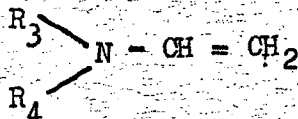
en presencia de ácido o base. Pueden utilizarse del mismo
 modo otras etileniminas y óxidos de etileno alcohol-sus-
 tituidos. Los dos grupos desplazables pueden unirse, asi
 mismo, en un enlace múltiple, como en el acetileno --
 HC CH, que con una amina primaria forma

20



y análogos, y con una amina secundaria forma

25



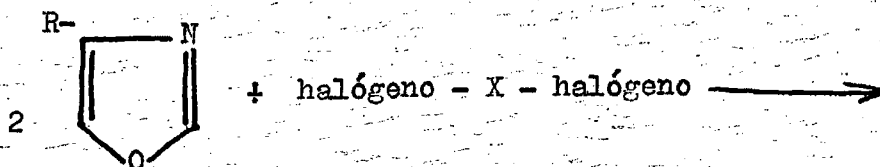
compuestos ambos que reaccionan después, dando el produc
 to final deseado. Los dos grupos desplazables pueden em--

30

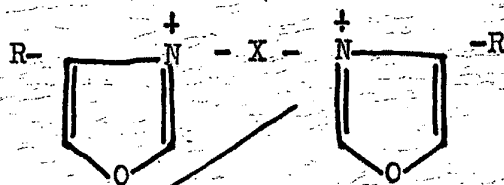


plearse para unir uno o dos anillos nitrogenados capaces de la conversión en grupos hidroxi-alcoholamino. Por ejemplo, la unión de dos anillos nitrogenados puede indicarse como sigue, a modo de ejemplo:

5



10

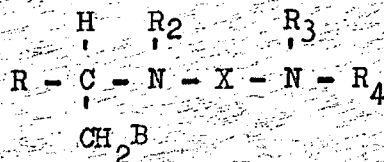


15



20

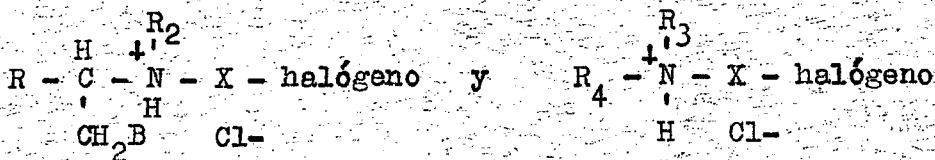
El producto intermedio bis-cuaternario se reduce y el producto de reducción se hidroliza por ácido antes de su purificación y cristalización en forma de sal de ácido, que, de preferencia, es el diclorhidrato. Cuando se desee un producto asimétrico como



25

los dos grupos desplazables pueden hacerse reaccionar en fases con un mol de cada una de las dos aminas diferentes. Los dos productos intermedios en forma de sus clorhidratos

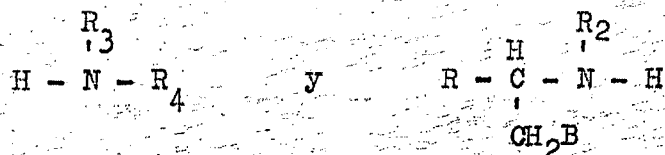
30



265398



formados de este modo, son típicos y se hacen reaccionar, a continuación, con

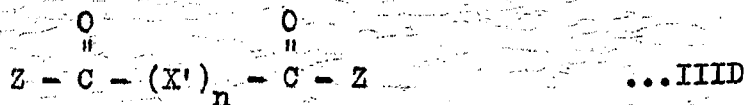


respectivamente, dando el producto deseado.

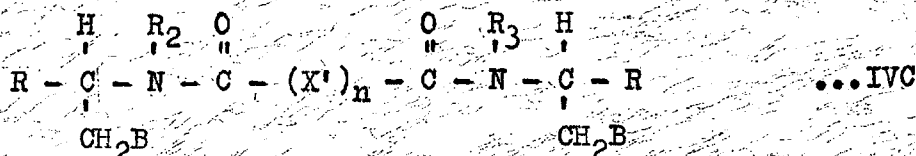
Una reacción, de acuerdo con el procedimiento de este invento, es aquella en la que dos moles de



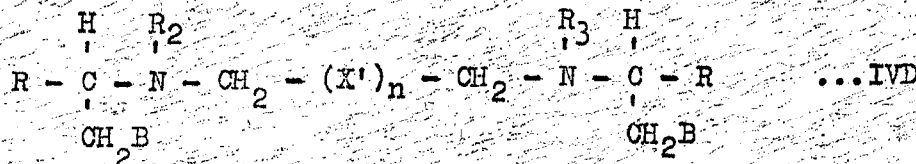
se condensan con un mol de



en donde Z es -OH ó halógeno o grupos amonio cuaternario ó -OR₅ siendo R₅ un radical orgánico, formando



y el compuesto resultante IVC se reduce formando



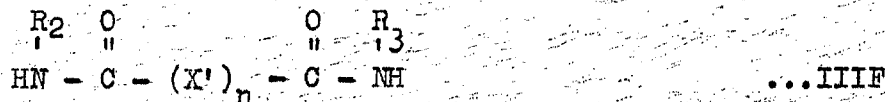
en donde X' es un grupo metileno sin sustituir o sustituido por alcoholo inferior y n es 0 ó 1.

O bien se trata de un proceso en el que dos moles de

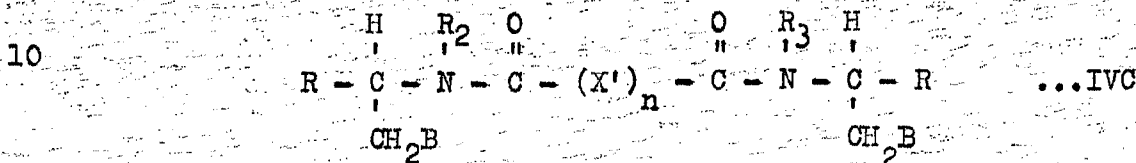
265398



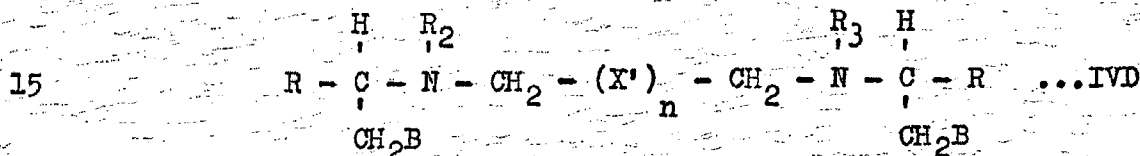
5 se condensan con un mol de una sal apropiada de



formando



y el compuesto IVC resultante se reduce formando

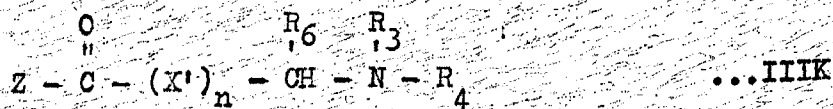


en donde X' es un grupo metileno sin sustituir o sustituido por alcohol inferior y n es 0 ó 1.

20 Cuando parte del reactivo está preformado, la reacción es una en la cual un mol de



25 se condensa con un mol de

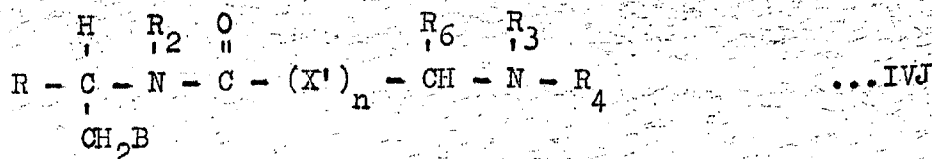


30 en donde Z es -OH, halógeno, amonio cuaternario ó -OR, -siendo R₅ un radical orgánico y R₆ un átomo de hidrógeno

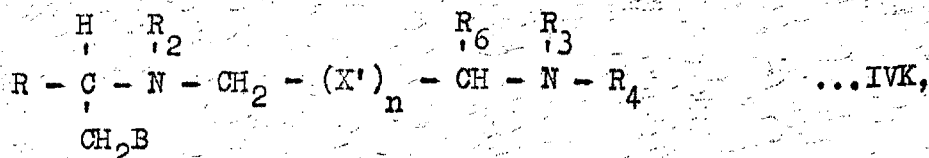
265398



o un grupo alcoholo inferior, formando



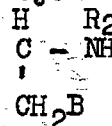
5 y el compuesto resultante IVJ se reduce formando



10 en donde R_5 y R_6 tienen el significado anteriormente indicado y X' es un grupo metileno sin sustituir o sustituido por alcoholo inferior y n es 0 ó 1.

Un caso posible en el que parte del producto reaccionante se halla preformado ha sido indicado anteriormente en la preparación del compuesto IVG.

15 En las reacciones anteriores, la amida puede formarse, generalmente, sin calefacción exterior. Por ejemplo, la reacción puede comprender dos moles de



20 con un mol de $\text{Cl} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{Cl}$ y análogos en presencia o

ausencia de un disolvente inerte, utilizando una base inorgánica u orgánica como aceptor de ácido. En el caso de algunas bases orgánicas, se forma durante la reacción o puede estar preformado un producto intermedio reactivo diferente, por ejemplo,

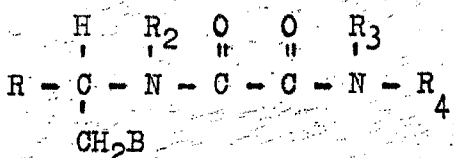


30 Pueden emplearse, en lugar de halógeno, anhídridos con -

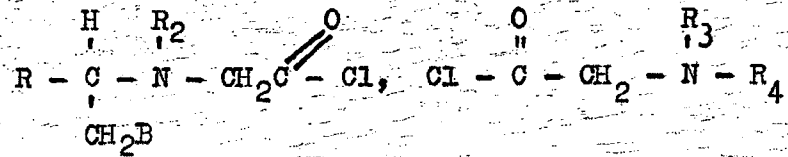
265398



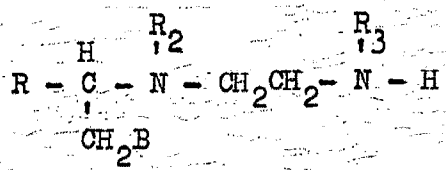
otros ácidos inorgánicos o sus esteres parciales y con ácidos orgánicos, así como reactivos con dos grupos diferentes como $\text{HOOC} - \text{CO} - \text{Cl}$. En el caso de grupos ácidocarboxílico, se emplea un agente deshidratante o puede utilizarse solamente la calefacción a temperatura elevada. El cloruro del diácido puede hacerse reaccionar en etapas, empleando cada vez un mol de dos aminas diferentes, agregadas cuidadosamente al cloruro de ácido en las mismas condiciones produciendo una diamida asimétrica intermedia.



En las mismas condiciones de reacción, se puede condensar



y derivados de acilo análogos con aminas, dando monoamidias intermedias. Una diamina como, por ejemplo,

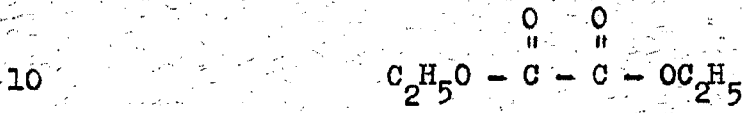


puede hacerse reaccionar con un cloruro de acilo, dando una monoamida intermedia, cuyo grupo acilo es apropiado para su conversión por reducción en R_4 . La fase de reducción de la unión o uniones amida de esta forma del procedimiento se lleva a cabo con hidrógeno a presión a una temperatura elevada en presencia de un catalizador metá-

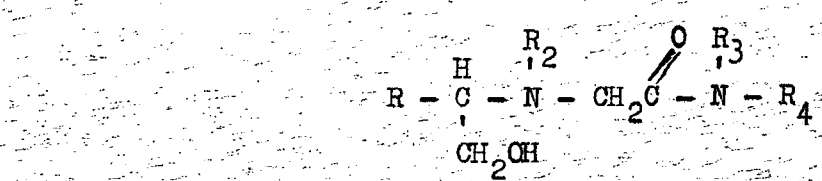
265398



lico, como, por ejemplo, cromito de cobre, o mediante agentes reductores químicos, como el hidruro de litio y aluminio. La reducción se aplica a cualquiera de las amidas intermedias que acaban de indicarse. En el caso particular de la hidrogenación catalítica, los grupos amina pueden formarse a partir de grupos nitro, oximino o nitrilo, a baja temperatura y presión, en presencia de un ester, como, por ejemplo,



que reaccionará con la amina formando la amida mientras se alcanza la temperatura y presión elevadas adecuadas para la reducción de la amida. Además del método descrito anteriormente para preparar la monoamida intermedia

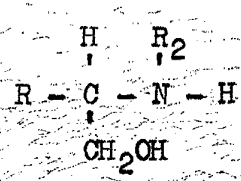


y análogas, se puede utilizar



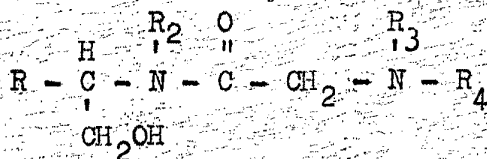
(preparado a partir de halógeno $\text{CH}_2\text{C} = \text{O}$ — halógeno por a-

25 dición cuidadosa al mismo de un mol de $\text{H} - \overset{\text{R}_3}{\underset{|}{\text{N}}} - \text{R}_4$ más un aceptor de ácido), que se calienta con

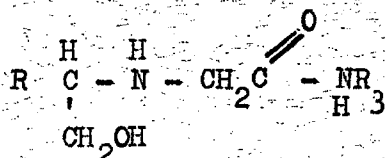


30 Los sustituyentes amínicos pueden invertirse dando

265398



mediante el empleo de las aminas en el orden inverso; en cualquier orden en que se utilicen las aminas, las dos reacciones pueden llevarse a cabo sucesivamente en la misma solución, sin aislamiento. Cuando se utilice esta reacción para preparar una amida intermedia, como, por ejemplo,



o su isómero, se puede introducir convenientemente, de modo específico, un tercer sustituyente sobre el nitrógeno básico mediante un agente de alquilación, como R₂-halógeno, o un agente alcanílico acilante, como, por ejemplo, alquil-C(=O)-Cl. En este último caso, los dos grupos amidas se reducen conjuntamente después. Amidas intermedias apropiadas pueden prepararse mediante la reacción de un halogenuro de alcohilo con una sal metálica de una diamida.

El procedimiento de este invento comprende la secuencia en la que dos moles de

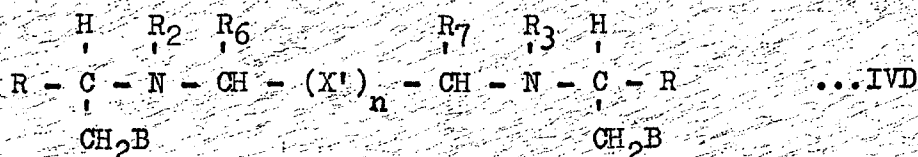


se condensan en condiciones reductoras con



o el acetal de IIIE, formando

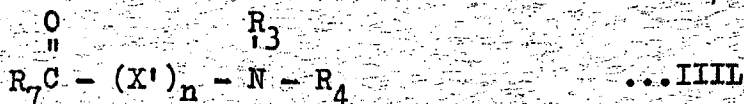
265398



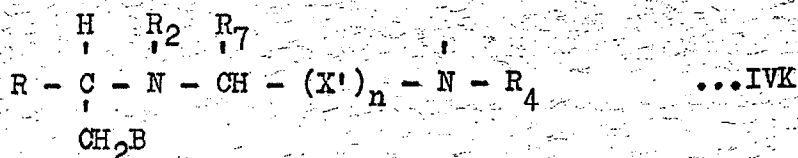
En esta secuencia, n es 0 ó 1. El procedimiento incluye, asimismo, la reacción en la que un mol de



se condensa en condiciones reductoras con un mol de



formando



En esta reacción, n es 1 ó 2. En las dos secuencias anteriores R₆ y R₇, cuando se hallen presentes, son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior y X' es un grupo metileno sin sustituir o sustituido por alcohilo inferior. En el proceso, el compuesto de fórmula IID puede prepararse in situ mediante la reducción del correspondiente óximino-compuesto



o por reducción del correspondiente nitro-compuesto

265398



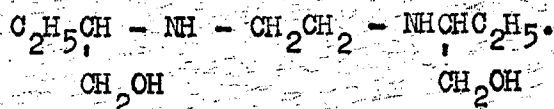
5 o por reducción del correspondiente hidroxilamino-derivado



10

Ejemplo de lo anterior es la condensación reductora de una amina, como el 2-aminobutanol, con un compuesto dicarbonílico o su acetal o cetal, como el glicoxal o el dimetilacetal del acetoacetaldehído. La condensación reductora puede llevarse a cabo utilizando hidrógeno a presión moderada con un catalizador metálico, como paladio sobre carbón, utilizando una temperatura ligeramente elevada, si fuese necesario, para conseguir la absorción de hidrógeno adecuada. La reducción química se realiza también, convenientemente, con reactivos como el hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano o borohidruro de sodio en un medio acuoso. Si se desea, puede originarse en la reacción un mono- ó di-aldehído por reducción de un cloruro de ácido. Pueden emplearse las mismas condiciones para introducir sustituyentes nitrogenados en diaminas, como

25



30

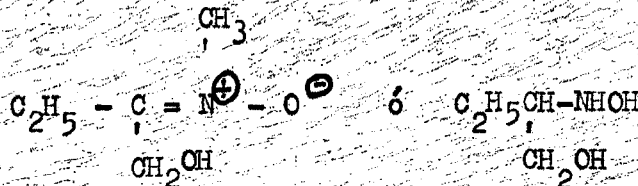
La amina utilizada como reactivo puede originarse por re

265398



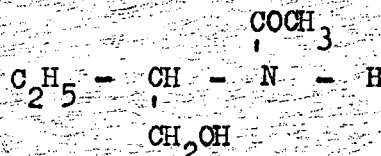
ducción en la solución de reacción, utilizando, por ejemplo,

5



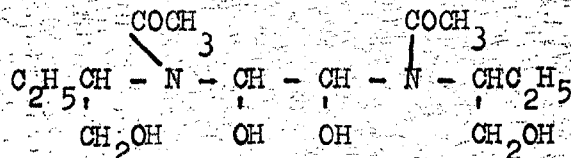
10

en lugar de la amina. La amina empleada como reactivo — puede ser también una amida, como, por ejemplo,



15

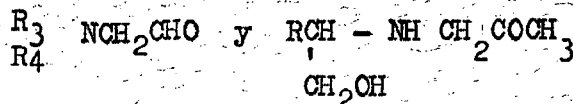
Si el reactivo es un dialdehído como el glicoxal, la reacción probablemente tiene lugar a través de



20

como producto intermedio. Esta forma de realización del procedimiento puede realizarse también convenientemente empleando aminoaldehídos y aminocetonas como, por ejemplo,

25



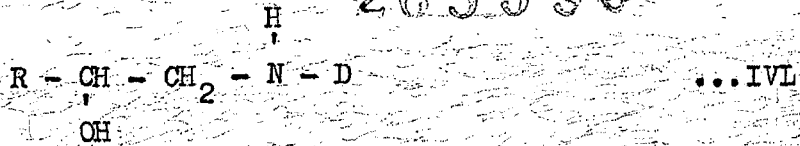
con una amina apropiada. Pueden emplearse, asimismo, acetales y cetales de dichas sustancias.

30

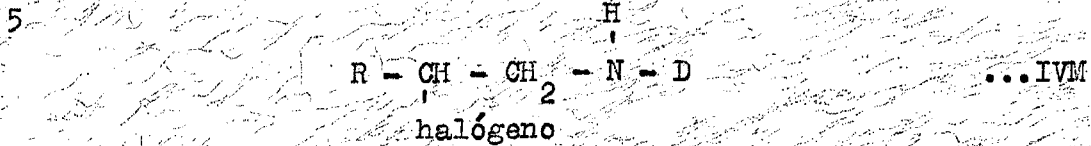
El procedimiento de este invento incluye el caso — en el que un compuesto de fórmula:



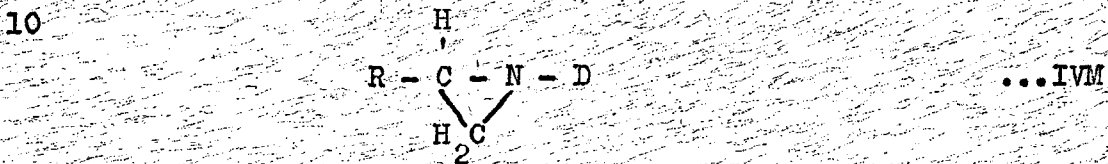
265398



se trata con un reactivo apropiado, formando



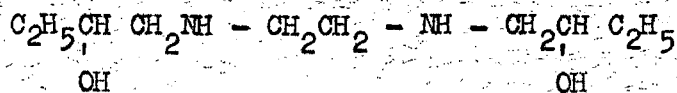
y el derivado halogenado se trata, a continuación, con una base, formando



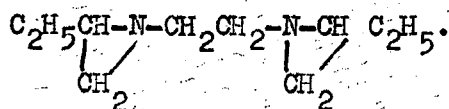
y el producto, de fórmula IVM, se trata con ácido o base, formando



El procedimiento de este invento puede llevarse a cabo a través de diversos productos intermedios etilénicos. Por ejemplo,



se convierte en el cloroderivado con cloruro de tionilo o reactivos análogos, y se trata con una base, formando



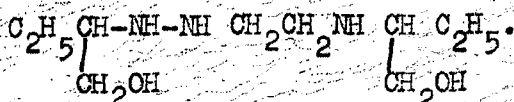
265398



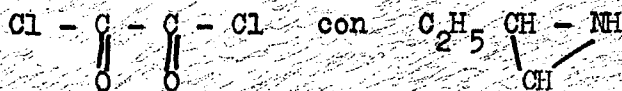
Este último puede formarse también a partir de



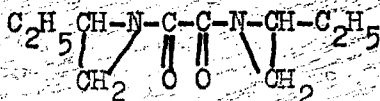
o similares. El tratamiento con ácido o base de la bis-etilenimina, forma entonces



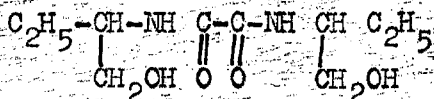
Otra posibilidad es hacer reaccionar un cloruro de ácido, como el cloruro de oxalilo



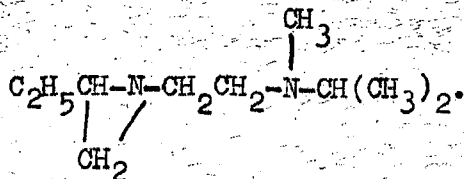
formando



que se convierte, a continuación, en

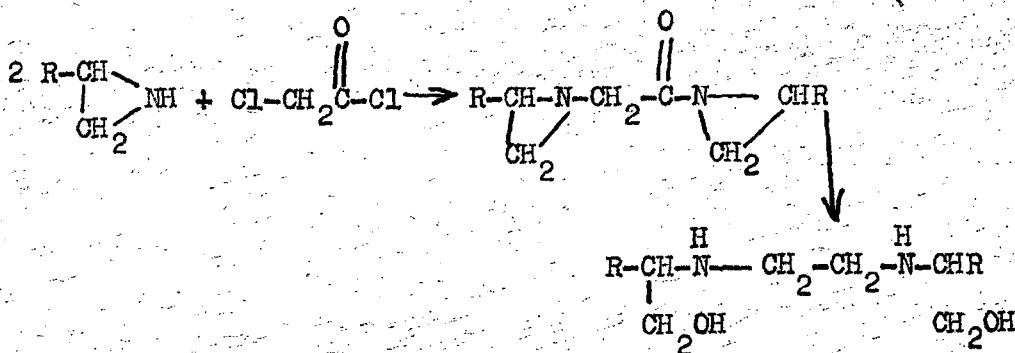


seguido de reducción química o catalítica (según se discutió más completamente en lo anterior), dando la alcoholen-diamina. Es evidente, desde luego, que pueden utilizarse otros grupos en lugar de cloro en las reacciones que acaban de indicarse. Asimismo, es evidente que se puede llevar a cabo este proceso con un producto intermedio asimétrico, como, por ejemplo,



Otra posibilidad se representa por la serie de reacciones:

265398



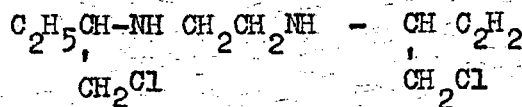
5

10

Con objeto de formar el grupo hidroximetileno deseado en las hidroxidiaminas de este invento, pueden utilizarse los correspondientes compuestos en los que el CH₂OH se forme por reducción catalítica o química de los correspondientes compuestos con grupos COOH ó COOR_g, en donde R_g es un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo.

Cuando se desee emplear

15



20

como producto intermedio para dar el producto final deseado, se puede convertir el cloro, u otro grupo semejante, en hidroxilo, calentando en un disolvente polar con una base como el ion hidróxido, ion acetato o ion metóxido. Los dos últimos requerirían una hidrólisis que podría llevarse a cabo en la mezcla de reacción. En otros casos, las alcoholendiaminas alcoxi- ó aciloxi-sustituídas pueden formarse en diversas reacciones de condensación y someterse, a continuación, a hidrólisis ácida y alcalina, respectivamente, generalmente sin necesidad de aislar los productos intermedios.

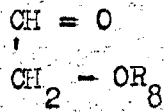
25

Asimismo, el procedimiento de este invento comprende de la reacción en la que el compuesto siguiente

30



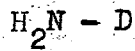
265398



...IIH

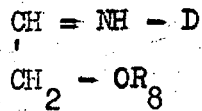
o el acetal del mismo se condensa con

5



...IIIM

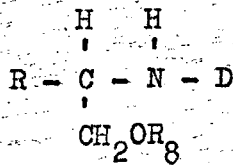
formando



...IVR

10

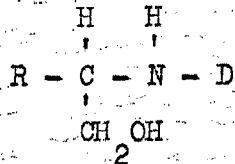
y el producto se hace reaccionar con un reactivo organo-
metálico, formando



...IVS

15

que se hidroliza, a continuación, formando

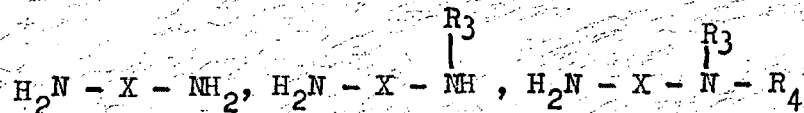


...IVT

20

en donde R_8 es un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo. La
reacción puede conseguirse condensando un compuesto como
 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CHO}$ ó su acetal con una diamina, como

25



eliminándose el agua formada y en condiciones anhidras en
atmósfera inerte (por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno)
por adición posterior de un reactivo organo-metálico, co
mo el butil-litio, cloruro de etil-magnesio, etc., utili

30



zando, al menos, un mol de reactivo organo-metálico por cada grupo primario o secundario de la diamina.

El procedimiento de este invento comprende la reacción en la que un mol de



se condensa con

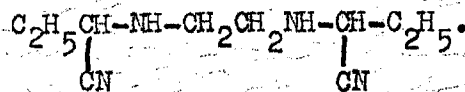


en presencia de ácido cianhídrico, formando

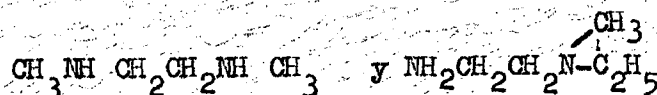


y el grupo nitrilo, del compuesto resultante, se convierte, a continuación, en un grupo hidroximetileno.

La reacción anterior puede realizarse, desde luego, formando la dismina. Así, un aldehído, como el propionaldehído, puede hacerse reaccionar con una alcoholendiamina, como la etilendiamina, en presencia de ácido cianhídrico, formando



Pueden utilizarse diaminas como



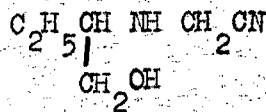
dando productos análogos. El grupo ciano puede convertirse en el grupo CH_2OH deseado a través del aldehído o es-

265398

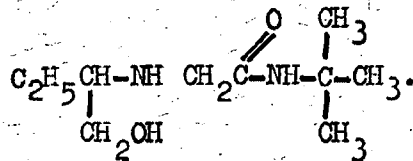


ter análogo, que se forma fácilmente a partir de los mismos por los métodos usuales.

La formación de la unión alcohol-amina puede efectuarse por reacción de un nitrilo con un alcohol o análogo. Por ejemplo, un amino-alcanoilnitrilo sustituido, como, por ejemplo,



10 puede hacerse reaccionar con t-butanol y análogos en ácido sulfúrico concentrado, formando



15 Esta última amida se reduce, a continuación, según se describió anteriormente.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y formulación de los nuevos compuestos terapéuticos del presente invento, y los compuestos, así preparados, se resumen en la tabla I siguiente.

Exemplo No.	X	R	R ²	R ³	R ⁴
1	-CH ² -CH ² -	-CH ³ -	H	H	-CH ³ -CH ² -CH ² -OH
2, 14	-CH ² -CH ² -	-C ² H ⁵ -	H	H	-CH ³ -CH ² -CH ² -OH
3	-CH ² -CH ² -	-CH ³ - -CH ³	H	H	-CH ³ -CH ² -CH ² -OH
5	-CH ² -CH ² -	-C ² H ⁵ -	H	H	-CH ³ -CH ³ -CH ² -OH
6	-CH ² -CH ² -	-C ² H ⁵ -	-CH ³	-CH ³	-CH ³ -CH ² -CH ² -OH
7	-CH ² -CH ² -	-C ² H ⁵ -	-C ² H ⁵	H	-CH ³ -CH ³ -CH ² -OH
9	-CH ² -CH ² -	-C ² H ⁵ -	H	H	-CH ³ -CH ² -CH ² -OH

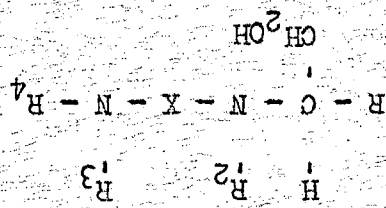


TABLA I



265398



TABLA I (continuación)

Ejemplo No.	X	R	R ₂	R ₃	R ₄
5 10					$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{matrix}$
10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$
10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{matrix}$
15	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{matrix}$

EJEMPLO 1

N-[N'-(α -metil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -metil- β -aminoetanol

Una mezcla de 37,7 g (0,50 moles) de 2-amino-1-propanol y 12,4 g (0,125 moles) de dicloruro de etileno se calentaron a reflujo durante una hora. A la mezcla enfriada, se le añadió una solución de 30 g (0,55 moles) de metóxido de sodio en 75 ml de metanol y el cloruro sódico precipitado se separó por filtración. Por destilación, se produjeron 11 g (49 % de la teoría) de un aceite amarillo viscoso, p.e. 150-170°C/0,2 mm. Este producto cristalizó en el colector y se recrystalizó de etanol (6,8 ml/g), dando 2,6 g de base meso, en forma de cristales -



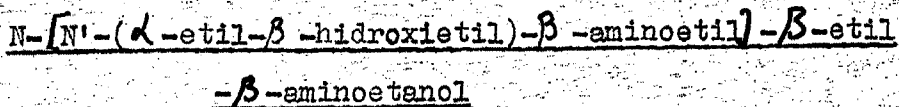
265398

blancos, p.f. 137-145°C.

5 La cristalización fraccionada del filtrado dió algún producto adicional, predominantemente la base meso, mientras que la base dl no cristalizó fácilmente. La adición de HCl etanólico al filtrado, seguida de cristalización fraccionada de metanol, dió 2,0 g del diclorhidrato dl en forma de cristales blancos, p.f. 184-186,5°C.

10 La base meso se convirtió en su diclorhidrato, que por recristalización de metanol produjo 3,5 g, p.f. 201,5-204,5°C.

EJEMPLO 2



15 A 227 g (2,55 moles) de 2-amino-1-butanol se le añadieron 100 g (1,0 moles) de dicloruro de etileno. La mezcla se calentó a reflujo y, al cabo de unos minutos, la reacción exotérmica exigió la eliminación exterior del calor. Al cabo de 10 minutos, volvió a iniciarse la calefacción exterior durante otros 20 minutos. La mezcla
20 caliente se vertió, a continuación, en un matraz, lavado con 300 ml de metanol y añadiéndolos a la mezcla. A ésta se le añadieron cuidadosamente 84 g (2,1 moles) de hidróxido sódico en 80 ml de agua. El cloruro sódico precipitado se separó por filtración. El 2-amino-1-butanol en exceso destiló en forma de un aceite amarillo claro a 83-87°C/13 mm. El residuo viscoso destiló a 165-170°C/0,6 mm en forma de aceite amarillo claro, que tenía tendencia a solidificar en el refrigerante de aire; rendimiento,
25 108 g (58 % del teórico).
30

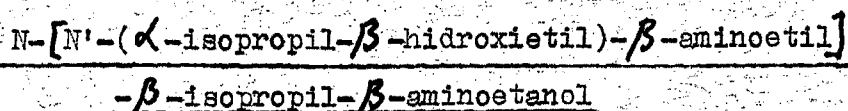
265398



La recristalización por disolución en 80 ml de etanol caliente, adición de unos 150 ml de eter de petróleo (p.e. 90-100°C) y enfriamiento a 5°C durante la noche, produjo 64 g de cristales blancos que funden a 128-132,5°C. Estos, por recristalización de 100 ml de etanol al 95 %, produjeron 35 g de cristales blancos que funden a 134,5-136°C y una segunda fracción de 10 g que funden a 132,5-134°C (rendimiento total 45 g, 22 % del teórico), que es la base meso. El diclorhidrato de ésta funde a 202-203°C.

A partir de los filtrados etanólicos, por adición de 130 ml de ácido clorhídrico etanólico, aproximadamente 4N y enfriamiento, se obtuvieron 55 g de cristales blancos que funden a 176,5-178°C y una segunda fracción de 10 g que funde a 171,5-174,5°C. Este es el diclorhidrato del dl racemato.

EJEMPLO 3



Una solución de 40 g (0,22 moles) de clorhidrato de dl-valinato de etilo en 100 ml de piridina se trató, gota a gota, con agitación y enfriamiento, con una solución de 13,97 g (0,11 moles) de cloruro de oxalilo en 100 ml de éter anhidro durante un período de 45 minutos. Se añadió suficiente ácido clorhídrico 1N para llevar el pH a 5 y esta solución se extrajo varias veces con eter. El extracto etéreo, por concentración, dió un producto gomoso que cristalizó de 50 ml de etanol por adición de 100 ml de agua y enfriamiento a 0°C. El producto, 29 g,

265398



era un sólido blanco cristalino, p.f. 44-48°C.

5 La oxamida anterior (17,2 g, 0,05 moles), disuelta en 250 ml de eter, se añadió gota a gota a una solución de 10,0 g (0,26 moles) de hidruro de litio y aluminio en 500 ml de eter, seguido de un período de reflujo de dos horas. La adición de acetato de tilo, seguido de 200 ml de hidróxido sódico 10N, produjo una solución transparente. La capa etérea se separó y se combinó con dos extractos etéreos más. Por concentración de los extractos etéreos, adición de cloruro de hidrógeno etanólico y acetona, se obtuvieron 7,2 g del diclorhidrato en forma de cristales blancos (47% de rendimiento), p. f. 216-224°C. La recristalización de etanol y agua produjo 6,6 g de agujas blancas, p.f. 231,5-233,5°C.

10

15

EJEMPLO 4

Clorhidrato del cloruro de β -isopropilaminoetilo

20 Se enfrió una solución de 48,5 g (0,470 moles) de β -isopropilaminoetanol en 100 ml de cloroformo y se añadió, a gota a gota durante 40 minutos, con agitación enérgica, una solución de 59 ml (0,82 moles) de cloruro de tionilo en 600 ml de cloroformo, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 10°C. Después de un reposo durante una hora a 5°C, la mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante 3 horas. Se destiló la mayor parte del cloroformo, se añadieron 50 ml de etanol y se destiló dejando un residuo viscoso negro, que solidificó dejándolo estar durante la noche. El residuo se disolvió en 200 ml de etanol hirviente, y se trató, aproximadamente, con 5 g de Norite. El filtrado rojo

25

30

265398



se concentró a 80 ml y se añadieron 180 ml de acetona. Después de enfriar a 0°C, los cristales resultantes se filtraron y se secaron en una estufa de vacío dando un producto blanco que pesó 59 g (80 % de rendimiento) y que fundía a 179,5-188°C (corr.).

EJEMPLO 5

N-[N'-(isopropil)-β-aminoetil]-β-etil-β-aminoetanol

Una mezcla de 15,8 g (0,1 moles) de clorhidrato del cloruro de β-isopropilaminoetilo y 35,6 g (0,4 moles) de 2-aminobutanol se calentó a reflujo durante 4 horas. El aceite viscoso enfriado se trató con 100 ml de NaOH 10N y la capa orgánica se extrajo con benceno. Se realizaron, a continuación, otras varias extracciones con benceno, y los extractos combinados se secaron sobre Na₂CO₃ anhidro, se concentraron y el residuo se destiló. La primera fracción recogida estaba formada por 2-aminobutanol, p.e. 80-85°C/15 mm. Una nueva destilación dió lugar a un producto en forma de un aceite amarillo claro, 11 g, (63 % de rendimiento), p.e. 85-86°C/0,005 mm.

EJEMPLO 6

N-metil-N-[N'-metil-N'-(α-etil-β-hidroxietil)-β-aminoetil]-β-etil-β-aminoetanol

A 16,5 g (0,36 moles) de ácido fórmico al 98 % se le añadieron 10,0 g (0,048 moles) de N-N'-(α-etil-β-hidroxietil)-β-aminoetil-β-etil-β-aminoetanol en porciones, con enfriamiento. Se añadieron 9,0 g (0,105 moles) de formaldehido al 35-37 % y la mezcla se calentó en

265398



un baño de vapor con considerable efervescencia, debido al desprendimiento de dióxido de carbono durante la primera hora. Se continuó el reflujo durante otras 7 horas. La solución se enfrió y se trató con 15 ml de HCl concentrado y el formaldehído y ácido fórmico en exceso se separaron por evaporación en el baño de vapor. El producto gomoso resultante se trató con NaOH al 25 % y la capa orgánica se extrajo con benceno. Los extractos combinados se secaron sobre carbonato sódico anhidro y se concentraron produciendo un residuo aceitoso que por destilación en alto vacío dió lugar al producto en forma de aceite incoloro, 7,4 g (67 %), p.e. 132-134°C/0,01 mm.

EJEMPLO 7

N-etil-N-[N'-(isopropil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol

Una mezcla de 25 g (0,21 moles) de 2-etilamino-1-butanol y 11,1 g (0,07 moles) de clorhidrato del cloruro de β -isopropilaminoetilo se calentaron a 180°C. Al cabo de 20 minutos de calefacción, se produjo una reacción enérgica y la solución se volvió de color rojo oscuro. La mezcla se calentó a reflujo durante otras 18 horas, después de lo cual, el líquido viscoso enfriado se trató aproximadamente con 30 ml de NaOH 10N. El aceite insoluble se extrajo con benceno y se realizaron, a continuación, varias extracciones sucesivas de la capa acuosa con benceno. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2CO_3 anhidro. La solución bencénica se concentró y el residuo se destiló a presión reducida para eliminar el exceso de 2-etilamino-1-butanol; p.e. 75-85°C/15 mm. La

265398



destilación posterior a 0,03 mm produjo 7 g del producto deseado, un líquido de color amarillo pálido p.e. 82-83° C.

EJEMPLO 8

5 N-[1-(hidroximetil)-propil]- α -[1-(hidroximetil)-propilamino]-propionamida

10 178,2 g (2,0 moles) de 2-amino-1-butanol se disolvieron en 100 ml de benceno y se colocaron en un matraz de tres bocas, provisto de un embudo de decantación, refrigerante y un agitador magnético. Se añadió, gota a gota, con enfriamiento y agitación, una solución de 25,0 g (0,2 moles) de cloruro de α -cloropropionilo en 50 ml de benceno, con lo que se desprendieron humos blancos. La solución se calentó durante 1 hora, dejando que el benceno escapara por el refrigerante de aire. El aceite amarillo viscoso resultante se trató con una solución metanólica de KOH (0,4 moles). El producto blanco (KCl) que precipitó se separó por filtración. El filtrado se concentró para eliminar el metanol y el residuo se destiló a presión reducida para separar el exceso de 2-aminobutanol, p.e. 80-85°C/15 mm. El residuo que quedó en el matraz de destilación se utilizó en el ejemplo 9 para preparar N-[N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -metil- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol.

25 EJEMPLO 9

30 N-[N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -metil- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol

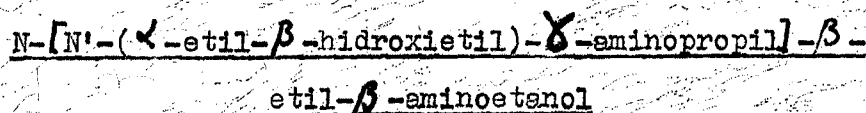
15,2 g (0,4 moles) de hidruro de litio y aluminio se añadieron a 700 ml de tetrahidrofurano anhidro en un

265398



matraz de tres bocas, provisto de un refrigerante, agitador mecánico y tubo de goteo y la suspensión se calentó a reflujo con agitación durante una hora. Se añadió lentamente a la suspensión de hidruro de litio y aluminio una solución de, aproximadamente, 46 g (0,2 moles) de N-[1-(hidroximetil)-propil]- α -1-(hidroximetil)-propilamino -propionamida en 250 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después que la adición fue completa, la mezcla se calentó a reflujo durante otras 16 horas. El hidruro de litio y aluminio en exceso se descompuso por adiciones sucesivas de 15 ml de agua, 11 ml de NaOH al 20 % y 50 ml de agua. El precipitado blanco se separó por filtración y el filtrado se concentró por destilación a la presión atmosférica. El residuo se destiló a presión reducida dando 30 g de producto, p.e. 149°C/0,01-0,02 mm.

EJEMPLO 10



Se mezclaron 20,2 g (0,1 moles) de 1,3-dibromopropano con 44,57 g (0,5 moles) de 2-amino-1-butanol y tuvo lugar una reacción enérgica al calentar ligeramente. Se liberaron humos blancos densos y la solución incolora se volvió de color rojo oscuro. La solución se calentó durante otras dos horas y, a continuación, se enfrió produciendo un líquido viscoso. La mezcla se neutralizó por tratamiento con exceso de NaOH 10N y la base insoluble se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados en acetato de etilo se secaron sobre carbonato sódico anhidro. El extracto se concentró y el residuo resultante

205398



se destiló a 15 mm para separar el exceso de 2-amino-1-butanol, p.e. 80-85°C. Por posterior destilación del residuo, se recogió un aceite amarillo viscoso que hierve a, 130-170°C/0,08 mm. El aceite se disolvió en etanol y se añadió HCl etanólico hasta pH 1. La adición de acetona a la solución ácida dió lugar a la precipitación de 9,4 g de un diclorhidrato, que por recristalización de una mezcla etanol-acetona 1:4, produjo 8,8 g de cristales blancos, p.f. 139-142°C y se le ha asignado, como prueba, la configuración meso. La concentración de las aguas madres ácidas produjo un diclorhidrato, gomoso, de bajo punto de fusión, que no pudo ser purificado. El diclorhidrato se convirtió en la correspondiente base por tratamiento con exceso de álcali acuoso. Se aisló por destilación un aceite amarillo (1,7 g), p.e. 150-170°C/0,3 mm. Este producto es, probablemente, el dl racemato.

EJEMPLO 11

N-(β-hidroxietyl)-N-[N'-(β-hidroxietyl)-N'-(α-etyl-β-hidroxietyl)-β-aminoetyl]-β-etyl-β-aminoetanol

A 4,08 g (0,02 moles) de dl N-[N'-(α-etyl-β-hidroxietyl)-β-aminoetyl]-β-etyl-β-aminoetanol disueltos en 25 ml de dimetilformamida se le añadieron 2,95 ml (5,0 g, 0,04 moles) de etilenbromhidrina. La mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas, en cuyo momento, un ensayo cuantitativo de bromo iónico indicó que la reacción era completa. La mezcla se concentró a presión reducida dando un aceite viscoso.

EJEMPLO 12

N-etyl-N-[N'-etyl-N'-(α-etyl-β-hidroxietyl)-β-

265398



aminoetil- β -etil- β -aminoetanol

Una mezcla de 33 g (0,28 moles) de 2-etilamino-1-butanol y 13,2 g (0,07 moles) de dibromuro de etileno se calentó a reflujo durante dos horas con una reacción inicial enérgica. A la mezcla enfriada, se le añadieron 30 ml de NaOH 10N y la capa de aceite resultante se extrajo con benceno. Después de secar sobre carbonato sódico anhidro, el benceno y el exceso de 2-etilamino-1-butanol se separaron por destilación y el residuo, 12 g, se destiló a 90-130°C/0,02 mm.

Por redestilación, el producto se obtuvo a 125-140°C/0,07 mm.

EJEMPLO 13

N-etil-N-[N'-etil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)]- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol

Otro método de preparar el producto del ejemplo 12 consiste en tratar N-[N'-(α -etil- β -hidroxietil)]- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol con exceso de anhídrido acético, obteniendo el N,N',O,O'-tetraacetil-derivado.

Por reducción de este producto intermedio con hidruro de litio y aluminio, como en los ejemplos 3 y 9, se obtiene el N,N'-dietil-derivado deseado, separándose durante la reacción las funciones O-acetilo.

EJEMPLO 14

N-[N'-(α -etil- β -hidroxietil)]- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol

A 6,0 g (0,03 moles) de glioxal acuoso al 30 %, se le añadieron 9,2 g de 2-aminobutanol (con desprendimiento

265398



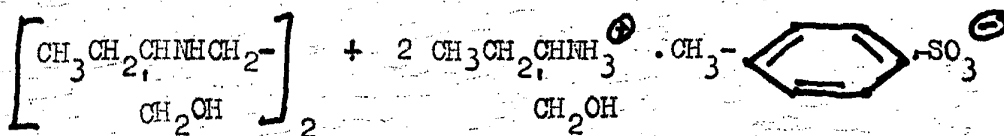
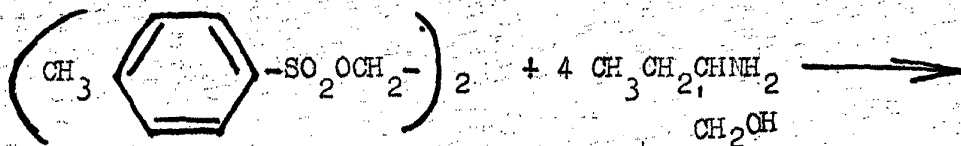
moderado de calor) y 30 ml de etanol absoluto. Se añadió, en pequeñas porciones, durante 10 minutos, un total de 3,7 g (0,1 moles) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción, después que ha cesado la reacción enérgica, se calentó durante 30 minutos. Por adición de agua y extracción con cloroformo, se aisló por enfriamiento el isómero meso, p.f. 132-134°C. El isómero dl se aisló en forma de diclorhidrato, p.f. 176-178°C, acidulando el filtrado con HCl etanólico.

EJEMPLO 15

Una mezcla de 30 partes de diclorhidrato de dl [N-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol, 15 partes de almidón y 1 parte de estearato magnésico se mezclaron completamente y se tamizaron a través de un tamiz de 60 mallas. El polvo resultante se transformo en tabletas en una máquina automática, con lo que se obtuvieron tabletas blancas adecuadas de 500 mg, con señal divisoria.

EJEMPLO 16

N-[N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol

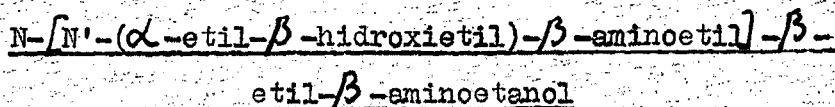


265398

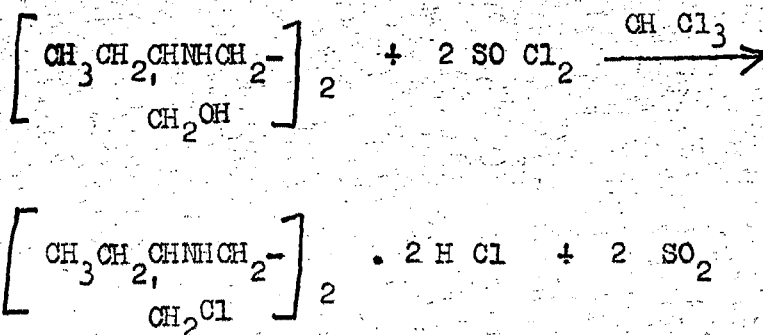


Una mezcla de 25,0 g (0,068 moles) de ditosilglicol y 24,24 g (0,272 moles) de 2-aminobutanol se calentó a reflujo durante 18 horas, produciendo un aceite rojo viscoso. Los isómeros dl (diclorhidrato p.f. 176,5-178°) y meso (base, p.f. 132,5-134°) del 2,2'(etilendiimino)di-1-butanol se aislaron de la mezcla de reacción fría, mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente.

EJEMPLO 17



A. 2,2'(etilendiimino)di-1-clorobutano



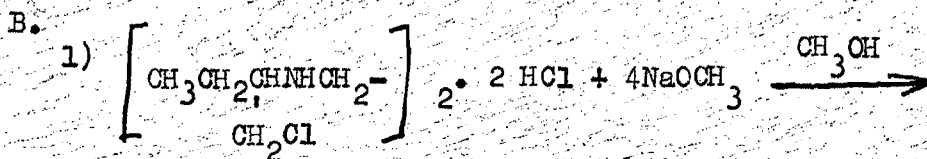
Una solución de 100 g (0,49 moles) de 2,2'(etilendiimino)di-1-butanol dl, disueltos en 250 cc de cloroformo, se añadió gota a gota, con enfriamiento y agitación a 260 ml (3,7 moles) de cloruro de tionilo, durante un período de 20 minutos. La solución rojo-naranja se calentó a reflujo durante tres horas en baño de vapor, después de lo cual, la solución se concentró a presión reducida. El producto gomoso resultante se trató con benceno y, por concentración, precipitaron cristales amarillos. Se añadió agua (39 ml) al filtrado para descomponer el -

265398

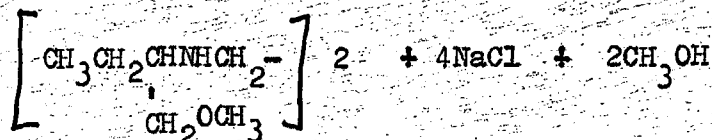


exceso de cloruro de tionilo, con lo cual, precipitó más producto. El residuo se disolvió en n-propanol, y la solución se enfrió dando 147,4 g (96 %) de producto bruto. La recristalización desde alcohol n-propílico produjo --

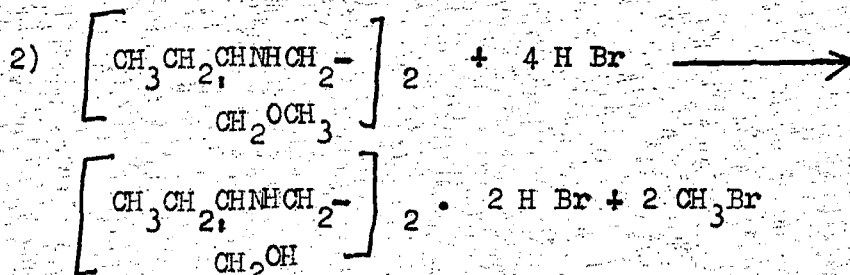
5



10



15



Se añadió metilato sódico, 1,59 g (0,03 moles), a una solución de 2,2'(etilendiimino)di-l-clorobutano, -- 1,57 g (0,005 moles) disueltos en 75 ml de metanol absoluto y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La parte insoluble se separó por filtración y el filtrado, diluido a 100 cc, se calentó a reflujo durante otras 20 horas, dando el 2,2'(etilendiimino)di-l-metoxi-butano dl, deseado.

20

25

La mitad de la mezcla de reacción obtenida, según se describió anteriormente, se calentó a reflujo con 10 ml (0,19 moles) de ácido bromhídrico al 48 % durante 20 horas, dando el dl 2,2'(etilendiimino)di-l-butanol (di--

30

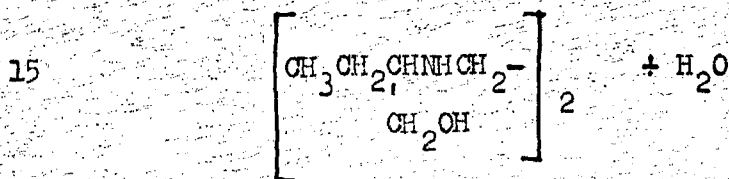
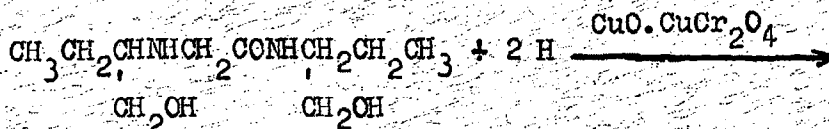
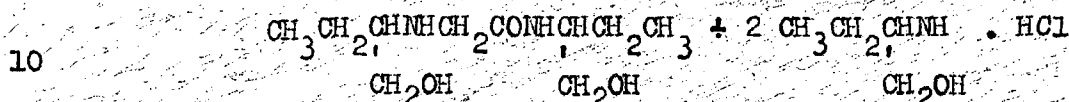
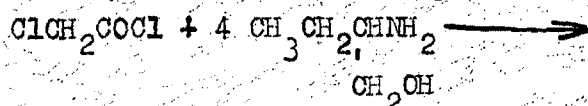
265398



clorhidrato, p.f. 176,5-178°).

EJEMPLO 18

5 N-[N'(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil
- β -aminoetanol



20 Una solución de 11,3 g (0,1 moles) de cloruro de α -cloroacetilo en 50 ml de benceno se añadió gota a gota, con enfriamiento y agitación, a una solución de 71,2 g (0,8 moles) de 2-amino-butanol en 25 cc de benceno. La solución amarillo pálido se calentó a reflujo durante me-
 25 dia hora y el aceite viscoso resultante se neutralizó -- por tratamiento con KOH. El KCl precipitado se separó -- por filtración y el disolvente y 2-aminobutanol en exce-
 30 so se separó por destilación. El residuo, la amino-amida, se disolvió en 50 ml de dioxano y se redujo a 245° y 246 kg/cm² de H₂, durante 3,5 horas, utilizando 3,3 g de -- CuO. CuCr₂O₄ como catalizador, dando el 2,2'(etilendiimi-
 no)di-1-butanol deseado (base meso, p.f. 132,5-134°; dl-

265398

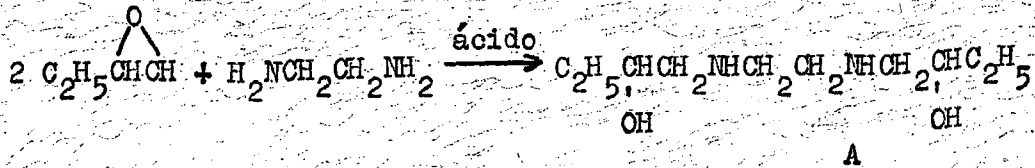


-diclorhidrato, p.f. 176,5-178g).

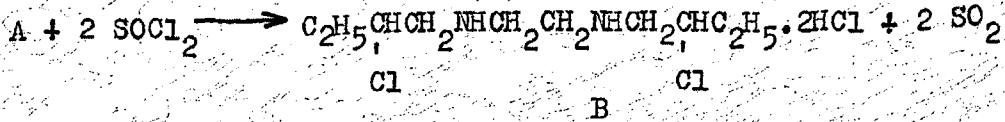
EJEMPLO 19

N-[N'-(α -etil- β -hidroxietyl)- β -aminoetyl]- β -etil- β -aminoetanol

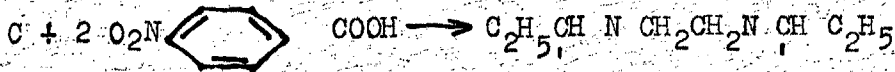
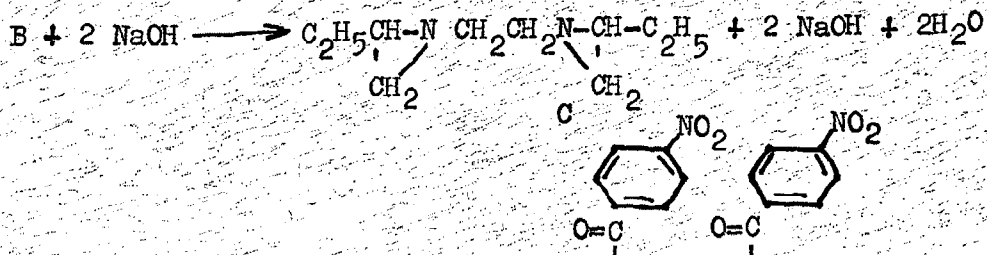
5



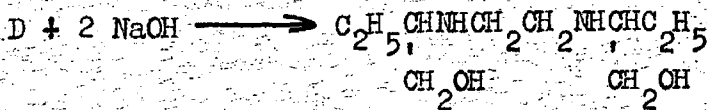
10



15



20



25

Una mezcla de 3,3 ml (3,0 g, 0,05 moles) de etilen diamina y 7,2 g (0,10 moles) de óxido de 1,2-butileno, - con trazas de una resina ácida cambiadora de ión, se calentó a reflujo durante cuatro horas, formándose algo de sólido blanco en el matraz. Por enfriamiento, la mezcla se solidificó y se disolvió en 40 ml de metanol hirviente. La resina se separó por filtración y el metanol se separó por destilación. Al residuo sólido, se le añadie-

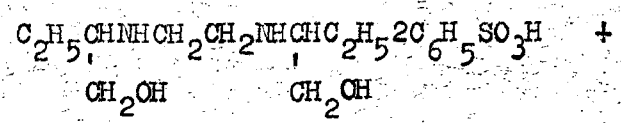
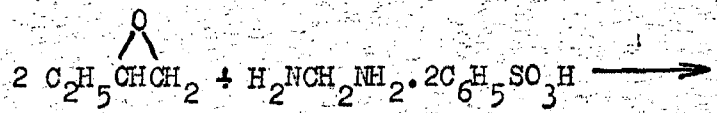
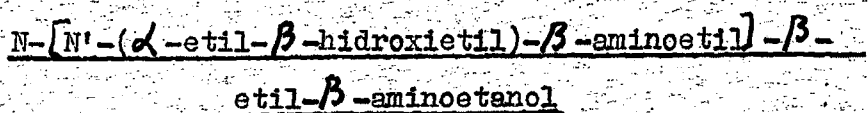
30

265398

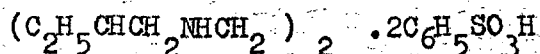


ron 35 ml de cloroformo y 15 ml (24 g, 0,2 moles) de cloruro de tionilo produciendo una reacción enérgica. El exceso de cloruro de tionilo y el cloroformo se separaron por destilación, primero a la presión atmosférica, y, --
 5 después, a 20 mm. El residuo dió un sólido blanco de una mezcla de metanol, n-propanol, acetona. A 3,3 g (0,01 moles) de este producto bruto, se le añadieron 7,0 ml (0,07 moles) de hidróxido sódico 10N. El aceite pardo, que se separó, se extrajo con 10 ml de benceno. El benceno se --
 10 separó y el residuo se disolvió en 30 ml de dioxano. A esta solución, se le añadieron 4,0 g (0,024 moles) de ácido p-nitrobenzoico, y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas, dejándola estar a temperatura ambiente durante la noche. La solución se calentó a reflujo, a --
 15 continuación, con 3,5 ml (0,035 moles) de hidróxido sódico 10N, durante 3 horas, depositándose un sólido. A partir de la solución de dioxano, después de separar el p-nitrobenzoato sódico, pudo aislarse, según se indicó anteriormente, los isómeros meso (base, p.f. 132,5-134^o) y dl (diclorhidrato, p.f. 176,5-178^o) deseados, del 2,2'-(etilendiimino)-di-l-butanol.

EJEMPLO 20



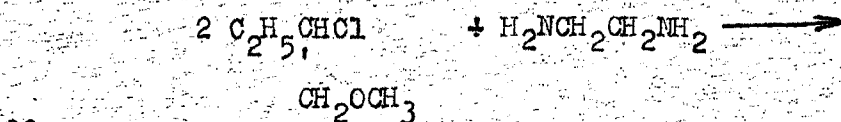
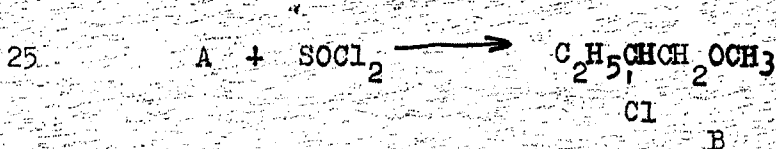
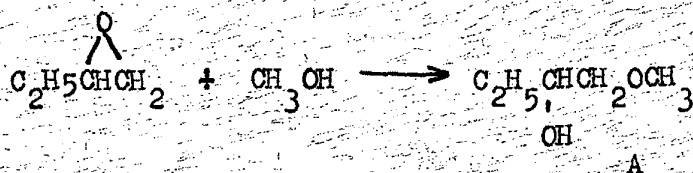
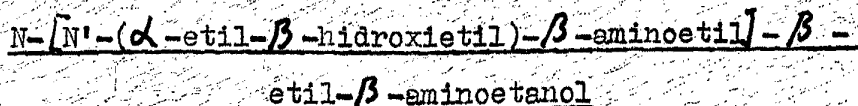
265398



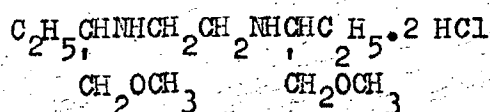
5 A 4,4 g (0,02 moles) de sal dibencenosulfónica de etilendiamina, disueltos en 15 ml de piridina, se le añadieron 2,9 g (0,04 moles) de óxido de 1,2-butileno. La mezcla se reflujo durante unas cuatro horas. La piridina se separó, a continuación, a presión reducida y, del residuo sólido, pudieron separarse por neutralización por álcali, extracción con butanol y cromatografía los productos isómeros [dl y meso 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol y dl y meso 1,1'-(etilendiimino)-di-2-butanol].

10 Por otra parte, la mezcla podría tratarse como en el ejemplo 20, convirtiéndola en una mezcla de halogenuros con cloruro de tionilo, ciclación al derivado bisbutilenimínico y, por apertura, dando los isómeros deseados de 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.

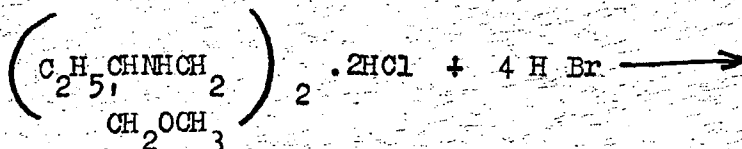
EJEMPLO 21



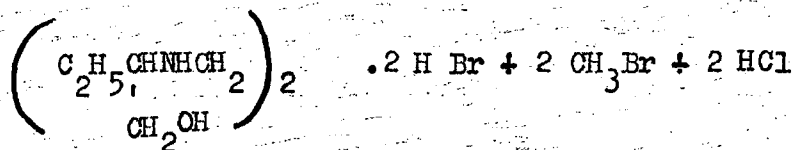
265398



5



10



15

A 72 g (1,0 moles) de óxido 1,2-butileno en 80 ml de etanol absoluto se añadieron 5,0 g (0,09 moles) de metóxido de sodio. La solución se calentó a reflujo durante 20 horas, durante cuyo tiempo la temperatura de vapor ascendió de 57 a 67°. Por adición de CO₂ sólido, se formó un precipitado blanco y se separó por filtración. Por destilación del filtrado, el 1-metoxi-2-butanol destiló a 135-139° en forma de líquido incoloro.

20

A 63 g (0,603 moles) de este metoxi-alcohol en 25 ml de benceno, se le añadieron 72 ml (1,0 moles) de cloruro de tionilo, con agitación y enfriamiento, en un baño de hielo. La mezcla se llevó a la temperatura ambiente durante 40 minutos y, a continuación, se calentó a reflujo durante una hora. Después de separar el benceno y exceso de cloruro de tionilo por destilación, el residuo se destiló rápidamente a presión reducida. Por redestilación a una atmósfera, se obtuvo una fracción central de 17,9 g de aceite incoloro, a 115-128°.

25

30

A 12,3 g (0,10 moles) de este clorometoxibutano en 20 ml de etanol, se le añadieron 13,9 ml (0,10 moles) de

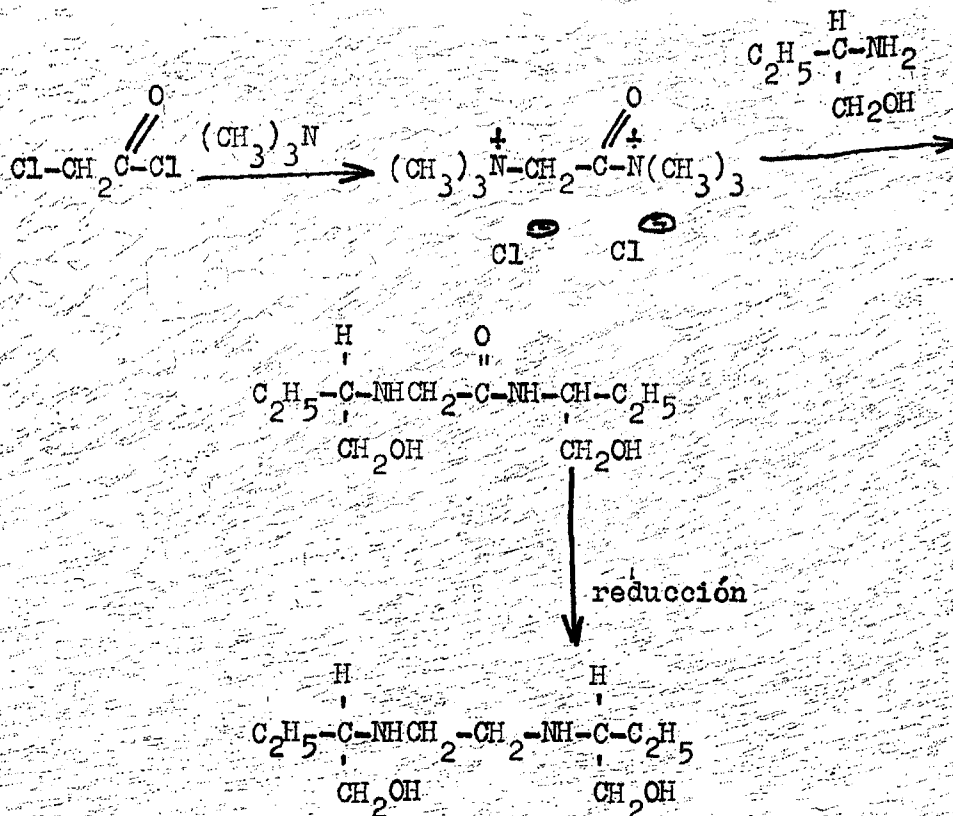
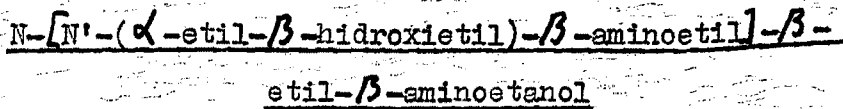
265398



trietilamina y 3,3 ml (0,05 moles) de etilendiamina. Al mezclar estos reactivos, tuvo lugar una reacción depositándose algo de sólido. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas para completar la reacción.

5 Una parte de esta mezcla de reacción se calentó durante dos horas con ácido sulfúrico acuoso al 70 % y, a partir de esta mezcla, pudieron obtenerse, mediante el procedimiento de aislamiento anteriormente discutido, los dos isómeros meso (base, p.f. 132,5-134°) y dl (di-
10 clorhidrato, p.f. 176,5-178°) del 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.

EJEMPLO 22



265398

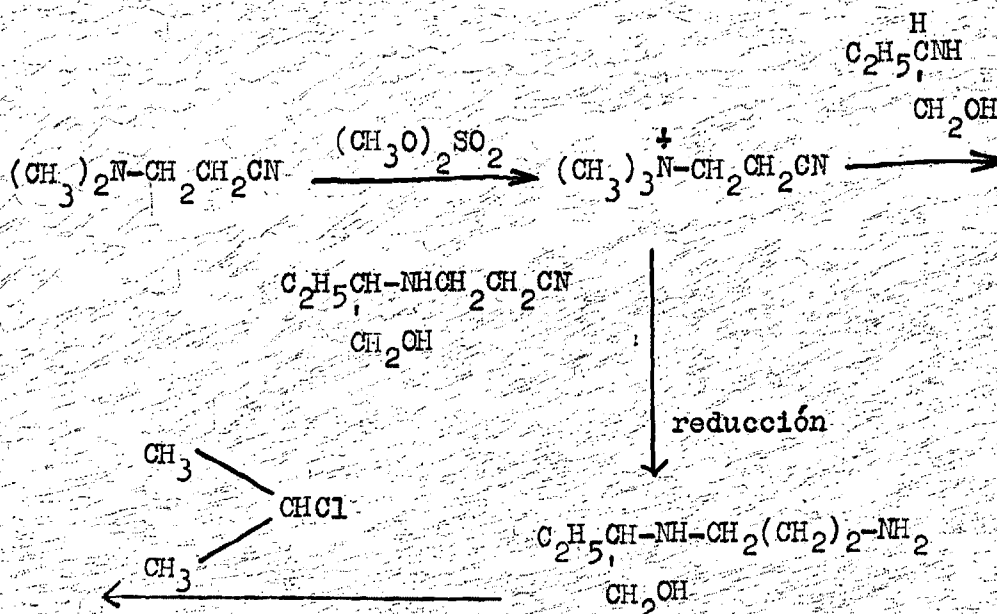


A. 113 g de cloruro de cloroacetilo en 50 ml de 1,2-dimetoxietano se hicieron reaccionar con 13,0 g (un ex-
 5 ce so del 10 %) de trimetilamina gaseosa que se hizo pasar por la solución. Después que se calma el desprendimiento de calor, la mezcla de reacción se calentó a 50° y se a-
 ñadieron 17,8 g de 2-aminobutanol. Después de la reac-
 ción inicial, la mezcla se calentó a reflujo durante una
 10 hora y, después, se separaron por destilación los produc-
 tos volátiles, dando la amida como residuo. Este residuo se utilizó directamente para la reducción a la etilendia-
 mina, 2,2'(etilendiimini)di-1-butanol.

B. Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando tri-
 metilamina o trietilamina principalmente como aceptor de
 15 ácido para la reacción de los grupos halogenuros, pero, en cualquier caso, la reacción, probablemente, se verifi-
 ca, en parte, a través del producto intermedio cuaterna-
 rio.

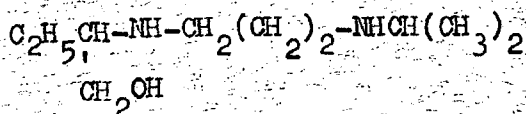
EJEMPLO 23

2-[(3-isopropilamino-n-propil)-amino]-1-butanol





265398



5 A 9,8 g de β -dimetilaminopropionitrilo en 50 ml de 1,2-dimetoxietano, se le añadieron 6,3 g de sulfato de dimetilo. Después de calentar media hora a 80°, se añadieron 17,8 g de 2-aminobutanol y la temperatura se elevó hasta el punto de ebullición. Después de calentar a reflujo durante una hora, la mezcla de reacción se sometió a la reducción catalítica, y, a continuación, se hizo reaccionar a la temperatura de su punto de ebullición durante una hora con 7,9 g de 2-cloropropano. El producto se aisló por el método descrito aquí, p.e. 85-86°/ - 0,005 mm.

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el 2 de Junio de 1960, bajo el número 33.399 y 20 de Diciembre de 1960, número 77.034, 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:

1º.- Un procedimiento para preparar hidroxidiaminas de la fórmula general siguiente

265398



5 en la cual R_1 es el grupo $R - \overset{H}{\underset{CH_2}{C}} -$, en la cual R es un

10 alcoholo inferior, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno, grupos alcoholo inferiores o grupos hidroxialcoholos inferior, R_4 es un grupo alcoholo inferior o hidroxialcoholo inferior, X es un alcoholeno sustituido o no sustituido por un alcoholo inferior, teniendo dos o tres átomos de carbono y formando por lo menos uno de estos átomos de carbono un grupo metileno en la cadena, y sus sales por edición no tóxicas, que se caracteriza por

15 (a) Condensar

un compuesto de la fórmula general



25 en la cual A es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un ester alcohol o aril-sulfónico o un grupo amónico cuaternario; o bien A es un oxígeno carbonilo, en cuyo caso uno o más de los grupos en el átomo de carbono enlazado a A puede faltar y ser éstos adicionados durante el curso de la condensación o en una etapa posterior en la secuencia; o A forma un anillo oxirano con el átomo de carbono unido a B, en cuyo caso B desaparece; o en

30 la cual B y el átomo de carbono al cual está enlazado -

265398



forman un grupo hidroximetileno o un grupo convertible -
en éste, con un compuesto de fórmula

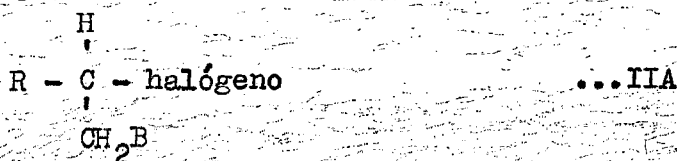


5 en la cual D es $-X - \overset{R_3}{N} - R_4$, o un grupo convertible en éste, en el curso de la condensación o posteriormente y en el cual el radical $H - \overset{R_2}{N} -$ puede ser un grupo heterocíclico, en cuyo caso H desaparece y en la cual el radical $H - \overset{R_2}{N} -$ puede ser formado en el curso de la condensación, y en el cual los radicales A y $H - \overset{R_2}{N} -$ (o el grupo convertible en éste) de los compuestos II y III que sufren la condensación pueden ser intercambiados, para formar una amina de la fórmula general



15 en la cual X, R, R_2 , R_3 y R_4 son según se definió antes y, b) cuando se requiera, tratar el compuesto IV para convertir D en $-X - \overset{R_3}{N} - R_4$ y/o formar el grupo hidroximetileno y, c) si se desea, alcohilar para convertir R_2 , R_3 y/o R_4 de hidrógeno en un grupo alcohol o hidroxialcohol y d) si se desea, formar las sales de adición no tóxicas de los compuestos de la fórmula I.

20 2a.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1a, - que se caracteriza por el hecho de que dos moles de



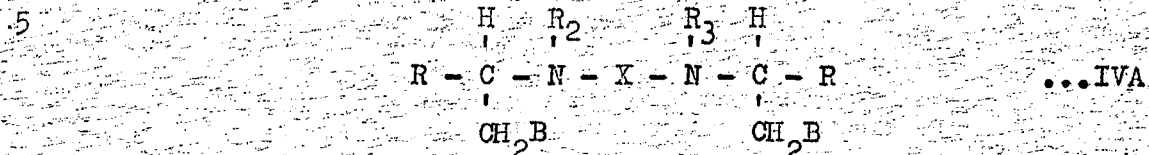
265398



se condensan con un mol de



para formar la siguiente amina



10 en la cual R, R₂, R₃, B y X son como se definieron en el punto 1º.

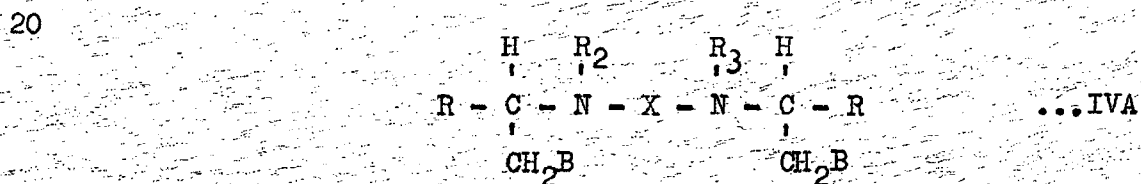
3º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º,- que se caracteriza por el hecho de que dos moles de



15 o el cetal de IIB se condensan en condiciones reductoras con un mol de

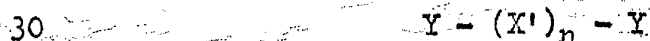


para formar la amina siguiente



25 en la cual R, R₂, R₃, B y X son como se definieron en el punto 1º.

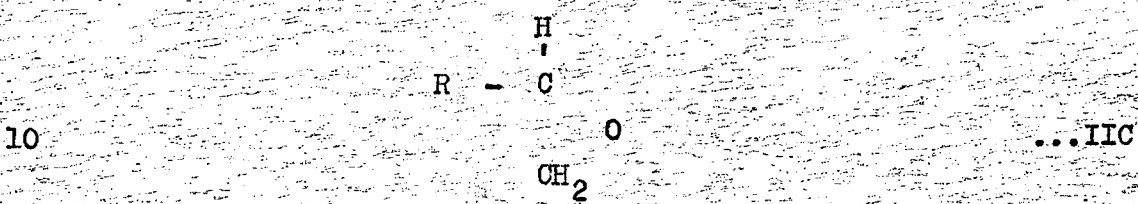
4º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 3º,- que se caracteriza por el hecho de que la amina de la fórmula IIIA es producida in situ a partir del correspondiente derivado alcoholeno difuncional



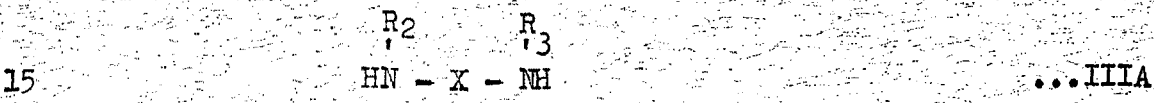


en la cual Y es un nitrilo, y X' es un radical metileno sustituido por un alcoholo inferior o no sustituido y n es 0 ó 1, o Y es un grupo nitro o un grupo oximino o hidroxilemino y X' es el mismo que X en el punto 1º.

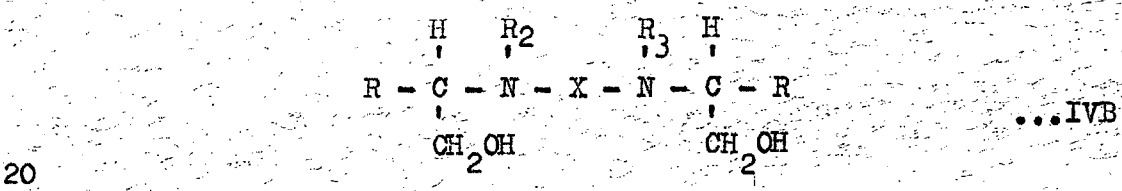
5 5º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, que se caracteriza por el hecho de que dos moles de un compuesto de etileno de la fórmula



se condensan con un mol de la amina siguiente, en presencia de un catalizador adecuado

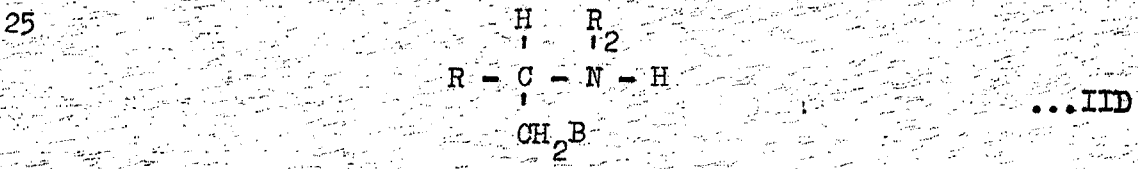


para formar la siguiente amina

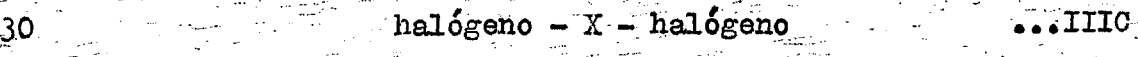


en la cual R, R₂, R₃ y X son como se definieron previamente en el punto 1º.

6º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, que se caracteriza por el hecho de que dos moles de



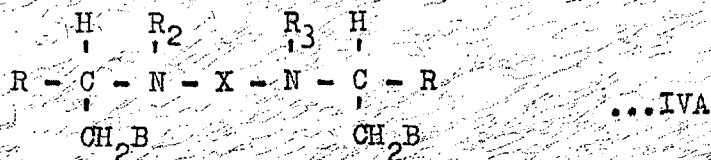
se condensan con un mol de



265398

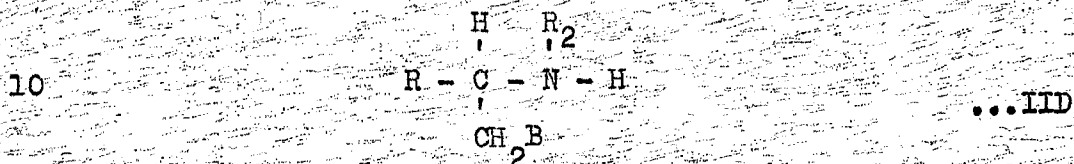


para formar la amina siguiente

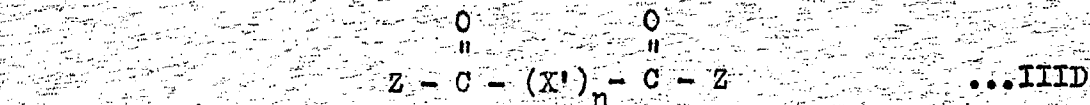


5 en la cual R, R₂, R₃, X y B son según se indicaron en el punto 1º.

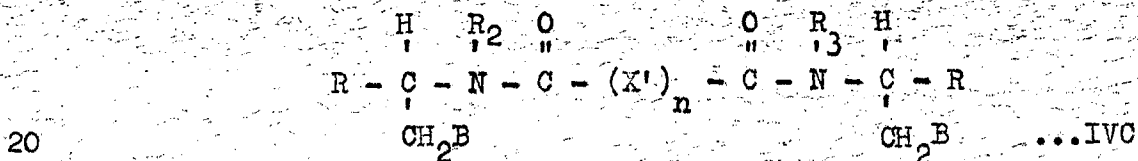
7º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, que se caracteriza por el hecho de que dos moles de



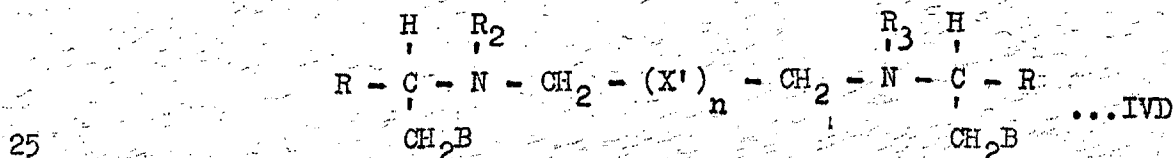
se condensan con un mol de



15 en la cual Z es -OH o halógeno o amonio cuaternario o -OR₅ en la cual R₅ es un radical orgánico, para formar



reduciéndose el compuesto resultante IVC para formar



25 en la cual R, R₂, R₃ y B son según se indicaron en el punto 1º y X' es un grupo metileno sustituido por un alcohol inferior o no sustituido y n es 0 o 1.

30 8º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º,-

265398



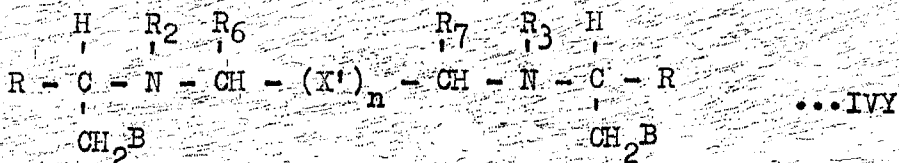
que se caracteriza por el hecho de que dos moles de



se condensan en condiciones reductoras con

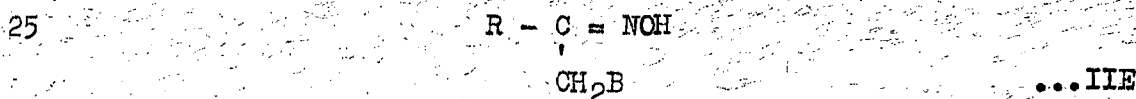


o el acetal de IIIE para formar



en la cual R, R₂, R₃, B son según se indicó en el punto 1º, R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferiores, X' es un grupo metileno sustituido por alcohilo inferior o no sustituido y N es 0 o 1.

9º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 8º, que se caracteriza por el hecho de que el compuesto de fórmula IID, en el cual R₂ es hidrógeno, se prepara in situ por reducción del correspondiente compuesto oximinio de fórmula



en la cual R y B son según se indicó en el punto 1º.

10º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 8º, que se caracteriza por el hecho de que el compuesto de -

265398



fórmula IID en el cual R₂ es hidrógeno se prepara in situ por reducción del correspondiente compuesto nitro de fórmula



en el cual R y B son según se indicaron en el punto 1º.

11º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 8º, que se caracteriza por el hecho de que el compuesto de fórmula IID se prepara in situ por reducción del correspondiente compuesto hidroxilamino de la fórmula:

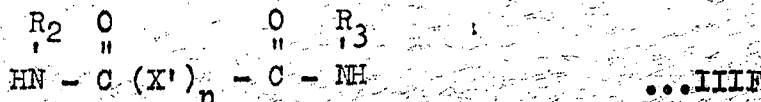


en la cual R, R₂ y B son según se indicaron en el punto 1º.

12º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, que se caracteriza por el hecho de que dos moles de

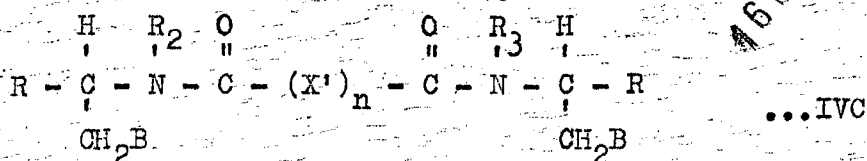


se condensan con un mol de una sal adecuada de

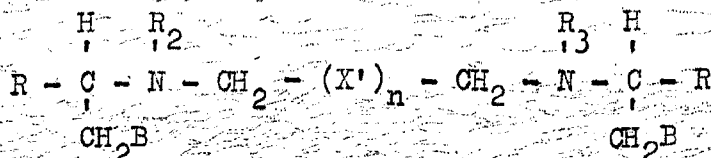


para formar

265398



5 y el compuesto resultante IVC se reduce para formar



10 donde R, R₂, R₃ y B son como se definen en el punto 1º, y X' es un grupo metileno sin sustituir o sustituido por alcoholo inferior y n es 0 o 1.

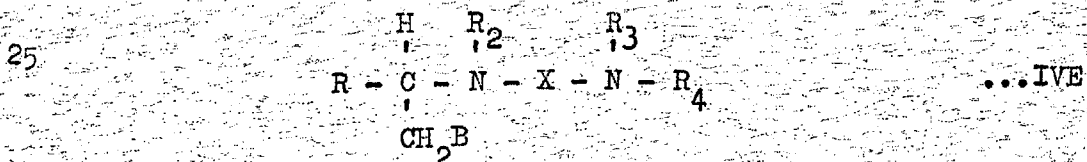
13º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque un mol de



se condensa con un mol de



para formar



donde R, R₂, R₃, R₄, B y X son como se han definido en el punto 1º.

30 14º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracteri

265398

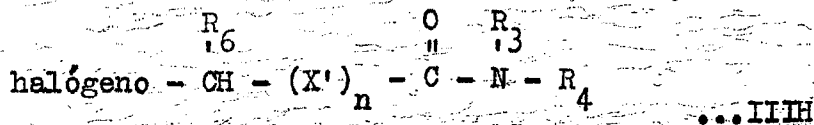


zado porque un mol de



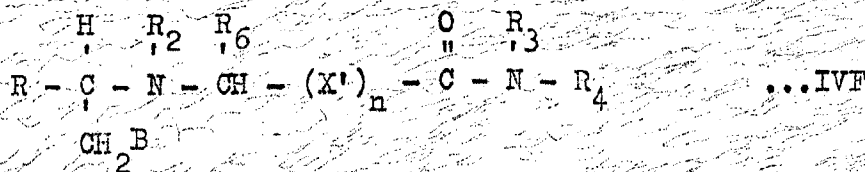
5

se condensa con un mol de



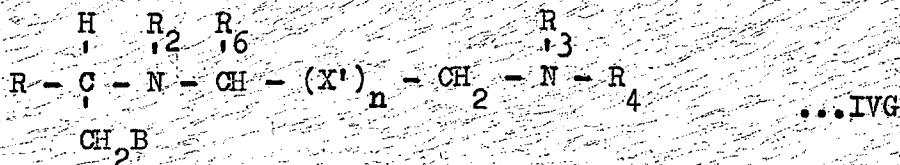
10

para formar



15

y reducir luego el compuesto de fórmula IVF para formar



20

donde R, R₂, R₃, R₄ y B son como se han definido en el punto 1º, X' es un grupo metileno sin sustituir o sustituido por alcoholo inferior y n es 0 o 1 y R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior.

25

15º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque un mol de



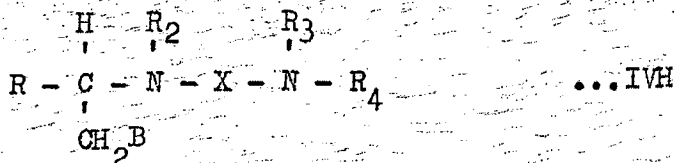
30

se condensa con un mol de

265398



para formar



donde R, R₂, R₃, R₄, B y X son como se han definido en el punto 1º.

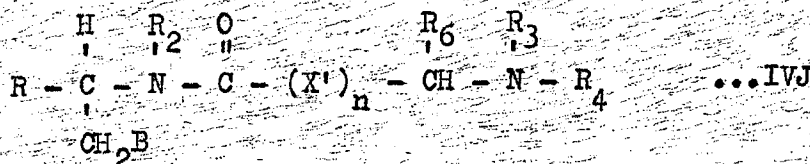
16º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado por el hecho de que un mol de



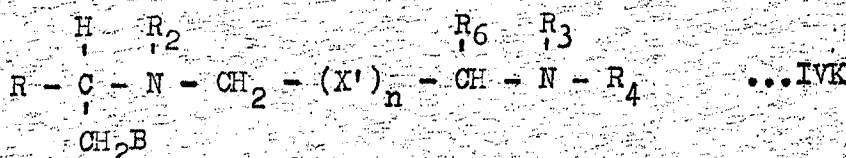
se condensa con un mol de



donde Z es -OH, halógeno o un grupo amonio cuaternario o -OR₅ donde R₅ es un radical orgánico y R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, para formar



y el compuesto resultante IVJ se reduce para formar



265398



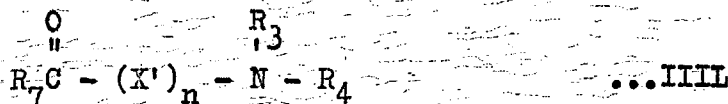
donde R , R_2 , R_3 , R_4 y B son como se han definido en el punto 1º, R_5 y R_6 son como se han definido antes y X' es un grupo metileno sin sustituir o uno sustituido por alcoholo inferior y n es 0 o 1.

5 17º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque un mol de



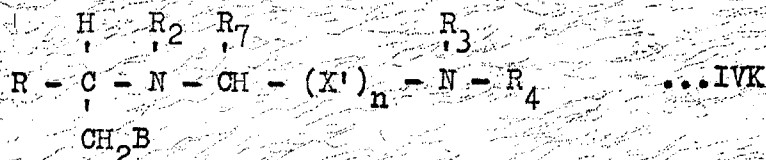
10

se condensa en condiciones reductoras con un mol de



15

para formar



20

donde R , R_2 , R_3 , R_4 y B son como se han definido en el punto 1º, R_7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, X' es un grupo metileno sustituido por alcoholo inferior o sin sustituir y n es 1 ó 2.

25

18º.- Un procedimiento según el punto 17º, caracterizado porque el compuesto de fórmula IID, donde R_2 es hidrógeno se prepara in situ por la reducción del correspondiente compuesto oximino de la fórmula:



30

donde R y B son como se han definido en el punto 1º.



19^o.-- Un procedimiento según el punto 17^o, caracterizado porque el compuesto de fórmula IID, en la cual R₂ es hidrógeno, se prepara in situ por la reducción del correspondiente compuesto nitro de la fórmula



donde R y B como se definen en el punto 1^o.

20^o.-- Un procedimiento según el punto 17^o, caracterizado porque el compuesto de fórmula IID se prepara in situ por la reducción del correspondiente compuesto hidroxilamino de la fórmula

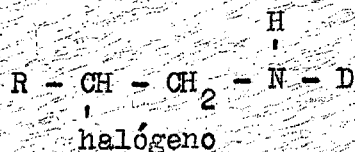


donde R y R₂ y B son como se han definido en el punto 1^o.

21^o.-- Un procedimiento según el punto 1^o, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



se trata con un agente de halogenación para formar



y el haloderivado se trata luego con una base, para for-

265398



5 y el producto de la fórmula IVM se trata con ácido o base para formar



10 donde R y D son como se ha definido en el punto 1º.

22º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



se trata con ácido para formar



25 donde D y R son como se definen en el punto 1º.

23º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque B y el átomo de carbono al cual está unida, forman un grupo de ácido carboxílico o de ester que se convierte en un grupo hidroximetileno por reducción.

265398



24º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque B es un halógeno y se convierte en un grupo hidroxil por hidrólisis con base.

25º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque B es un grupo éter que se convierte en un grupo hidroxil por hidrólisis con ácido.

26º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque B es la parte alcohol de un éster, que se convierte en un grupo hidroxil -- por hidrólisis.

27º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque el siguiente compuesto



o el acetal del mismo se condensa con



para formar



y el producto se hace reaccionar con un reactivo orgánico-metalúico para formar



que luego se hidroliza para formar

265398



5 donde R y D son como se han definido en el punto 1º y R₈ es un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo.

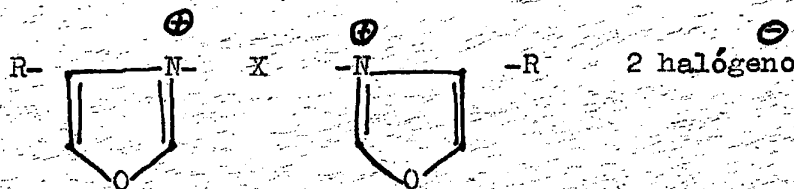
28º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque dos moles del compuesto siguiente



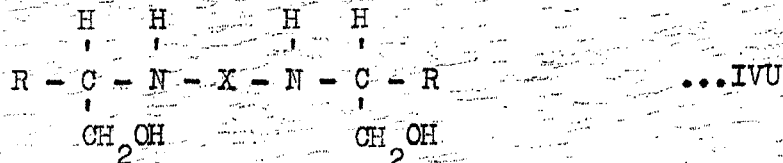
se condensan con un mol de



15 para formar

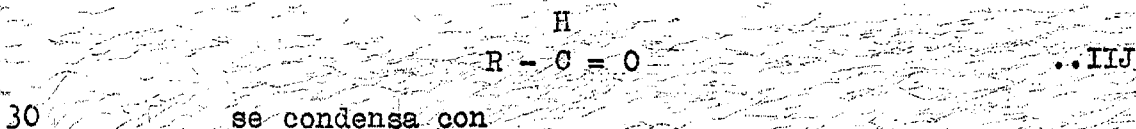


20 y el producto se reduce luego y se hidroliza para formar



25 donde R y X son como se han definido en el punto 1º.

29º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque un mol de



265398



en presencia de ácido cianhídrico para formar

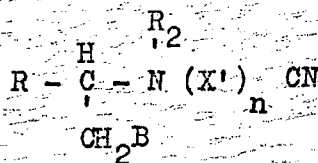


y el grupo nitrilo del compuesto resultante se convierte después en un grupo hidroximetileno donde R , R_2 y D son como se han definido en el punto 1º.

10 30º.- Un procedimiento según el punto 29º, caracterizado porque el grupo nitrilo del compuesto IVW se reduce e hidroliza a grupo aldehído que luego se reduce a un grupo hidroximetileno.

15 31º.- Un procedimiento según el punto 29º, caracterizado porque el grupo nitrilo de IVW se hidroliza para formar un grupo éster que luego se reduce a grupo hidroximetileno.

20 32º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, en el cual R_3 y R_4 se insertan tratando un compuesto de la fórmula



25 con un alcohol terciario o una olefina que contiene un átomo de carbono terciario, usando un catalizador ácido y reduciendo luego la amida así formada, donde R_3 es hidrógeno, R_4 es un grupo alcohilo terciario, X' es un grupo metileno sin sustituir o sustituido por alcohilo y n es 0, 1 ó 2.

30

265398



329.- Un procedimiento para preparar hidroxidami-
nas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de setenta y dos hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 JUL 1961
A. J. M.
C. J. M.