

272393

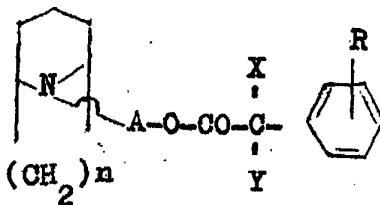


272393

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H, de nacio-
nalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PA-
RA LA ELABORACION DE NUEVOS ESTERES DE
N-(HIDROXIALQUIL)-NORTROPANOS O NORGRANATA-
NOS, DE SUS SALES Y COMBINACIONES AMÓNICAS
CUATERNARIAS".



Hasta ahora no han sido descritos en la bibliogra-
fía los ésteres de N-(hidroxialquil)-nortropanos o norgrana-
tanos de la fórmula

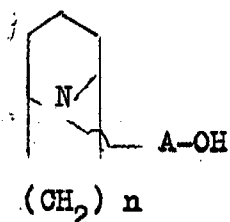




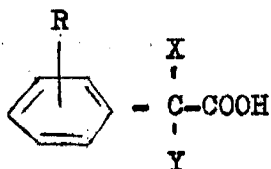
en la que significan: R hidrógeno, halógeno o un resto alquilo
 alcoxi, alquilmercapto o trifluormetil, Y un resto cicloalquilo
 o fenil sustituido eventualmente de la misma manera, X hidróge-
 no, hidroxilo o halógeno y A un resto alquilo de cadena recta
 10 o ramificado con 2 átomos C por lo menos, y n es igual a 2 ó 3.

Se descubrió que estas combinaciones tienen valiosas
 propiedades anticolinérgicas. Por ejemplo, frente al conocido
 éster del ácido bencílico de la N-(hidroxietil)-piperidina, di-
 chas combinaciones son muy superiores en cuanto a la actividad
 15 anticolinérgica central y periférica y, además poseen un punto
 de ataque central específico.

La elaboración de los nuevos ésteres se realiza según
 los métodos corrientes de esterificación. Un procedimiento pre-
 ferente consiste en que a los N-(hidroxialquil)-nortropanos o
 20 norgranatanos de la fórmula



se les hace reaccionar con el halogenuro o con un éster alquili-
 25 co inferior de un ácido fenilacético sustituido de la fórmula



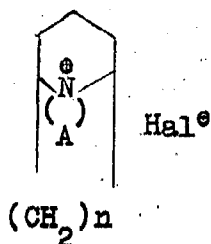
la reacción se realiza con preferencia al calor y, eventualmente,
 en presencia de catalizadores básicos. A los correspondientes
 30 N-(haloalquil)-nortropanos o norgranatanos se les puede, no



obstante, hacer reaccionar también con los ácidos fenilacéticos libres sustituidos o sus sales alcalinas.

35 En el caso de que sea $X = \text{Hal}$, se tiene también la posibilidad de obtener los nuevos ésteres por halogenación posterior de combinaciones con $X = \text{OH}$.

40 Los N-(halogenalquil)-nortropanos o norgranatanos empleados como productos de partida se obtienen por halogenación de los correspondientes N-(hidroxialquil)-combinaciones con cloruros de ácidos inorgánicos (por ejemplo cloruro de tionilo, tribomuro de fósforo). Pero en esta halogenación pueden formarse también las N-espirocombinaciones isómeras del tipo



45 según hemos descubierto, estas N,N-alquilen-combinaciones cuaternarias pueden traspasarse asimismo, sorprendentemente a los correspondientes ésteres de los N-(hidroxialquil)-nortropanos o norgranatanos, por reacción con los ácidos fenilacéticos sustituidos.

50 Los N-(hidroxialquil)-norgranatanos o nortropanos empleados como sustancias de partida se obtienen de preferencia por reducción Wolff-Kishner de las correspondientes N-(hidroxialquil)-norpseudopeletirinas o nortropinonas, que son fácilmente accesibles a través de la síntesis alcaloidea de Robinsón-Schöpf a partir de aminas $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{OH}$, de ácido acetendicarboxílico y
55 glutardialdehído o succindialdehído.



Los nuevos ésteres de los N-(hidroxialquil)-nortropanos o norgranatanos pueden traspasarse como de costumbre a sus sales -de preferencia los hidrocioruros- o también a las sales amónicas cuaternarias.

Ejemplos

1.) Ester del ácido bencílico del N-(β -hidroxietil)-norgranatano

Variante A:

60 a) 200 g de solución de glutardialdehído al 25% se mezclan con una solución de 73 g de ácido acetondicarboxílico, 30,5 g de etanolamina y 28,2 g de acetato sódico (trihidrato) en 1250 ml de agua. El preparado se gradúa en pH3 y se le deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente. Luego se calienta al baño maría durante 2 horas, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae varias veces con cloroformo. Al extracto se le seca, se le 70 concentra, y se destila el residuo. Se obtienen 48,1 g de N-(β -hidroxietil)-norpsudopeletirina del punto de ebullición 0,3 160-163° (rendimiento: 52,5%). La base se solidifica y después de la recristalización a partir de éter de petróleo, funde a 45°. Punto de fusión del hidrocioruro (después de la recristalización a partir de una 75 mezcla de dioxano y alcohol): 225°.

80 b) 73,4 g (0,4 moles) de N-(β -hidroxietil)-norpsudopeletirina se calientan lentamente hasta 250°, con remoción constante simultánea, con 88 g de hidrato de hidracina al 85%, 80 g de hidróxido potásico y 500 ml de triglicol dejando de paso destilarse al vacío (15 mm) las sustancias volátiles. La destilación nuevamente repetida arroja 46,6 g de N-(β -hidroxietil)-norgranatanos del punto de



85

ebullición $0,2$ $110-120^{\circ}$ (rendimiento: $69,1\%$); la sustancia se solidifica y después de la recristalización a partir de éter de petróleo, funde a $44-46^{\circ}$; el hidrocloreto funde a $205-207^{\circ}$ (a partir de isopropanol).

90

- c) $33,9$ g de N-(β -hidroxietil)-norgranatano y $48,4$ g de metilester del ácido bencílico se calientan con $0,5$ g de sodio a una presión de unos 30 mm, durante 3 horas hasta 80° y, durante 7 horas, hasta 130° , aspirando de paso las sustancias (!metanol!) fácilmente volátiles que se desprenden. Después de enfriarse se mezcla al preparado con un poco de ácido clorhídrico $6n$ y se agrega éter. Al agitar se precipita de forma cristalina el hidrocloreto del éster del ácido N-(β -hidroxietil)-norgranatano-bencílico ($64,3$ g); después de la recristalización a partir de isopropanol, esta sal funde a $201-203^{\circ}$.

95

100

Variante B:

105

- a) $25,4$ g de N-(β -hidroxietil)-norgranatano se disuelven en 60 ml de benzol y, bajo enfriamiento con hielo, se agregan a gotas $19,5$ g de cloruro de tionilo en 30 ml de benzol. Se calienta durante 30 minutos en reflujo, se deja enfriar y se aspira el hidrocloreto precipitado del N-(β -cloretal)-norgranatano. Después de la recristalización a partir de isopropanol, se obtienen $23,0$ g de hidrocloreto del punto de fusión de $237-238^{\circ}$; rendimiento: $80,5\%$.

110

- b) $22,4$ g de N-(β -cloretal)-norgranatano, $27,4$ g de ácido bencílico y $13,8$ g de carbonato potásico se calientan durante 3 horas a una presión de 12 mm hasta 140° . A continuación se extrae la mezcla con alcohol caliente,

272393



115

se la filtra para separarla de los residuos insolubles y se concentra el filtrado. El residuo se separa por ebullición con ácido clorhídrico 2n, se le extrae con éter para eliminar las sustancias neutrales, se alcaliniza la solución acuosa y se agita con éter. Por concentración de la solución etérea se obtienen como producto en bruto líquido 8 g (=21,1%) de ester del ácido N-(β -hidroxietil)-granatan-bencílico. Con ácido clorhídrico etéreo se obtiene el hidrocioruro del punto de fusión de 201-202°, el cual es idéntico a la sal preparada según la variante A.

120

125

2.) Ester del ácido bencílico del N-(γ -hidroxipropil)-norgranatano

Variante A:

130

a) 200 g de solución al 25% de glutardialdehído, 37,5 g de γ -hidroxipropilamina, 73 g de ácido acetondicarboxílico y 28,2 g de acetato sódico (trihidrato) se disuelve en 1250 ml de agua. Se trabaja lo mismo como se explica en el ejemplo 1 A a) y se obtienen 69,3 g de N-(γ -hidroxipropil)-norpseudopeletirina del punto de ebullición 0,2 153-158° (rendimiento: 70,2%). La sustancia se solidifica y después de la recristalización a partir del éter de petróleo, funde a 57-59°; después de la recristalización a partir de isopropanol, el hidrocioruro funde a 197-199°.

135

140

b) 39,5 g (0,2 moles) de N-(γ -hidroxipropil)-norpseudopeletirina se calientan lentamente hasta 250° con remoción simultánea constante con 44 g de hidrato de hidracina al 85% 40 g de hidróxido potásico y 250 ml de triglicol. Al mismo tiempo se destilan las sustancias li-



145 geramente volátiles, sobre todo agua. Después del enfria-
miento se agregan 500 ml de agua y se extrae tres veces con
200 ml de cloroformo. Al extracto se le seca con sulfato só-
dico, se le concentra, y al residuo se le destila. De esta
manera se obtienen 26,6 g de N-(γ -hidroxipropil)-norgrana-
tano del punto de ebullición $0,2$ 100-110° (rendimiento:
150 73,5%). La sustancia se solidifica al enfriarse, pero se
funde por debajo de 20°. Después de la recristalización a
partir de dioxano bajo adición de un poco de alcohol, el
hidrocloruro funde a 160-162°.

c) 18,3 g de N-(γ -hidroxipropil)-norgranatano y 36,3 g de
155 metilester del ácido bencílico se calientan con 0,3 g de
sodio durante 10 horas hasta 130°, y de paso se aspira el
metanol que se va desprendiendo, con una presión de unos
15 mm. El producto de la reacción enfriado se agita con
ácido clorhídrico diluido y éter durante tanto tiempo, has-
160 ta que toda la sustancia haya pasado a solución. El extrac-
to etéreo se aparta. La solución clorhídrica se alcaliniza
con solución amoniaca acuosas, y se agota con éter. A es-
te extracto etéreo se le seca, se le concentra, y al resi-
duo se le destila. De esta manera, se obtienen 23,4 g de és-
165 ter del ácido N-(γ -hidroxipropil)-norgranatano-bencílico
del punto de ebullición $0,6$ 227-250° (rendimiento: 59,4%).
Después de la recristalización a partir de isopropanol, el
hidrocloruro funde a 184-185°.

Variante_B

170 a) 45,4 g de N-(γ -hidroxipropil)-norgranatano se disuelve
en 110 ml de benzol absoluto, y a 5-10° se agrega a gotas,
con remoción simultánea, en el transcurso de 30 minutos

272393



175 una solución de 35 g de cloruro de tionilo en 50 ml de benzol. Después se calienta durante una hora en reflujo, después del enfriamiento se aspira la sustancia precipitada, se la lava con éter y se la seca. Se obtienen de este modo 44,8 g de hidrocioruro del N-(γ -clorpropil)-norgranatano (rendimiento: 76%). Después de la recristalización a partir de isopropanol, la sal funde a 224-225°. Para obtener la base libre se disuelve la sal en agua, se alcaliniza la solución con lejía de sosa y se la agota con éter. Después de concentrar el extracto etéreo seco y de la subsiguiente destilación de l residuo, se obtiene el N-(γ -clorpropil)-norgranatano del punto de ebullición

180 16 139-142°.

b) 23,8 g de N-(γ -clorpropil)-norgranatano se calienta con 22,8 g de ácido bencílico y 13,8 g de potasa, durante dos horas a una presión de 12 mm, hasta 135-140°. Después del enfriamiento se separa con etanol por ebullición, se filtra para separarlo de las sales no disueltas y se concentra el filtrado. El residuo se separa con ácido clorhídrico diluido por ebullición, la solución clorhídrica se extrae con éter para eliminar las materias neutrales, se la alcaliniza con lejía de sosa y se la vuelve a agitar otra vez con éter. Este extracto etéreo se seca y concentra.

190 De este modo se obtienen 5 g de éster del ácido N-(γ -hidroxipropil)-norgranatan-bencílico (rendimiento: 12,7%); la base funde a 91-91'5° después de la recristalización a partir de éter de petroleo. El hidrocioruro que se obtiene de ahí, del punto de fusión de 184-185°, es idéntico al hidrocioruro obtenido según el método A c).

200



Variante C

- 205 a) En 14,2 g de N-(γ -hidroxipropil)-norgranatano en 80 ml de cloroformo se agregan a gotas despacio, bajo enfriamiento simultáneo con hielo, 47 g de tribromuro de fósforo, y a continuación se calientan durante una hora en reflujo. Después del enfriamiento se agrega lentamente agua en exceso, y después lejía de sosa hasta la reacción debilmente alcalina. Luego se extrae el preparado con cloroformo. Con la concentración del extracto de cloroformo se obtienen 14,7 g de bromuro sólido de N,N-trimetilen-norgranatano (rendimiento: 77,0%), el cual después de la recristalización a partir de isopropanol, funde a 242° bajo descomposición.
- 210
- 215 b) 10,5 g de bromuro de N,N-trimetilen-norgranatano y 10 g de ácido bencílico se calientan en reflujo durante tres horas en 100 ml de alcohol. A continuación se destila el alcohol y a la masa solidificada de forma vítrea se la hace cristalizar por frotamiento con acetona. Luego se la filtra y se la vuelve a lavar con acetona. De esta manera se obtienen 16,2 g de éster del ácido N-(γ -hidroxipropil)-norgranatan-bencílico en forma del hidrobromuro. La sal funde a 173-175° después de la recristalización a partir de isopropanol.
- 220
- 225 3.) Ester del ácido bencílico del N-(β -hidroxi-etil)-nortropano
- a) 52,7 g de 2,5-dietoxi-tetrahidrofurano se calienta con 600 ml de ácido clorhídrico 0,1n durante 30 minutos hasta 75° con remoción simultánea. El hidrolizado así obtenido se agrega a una solución de 45 g de ácido acetondicarboxílico, 19 g de etanolamina y 100 g de
- 230



235

acetato sódico-trihidrato en un litro de agua. Se deja reposar el preparado durante tres días a temperaturas ambiente. Después se gradúa el valor pH en unos 4 por adición de ácido clorhídrico 6n y se calienta durante una hora hasta 90°. Después se alcaliniza con lejía de sosa, se extrae con cloroformo, se seca y concentra el extracto y se destila el residuo. Se obtienen 23,7 g (= 42,7%) de N-(β -hidroxietil)-nortropinon-(3) del punto de ebullición 0,2 130-135°.

240

b) 67 g de N-(β -hidroxietil)-nortropinon-(3) se calienta despacio hasta 250° con remoción simultánea, con 80 ml de hidrato de hidracina, 8 ml de agua, 80 g de hidróxido potásico y 500 ml de triglicol, y al mismo tiempo se destilan las sustancias fácilmente volátiles mediante un refrigerador descendente. El residuo se deslie con agua y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca y concentra y se destila al residuo. Se obtienen de este modo 40,3 g (=65,9%) de N-(β -hidroxietil)-nortropano del punto de ebullición 14 112-118°. El hidrocioruro funde a 158-160° después de la recristalización a partir de isopropanol.

245

250

c) 31 g de N-(β -hidroxietil)-nortropano se disuelve en 150 ml de benzol absoluto y lentamente se agregan a gotas 40 g de cloruro de tionilo en 50 ml de benzol, manteniendo de paso la temperatura en 10°. A continuación se calienta durante 30 minutos en reflujo, se aspira la sustancia precipitada y se la lava con éter. Se obtiene 38,3 g (=91,1%) de N-(β -cloretil)-nortropano en forma de hidrocioruro; punto de fusión 235-237° (a partir de

255



260

isopropanol).

d) Una mezcla de 25 g de ácido bencílico y 6,1 gramos de hidróxido potásico en 100 ml de alcohol se calienta en reflujo durante 30 minutos y se la concentra a sequedad.

265

Se agregan 21,1 g de hidrocloreuro de N-(β -cloretil)-nortropano, y durante 3 horas se calienta hasta 140°; luego se añaden 150 ml de butanol se calienta en reflujo durante 5 horas, se aspira en caliente del cloruro potásico precipitado y se echa un poco de éter al filtrar. Se precipitan 31,4 g (=78,3%) de éster del ácido bencílico del

270

N-(β -hidroxietil)-nortropano en forma de hidrocloreuro; punto de fusión 181-183° (a partir de isopropanol)

4.) Ester del ácido bencílico del N-(β -hidroxipropil)-norpseudopel-

275

a) Se disuelven en 1250 ml de agua 73 g de ácido acetondicarbósílico 37,5 g de 1-aminipropanol-(2) y 28 g de acetato sódicotrihidrato, se agregan 200 ml de solución acuosa al 25% de glutardialdehído, se gradúa en pH 3-4 por adición de ácido clorhídrico concentrado y se deja reposar el preparado durante tres días a temperatura ambiente. A continuación se alcaliniza con lejía de sosa concentrada, se extrae con cloroformo, se seca el extracto con sulfato sódico, se le concentra, y se destila el residuo. Se obtienen

280

54,4 gramos (=55,2%) de N-(β -hidroxipropil)-norpseudopel tirina del punto de fusión 0,3 130-135°. La sustancia se solidifica y funde a 37-39° después de la recristalización

285

a partir de éter de petróleo. El hidrocloreuro funde con descomposición a 210° después de la recristalización a partir de etanol.



290

b) 98,6 g N-(β -hidroxipropil)-norpseudopeletirina, 80 ml de hidrato de hidracina, 10 ml de agua, 84 g de hidróxido potásico y 500 ml de triglicol se calientan lentamente hasta 240° con remoción simultánea. El producto de la reacción se deslía con agua y se le agita con cloroformo. Al extracto con cloroformo se le lava con agua, se le seca y concentra y se destila el residuo. Se obtienen 60,8 g (=66,3%) de N-(β -hidroxipropil)-norgranatano del punto de ebullición 0,2 96-98°.

295

300

c) Según el método descrito en el ejemplo 3 c), por actuación de cloruro de tionilo sobre el N-(β -hidroxipropil)-norgranatano se obtiene como hidrocioruro el N-(β -clorpropil)-norgranatano del punto de fusión de 194 - 196° (a partir de dioxano (alcohol) en un rendimiento del 72,7%.

305

d) Según el método descrito en el ejemplo 3 d), del N-(β -hidroxipropil)-norgranatano y de bencilato potásico se obtiene un rendimiento del 65,8% el hidrocioruro del [N-(β -hidroxipropil)-norgranatano] del éster del ácido bencílico punto de fusión 204-206° (a partir de isopropanol o de dioxano/alcohol).

310

5.) Acetato de difenilo del N-(β -hidroxietil)-norgranatano

315

16,9 g de N-(β -hidroxietil)-norgranatano se calientan con 23,1 g de cloruro difenilico del ácido acético en 100 ml de piridina durante 8 horas en reflujo. Seguidamente se destila la piridina y se hace cristalizar el residuo por trituración con acetato etílico. Se obtienen de esta manera 32,3 g (= 80,7%) de éster en forma de hidrocioruro. Después de la recristalización a partir



de acetato etílico con adición simultánea de isopropanol, la sustancia funde a 148-150°.

6.) Ester del ácido fenilciclohexilglicólico del N-(β -hidroxi-
til)-norgranatano

320

25 g de ácido fenilciclohexilglicólico y 6 g de hidróxido potásico se disuelven en 100 ml de etanol y se calientan durante 30 minutos en reflujo. Después se concentran a sequedad. La sal obtenida de esta manera se calienta durante 3 horas hasta 140° con 22,3 g de hidrócloruro de N-(β -cloretíl)-norgranatano. El producto de la reacción solidificado por completo se calienta todavía durante 6 horas en butanol n bajo reflujo y al cloruro potásico precipitado se le aspira en caliente. Se deja enfriar el filtrado y se añade un poco de éter. De esta manera se obtienen 22,4 g (=53,1%) de éster en forma de hidrócloruro. Después de la recristalización a partir de butanol n bajo adición de éter la sustancia funde a 202-204°.

325

330

335

7.) Ester del ácido fenilciclohexilglicólico del N-(γ -hidroxi-
propil)-norgranatano

12,3 g de N,N-(trimetilen-bromuro de granatano) cfr. ejemplo 20 a) y 11,7 g de ácido fenilciclohexilglicólico se calientan en 100 ml de etanol durante 5 horas bajo reflujo. A la solución obtenida se la concentra y el residuo solidifica en forma cística. Se le recoge en acetona y se deslie con éter. Se obtienen ahí en forma cristalina 13,3 g (=55,4%) de éster en forma de hidrobromuro. Después de la recristalización a partir de isopropanol, la sal funde a 205-207°.

340

345



8.) Ester del ácido p-metilbencílico del N-(β -hidroxietil)-norgratano

350

355

360

365

370

- a) A base de 43 g de p-bromotoluol, de 14 g de bromuro etílico y de 8,7 g de magnesio en 300 ml de éter se prepara una solución de p-metilfenilmagnesiobromuro. A esto se agrega a gotas una solución de 66 g de éster metílico del ácido fenilglioxílico (org.Synth., Coll Volumen I, página 241) y a continuación se calienta durante 5 horas bajo reflujo. Seguidamente se añaden 50 ml de agua y tanto ácido clorhídrico diluido como sea necesario para la disolución del precipitado. Se separa la solución etérea, se la lava con agua, solución de bicarbonato sódico y otra vez con agua se la seca y concentra. En la destilación fraccionada del residuo, después de una cabeza de menor punto de ebullición (unos 20 g), se obtienen 45,5 g de metilester del ácido p-metilbencílico del punto de ebullición 0,2 160-175°. La sustancia no solidifica y funde a 96-98° después de la recristalización a partir de éter de petróleo. El rendimiento es del 70,9%.
- b) 23,2 g de N-(β -hidroxietil)-norgranatano, 35 g de metilester del ácido p-metilbencílico y 0,2 g de sodio se calientan durante 10 horas hasta 120° a una presión de 25 mm. Luego se recoge el preparado con ácido clorhídrico 6n y con éter, separándose entonces una sustancia aceitosa. Esta sustancia puede obtenerse en forma cristalina cuando se la deslía con un poco de acetona y se la tritura. Por aspiración se obtienen 34,6 g de éster del ácido p-metilbencílico del N-(β -hidroxietil)-norgranatano en forma de hidrocioruro del punto de fusión de 195-197° (después de la re-

272393



375

cristalización a partir de isopropanol); el rendimiento es del 58,6%.

9.) Ester del ácido p-clorbencílico del N-(β -hidroxietil)-norgranatano

380

a) Según el método descrito en el ejemplo 8 a). empleando p-clorobromobenzol se obtiene el metilester del ácido p-clorbencílico como líquido oleoso del punto de ebullición 0,8 174-180° en un rendimiento del 81,5%

385

b) 33,9 g (0,2 moles) de N-(β -hidroxietil)-norgranatano, 55,3 g (0,2 moles) de metilester del ácido p-clorbencílico y 0,3 g de sodio se calientan durante 8 horas hasta 140° a una presión de 15 mm. Después del enfriamiento se deslíe el preparado con 80 ml de ácido clorhídrico 6n y 40 ml de éter y se agita durante 3 horas. El éster del ácido p-clorbencil del N-(β -hidroxietil)-norgranatano se obtiene entonces en forma cristalina como hidrocloreuro y se le aspira. Rendimiento 21,1 g (= 25,4%); punto de fusión 200-201° (después de la recristalización a partir de etanol).

390

10.) Clordifenilacetato de N-(β -hidroxietil)-norgranatano

395

En 400 ml de tetracloruro de carbono se disuelven al calor 12 g de hidrocloreuro de éster del ácido N-(β -hidroxietil)-norgranatan-bencílico. A la solución que hierve en reflujo se le agregan lentamente a gotas 10 ml de cloruro de tionilo, con lo que pasa a solución el producto de partida que pudiese no haberse disuelto todavía, y se sigue calentando durante otras 3 horas. Después se destila el tetracloruro de carbono y el cloruro de tionilo en exceso y al residuo se le recristaliza a partir de acetato

400



272303

405

de etilo. Se obtienen 9,3 g de acetato clordifenílico de N-(β -hidroxietil)-norgranatano en forma de hidroclo-
ruro del punto de fusión de 127-129°; el rendimiento es del 74,2% del teórico.

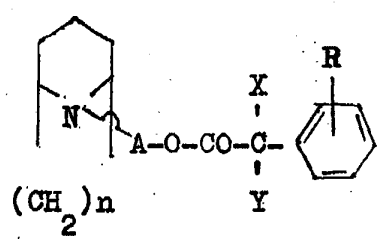
NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención

410

1.- Procedimiento para la elaboración de nuevos ésteres de N-(hidroxialquil)-nortropanos o norgranatanos, de sus sales y combinaciones amónicas cuaternarias, caracterizado por la fórmula general

415



en la que significan:

R Hidrógeno, halógeno o un resto alquilo, alcoxí, alquilmercapto o trifluorometil,

Y un resto fenil o cicloalquilo sustituido eventualmente de la misma manera,

X hidrógeno, hidroxilo o halógeno

A un resto alquilo ramificado o de cadena recta, con 2 átomos C por lo menos, y

n = 2 ó 3 caracterizado porque,

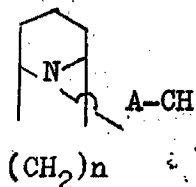
420

425

a los N-(hidroxialquil)-nortropanos o norgranatanos de la fórmula



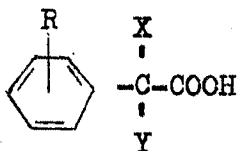
20



272393

en la que A y n tienen el significado anterior.

430 o a las N-(halogenalquil)-combinaciones ó N,N-alkilén-combinaciones que pueden obtenerse de ahí por halogenación, se les hace reaccionar con ácidos fenilacéticos sustituidos de la fórmula



435 en la que R, X y Y tienen el significado anterior, o sus derivados funcionales, después de lo cual en caso dado se convierte X posteriormente en un átomo de halógeno y a los ésteres obtenidos se les traspara en caso deseado a sus sales o combinaciones amónicas cuaternarias.

440 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE NUEVOS ESTERES DE N-(HIDROXIALQUIL)-NORTROPANOS O NORGRANATANOS, DE SUS SALES Y COMBINACIONES AMONICAS CUATERNARIAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

445 Madrid, 25 de Noviembre de 1.961

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS