

P.- 22.272

A 61.322

BL. Case 19.036-LH(LJR)



25 ABR 1962
274343

MEMORIA DESCRIPTIVA,

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 6 de Febrero de 1962, con el Nº 274.343

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

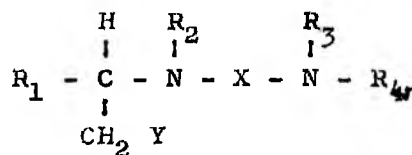
a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad nortea-
mericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva
York, N.Y., Estados Unidos de América.

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS
ALCOHILENDIAMINAS "

Este invento se refiere a nuevas alcohile
no diaminas sustituidas y, más particularmente, a nue-
vos N-(β - oγ - aminoalcohol)-aminoetanos sustituidos
que pueden representarse por la fórmula general siguien
te:

5



. . . . I

10

donde R₁ es alcohol bajo; R₂ y R₃ son hidrógeno, alco

274343



hilo bajo o hidroxialcohilo bajo; Y es halógeno, uno de los siguientes grupos éter, alcoxi bajo, fenil alcoxi bajo, fenoxi fenoxi-sustituído, piridil-alcoxi bajo, -piridoxi, o uno de los siguientes grupos éster: benzoi loxi, benzoiloxi sustituído, piridilcarboniloxi, o alc canoiloxi bajo; R₄ es alcoholo bajo, haloalcoholo bajo, hidroxialcoholo bajo, alcoxi bajo, alcohol (bajo) fenilo, alcoxi (bajo) alcoholo(bajo), fenoxi alcoholo(bajo), fenoxi alcoholo(bajo) sustituído, piridil alcoxi(bajo) alcoholo(bajo), piridoxi alcoholo(bajo), benzoiloxi alcoholo(bajo), benzoiloxi alcoholo(bajo) sustituído, piridilcarboniloxi alcoholo(bajo), o alcanoi loxi(bajo) - alcoholo(bajo); y X es una cadena de alcoholeno de 2 ó 3 átomos de carbono.- Pueden ser alcohol-sustituyentes bajos adecuados, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, etc.- Pueden ser alcohol-sustituyentes bajos adecuados, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, etc.- Pueden ser sustituyentes hidroxialcoholo - bajos convenientes por ejemplo, β -hidroxietilo, α metil- β - hidroxietilo, α -etil- β -hidroxietilo, α -isopropil- β -hidroxietilo, etc.- Como ejemplo de halógeno se dá el cloro y el bromo.- Como ejemplo de alcoxi bajo se da metoxi, etoxi, propoxi normal, isopropoxi, butoxi normal, etc.- Pueden ser grupos fenil alcoxi(bajo) adecuados por ejemplo, benciloxi, fenetoxi, etc.- Pueden ser grupos fenoxi sustituidos adecuados por ejemplo, p - amino-fenoxi, p-metoxifenoxi, 3,4-metilenodioxifenoxi, 2,4-dinitrofenoxi, etc.- Como ejemplo de piridil alcoxi(bajo) se da d-piridil-metoxi, β -

74343²



-piridil-metoxi, β -(γ -piridil) etoxi, y análogos.-
 Como ejemplo de piridoxi se da α -piridoxi, β -pirido-
 xi y γ -piridoxi.- Pueden ser grupos benzoiloxi susti-
 tuídos adecuados, por ejemplo, p-aminobenzoiloxi, p-me-
 5 toxi-benzoiloxi, p-clorobenzoiloxi, 3,4-metilenodioxi-
 benzoil oxi, etc.- Como ejemplo de piridicarboniloxi
 se da nicotinoiloxi, isonicotinoiloxi y picolinoiloxi.
 Pueden ser grupos alcanoiloxi bajos adecuados, por --
 ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, isobutiriloxi, n-va-
 10 leriloxi, etc.- Como ejemplo de haloalcohilo bajo se
 da β -bromoetilo, α -metil- β -cloroetilo, α -etil- β -
 -bromoetilo, α -etil- β -cloroetilo, α -isopropil- β -
 -bromoetilo, y análogos.- Pueden ser sustituyentes al-
 coxi(bajo) alcohilo(bajo) adecuados, por ejemplo, β -
 15 -metoxi-etilo, α -metil- β -etoxietilo, α -etil- β -me-
 toxietilo, α -etil- β -etoxietilo, α -isopropil- β -me-
 toxietilo, etc.- Pueden ser sustituyentes fenil alcoxi
 (bajo) alcohilo(bajo) adecuados, por ejemplo α -metil β
 -benziloxietilo, α -etil- β -benziloxietilo, α -etil-
 20 β -fenetoxietilo, etc.- Pueden ser sustituyentes fe-
 noxi alcohilo(bajo) adecuados, por ejemplo, α -metil-
 β -fenoxietilo, α -etil- β -fenoxietilo, etc.- Pue-
 den ser sustituyentes fenoxi alcohilo(bajo) sustitui-
 dos adecuados por ejemplo, α -metil β -(p-aminofenoxi)
 25 etilo, α -etil- β -(2,4-dinitrofenoxi)etilo, α -etil-
 - β -(p-metoxifenoxi)etilo, α -isopropil β -(3,4-meti-
 lenodioxi)fenoxi)etilo, etc.- Pueden ser grupos piri-
 dil alcoxi(bajo) alcohilo(bajo) adecuados, por ejem-
 plo, α -metil- β -(d-piridilmetoxi)etilo, α -etil- β -
 30 -(β -piridilmetoxi) etilo, α -isopropil- β -(γ -pi-

274343



ridilmetoxi) etilo, etc.- Pueden ser grupos piridoxi
alcohol(bajo) adecuados por ejemplo, α -metil- β -(α -
-piridoxi)etilo, α etil- β -(α -piridoxi)etilo, α -iso
propil- β -(β -piridoxi)etilo, etc.- Pueden ser gru-
5 pos benzoiloxi alcohol(bajo) adecuados, por ejemplo, α -
 α -metil- β -benzoiloxietilo, α -etil- β -benzoiloxi-
etilo, etc.- Pueden ser grupos benzoiloxi alcohol(ba-
jo) sustituidos adecuados por ejemplo, α -metil- β -(p-
-aminobenzoiloxi)etilo, α -etil- β -(p-metoxibenzoilo-
10 xi)etilo, α d-etil- β -(p clorobenzoiloxi)etilo, α -iso
propil- β -(3,4-metilenodioxibenzoiloxi)etilo, etc.-
Pueden ser grupos piridilcarboniloxi alcohol(bajo) --
convenientes, por ejemplo, α -metil- β -(nicotinoiloxi)
etilo, α -etil- β -(isonicotinoiloxi)etilo, α -isopro-
15 pil- β -(picolinoiloxi)etilo, etc.- Pueden ser grupos
alcanoiloxi(bajo)alcohol(bajo adecuados, por ejemplo,
 α -metil- β -acetiloxietilo, α -etil, - β -acetiloxi-
etilo, α -etil- β -propioniloxietilo, α -etil- β -(n-
-valeriloxi)etilo, α -isopropil- β -isobutiriloxi
20 etilo, etc.- Las sales de adición ácidas no tóxicas de
los nuevos N-(β - o γ -aminoalcohol)-aminoetanos del
presente invento, tanto con ácidos orgánicos como inor-
gánicos, se incluyen también dentro del alcance del in-
vento.- Este invento se refiere también a composicio-
25 nes útiles en el tratamiento de la tuberculosis en el
que los ingredientes activos son las nuevas alcoholen-
diaminas sustituidas, o sus sales de adición ácida no-
tóxica, del presente invento.

Es sabido que la tuberculosis es una en-
30 fermedad contagiosa que usualmente lleva un curso len-

274343²⁹



to, que dura frecuentemente años antes de la recupera-
ción o la muerte.- Las recaídas son corrientes,- Es
una de las causas más importantes de la incapacidad --
prolongada y de enfermedad crónica.- Es causada por -
5 el bacilo tuberculoso Mycobacterium tuberculosis.- La
tuberculosis humana es generalmente causada por la ce-
pa humana o por la cepa bovina del bacilo.- El bacilo
es relativamente resistente.- La tuberculosis se adque-
re, generalmente, bien sea por la inhalación de goti-
10 tas de esputos infectados, secos o frescos, o bien por
el consumo de leche de vacas tuberculosas.

Hasta el descubrimiento de la estreptomi-
cina, era imposible atacar al bacilo tuberculoso direc-
tamente.- El tratamiento se basaba en el reposo, la -
15 buena alimentación, el aire fresco, y en la terapia de
colapso; dicho con otras palabras, en la potencia recu-
perativa del organismo.- El descubrimiento de la es-
treptomicina introdujo una nueva era en el tratamiento
de la tuberculosis.- Sin embargo, la estreptomicina -
20 tiene un cierto número de importantes inconvenientes,-
tales como el hecho de que no siempre se tolera bien y
de que tiene que darse por inyección.- Además, el ba-
cilo puede hacerse resistente a la estreptomicina de -
manera que pierde su valor terapéutico.- Se ha encon-
25 trado que el ácido para-aminosalicílico es también un
agente anti-tuberculoso débil.- Sin embargo, cuando -
se usa con estreptomicina, refuerza la acción de ésta
y retrasa la aparición de cepas resistentes del bacilo.
Se han ensayado también la nicotinamida y la pirazina-
30 mida, pero, asimismo, estos dos compuestos tienen in-

274343

20



convenientes importantes .

Los nuevos N-(β - o γ - amino-alcohol) - aminoetanos y sus sales de adición ácida no tóxicas -- del presente invento se han encontrado altamente útiles en el tratamiento de infecciones de bacilos tuberculosos cuando se administran en cantidades comprendidas -- entre, aproximadamente, 10 mg. y, aproximadamente 500 mg. por kilogramo de peso corporal por día.

Los nuevos compuestos del presente invento son, en general, sólidos cristalinos blancos solubles en agua y alcoholes bajos, menos solubles en acetona, cloroformo, y análogos, y sólo escasamente solubles en éter, benceno, éter de petróleo, y análogos.-- Las sales de adición ácida de los nuevos compuestos -- del presente invento son, en general, solubles en agua y en alcoholes calientes, pero relativamente insolubles en disolventes orgánicos no polares, tal como benceno, éter y análogos.

Las nuevas alcoholen diaminas sustituidas del presente invento, que son los ingredientes terapéuticamente activos de las nuevas composiciones del presente invento, pueden administrarse, bien sea en forma de las bases libres, o bien en forma de sus sales de adición ácida no tóxicas.-- Los ácidos inorgánicos que pueden emplearse para preparar estas sales de adición ácida -- pueden ser, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o nítrico.-- Los ácidos orgánicos que pueden emplearse para preparar estas sales de adición ácidas -- pueden ser, por ejemplo, benzoico, acético, tartárico, cítrico, láctico, o para-aminosalicílico.

14343

20



Una unidad de dosificación de las nuevas alcoholen diaminas sustituidas o de sus sales de adición ácida no tóxicas, del presente invento, comprende desde, aproximadamente, 10 mg. a, aproximadamente, 500 mg. por kilogramo de peso corporal, por día.- En el tratamiento de la tuberculosis, se emplean unidades de dosificación tales que se administra un total de 0,6 gr. a 30 gr. de la alcoholen diamina sustituida, o su sal de adición ácida, para un paciente adulto, por vía oral, en un período de 24 horas.- Los límites preferidos para pacientes adultos humanos están comprendidos entre 2,5 y 10 gramos de las alcoholen diaminas, o su sal de adición ácida, en un período de 24 horas, dada en unidades de dosificación de 0,5 a 2 gramos.- Por ejemplo, pueden emplearse 5 tabletas -- que contengan 0,5 gramos cada una o 5 tabletas que -- contengan 2 gramos cada una, en cada período de 24 horas, con resultados beneficiosos.

Una forma de unidad de dosificación preferida es una tableta que contiene la nueva alcoholen diamina sustituida, o su sal de adición ácida no tóxica, como ingrediente terapéuticamente activo.- Para adultos, dichas tabletas deben contener de 0,5 a 2 gramos de la alcoholen diamina o su sal de adición ácida. Como es natural, puede emplearse también una tableta -- marcada para romperse en unidades de dosificación, tal como se ha descrito anteriormente, o tomarse de una -- vez un cierto número de tabletas para constituir una -- unidad de dosificación.- Una segunda forma de dosificación preferida es una cápsula que contiene como in--



4310

5
10
15
20
25

grediente terapéuticamente activo de 0,5 a 2 gramos de la nueva alcoholen diamina sustituida o su sal de adición ácida.- La cápsula puede ser de la variedad dura o de la blanda y puede haber sido obtenida de cualquier material para cápsulas que se desintegrará en el tracto digestivo en un plazo de 1 a 4 horas, aproximadamente.- Ejemplos de tales materiales de encapsulado son la gelatina y la metilcelulosa.

10
15
20
25

Como es natural, las formas de unidad de dosificación de las nuevas alcoholen diaminas sustituidas, o sus sales de adición ácida no tóxicas, del presente invento, pueden contener también materiales inertes o medicinalmente activos.- Por ejemplo, cuando la forma de unidad de dosificación es una tableta o gránulos, puede haber presentes también aglutinantes, cargas, o diluyentes sólidos.- Puede haber presentes también varios materiales medicinalmente activos, tal como, -- por ejemplo, ácido para-aminosalicílico o hidrazida -- del ácido isonicotínico.- Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo arriba citado, un vehículo líquido, tal como un aceite graso.- E, independientemente de la forma de unidad de dosificación, puede haber presentes varios agentes saporíferos y excipientes. Naturalmente, todos los materiales que se emplean en la preparación de las formas de unidad de dosificación tienen que ser farmacéuticamente puros y sustancialmente no tóxicos en la cantidad empleada.

30

De acuerdo con este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los nuevos

134325

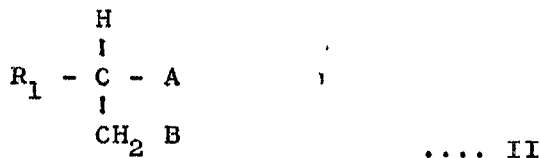


N-(β - o γ -aminoalcohol)-aminoetanos de fórmula I que comprende

(a) condensar

un compuesto de la fórmula general:

5



10

donde A es un átomo de halógeno, un éster alcohol o aril sulfónico o un grupo amonio cuaternario: o A es un oxígeno carbonílico, en cuyo caso el átomo de carbono -- unido a A falta, y B es Y o es un grupo convertible en el mismo, con un compuesto de la fórmula,

15



20

donde D es - X-N-R₄ o un grupo convertible en el mismo, durante el curso de la - condensación o posteriormente y donde el

25

radical $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{H} - \text{N} - \end{array}$ puede ser un grupo heterocíclico, en cuyo caso falta H, y donde el radical $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{H} - \text{N} - \end{array}$ puede formarse durante el curso de la condensación, y donde los radicales A y $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{H} - \text{N} - \end{array}$ (o el grupo convertible en el mismo) sobre los compuestos II y III después de sufrir la condensación

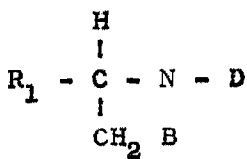
30

743432



ción, pueden intercambiarse para formar una amina de la fórmula general:

5



.... IV

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son según se han definido arriba

10

(b) y, cuando sea preciso, tratar el compuesto IV para convertir D en - X - N - R₄^{R₃} y / o B en Y

(c) y, si se desea, formar las sales de adición no tóxicas de los compuestos de la fórmula I,

15

donde los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄ y X se definen por la fórmula I.

20

El procedimiento de este invento puede realizarse de distintas maneras, según se explica más adelante, teniendo los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, A, B y D la significación anteriormente definida.- Aunque las reacciones se ilustran por la inserción del grupo R₁, se comprenderá evidentemente por los expertos en esta técnica que estas reacciones pueden utilizarse del mismo modo para la inserción de los grupos R₂, R₃ y / o R₄, y que estos grupos pueden insertarse antes de la inserción del grupo R₁, durante o después de la misma. Todas estas posibilidades están comprendidas dentro del alcance de este invento.

25

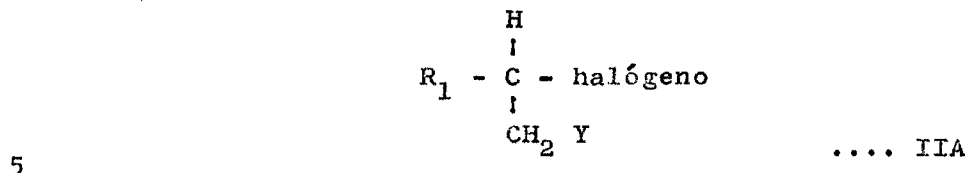
30

Por lo tanto, este invento proporciona un procedimiento para producir las diaminas sustituidas -

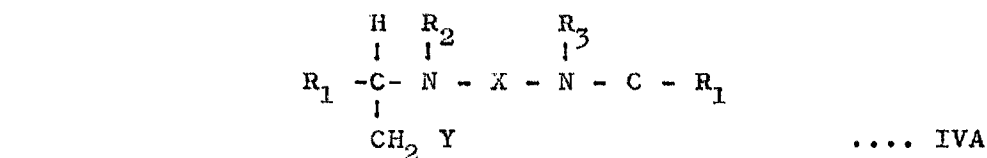
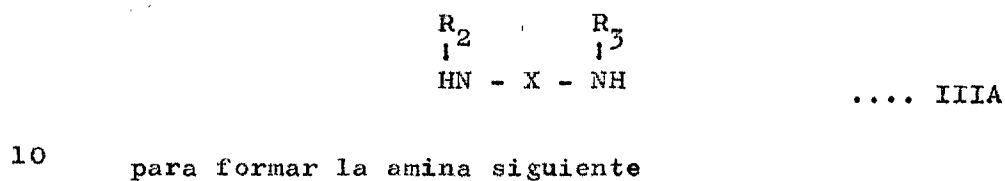
274343 23



de la fórmula I en el que dos moles de



se condensan con un mol de

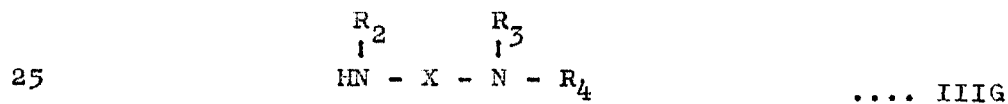


donde Y es un grupo éter según se ha definido arriba.

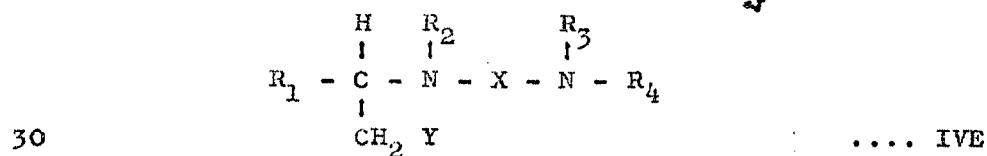
La reacción puede ser una reacción en la que un mol



se condensa con un mol de



para formar



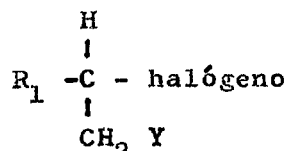
274343



donde Y es un grupo éter según se ha definido arriba.

Estos procedimientos pueden realizarse haciendo reaccionar el haluro de alcohol secundario

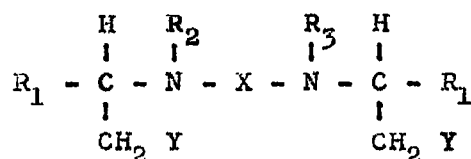
5



10

con la alcoholendiamina $\text{R}_2 \text{ NH-X- NHR}_3$ o $\text{R}_2 \text{ NH-X- N-R}_4$ a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte, tal como propanol normal.- El producto,

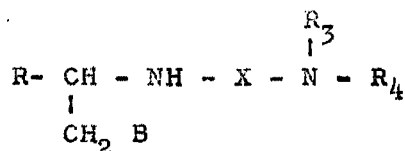
15



20

se aísla preferiblemente en forma de dihidrocloruro -- después de pasar dos moles o más de gas HCl.- O también, puede hacerse reaccionar el producto intermedio $\text{R}_1 \text{ NH - X - NHR}_4$ con R_2 -halógeno o R_3 -halógeno o un agente alcoholante análogo para llegar al producto, o puede alcoholarse el producto intermedio

25



El reaccionante R - C - halógeno puede utilizarse convenientemente otros grupos desplazables además de halógeno.

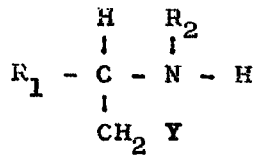
30

O bien, la reacción es de un tipo en el -



274343

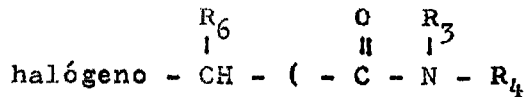
el que un mol de



.... IID

5

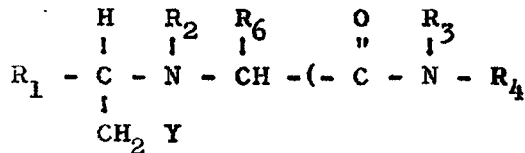
se condensa con un mol de



.... IIIH

10

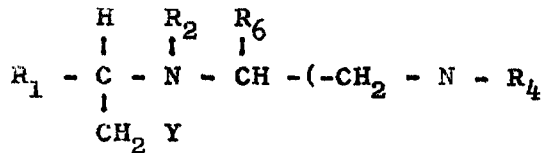
para formar



.... IVF

15

y reduciendo luego el compuesto de fórmula IVF para formar



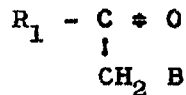
.... IVG

20

donde Y es un grupo éter como se ha definido anteriormente, y R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

El procedimiento de este invento incluye un procedimiento en el que dos moles de

25



.... IIB

o el cetal de IIB se condensan bajo condiciones reductoras ácidas, preferiblemente catalíticas, con un mol

30

de

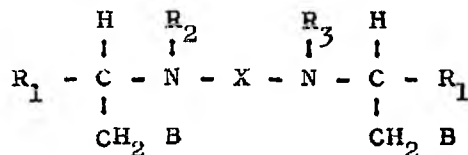
274346



.... IIIA

para formar la amina siguiente

5



10

Al realizar esta reacción, la amina de la fórmula IIIA puede producirse in situ a partir del derivado alcohileno difuncional correspondiente



.... IIIB

donde Z es un grupo nitro, un grupo oximino o un grupo hidroxilamino.

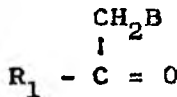
15

Este procedimiento puede realizarse preferiblemente también haciendo reaccionar reductivamente dos moles de una cetona $R_1 - C = O$ o su cetal, con



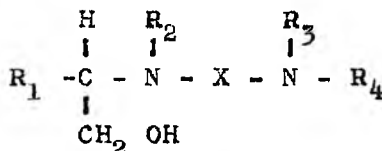
20

un mol de $R_2 - NH - X - NH - R_3$, bajo condiciones ácidas, usando hidrógeno a presión y catalizadores metálicos, sin disolvente o en medio disolvente acuoso o disolvente orgánico, con un mol de $R_1 - C = O$ y un mol



25

del reaccionante $H - N - X - N - R_4$ obteniendo el producto asimétrico



30

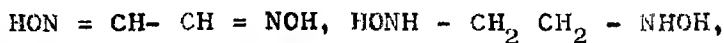
Durante la reacción, pueden formarse uno o los dos grupos amina en el reaccionante usando com-

274343

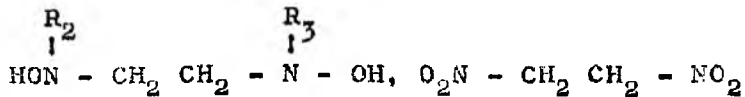
25



puestos tales como

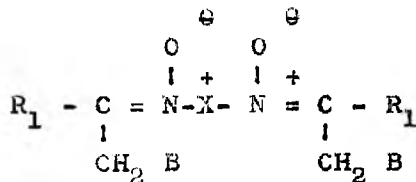


5



etc. como precursores del reaccionante.- En el caso de $\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ y $\text{HON} = \text{CH} - \text{CH} = \text{NOH}$, puede condensarse primero el producto intermedio $\text{HONH}-\text{CH}_2 \text{CH}_2 - \text{NHOH}$ para dar

10



15

que es un intermediario conveniente para reducción que conduzca al producto final.- Pueden introducirse R_2 y R_3 por alcoholación reductiva usando el aldehído o la cetona apropiados

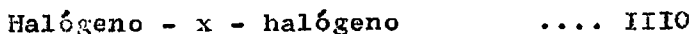
El procedimiento de este invento incluye el caso en que dos moles de

20



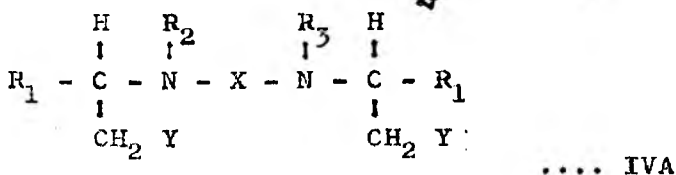
se condensan con un mol de

25



para formar la amina siguiente

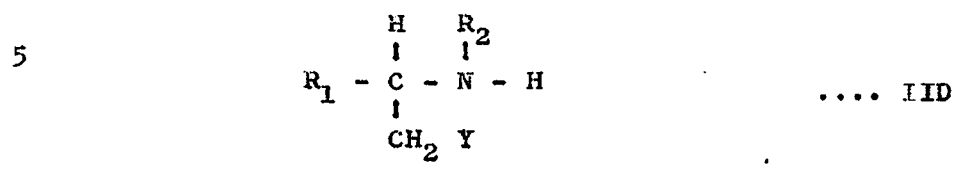
30



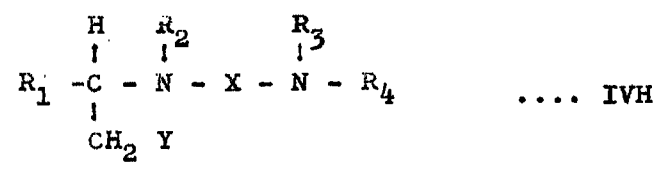
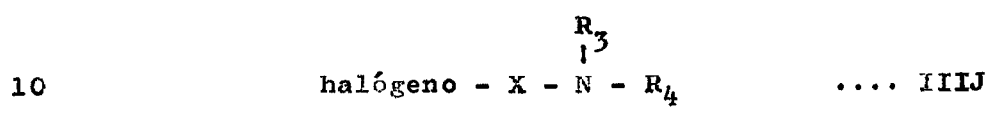


donde Y es un grupo éter como se ha definido arriba.

Este invento incluye también el procedimiento en el que un mol de



se condensa con un mol de



15 donde Y es un grupo éter según se ha definido arriba.

La condensación del haluro y la amina puede verificarse preferiblemente en un disolvente inerte y preferiblemente en presencia de una base inorgánica u orgánica que sirva de aceptor de ácido.- En lugar de halógeno, pueden emplearse convenientemente otros grupos desplazables, tal como -OSO₂OH, -OSO₂ O- alcohilo, -OSO₂ alcohilo, -OSO₂ aril amonio cuaternario, y -OH.- En este último caso, se usan catalizadores de ácidos de Lewis adecuados, que, en algunos casos, actúan por conversión del grupo hidroxilo a un grupo desplazable, o se usa un catalizador metálico de hidrogenación - deshidrogenación, tal como cromito de cobre, a temperatura elevada y presión moderada.- En esta forma del procedimiento, no es preciso que los dos grupos desplazables sean iguales, produciéndose una reac-

20

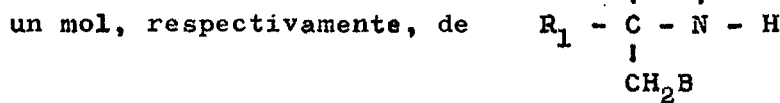
25

30



ción satisfactoria con un reaccionante asimétrico, tal como $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ - 4.- Igualmente, los dos grupos desplazables pueden estar unidos en un anillo reactivo en un reaccionante tal como CH_2-CH_2

5



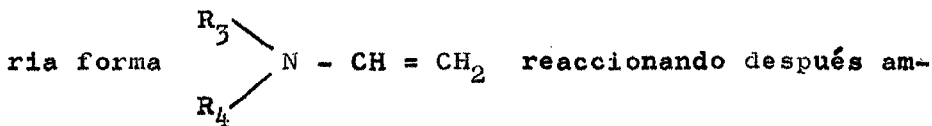
10

en presencia de un ácido o base.- Pueden usarse de la misma manera otras etileno iminas y óxidos de etileno alcohol-sustituídos.- Los dos grupos desplazables pueden estar unidos en un enlace múltiple, tal como acetílenico $\text{HC} \equiv \text{CH}$ que, con una amina primaria, forma

15

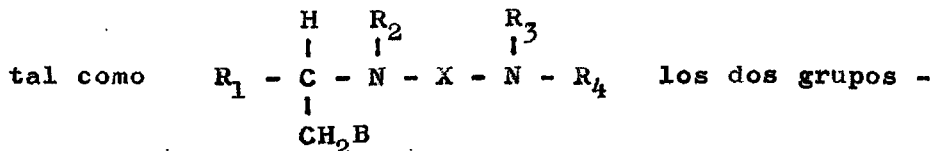


20



Cuando se desea un producto asimétrico --

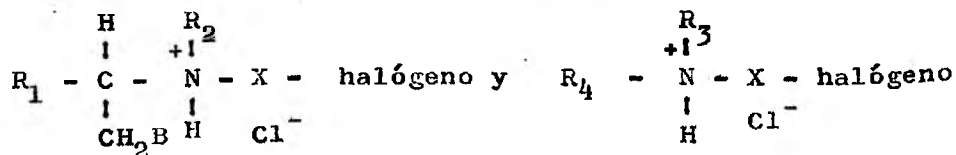
25



desplazables pueden hacerse reaccionar de manera escalonada con un mol de cada una de dos aminas diferentes. Los productos intermedios alternativos

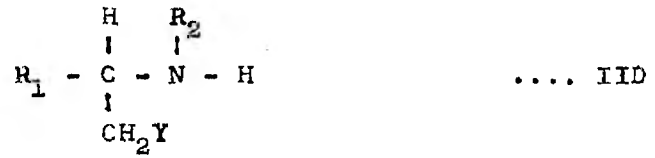
30

27-18-25



5 formados de este modo son típicos, y se hacen después reaccionar con $\text{H} - \text{N} - \text{R}_4$ y $\text{R}_1 - \text{C} - \text{N} - \text{H}$, respectivamente, para dar el producto deseado.

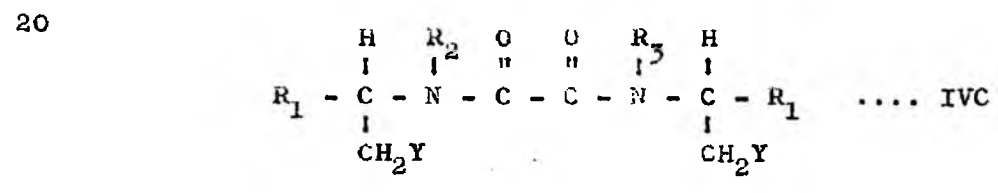
10 Una reacción de acuerdo con el procedimiento de éste invento incluye aquella en la que dos moles de



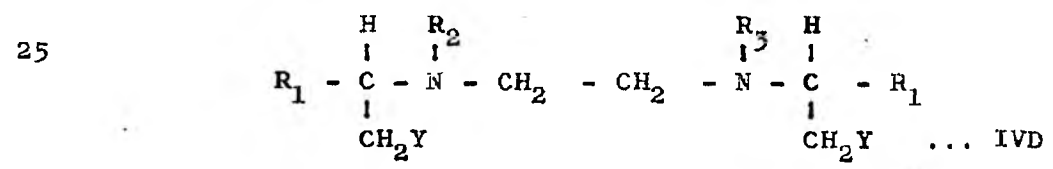
15 se condensan con un mol de



donde Z es - OH, halógeno amino o grupos amonio cuaternario, o - OR₅ donde R₅ es un radical orgánico, para formar



y el compuesto resultante IVC se reduce para formar

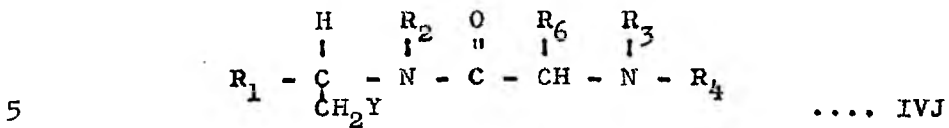


donde Y es un grupo éter como se ha definido anteriormente.

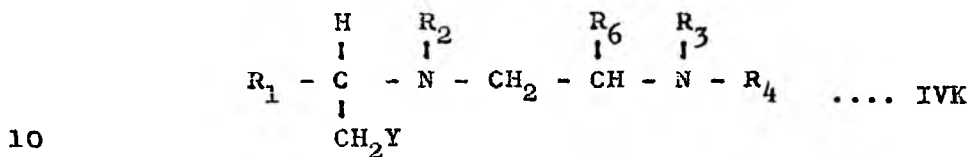
30 Alternativamente, el procedimiento es del



- OR₅, donde R₅ es un radical orgánico y R₆ es un --
átomo de hidrógeno o un grupo metilo



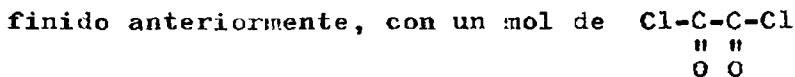
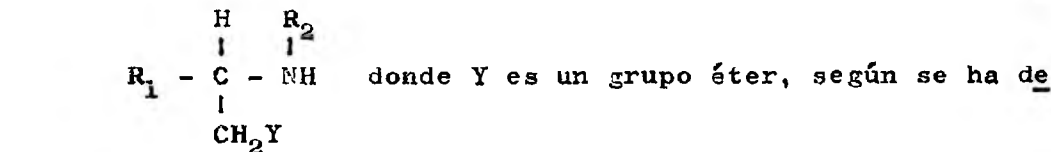
y el compuesto resultante IVJ se reduce para formar



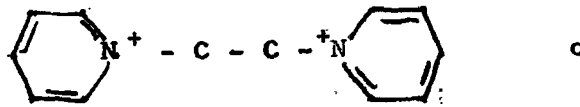
e Y es un grupo éter según se ha definido anteriormen-
te, donde R₅ y R₆ tienen la significación dada arri-
ba.

15 Un caso alternativo en el que parte del -
reaccionante está preformado, se ha ilustrado arriba -
en la preparación del compuesto IVG.

En las reacciones anteriores, la amida --
puede formarse usualmente sin calentamiento externo.--
Por ejemplo, la reacción puede implicar dos moles de _



25 y análogos, en presencia o ausencia de un disolvente -
inerte usando una base orgánica o inorgánica como acep-
tor de ácido.- En el caso de algunas bases orgánicas,
se forma un intermediario reactivo discreto durante la
30 reacción o puede preformarse, por ejemplo



5

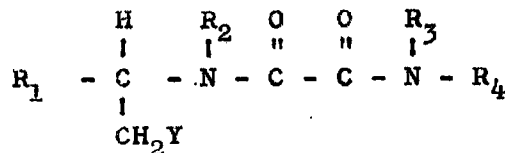


10

halógeno, pueden emplearse anhídridos con otros ácidos inorgánicos o sus ésteres parciales y con ácidos orgánicos, así como reaccionantes con dos grupos diferentes, tal como ROCC-CO-Cl.- En el caso de grupos ácido carboxílico, se emplea un agente deshidratante o puede usarse únicamente el calentamiento a una temperatura elevada.- El reaccionante cloruro di-ácido puede hacerse reaccionar por etapas con un mol de cada una de dos aminas diferentes añadidas cuidadosamente sobre el cloruro de ácido bajo las mismas condiciones para dar un producto intermedio diamida asimétrica.

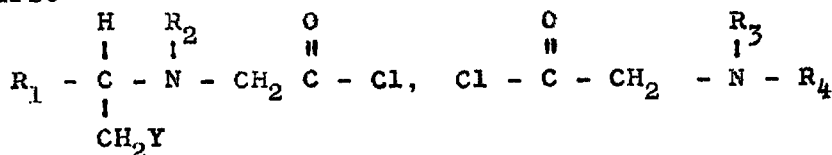
15

20



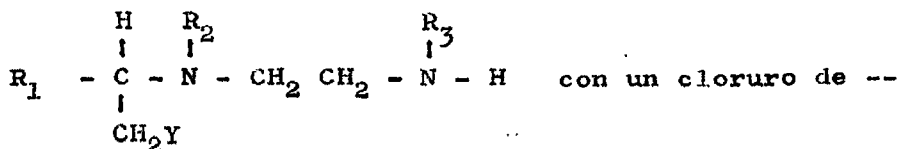
Bajo las mismas condiciones de reacción, pueden condensarse

25



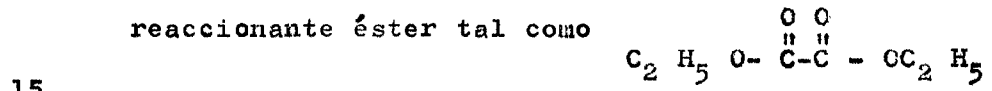
y acil derivados semejantes con aminas, para dar intermediarios monoamida.- Puede hacerse reaccionar una diamina tal como

30

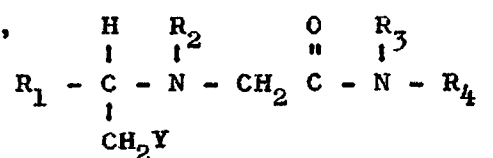




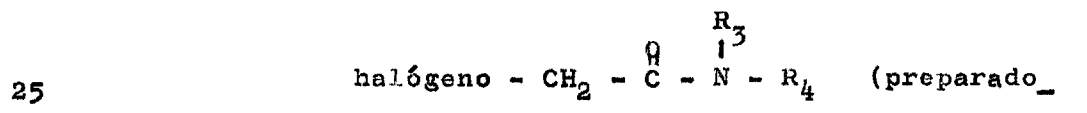
acilo para dar un intermediario monoamida cuyo grupo aci
 lo es adecuado para conversi3n por reducci3n a R₄.- La
 fase de reducci3n del enlace o enlaces amida de esta -
 forma del procedimiento, se lleva a cabo con hidr3geno
 a presi3n, a una temperatura elevada, en presencia de_
 5 un catalizador met3lico, tal como cromito de cobre, o_
 por agentes reductores qu3micos, tal como hidruro de -
 aluminio y litio.- La reducci3n se aplica a todos los
 intermediarios amidas que se acaban de explicar.- Par_
 10 ticularmente en el caso de la hidrogenaci3n catal3tica,
 los grupos amina pueden formarse a partir de grupos ni_
 tro, oximino o nitrilo, a temperatura y presi3n adecua_
 das, o puede realizarse la reacci3n en presencia de un
 reaccionante 3ster tal como



que reaccionar3 con la amina para formar la amida al -
 tiempo que se est3n alcanzando la temperatura y pre -
 si3n elevadas convenientes para reducir la amida.- --
 Adem3s del m3todo descrito arriba para la preparaci3n_
 20 del intermediario monoamida,



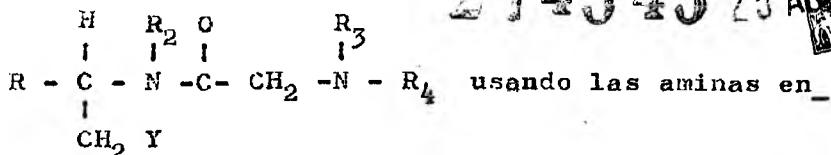
y an3logos, puede emplearse



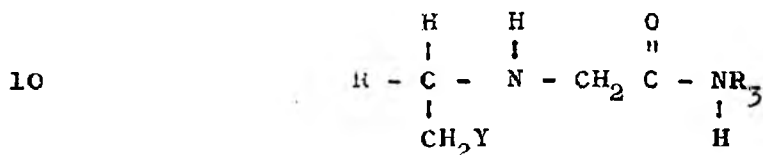
a partir de hal3geno CH₂ $\overset{O}{\parallel} C$ - hal3geno por adici3n --
 cuidadosa sobre el mismo de un mol de $H - \overset{R_3}{\underset{|}{N}} - R_4$ m3s
 un aceptor de 3cido), que se calienta con $\overset{H}{\underset{|}{R}} - \overset{R_2}{\underset{|}{C}} - \overset{R_4}{\underset{|}{N}} - H$

30 Los sustituyentes amina pueden invertirse para dar

274343 25 A

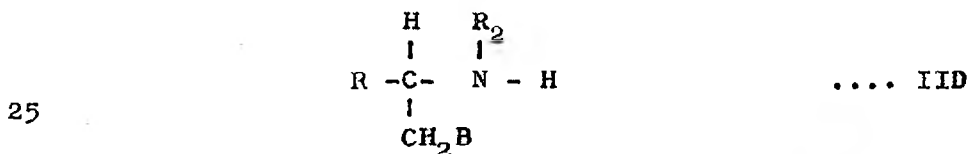


5 el orden inverso; cualquiera que sea el orden que se usen las aminas, las dos reacciones pueden realizarse sucesivamente en la misma solución sin necesidad de aislamiento.- Cuando se usa esta reacción para preparar un intermediario amida tal como

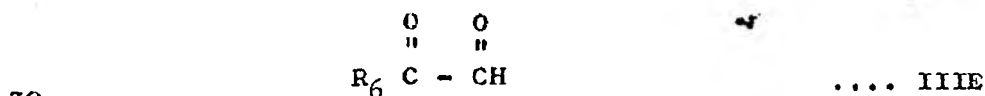


o su isómero, puede introducirse muy convenientemente un tercer sustituyente, específicamente, sobre el nitrógeno básico, por medio de un agente alquilante, tal como R_2 - halógeno o un agente alcanoil acilante, tal como alcohol-C(=O)-Cl. En este último caso, ambos grupos amida se reducen juntos subsiguientemente.- También pueden prepararse intermediarios amida adecuados por reacción de un haluro de alcoholo con una sal metálica de una diamida.

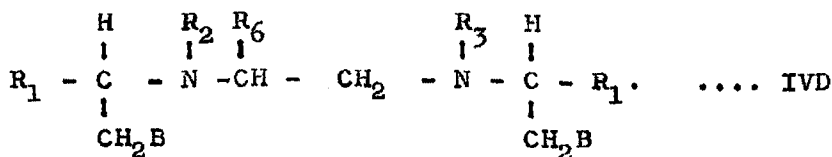
20 El procedimiento de este invento incluye la secuencia en la cual dos moles de



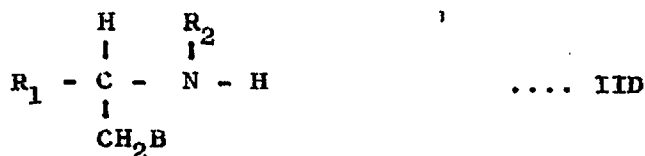
se condensan bajo condiciones reductoras ácidas, preferiblemente catalíticas, con



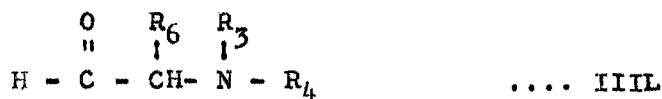
o el acetal de IIIE para formar



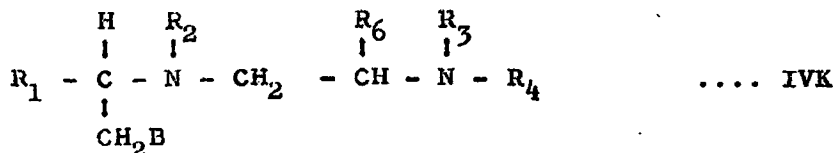
5 El procedimiento incluye también la secuencia en la que un mol de



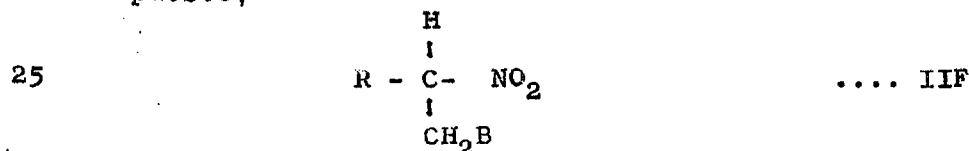
10 se condensa bajo condiciones reductoras ácidas, preferiblemente catalíticas, con un mol de



15 para formar



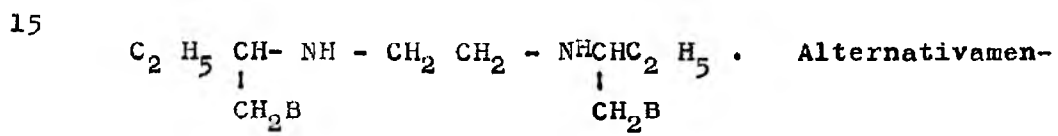
20 En las fos secuencias anteriores, R₆ es - un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.- En el procedimiento, el compuesto de fórmula IID puede prepararse in situ por reducción del correspondiente nitro compuesto,



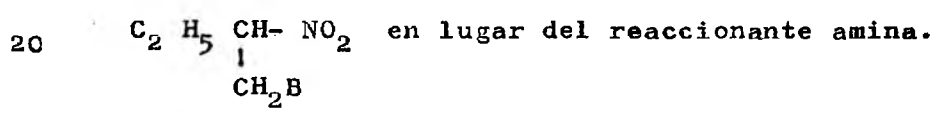
30 Como ejemplo de lo anteriormente explicado puede servir la condensación reductiva de una amina, tal como el metoxi-2-aminobutano, con un compuesto dicarbonilo o su acetal o cetal, tal como el dimetilacetal del aldehído glio



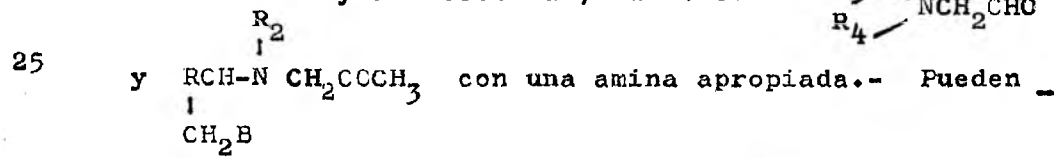
xal pirúvico.- La condensación reductiva puede reali-
 zarse bajo condiciones ácidas usando hidrógeno a pre-
 sión moderada con un catalizador metálico, tal como pa-
 ladio sobre carbón, usando una temperatura ligeramente
 5 elevada, si es necesario, para conseguir una absorción
 adecuada de hidrógeno.- También se realiza convenientemente
 la reducción química cuando hay presente un --
 grupo éter, con reaccionantes tales como el hidruro de
 aluminio y litio, en tetrahidrofurano o borohidruro de
 10 sodio en medio acuoso.- Si se desea, puede generarse
 un reaccionante monoaldehído o dialdehído en la reac-
 ción, mediante reducción de un cloruro de ácido.- Pue-
 den emplearse las mismas condiciones para introducir -
 sustituyentes alcoholilo en diaminas, tal como



te, el reaccionante amina puede originarse por reducción
 en la solución de reacción, usando, por ejemplo,



Esta realización del procedimiento puede
 llevarse a cabo también de modo conveniente usando ami-
 noaldehidos y aminocetonas, tales como

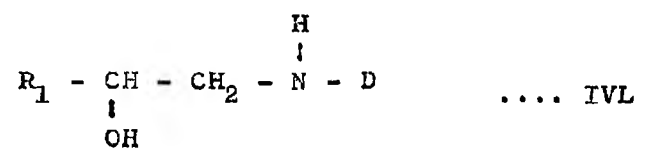


emplearse igualmente acetales y cetales de dichas sus-
 tancias.

30 El procedimiento de este invento incluye

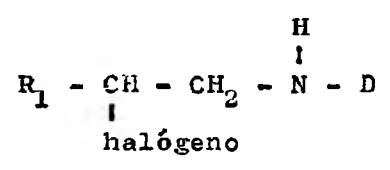


el caso en que un compuesto de la fórmula



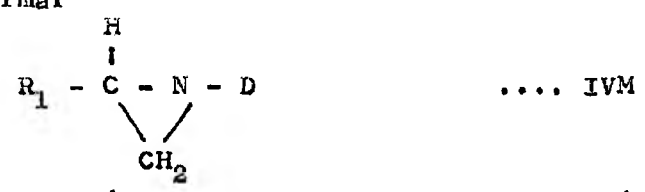
5

se trata con un reaccionante conveniente para formar - un haluro, éster sulfato, éster sulfonato o análogo, - por ejemplo, de la fórmula



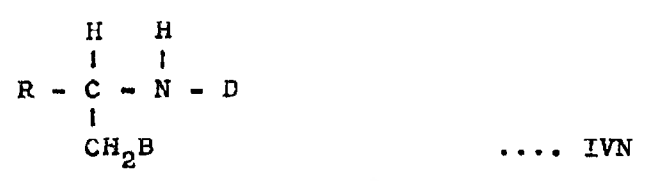
10

y luego se trata el halo-derivado o análogo, con una base para formar



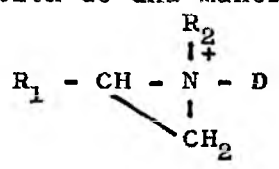
15

y el producto de fórmula IVM se trata con un anión adecuado, tal como metóxido, acetato o haluro para formar



20

Pueden emplearse también de una manera análoga intermedios tales como



25

El procedimiento de este invento puede realizarse a través de varios intermediarios de etilenoimina.- Por ejemplo, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2\text{NH} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2$

30

se convierte en el cloro-compuesto con cloruro



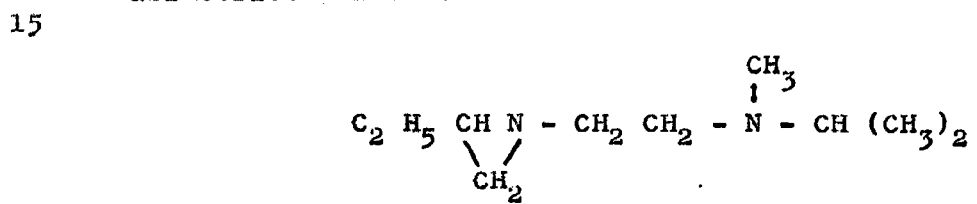
274343

de tionilo o reaccionantes análogos, y se trata con una base para formar $C_2 H_5 \underset{\substack{| \\ CH_2}}{CH} - N - CH_2 CH_2 - N - \underset{\substack{| \\ CH_2}}{CH} C_2 H_5$.--

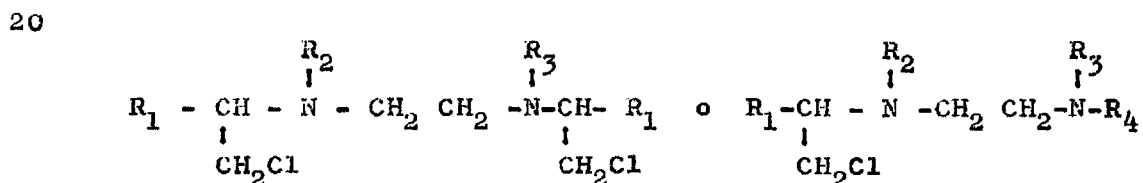
5 Este último compuesto puede formarse también a partir de $C_2 H_5 \underset{\substack{| \\ CH_2}}{CH} - NH$ y $Cl - CH_2 CH_2 - Cl$ o análogo.- El --

tratamiento de esta bis-etilenoimina con un omon adecuado forma entonces $C_2 H_5 \underset{\substack{| \\ CH_2 B}}{CH} - NH CH_2 CH_2 NH \underset{\substack{| \\ CH_2 B}}{CH} C_2 H_5$

10 Como es natural, resulta evidente que pueden usarse -- otros grupos en lugar de cloro en las reacciones que -- acaban de citarse.- Igualmente, es obvio que puede lle -- varse a cabo este procedimiento con un intermediario - asimétrico tal como



Cuando se desea emplear



25 o análogo, como intermediario para llegar a los produc -- tos finales deseados, puede convertirse el cloro u otro -- grupo semejante, en grupos éter- éter o haluro, por ca -- lentamiento en un disolvente polar, con un anión ade -- cuado, tal como ión haluro, ión acetato o ión metóxido.

30 Asimismo, el procedimiento de este inven -- to incluye la reacción en la que el compuesto siguien --



te

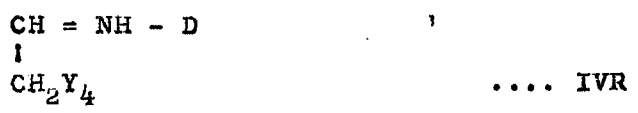


o su acetal, se condensa con

5



para formar



10

y el producto se hace reaccionar con un reactivo orgánico-metalico, tal como bromuro de etil-magnesio, etil-litio, etil-sodio o análogo para formar

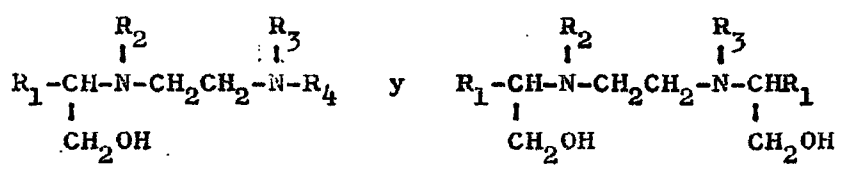


15

donde Y es un grupo éter según se ha definido anteriormente.

Los compuestos halógeno del procedimiento presente pueden formarse por reacción de compuestos tales como

20



25

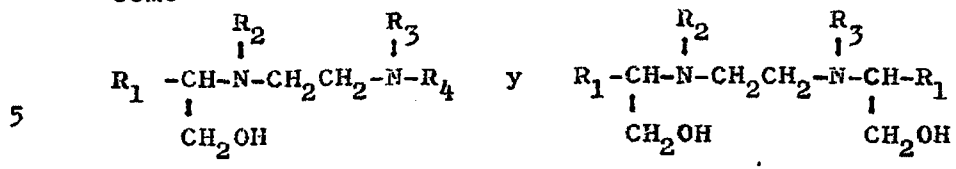
y análogos en forma de sus bases o sales, con ácidos hidroháluro, haluros de tionilo, o poliháluros de fósforo en presencia o ausencia de un disolvente inerte a una temperatura elevada.- Pueden prepararse compuestos mono-halógeno o di-halógeno usando un mol de reaccionante, o un exceso, respectivamente.

30

1943



Otra realización del presente invento es la preparación de ésteres a partir de alcoholes tales como

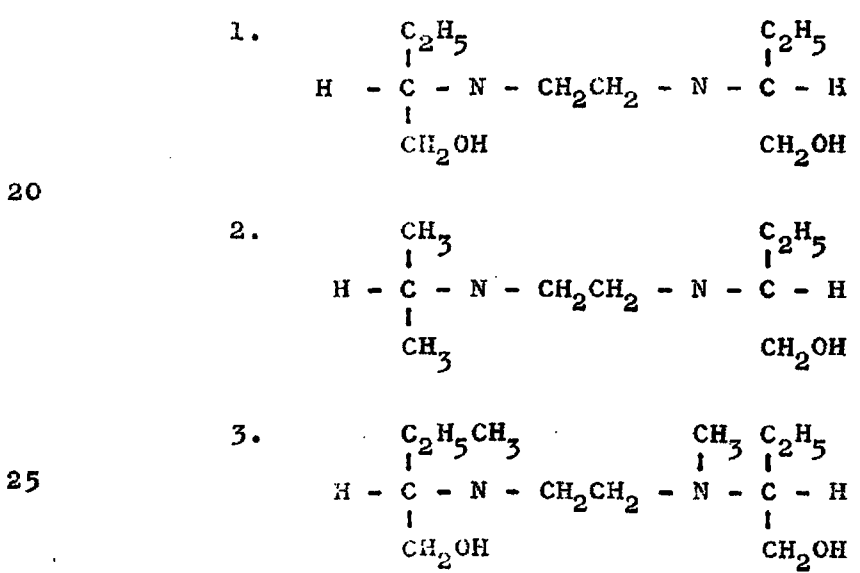


o análogos.- Cuando R_2 o R_3 son hidrógeno, es preciso usar las sales de di ácido mineral a temperaturas moderadas con un ácido, un éster diferente, tal como acetato de etilo y anhídrido de ácido, un haluro de ácido, etc.- Cuando R_2 y R_3 son alcoholo, puede usarse la base o la sal del diaminodialcohol.

10

Otra realización del procedimiento del presente invento es la preparación por la reacción de una sal de metal alcalino del grupo alcohol de compuestos tales como

15



y análogos, con un reaccionante formador de éter, en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente butanol terciario, éter o benceno, a una temperatura comprendi

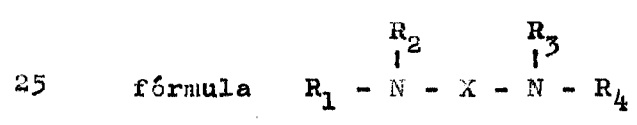
30

274343

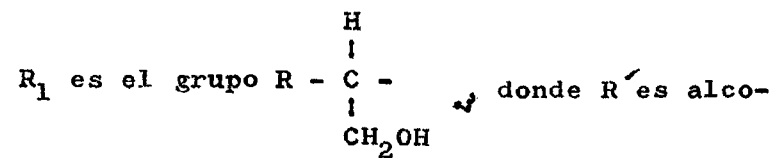


da dentro de los límites de, aproximadamente, 0° C. y 200° C., para formar un éter a partir de cada uno de los grupos alcohol presentes.- Se usa la temperatura mínima para obtener selectividad adecuada de O-alcoholación sobre N-alcoholación.- Para la preparación específica de éteres de sólo uno de los grupos alcohol presentes, se usa la sal de metal monoalcalino y una cantidad limitada del agente alcoholante o del agente arilante.- Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en butanol terciario como disolvente.- Sin embargo, en ambos casos puede emplearse, en lugar de sales de metal alcalino, sales de metal alcalino-térreo o de metal pesado, o sales preparadas a partir de bases orgánicas inertes.- Los agentes alcoholantes o arilantes empleados son del tipo del yoduro de metilo, metano sulfonato de etilo, para-tolueno sulfonato de metilo, cloruro de bencilo, cloruro de 2-piridilmetilo, 2-bromopiridina, 2,4-dinitroclorobenceno, bromuro de difenilyodonio, y análogos.- Cuando se prepara un diéter asimétrico, se usa el método de la preparación específica de un monoéter con un reaccionante formador de éter diferente.

La preparación de hidroxidiaminas de la



donde



hilo bajo

30 R_2 y R_3 son iguales o diferentes y son áto

271343

25 ABR



mos de hidrógeno, grupos alcohilo bajo o grupos hidroxialcohilo bajo,

R_4 es un grupo alcohilo bajo o un grupo hidroxialcohilo bajo

5

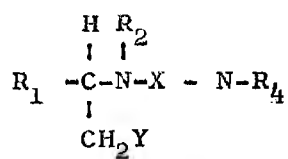
X es un grupo alcohileno bajo, alcohol-sustituído o sin sustituir, que tiene 2 o 3 átomos de carbono y por lo menos uno de estos átomos de carbono forma un grupo metileno en la cadena y sus sales de adición no tóxicas, han sido descritas en nuestra patente española nº 265.398.

10

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y formulación de los nuevos compuestos terapéuticos del presente invento, y los compuestos así preparados se agrupan en la Tabla I

15

T A B L A I



Ejemplo Nº	X	R ₁	R ₂	R ₃	
1,3,4	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	C I -C
5	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	C I -C
6	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	H	H	C I -C
2,7,8,9	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	C I -C
10	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	C I -C
11	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	C I -C
12	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	C I -C
13	-CH ₂ CH ₂	-C ₂ H ₅	H	H	C I -C

25 AC 25 AC

2743 43

R_3	R_4	Y
H	$\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -Cl$	-Cl
H	$\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -Br$	-Br
H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -OCH_3$	-OCH ₃
H	$\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -OCH_3$	-OCH ₃
H	$\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -OH$	-OCH ₃
H	$\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -OC_2 H_5$	-OC ₂ H ₅
H	$\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -OH$	-OC ₂ H ₅
H	$\begin{array}{c} C_2 H_5 \\ \\ -CH-CH_2 \end{array} -OCH_2 C_6 H_5$	-OCH ₂ C ₆ H ₅

T A B L A I (cont.)

Ejemplo Nº	X	R ₁	R ₂	R ₃
14	-CH ₂ CH ₂	-C ₂ H ₅	H	H
15	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H
16	-CH ₂ CH ₂	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
17	-CH ₂ CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃
18	-CH ₂ CH ₂ -	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
19	-CH ₂ CH ₂ -	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
20	-CH ₂ CH ₂ -	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
21	-CH ₂ CH ₂ -	X ₂ H ₅	H	H
22	-CH ₂ CH ₂ -	C ₂ H ₅	H	H



274

	R ₄	Y
3	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array} -\text{OC}_6 \text{H}_5$	$-\text{OC}_6 \text{H}_5$
	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array} -\text{OC}_5 \text{H}_4 \text{N}$	$-\text{OC}_5 \text{H}_4 \text{N}$
3	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array} -\text{OCOCH}_3$	$-\text{OCOCH}_3$
3	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array} -\text{OCOC}_6 \text{H}_5$	$-\text{OCOC}_6 \text{H}_5$
	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array} \text{O}-\text{COC}_6 \text{H}_4 \text{Cl}$	$-\text{OCOC}_6 \text{H}_4 \text{Cl}$
	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ \text{CHCH}_2 \end{array} \text{OCOC}_4 \text{H}_9$	$-\text{OCOC}_4 \text{H}_9$
	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ \text{CHCH}_2 \end{array} \text{OCOC}_5 \text{H}_4 \text{N}$	$-\text{OCOCH N}_9 \text{N}$
	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \end{array} \text{O}-\text{C}_6 \text{H}_3 \text{N}_2 \text{O}_4$	$-\text{OC}_6 \text{H}_3 \text{N}_2 \text{O}_4$
	$\begin{array}{c} \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \end{array} \text{CH}_2 \text{OCH}_2 \text{C}_5 \text{H}_4 \text{N}$	$-\text{OCH}_2 \text{C}_5 \text{H}_4 \text{N}$

2743-325



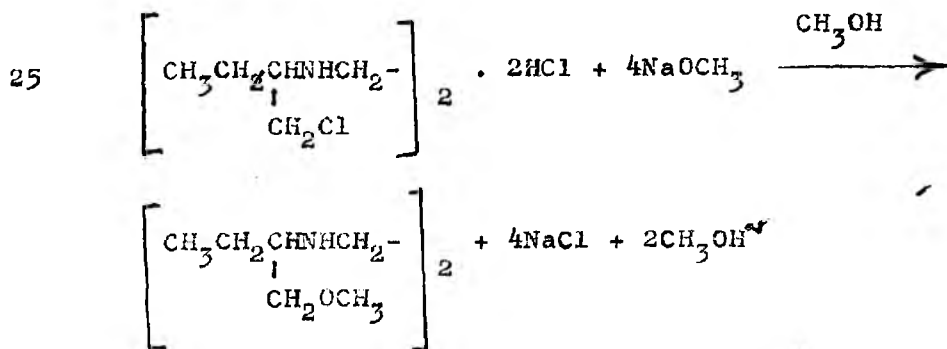
E J E M P L O I

N,N'-bis (α -clorometilpropil) etilenodiamina

Una solución de 100 gr. (0,49 moles) de -
 2,2'- (etilenodiimino) di-1-butanol dl, disueltos en -
 5 250 cc. de cloroformo, se añadió gota a gota, con en-
 friamiento y agitación, sobre 260 ml. (3,7 moles) de -
 cloruro de tionilo a lo largo de un período de 20 minu-
 tos.- La solución rojo-naranja se refluyó durante 3 -
 horas sobre baño de vapor, después de lo cual se con-
 10 centró la solución bajo presión de aspirador.- La go-
 ma resultante se trató con benceno y, después de con-
 centrar, precipitaron cristales amarillos.- Se añadió
 agua (39 ml.) sobre el filtrado para descomponer el ex
 15 ceso de cloruro de tionilo, con lo cual precipitó una
 cantidad adicional de producto.- La pasta se disolvió
 en propanol normal, y la solución se enfrió, dando --
 147,4 gr. (96%) de producto bruto.- La recristaliza-
 ción de alcohol propílico normal dió cristales blancos,
 20 p. de f. 235^o (desc.).

E J E M P L O II

N,N'-bis (α -metoximetilpropil) etilenodiamina.



274343



Se añadió metilato sódico, 1,59 gr. (0,03 moles) sobre una solución de 2,2'-(etilenodiimino) di-1-clorobutano, 1,57 gr. (0,005 moles) disuelto en 75 ml. de metanol absoluto, y la mezcla se refluyó durante 15 minutos.- Se retiró la porción insoluble por filtración y el filtrado se diluyó hasta 100 cc. se refluyó durante 20 horas más, para dar el 2,2'-(etilenodiimino) di-1-metoxi butano dl deseado.

E J E M P L O 3

10

N,N'-bis-(α -clorometilpropil) etilenodiamina.

Sobre una suspensión de 27,7 gr. de dihidro cloruro de dextro 2,2'-(etilenodiimino) di-1-butanol - en 30 ml. de cloroformo, se añadió una mezcla de 82,7 gr. de cloruro de tionilo en 20 ml. de cloroformo.- Calentando a 60 $^{\circ}$, se produjo un desprendimiento enérgico de gas dando una solución clara.- Esta se refluyó durante una hora, separándose entonces el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida.- Sobre el residuo se añadieron 80 ml. de etanol y 50 ml. de metanol.- Después de calentar, se disolvió el residuo y la solución resultante, después de filtrar y enfriar, dió cristales blancos de dextro N,N'-bis (α clorometilpropil) etilenodiamina, p. de f. 232-237 $^{\circ}$ (desc.) La recristalización de etanol aumentó el punto de fusión a 236-238 $^{\circ}$ C. (desc.).

25

E J E M P L O 4

N,N'-bis(α -clorometilpropil) etilenodiamina.

30

En lugar del dextro alcohol del Ejemplo 3

274343



se empleó una cantidad equimolar del isómero meso, con lo cual se obtiene el dihidrocloruro de meso N,N'-bis-(α - clorometilpropil) etilenodiamina, en forma de -- cristales blancos, p. de f. 231-233^o C. (desc.).

5

E J E M P L O _ _ 5

N, N'-bis- (α - bromometilpropil) etilenodiamina

Sobre una suspensión de dihidrobromuro -- de dextro 2,2'-(etilenodiamino) -di-1-butanol en 10 ml. de cloroformo se añadieron 16,1 gr. de bromuro de ticio-
10 nilo.- La mezcla oscura se calentó a reflujo durante 15 minutos obteniéndose entonces una solución rojo clara.- Se eliminaron a presión reducida el disolvente y el exceso de bromuro de ticio.- El residuo se cris-
15 talizó de 15 ml. de etanol, formándose entonces cristales blancos de dihidrobromuro de dextro N,N'-bis-(α - -bromometilpropil) etilenodiamina, p. de f. 163,5 - 167^oC.

E J E M P L O _ _ 6

20 N,N'-bis- (α - metoximetiletil) etilenodiamina.

Una mezcla de 17,83 gr. de 2-amino-1-metoxipropano y 4,94 gr. de cloruro de etileno se calentó a reflujo durante 5 horas.- La mezcla de reacción se alcalinizó añadiendo 25 ml. de hidróxido sódico 10 N, -
25 y la capa orgánica se extrajo con cinco porciones de 25 ml. de benceno.- Se separó el benceno del extracto por destilación, a 78-82^o C.- Una tercera fracción contenía el producto deseado, p.eb. 126-128^o/13-15 mm.

274343²⁵



E J E M P L O 7

N,N'-bis-(α -metoximetilpropil) etilenodiamina

Sobre una solución de 21,0 gr. de dextro
5 2,2'-(etilenodiamino) -di-1-butanol en 225 ml. de buta
nol terciario, se añadió una suspensión de 9,50 gr. de
hidruro sódico (51,5% NaH en aceite mineral) en 30 ml.
de éter y la mezcla de reacción se calentó a reflujo -
durante 1 hora con lo cual se obtuvo una solución cla-
10 ra.- Esta solución se enfrió a 35° C.- formándose al
go de sólido.- La adición de una solución, gota a go-
ta, de 26,97 gr. de yoduro de metilo en 25 ml. de buta
nol terciario, causó un cierto aumento de temperatura
y una aclaración de la solución.- Se refluyó la solu-
15 ción durante 18 horas y el disolvente se eliminó en va
cío.- La adición de 80 ml. de ácido clorhídrico 6 N -
dió una solución rojo intenso que se extrajo con bence
no.- La fase acuosa se alcalinizó fuertemente por me-
dio de hidróxido sódico, separándose así un aceite ro-
20 jo.- La extracción con benceno, seguida de secado con
carbonato sódico anhidro, y destilación, dió una frac-
ción, p.eb. 152-163°/13 mm.- La acidificación del des-
tilado con ácido clorhídrico etanólico seguido de la -
adición de un gran volumen de acetona, dió cristales -
25 blancos de dihidrocloruro de dextro , N,N'-bis-(α -me-
toximetilpropil) etilenodiamina, p.f. 181-183° C.

E J E M P L O 8

N, N'-bis-(α -metoximetilpropil) etilenodiamina.

30 Se repitió el Ejemplo 7, pero se empleó -

274343



una cantidad equimolar del isómero levo en lugar del alcohol dextro de dicho ejemplo.- Se obtuvo el dihidrocloruro de levo N,N'-bis-(α -metoximetilpropil) etilenodiamina en forma de cristales blancos, p.f. 192-195 $^{\circ}$ C.

E J E M P L O 9

N,N'-bis-(α -metoximetilpropil) etilenodiamina
Reemplazando el alcohol dextro empleado en el Ejemplo 7 por una cantidad equimolar del isómero meso y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 7, se obtuvo la meso N,N'-bis-(α -metoximetilpropil) etilenodiamina como aceite incoloro, p.eb. 144-157 $^{\circ}$ C/13 mm.

15

E J E M P L O 10

N - [N'-(α -etil- β -metoxietil) - β -amino-etil] - β -aminoetanol.

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7 empleando la mitad de las cantidades de hidruro sódico y de yoduro de metilo empleadas en dicho ejemplo.- Se obtuvo así el monometil éter, p. eb: 180-186 $^{\circ}$ C/23 mm.

20

E J E M P L O 11

N,N'-bis(α -etoximetilpropil) etilenodiamina y
N [N'-(α -etil- β -etoxietil)- β -aminoetil] - β -etil- β -aminoetanol

25

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7 empleando una cantidad equimolar de yoduro de etilo en lugar del yoduro de metilo empleado en dicho ejemplo.-

30



Se obtuvieron así dos fracciones por destilación.- La fracción de punto de ebullición menor era dextro N,N'-bis-(α -etoximetilpropil) etilenodiamina, p.eb: 157-160 $^{\circ}$ C./8 mm.- La fracción de punto de ebullición mayor era dextro N- [N'- (α -etil- β -etoxietil)- β -aminoetil] - β -etil- β -aminoetanol, p.eb. 160-165 $^{\circ}$ C/8 mm.

E J E M P L O 12

10 N,N'-bis-(α -benciloximetilpropil)etilenodiamina

Reemplazando el yoduro de metilo empleado en el Ejemplo 7 por una cantidad equimolar de cloruro de bencilo y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 7, se obtuvo la dextro N,N'-bis-(α -benciloximetilpropil) etilenodiamina, - p.eb: 215-225 $^{\circ}$ C/0,12 mm.

E J E M P L O 13

20 N,N'-bis-(α -fenoximetilpropil) etilenodiamina

Sobre una solución de 20,0 gr. de fenol - en 55 ml. de agua y 24 ml. de hidróxido sódico 10 N, - se añadió gota a gota, agitando y manteniendo la temperatura a 5-10 $^{\circ}$ C., una solución de 6,28 gr. de dihidrocloruro de dextro N,N'-bis-(α -clorometilpropil)-etilenodiamina en 20 ml. de agua.- La solución resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente a lo largo de un período de 40 minutos y luego se reflujo durante cuatro horas.- Después de enfriar, se alcalinizó la mezcla de reacción con 10 gr, de hidróxido sódico y -- luego se extrajo con tres porciones de 50 ml. de éter.



13

25

Se separó el éter de los extractos reunidos y el residuo se destiló, con lo cual se obtuvo la dextro N,N'-bis-(α -fenoximetilpropil)etilenodiamina en forma de un aceite incoloro.

5 Reemplazando el yoduro de metilo empleado en el Ejemplo 7 por una cantidad equimolecular de bromuro de difenilyodonio y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 7, se obtiene también la dextro N,N'-bis-(α -fenoximetilpropil)etilenodiamina, p.eb: 170-205° C./0,2 mm.

E J E M P L O 14

N,N'-bis [α -(α -piridoximetil)propil] etilenodiamina.

15 Se repitió el Ejemplo 7 empleando una cantidad equimolar de α -bromopiridina en lugar del yoduro de metilo de dicho ejemplo.- Se obtuvo así la dextro N,N'-bis [α -(α -piridoximetil)propil] etilenodiamina en forma de aceite color canela, p. eb: 160-210° C/0,05 mm.- Este se convirtió en su tetrahidrocloruro, p.f. 169-171°C.

E J E M P L O 15

Ester diacetílico de N-metil-N-[N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol.

25 Sobre una solución de 4,64 gr. de dextro N-metil-N-[N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol en 25 ml. de benceno se añadió una solución de 16,3 gr. de anhídri-



do acético en 25 ml. de benceno.- Después de que había cesado la reacción exotérmica, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida.- El residuo negro se disolvió en éter y se añadió sobre una solución de 11,08 gr. de ácido oxálico, dihidrato, en 12 ml. de éter.- El sólido que había precipitado se disolvió en una mezcla hirviente de 8 ml. de agua y 250 ml. metanol, se decoloró con carbón, se diluyó con 100 ml. de éter y se enfrió.- El oxalato de éster diacetílico de dextro N-metil-N'-[N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxi etil) - β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol se presenta en forma de cristales blancos, p.f. 164-165°C.

E J E M P L O 16

Ester dibenzoílico de N-metil-N'-[N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxi etil) - β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol.

Una solución de 21,8 gr. de dextro N-metil-N'-[N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxi etil)- β -aminoetil]- β -aminoetanol en 25 ml. de benceno se añadió lentamente sobre una suspensión de 30,8 gr. de cloruro de benzoilo en 22,2 gr. de trietilamina y 100 ml. de benceno.- La mezcla de reacción se refluyó durante una hora, los sólidos suspendidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró hasta dar un aceite oscuro.- Este residuo se disolvió en 300 ml. de éter y se saturó con cloruro de hidrógeno, con lo cual precipitó un sólido cristalino blanco.- Después de calentar con 1 litro de acetona, se recogió el sólido blanco por filtración y se secó.- La recristalización de 700 ml.



2743

de etanol dió el dihidrocloruro del éster dibenzóilico de dextro N-metil-N- [N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol, p.f. 222-224° C.

5

E J E M P L O 17

Ester di-(4-cloro)-benzóilico de N-metil-N- [N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol.

10

Reemplazando el cloruro de benzóilo empleado en el Ejemplo 16 por una cantidad equimolar de cloruro de 4-clorobenzóilo y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16, se obtuvo el dihidrocloruro del éster di-(4-cloro)benzóilico de dextro N-metil-N- [N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol en forma de cristales blancos, p.f. 225° (desc.).

15

E J E M P L O 18

20

Ester divalerylíco de N-metil-N- [N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -amino-etil]- β -etil- β -aminoetanol.

25

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 15 empleando una cantidad equimolar de anhídrido n-valerílico en lugar del anhídrido acético empleado en dicho ejemplo.- Se obtuvo así el d-tartrato del éster divalerylíco de dextro N-metil-N- [N'-metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil- β -aminoetanol en forma de cristales blancos.

30

274343

25



E J E M P L O 19

Ester diisonicotinóilico de N-metil-N- [N'-metil
-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]- β -etil
- β -aminoetanol.

5

Se repitió el Ejemplo 16, pero empleando -
 una cantidad equimolar de hidrocioruro de cloruro de -
 isonicotinóilo en lugar del cloruro de benzoilo emplea
 do en dicho ejemplo, más dos equivalentes adicionales -
 de trietilamina.- Se obtuvo así el tetrahidrocioruro -
 del éster diisonicotinóilico de dextro N-metil-N- [N'-
 metil-N'-(α -etil- β -hidroxietil)- β -aminoetil]-
 - β -etil- β -aminoetanol en forma de cristales blancos

10

E J E M P L O 20

15

N,N'-bis- [α -(2,4-dinitrofenoximetil) propil]-
-etilenodiamina.

20

Reemplazando el yoduro de metilo emplea
 do en el Ejemplo 11 por una cantidad equimolar de 2,4-
 dinitroclorobenceno y siguiendo sustancialmente el mis-
 mo procedimiento descrito en el Ejemplo 11, se obtuvo -
 la dextro N,N'-bis- [α -(2,4-dinitrofenoxi-metil) propil]-
 -etilenodiamina.

E J E M P L O 21

25

N,N'-bis- [α -(β -piridilmetoximetil) propil]-
-etilenodiamina.

30

Se repitió el Ejemplo 11, pero empleando -
 una cantidad equimolar de hidrocioruro de cloruro de -
 β -piridilmetilo en lugar del yoduro de metilo de dicho

27434



ejemplo.- Se obtuvo así el tetrahidrocloruro de dextro N,N'-bis- α -(β -piridilmetoximetil) propil γ -etile nodiamina en forma de cristales blancos.

E J E M P L O 22

5

2-amino-1-etoxibutano

Sobre una mezcla de 2-amino-1-butanol (41,2 g.) y butanol terciario (120 ml.) se añadió una suspensión de hidruro sódico al 51,5% (21,2 gr.) en 50 ml. de butanol.- Después de que había cesado la reacción energética, se añadió gota a gota yoduro de etilo (62,4 gr.). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se separó por filtración algo de yoduro sódico.- Después de acidificar con ácido clorhídrico, se concentró la mezcla, se añadió benceno y se extrajo el hidroclo-
10 ruro de amina con agua.- Después de recristalización del extracto acuoso con exceso de hidróxido sódico, se extrajo la amina con benceno.- El extracto bencénico, después de secar con carbonato sódico anhidro, se con-
15 centró.- La destilación dió 2-amino-1-etoxibutano, en forma de un aceite incoloro, p.eb: 137-150º.

E J E M P L O 23

2-amino-1-metoxibutano.

25

Usando el procedimiento del Ejemplo 22, - pero sustituyendo yoduro de etilo por el yoduro de metilo, se obtuvo 2-amino-metoxibutano en forma de un aceite incoloro p.eb: 128-130º.

E J E M P L O 24

30

Hidrocioruro de 2-amino-1-benciloxibutano.

Sobre una mezcla de hidruro sódico (10,6

274343



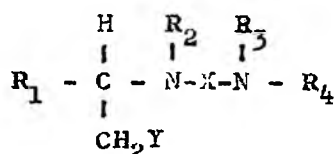
gr.) y éter 350 ml., se añadió una solución de (+)-2-amino-1-butanol en 250 ml. de éter y la suspensión formada se reflujo durante 6 horas.- Se añadió una solución de cloruro de bencilo (50,6 gr.) en 75 ml. de éter y la mezcla se reflujo durante 22 horas.- Las sales suspendidas se filtraron y el filtrado se concentró y se enfrió dando cristales blancos de hidrocioruro de 2-amino-1-benciloxibutano.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 7 de Febrero de 1961, bajo el número 4517/61 y en E.U.A., el 23 de Enero de 1962, número 168.241, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

-- N O T A --

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

1.º.- Un procedimiento de preparar N-(beta o gamma-amino alcohol)-aminometanos de la fórmula general



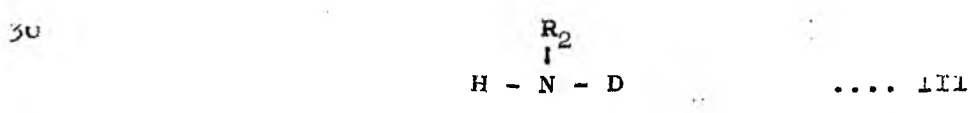
274343



donde R_1 es alcoholo inferior, R_2 y R_3 son hidrógeno, -
 alcoholo inferior o hidroxí alcoholo inferior, R_4 es -
 alcoholo inferior, haloalcoholo inferior, hidroxialcoholo
 inferior, alcoxi inferior, alcoholo inferior, fenilo -
 5 alcoxi inferior alcoholo inferior, fenoxialcoholo infe-
 rior, fenoxi sustituido alcoholo inferior, piridoxi alco-
 hilo inferior, piridilo alcoxi inferior alcoholo infe-
 rior, benzoiloxi alcoholo inferior, benzoiloxi susti-
 tuido alcoholo inferior, piridilcarboniloxi alcoholo -
 10 inferior o alcanoiloxi inferior alcoholo inferior, X -
 es una cadena de alcoholeno de 2 ó 3 carbonos, Y es ha-
 lógeno, uno de los grupos eter siguientes: alcoxi infe-
 rior, feniloalcoxi inferior, fenoxi, fenoxi sustituido,
 piridoxi, piridilo alcoxi inferior, o uno de los grupos
 15 ester siguientes, benzoiloxi, benzoiloxi sustituido, -
 alcanoiloxi inferior, o piridilcarboniloxi y sus sales
 no tóxicas de adición, caracterizado por (a) condensar
 un compuesto de la fórmula general



donde A es un átomo de halógeno, un ester alcohol o -
 aril sulfónico de un grupo amonio cuaternario; o A es -
 un oxígeno carbonilo, en cuyo caso R_1 o el átomo de hi-
 25 drógeno en el átomo de carbono unido a A está ausente -
 y estos se introducen luego y B es Y o un grupo conver-
 tible en él y es estable en las condiciones de la reac-
 ción antes de la conversión, con un compuesto de la --
 fórmula

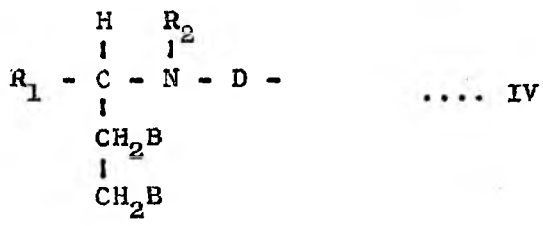


2743

25

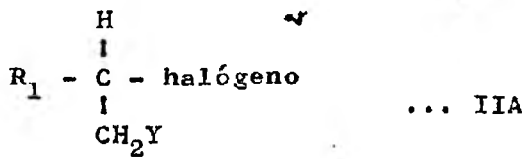


5
10
15
donde D es $-X-N-R_4$, o un grupo convertible en él duran-
te el transcurso de la condensación o en un momento --
posterior y en el cual el radical $H-\overset{R_2}{N}$ puede ser un-
grupo etilenimino, en cuyo caso H falta y en el cual -
el radical $H-\overset{R_2}{N}$ puede formarse en el curso de la con-
densación y en el cual los radicales A y $H-\overset{R_2}{N}$ (o el -
grupo convertible en él) de los compuestos II y III --
que están sufriendo la condensación, pueden intercam-
biarse para formar una etilenimina de la fórmula gene-
ral



20
25
donde R_1 , R_2 , B y D son como se han definido arriba, -
(b) y, cuando se requiera, tratar el compuesto IV para
convertir D en $-X-N-\overset{R_3}{R_4}$ y/o B en Y, (c) y, si se de-
sea, alcoholilar para sustituir uno o más átomos de hi-
drógeno de los nitrógenos para formar un grupo como se
ha definido por R_2 , R_3 y/o R_4 , (d) y, si se desea, for-
mar las sales de adición no tóxicas del compuesto de -
la fórmula I.

25
29.- Un procedimiento según el punto 19,
caracterizado porque dos moles de



30

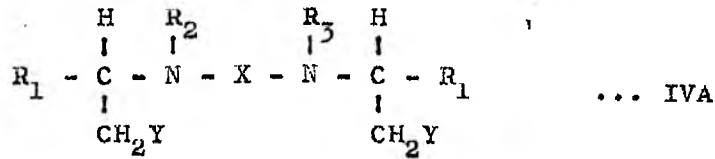
274343 25



se condensan con un mol de

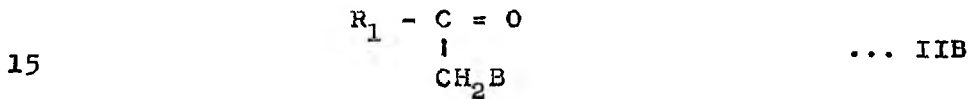


5 para formar la siguiente amina:

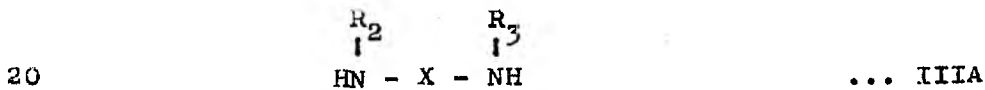


10 donde Y es un grupo eter y R₁, R₂, R₃ y X son como se han definido en el punto 1º.

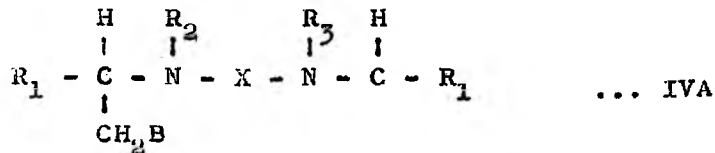
3º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque dos moles de



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



para formar la amina siguiente:



donde R₁, R₂, R₃, B y X son como se han definido en el punto 1º.

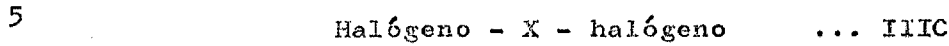
4º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque dos moles de

274343

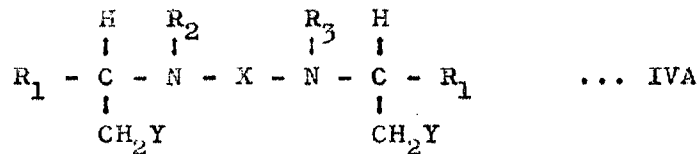
25



se condensan con un mol de



para formar la siguiente etilenamina



10

donde Y es un grupo eter y R_1 , R_2 , R_3 y X son como se han definido en el punto 10.

50.- Un procedimiento según el punto 10, caracterizado porque dos moles de

15



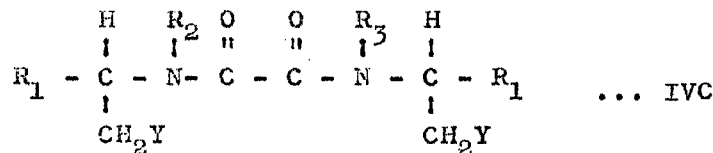
se condensan con un mol de

20



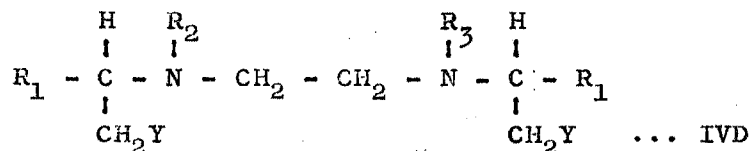
donde Z es -OH o halógeno o -OR₅, donde R₅ es un radical orgánico, para formar

25



y el compuesto resultante IVC se reduce para formar

30



274343



donde Y es un grupo eter y R_1 , R_2 son como se han defi
nido en el punto 1 α .

6 α .- Un procedimiento según el punto 1 α ,
caracterizado por el hecho de que dos moles de

5



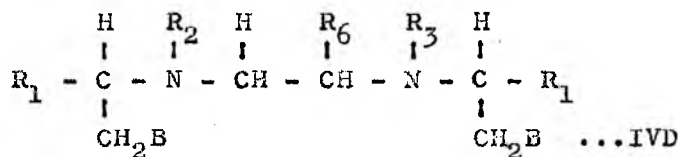
se condensan en condiciones reductoras con

10



o con el acetal de IIIE para formar

15



donde R_1 , R_2 , R_3 y B son como se han definido en el pun
to 1 α , R_6 es hidrógeno o un grupo metilo.

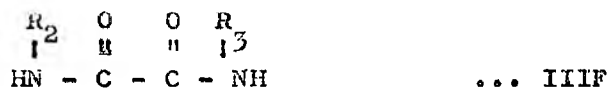
7 α .- Un procedimiento según el punto 1 α ,
caracterizado porque dos moles de

20



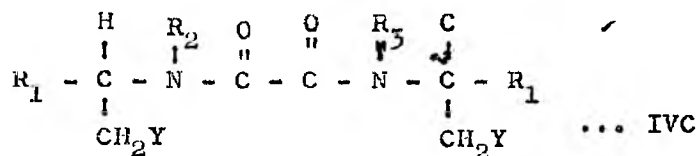
se condensan con un mol de una sal adecuada de

25



para formar

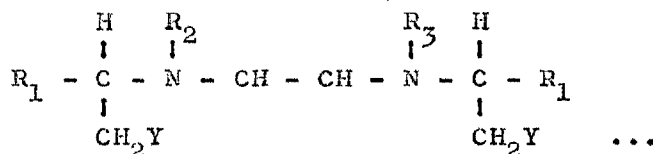
30



274343



y el compuesto resultante IVC se reduce para formar

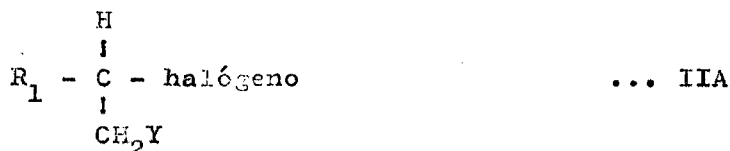


5

donde Y es un grupo eter y R₁, R₂ y R₃ son como se han definido en el punto 1º.

8º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque un mol de

10



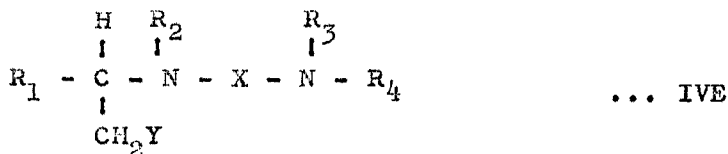
se condensa con un mol de

15



para formar

20



Donde Y es un grupo eter y R₁, R₂, R₃, R₄ y X son como se han definido en el punto 1º.

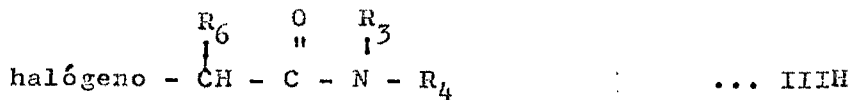
9º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque un mol de

25



se condensa con un mol de

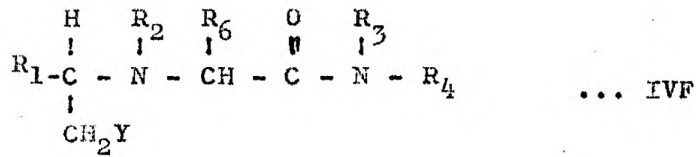
30



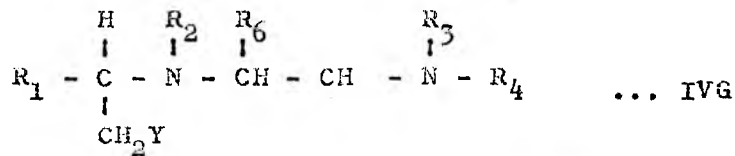


27-1343

para formar

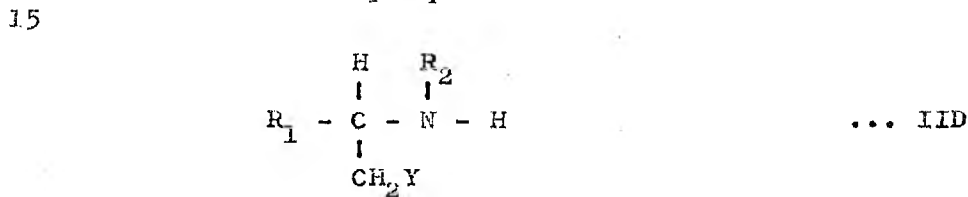


5 y reducir luego el compuesto de la fórmula IVF para formar

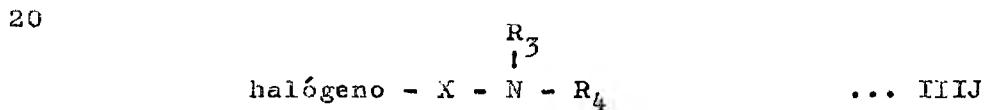


10 donde Y es un grupo eter y R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido en el punto 1 y R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

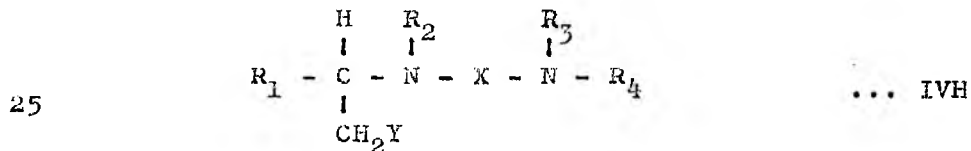
10a.- Un procedimiento según el punto 1a, caracterizado porque un mol de



se condensa con un mol de



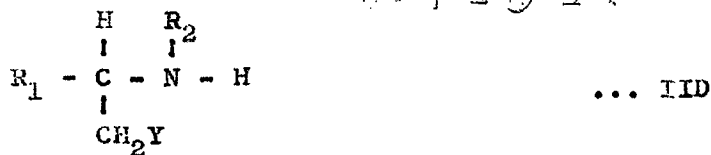
para formar



25 donde Y es un grupo eter y R₁, R₂, R₃, R₄ y X son como se han definido en el punto 1a.

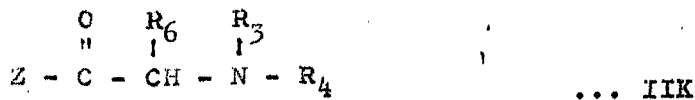
30 11a.- Un procedimiento según el punto 1a, caracterizado porque un mol de

274343



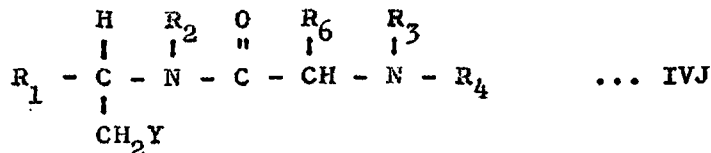
se condensa con un mol de

5



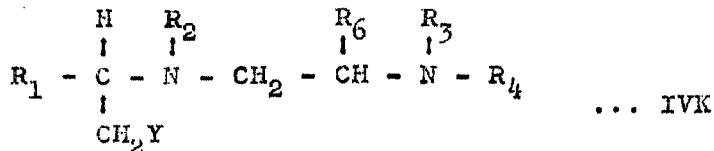
donde Z es -OH, halógeno o -OR₅, donde R₅ es un radical orgánico y R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo para formar

10



y el compuesto resultante IVJ se reduce para formar

15

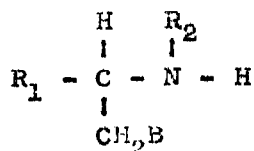


20

donde Y es un grupo eter y R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido en el punto 12 y R₅ y R₆ son como se han definido antes.

122.- Un procedimiento según el punto 12, caracterizado porque un mol de

25



se condensa en condiciones de reducción con un mol de

30

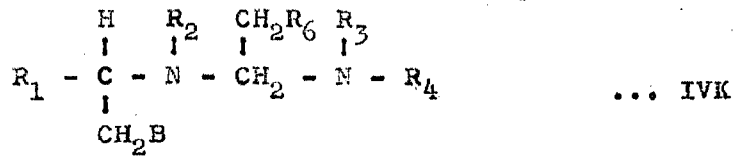




25

para formar

1343

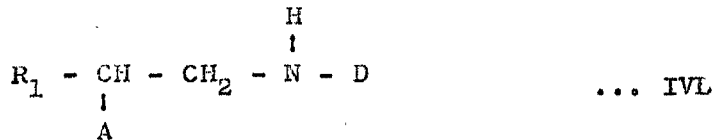


5

donde R₁, R₂, R₃, R₄ y B son como se han definido en el punto 12, R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

132.- Un procedimiento según el punto 12, caracterizado porque un compuesto de la fórmula

10



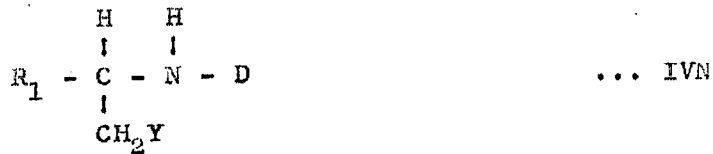
se trata con un reactivo, donde A es como se define en el punto 12 para formar

15



20

y el producto de la fórmula IVM se trata con un anión adecuado para formar



25

donde R₁, R₂ y D son como se definen en el punto 12.

142.- Un procedimiento según el punto 12, caracterizado porque el compuesto

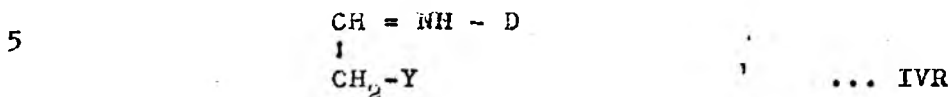


30

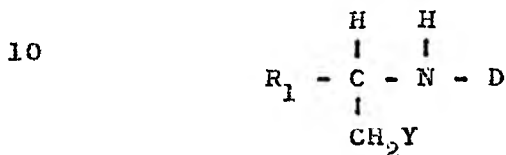
o su acetal se condensa con



para formar



y el producto se hace reaccionar con un reactivo orgánometálico para formar



donde Y es un grupo eter y R₁ y D son como se han definido en el punto 1º.

15

15º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque B es un grupo hidroxí y se convierte en un grupo halógeno.

20

16º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque B es un hidroxí o un halógeno y se convierte en un grupo eter o ester según se define en el punto 1º.

17º.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS ALCOHILENDIAMINAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria --

274343

25



que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y seis -
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 25 ABR. 1962

E. A.
Alberto de Elzabura
Por Poder