

419681



P.- 55.792

B 28299

Case P.C.

5279/5279A

Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

A61k

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO AMINI-
CO" (Clase Internacional A61k)

16.11.73
C.M.H.

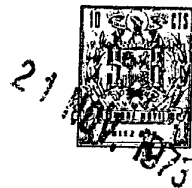
419631



Esta solicitud, que es divisional de la solicitud de patente española No. 393.965, presentada el 6 de agosto de 1971, se refiere a un método nuevo para estimular la producción de interferón en animales que comprende administrar a los animales una monoamina, una diamina o una triamina. Más particularmente, se refiere a la inducción de interferón en animales por administración parenteral de una amina primaria alifática sustituida, una alcanodiamina sustituida, un compuesto heterocíclico sustituido que contiene nitrógeno o un compuesto de triamina.

El descubrimiento de compuestos antivirales es mucho más complicado y difícil que el descubrimiento de agentes antibacterianos y antifúngicos. Esto se debe, en parte, a la estrecha semejanza estructural de los virus y las estructuras de ciertos componentes celulares esenciales tales como los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico, y a la dificultad de establecer ensayos adecuados para la evaluación de los agentes antivirales. No obstante, a pesar de estas dificultades, se han encontrado numerosas sustancias no-virales capaces de estimular o inducir la formación de interferón en animales. Incluidas entre tales sustancias se hallan bacterias, parásitos, endotoxinas bacterianas, copolímeros de pirano, helenina, fitohemaglutinina, compuestos poliacrílicos, ácidos nucleicos y polinucleótidos. Sin embargo, el empleo de estos inductores encuentra objeciones por una o más razones, p. ej., toxi

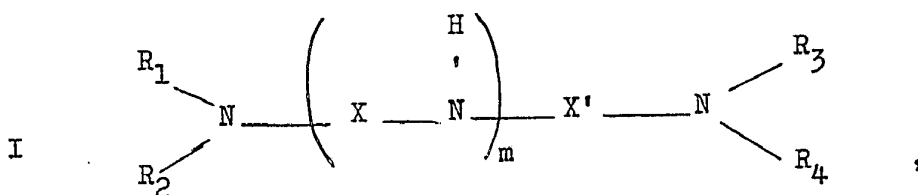
419581



idad, antigenicidad, carácter infeccioso, y su utilización clínica rutinaria parece remota (Zhdanov y otros, International Virol. I, 1st Int. Congr. Virol. Helsinki 1968, S. Karger, Nueva York, págs. 100-1, 1969).

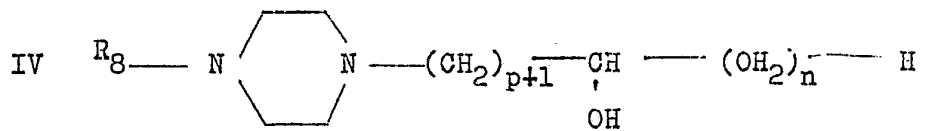
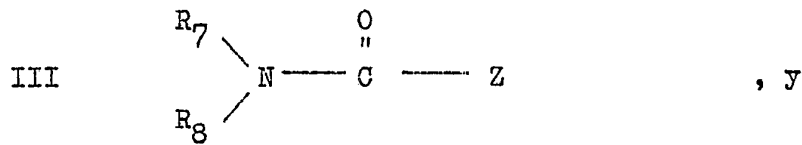
5 Más recientemente, se ha informado que el diclorohidrato de 2,7-bis [2-(dietilamino)etoxi] fluoreno-9-ona, un material totalmente sintético de peso molecular relativamente bajo, es un inductor oral de interferón en los ratones (Abstracts Federation Proceedings, Vol. 29, Núm. 2, 10 pág. 635, 1970; Abstracts 2189 y 2190).

Se ha encontrado ahora que ciertas monoaminas y diaminas, con inclusión de aminas heterocíclicas que tienen uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y triaminas, son inductores efectivos de interferón en animales vertebrados por vía de administración parenteral. Los compuestos de esta invención, muchos de los cuales son nuevos, 15 tienen las fórmulas

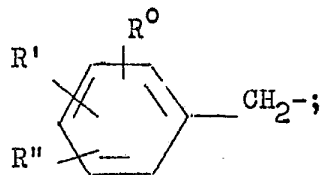


419691

21

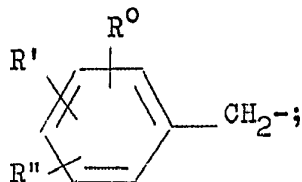


y las sales no-tóxicas por adición de ácido de las mismas, en las que R_1 es alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono, aralcoholo, ariloxialcoholo, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono o



R_2 es alcoholo de 6 a 20 átomos de carbono, aralcoholo, ariloxialcoholo, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono o

419821



R es alcoxi de 1 a 18 átomos de carbono;
5 cada uno de R' y R'' es hidrógeno, alcoholo o alcoxi de 1 a 18 átomos de carbono; R' y R'', cuando se consideran unidos, son metilendioxi;

R₃ es hidrógeno, alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, fenilcarbamoiloxi(alcoholo inferior), ω-carboxialcanoiloxi(alcoholo inferior, alilo, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi (alcoholo inferior), gem-di(alcoxi inferior) alcoholo inferior, alcanoiloxi(alcoholo inferior), carbo(alcoxi inferior) alcoholo inferior o carboxi (alcoholo inferior);
10

R₄ es hidrógeno, alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, carbo(alcoxi inferior)alcoholo inferior, alcanoiloxi(alcoholo inferior), carboxi(alcoholo inferior, alcoxi(alcoholo inferior), fenilcarbamoiloxi(alcoholo inferior), ω-carboxialcanoiloxi(alcoholo inferior), alilo, dihidroxialcoholo de 3 a 8 átomos de carbono o morfolinoetilo; con la condición de que no más de dos de las variables R sean hidroxialcoholo;
15
20

R₃ y R₄, cuando se consideran juntamente con el
25 nitrógeno al que están unidos, son morfolino;

41064



X es alcoholeno de cadena recta de 2 a 6 átomos de carbono ó $>C=O$;

X' es X, fenilendimetileno, ó $-CH_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-CH_2$

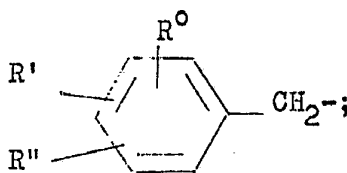
5 m es 0 ó 1, con las condiciones de que solamente uno de X y X' sea $-C(=O)-$, y cuando X' es fenilendimetileno, m es 0;

Y es alcoholeno de cadena recta de 2 a 8 átomos de carbono o fenilendimetileno;

10 A es hidrógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de 1 a 20 átomos de carbono, alcanoiiloxi de 2 a 20 átomos de carbono, fenilcarbamiiloxi, cloro, bromo, ω -carboxialcanoiiloxi (alcoholo inferior), alcanoiiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, carbo(alcoxi inferior), alcanoiiltio de 2 a 20 átomos de carbono o alcoholiltio de 1 a 20 átomos de carbono;

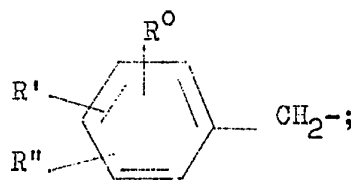
15 R_5 es hidrógeno, alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, (alcoxi inferior)alcoholo inferior o

20

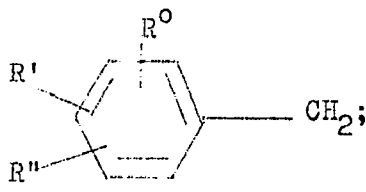


25 R_6 es hidrógeno, alcoholo de 12 a 20 átomos de carbono, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, (alcoxi inferior)alcoholo inferior o

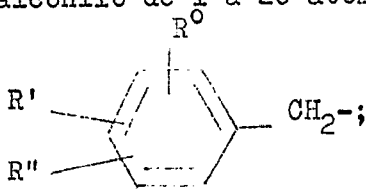
4196 4



5 R₇ es alcoholo de 12 a 20 átomos de carbono o



10 R₈ es alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono o



15 cada uno de p y n es 0 ó un número entero comprendido entre 1 y 6, con la condición de que la suma de p y n no sea mayor que 6; y

Z es ω-carboxi(alcoholo inferior), morfolino, piperidino, piperazino, N-ω-hidroxi alcoholo inferior) piperazino o N-(alcoholo inferior)piperazino.

20 De entre los grupos alcoxi inferior, alcoholo inferior y carbo(alcoxi inferior), se prefieren aquellos que tienen hasta cuatro átomos de carbono en los grupos alcoxi y alcoholo, ya que los materiales de partida son fácilmente asequibles. El término "fenilendimetileno" incluye, por supuesto, los tres grupos isómeros, esto es, los grupos o-, 25 m-, y p-fenilendimetileno.

419681



Por sales de adición de ácido "no-tóxicas" se entiende aquellas sales que son no-tóxicas a las dosis administradas. Las sales de adición de ácido no-tóxicas de las bases arriba mencionadas que se pueden emplear son las sales
5 solubles en agua e insolubles en agua tales como el clorhidrato, bromhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartrato, amonato (4,-4'-diaminostilbene
10 no -2,2'-disulfonato), pamoato(1,1'-metilen-bis-2-hidroxi-3-naftoato), estearato, 3-hidroxi-2-naftoato, p-toluensulfonato, picrato, lactato y sal de suramina.

Los compuestos descritos en esta memoria exhiben, en virtud de su aptitud para inducir la producción de inter-
15 ferón endógeno en animales, actividad de amplio espectro contra una diversidad de virus in vivo cuando se administran por vía parenteral. Esta utilidad es fundamentalmente de control profiláctico más bien que de control terapéutico de
20 las infecciones producidas por virus. Los productos de la invención no producen en cultivos de tejidos sino únicamente in vivo y pueden, por tanto, considerarse como estimulantes de los mecanismos de defensa del huésped.

Además, estos compuestos estimulan la producción

419621



de interferón por el cuerpo del animal cuando se administran solos y/o en combinación con un ácido ribonucleico de una sola cadena que por lo demás es inactivo, tal como ácido ribonucleico fuertemente polimerizado de la levadura, ácido nucleico de la levadura (Calbiochem 55712, Calbiochem, Los Angeles, California). Aquellos compuestos que inducen el interferón cuando se administran solos, se dan en dosis considerablemente más bajas cuando se administran en combinación con el ácido ribonucleico de una sola cadena. Unicos como inductores de interferón cuando se utilizan solos son compuestos de fórmula I en los que R_1 es alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono; R_2 es alcoholo de 6 a 20 átomos de carbono o hidroxialcoholo de 2 a 4 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno, formilo, alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono o hidroxialcoholo de 2 a 4 átomos de carbobo; R_4 es hidrógeno o hidroxialcoholo de 2 a 4 átomos de carbono; X' es alcoholeno de 3 a 6 átomos de carbono o fenilendimetileno; y m es 0 con la condición de que esté presente al menos uno y no más de dos grupos hidroxialcoholo; compuestos de fórmula I en los que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se ha definido inmediatamente arriba, X es $>C=O$, m es 0 y X' es alcoholeno de 2 a 6 átomos de carbono; compuestos de fórmula II en los que A es hidroxilo; Y es alcoholeno de cadena recta de 2 a 4 átomos de carbono; y R_5 y R_6 son alcoholo de 12 a 20 átomos de carbono; y compuestos de fórmula III

419681



en los que Z es piperazino N-sustituído y R₇ y R₈ son ambos alcoholos. Son particularmente valiosos los compuestos siguientes:

- 5 N,N-dioctadecil-N'formil-1,3-propanodiamina,
N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-hidroxietyl)-1,3-
propanodiamina,
1-dioctadecilaminometil-3-aminoetylbenzenc,
N,N-dihexadecil-N',N'-bis(2-hidroxietyl)1,4-
butanodiamina,
10 N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-hidroxietyl)1,3-
propanodiamina,
N-(2-hidroxietyl)dioctadecilamina,
N-(3-hidroxietyl)dioctadecilamina,
1,1-dioctadecil-3- { 2-[bis(2-hidroxietyl)amino]-
15 etil } urea,
1-(N,N-dioctadecilcarbamoil)-4-metilpiperazina,
1-(N,N-dioctadecilcarbamoil)-4-(2-hidroxietyl)-
piperazina.

20 Los compuestos de esta invención, muchos de los cuales son conocidos, se preparan por métodos familiares para los expertos en la técnica.

25 La Patente de los EE.UU. 3.235.501, por ejemplo, describe, en teoría al menos cuando se consideran todas las combinaciones y permutaciones de las diversas variables, miles y miles de aminas alifáticas polioxiethyladas derivadas

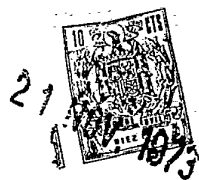
419681



de mono- y diaminas primarias y secundarias. Los compuestos se producen por alcoxilación (etoxilación o propoxilación) de mono- y diaminas primarias y secundarias. En tales casos, la reacción de alcoxilación transcurre de una manera al azar para producir una mezcla de compuestos alcoxilados en la cual pueden estar presentes de la 25 restos de óxido de alcohileno. Muchos de los compuestos de la fórmula I anterior caen dentro de la lista teórica de compuestos abarcados por esta patente. No obstante, a pesar de la extremadamente amplia, prácticamente infinita, descripción de aminas alifáticas polioxiladas, la patente está completamente desprovista de referencia a compuestos específicos abarcados por la fórmula I anterior. Las innumerables posibilidades de la descripción de patente, unidas a la naturaleza ambigua y vaga del método de preparación descrito, hacen inverosímil que pueda sugerirse cualquier compuesto específico a un experto en la técnica.

Se describen también en la bibliografía compuestos de fórmula III en los que cada uno de R_7 y R_8 es hidrógeno o alcohol inferior (Kushner y otros, J. Org. Chem. 13, 144-53, 1948; Pressman y otros, J. Am. Chem. Soc. 70, 1352-8, 1948). Tales compuestos no inducen la formación de interferón cuando se administran a animales como se ha descrito arriba. De modo totalmente inesperado, sin embargo, se ha encontrado que cuando al menos uno de R_7 y R_8 es alcohol

419681



de 12 o más átomos de carbono, los compuestos se comportan realmente como inductores de la formación de interferón.

La reacción básica es la alcoholación de una amina primaria o secundaria con, por ejemplo, un haluro de alcohol o haluro de hidroxialcohol, usualmente cloruro o bromuro en un disolvente orgánico en presencia de una base o aceptor de ácido. Otros métodos de alcoholación pueden, por supuesto, emplearse, tales como el uso de alcóxidos de aluminio, ésteres de ácido sulfúrico y ácido p-toluensulfónico. Métodos apropiados para la preparación de compuestos de las fórmulas arriba indicadas han sido descritos por Zook y Wagner, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1953, páginas 666-670.

Derivados de 1,3-propanodiamina se obtienen convenientemente por cianoetilación de las aminas apropiadas primaria o secundaria por métodos convencionales. El compuesto de propionitrilo ($R_1R_2NCH_2CH_2CN$) así obtenido se hidrogena luego a la 1,3-propanodiamina correspondiente ($R_1R_2NCH_2CH_2CH_2NH_2$) por métodos bien conocidos, p.ej., hidrogenación sobre níquel Raney.

Las aminas aciladas se preparan fácilmente tratando la amina apropiada con un haluro de acilo o anhídrido en presencia de una base de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Un método alternativo para preparar compuestos de

419681



5 las fórmulas I y II que tienen grupos N-hidroxiálcoholo comprende tratar un reactivo de hidroxiálcoholo, p.ej., un N,N-dialcoholamino alcanol, con cloruro de metano sulfonilo, y hacer reaccionar luego la mezcla de reacción con la hidroxiálcoholamina o di(hidroxiálcohol)amina apropiada.

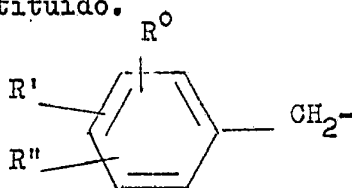
10 Los derivados de urea de las fórmulas I y III se preparan también por métodos convencionales tales como por reacción de un cloruro de carbamilo (R_1R_2NCOCl) con un reactivo amínico $H_2-N-X'-NR_3R_4$ ó piperazina N-sustituída en un disolvente orgánico en presencia de un aceptor de ácido que puede ser, por supuesto, un exceso del reactivo amínico.

15 Los compuestos de fórmula I en los que la variable X' es fenilendiametileno se preparan por procedimientos clásicos a partir de bromuros o cloruros de cianobencilo. La amina apropiada, p.ej., R_1R_2NH , se bencila con un bromuro o cloruro de cianobencilo y el compuesto de cianobencilamina producido se reduce al correspondiente derivado de aminometilbencilamina. El grupo aminometilo ($-CH_2NH_2$) se trata luego, p.ej., se alcohola, con reactivos apropiados para
20 convertirlos en $-CH_2NR_3R_4$. Los compuestos de fórmula II en los que Y es fenilendimetileno se preparan también por bencilación de la amina apropiada R_5R_6NH con bromuro de cianobencilo (o cloruro). La cianobencilamina así producida se convierte en un orto-éster, el cual se reduce a un acetal y
25 subsiguientemente se hidroliza al aldehído. La reducción del



aldehído proporciona una hidroximetil bencilamina. El hidroximetilo sirve como ruta conveniente por la vía de procedimientos conocidos para los compuestos de fórmula II, y asimismo para compuestos de fórmula I, p.ej., por halogenación y aminación.

Los compuestos descritos en esta memoria de fórmulas I, II y III en los que los grupos R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 ó R_8 son bencilo sustituido.



se producen convenientemente a partir de benzaldehídos apropiados por vía de reducción a un alcohol bencílico seguida por conversión a un cloruro de bencilo y posterior aminación. Alternativamente, el benzaldehído se amina por reducción para producir, dependiendo de las condiciones, una mono- o dibencilamina. La utilización de los derivados de bencilamina en reacciones convencionales como se ha descrito arriba produce compuestos de fórmulas I-III.

20 Las sales por adición de ácido de los compuestos descritos en esta memoria se preparan por procedimientos convencionales como, p.ej., mezclando el compuesto amínico en un disolvente adecuado con el ácido requerido y recuperando la sal por evaporación o por precipitación por adición de un no-disolvente de la sal. Las sales de clorhidrato se pre-

25

419681



paran fácilmente haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco a través de una solución del compuesto amínico en un disolvente orgánico tal como éter.

5 La actividad antiviral de los materiales arriba descritos se determina por los procedimientos siguientes. En el primer procedimiento, el compuesto de ensayo se administra a ratones por la ruta intraperitoneal, de 18 a 24 horas antes de exponer los ratones a una dosis letal de virus de la encefalomiocarditis, y se determina la proporción de supervivientes diez días después de la exposición. 10 El procedimiento en el que se administra la droga de 18 a 24 horas antes y en un punto claramente distinto del de inyección del virus está pensado para eliminar efectos locales entre droga y virus y seleccionar solamente compuestos 15 que produzcan una respuesta general de interferón.

El segundo procedimiento general discrimina entre los compuestos que exhiben actividad antiviral en el primer procedimiento por su aptitud para producir un estado antiviral en los ratones como se indica por su aptitud para 20 estimular la circulación de interferón después de la administración parenteral. En ambos procedimientos, los compuestos de ensayo se administran solos y en combinación con desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20 veces su peso de un ácido ribonucleico altamente polimerizado de 25 una sola cadena inactivo por lo demás (no-inductor de inter-

419681



ferón y no-antiviral), ácido nucleico de la levadura.

La administración parenteral, de las aminos arriba
descritas a un animal, con inclusión del hombre, antes de
exponer el animal a un virus infeccioso, proporciona una rá-
5 pida resistencia al virus. La resistencia engendrada es
inespecífica y es efectiva contra un gran número de virus.
Tal administración es efectiva cuando se hace tanto como
siete días antes de la exposición al virus. Preferiblemente,
no obstante, la administración debe tener lugar desde
10 aproximadamente 3 días a aproximadamente un día antes de
la exposición al virus, aún cuando esto puede variar algo
con la especie particular de animal y con el virus infeccio-
so de que se trate.

Cuando se administran por la vía parenteral, los
15 materiales de esta invención se emplean a un nivel compren-
dido entre aproximadamente 1 mg/kg de peso corpóreo y apro-
ximadamente 250 mg/kg de peso corpóreo. El campo favorable
es desde aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/
kg de peso corpóreo, y el campo preferido desde aproxima-
20 damente 5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corpó-
reo. La dosificación, por supuesto, depende del animal que
se esté tratando y del compuesto amínico particular impli-
cado, y ha de ser determinada por la persona responsable
de su administración. En general, se administrarán inicial-
25 mente dosis pequeñas con aumento gradual de la dosis hasta

419681



que se haya determinado el nivel óptimo de dosificación para el paciente particular objeto del tratamiento.

Las inyecciones intraperitoneales son el método preferido de inyección parenteral por diversas razones: simplicidad, conveniencia, y menor toxicidad, según se ha apreciado, de los compuestos. Los vehículos adecuados para inyección parenteral pueden ser acuosos tales como agua, solución salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no-acuosos tales como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuete, maíz, sésamo) y otros vehículos no-acuosos que no interferirán con la eficacia de la preparación y son no-tóxicos en el volumen o proporción en que se emplean (glicerina, etanol, propilenglicol, sorbita). Adicionalmente, se pueden preparar ventajosamente composiciones adecuadas para la preparación extemporánea de soluciones antes de la administración. Tales composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerina, y sorbita.

Cuando se administran los materiales de esta invención, los mismos se utilizan de la manera más fácil y económica en una forma dispersada en un vehículo aceptable. Cuando se dice que este material está dispersado, con ello se quiere decir que las partículas pueden ser de tamaño molecular y mantenerse en solución verdadera en un disolvente

419681

21 no



adecuado, o que las partículas pueden ser de tamaño coloidal y estar dispersadas en el seno de una fase líquida en forma de una suspensión o de una emulsión. El término "dispersado" significa también que las partículas pueden estar mezcladas con y extendidas a través de un vehículo sólido de tal modo que la mezcla esté en forma de polvo o polvo fino.

30.6.72
MCM

419681



Los compuestos empleados en esta invención se pueden emplear solos, es decir, sin ningún otro medicamento, como mezclas de más de uno de los compuestos descritos en esta memoria o en combinación con otros agentes medicinales, tales como analgésicos, anestésicos, anti-
5 sépticos, anticongestivos, antibióticos, vacunas agentes tampón y sales inorgánicas, para proporcionar propiedades farmacológicas deseables.

10 Aquellos materiales de esta invención que son insolubles en agua, con inclusión de los que se disuelven escasa y/o difícilmente en agua, se administran, para resultados óptimos, en formulaciones, p.ej., suspensiones, emulsiones, las cuales permiten la formación de tamaños de partícula menores que aproximadamente 20 micras. Los tamaños de partícula

419681



de las formulaciones influyen en su actividad biológica al parecer debido a una mejor absorción de los materiales activos. En la formulación de estos materiales se utilizan diversos agentes tensoactivos y coloides protectores.

5 Los materiales solubles en agua descritos en esta memoria se administran para resultados óptimos en solución acuosa.

10 La producción de interferón por la administración de compuestos descritos en esta memoria se demuestra por la protección de animales, generalmente ratones como animal de ensayo inicial, contra las infecciones virales. El virus de la encefalomiocarditis es un organismo de ensayo conveniente. El virus de exposición se prepara por inoculación de ratones al menos por cinco vías con una cepa neurotrópica de virus de la encefalomiocarditis (cerebro de ratón infectado). Se prepara una suspensión al 10% de tejidos de cerebro infectado a partir de ratones infectados y se almacena a -70°C hasta que es necesaria (Takano y otros, J. Bact. 90, 1542, 1965). Se titula a una dosis que sea capaz de causar la muerte en cinco a siete días después de la exposición a animales no protegidos. Se administra subcutáneamente en la nuca. La dosis apropiada está contenida en 0,1 ml. En general, la dosis administrada a los animales está comprendida entre 10 y 25 veces la LD₅₀ (dosis que causa la muerte del 50% de los animales).

15

20

25

419681

21



5 Para la determinación de la actividad antiviral, los ratones se inyectan parenteralmente (intraperitonealmente) con el compuesto de ensayo a niveles de 5 ó 10 mg/kg y 50 mg/kg de peso corpóreo 18 a 24 horas antes de la exposición al virus y se determina el número de supervivientes diez días después de la exposición. La producción de interferón se controla a continuación de la inyección del compuesto de ensayo de acuerdo con el procedimiento descrito por Wheelock, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 124, 855-85 (1967).

10 Una vez que se ha observado la inducción de interferón por un compuesto dado, el compuesto se administra al animal de ensayo en diversos intervalos de tiempo antes de la exposición, p.ej., 6, 36, 48 y 72 horas, y por otras rutas parenterales, p.ej., intramuscular y subcutánea.

15 La inducción de interferón se demuestra de la manera siguiente. Se dá como ejemplo una formulación representativa que contiene N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-hidroxiethyl)-1,3-propanodiamina como inductor.

20 Una mezcla del inductor (100 mg) y polisorbato 80 (Tween 80; 0,1 ml) se calienta en un baño de agua hirviendo. La amina funde y es completamente miscible con el polisorbato 80. A esta mezcla se añaden luego con agitación enérgica 2,5 ml de la siguiente composición previamente calentada a aproximadamente 55°C:

25

419681



	Methocel-15 (Dow Chemical Co.)	0,50 g
	Tween 80	1,00 g
	CMC-70 [⊕]	10,00 g
	Cloruro sódico	9,00 g
5	Agua destilada	984,80 g

[⊕] Carboximetilcelulosa sódica que se puede adquirir de Hercules Powder Co., Wilmington, Delaware.

Se añaden después 7,28 ml de una solución 0,14 M de cloruro sódico y 0,01 M de fosfato sódico de pH 7,0 calentada a 55°C, con agitación enérgica continuada. La formulación así producida contiene 10 mg de inductor por ml de suspensión.

La sal clorhidrato de N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-hidroxi-etil)-1,3-propanodiamina se formula fácilmente por agitación enérgica de la sal en cloruro sódico 0,14 M-fosfato sódico 0,01 M de pH 7,0 caliente.

La inducción de interferón se determina utilizando ratones Swiss albinos hembras (Charles-River) como animal de ensayo. Ratones que pesan de 20 a 25 gramos se alojan en grupos de cinco y se les dá alimento y agua a discreción. El material de ensayo se evalúa a 5 mg/kg y 50 mg/kg de peso corpóreo y se administra en una sola inyección intraperitoneal (0,5 ml) de 18 a 20 horas antes de sangrar el animal. Los ratones se sangran bajo anestesia con éter a partir de la arteria braquial, se recoge la san-

419681



gre en pipetas y tubos con heparina, y el plasma acumulado
procedente de los cinco ratones se prepara por centrifuga-
ción de la sangre durante 30 minutos a 2000 rev. por min.
Se pipetea diluciones del plasma en tubos de plástico que
5 contienen capas de fibroblastos de ratón L-929 (asequibles
de Flow Laboratories, Rockville, Maryland). Estas últimas
son cultivos mantenidos durante 24 horas en medios de L-15
que contienen suero de ternera fetal al 10% y antibióticos
10 (asequibles de Grand Island Biological Company, Grand Is-
land, Nueva York). Los cultivos se desarrollan a partir
de plantaciones iniciales de 1 ml que contienen 100.000
células/ml. Después de 24 horas de incubación con el plas-
ma, los cultivos se lavan con medios y se exponen con 0,2 ml
de una dilución de virus de la estomatitis vesicular titu-
15 lado para producir una destrucción completa de las capas
de células en 24 a 48 horas. Los cultivos están en contac-
to con la dilución del virus en medios exentos de proteínas
durante 1 hora a fin de dejar que el virus se adsorba en
las células y después los tubos reciben 1 ml de medios com-
20 pletos. Después de 24 a 48 horas de incubación a 37°C, los
tubos se evalúan en cuanto a efecto citopatogénico del
virus y se comparan con muestras de interferón normaliza-
das. Las unidades de interferón se evalúan como el recípro-
co de la concentración de plasma que proporciona un 50% de
25 protección a las capas de células.

419681



La actividad antiviral de la N,N-dioctadecil-N', N'-bis(2-hidroxietil)-1,3-propanodiamina se determina utilizando ratones Swiss albinos hembras (Charles-River) como animal de ensayo. Ratones que pesan de 20 a 25 gramos se alojan en grupos de cinco y se les dá alimento y agua a discreción. El material de ensayo se evalúa a dos niveles de dosificación 5mg/kg y 50 mg/kg de peso corpóreo) y se administra en una sola inyección intraperitoneal de 0,5 ml de 18 a 20 horas antes de la exposición al virus. Al día siguiente (18 a 20 horas después de la inyección) los ratones se exponen subcutáneamente con una inyección de 0,2 ml de virus de encefalomiocarditis a una dilución titulada para dar un punto final por fallecimiento al cabo de 5 a 6 días en animales no-protectados. Durante los 10 días subsiguientes se registran los datos de supervivencia y se utiliza la supervivencia al cabo de los 10 días como un índice de eficacia. La validez de cada ensayo se establece por inclusión de grupos no-protectados y grupos que reciben copolímero de pirano, 100 mg/kg, para control positivo.

Los compuestos solubles en agua de la invención se administran convenientemente en solución salina tampoadada de fosfato. Los compuestos insolubles en agua se administran en formulaciones del tipo descrito o en diversas otras formulaciones como se ha indicado previamente. El sulfóxido de dimetilo sirve como un vehículo adecuado pa-

419681



ra los compuestos insolubles en agua. Una formulación representativa para tales compuestos comprende de 25 a 100 mg de la droga elegida, sulfóxido de dimetilo (1 ml), polisorbato 80 (1 ml) y 8 ml de una composición que comprende

5

Methocel -15	0,50 g./l.
Polysorbate 80	1,00 g./l.
CMC - 70	10,00 g./l.
Cloruro sódico	9,00 g./l.
10 p-Hidroxibenzoato de metilo	1,80 g./l.
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,20 g./l.
Agua destilada	984,00 g./l.

15 En ciertos casos, como cuando se produce aglutinación de las partículas de la droga, se emplea agitación por ondas sonoras para proporcionar un sistema homogéneo.

EJEMPLO I

20 N,N-Dioctadecil-N',N'-Bis(2-Hidroxietil)-1,3-Propanodiamina

Una mezcla de bromuro de octadecilo (666 g, 2,0 moles), N-(3-aminopropil)dietanolamina (162 g, 1,0 moles) y carbonato de potasio (276 g, 2,0 moles) se agita enérgi-

25

419681



camente y se calienta lentamente a 120°C, manteniéndola a esta temperatura durante media hora. Se deja que se enfríe la mezcla a 70°C y luego se añaden 500 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno-agua de cloruro de metileno (9,75
5 litros)-agua(9,75 litros). La fase de cloruro de metileno se separa al cabo de 15 minutos y la fase acuosa restante se extrae con cloruro de metileno (4 litros). Los extractos combinados en cloruro de metileno se secan sobre sulfato magnésico anhidro y luego se reducen por destilación
10 del disolvente a la mitad de su volumen a presión reducida. El concentrado se agita después con ácido silícico (300 g) durante media hora, se separa el ácido silícico y la solución clara se vierte lentamente en acetona (16 litros) que contiene ácido succínico (300 g). La mezcla se enfría lentamente a 10°C y se separa por filtración la sal succinato;
15 615 g (68% del teórico); p.f. 78°-90°C.

Se purifica por recristalización en acetona-cloruro de metileno (2-1).

La base libre se obtiene disolviendo la sal de succinato (420 g) en cloruro de metileno (4 litros) e hidróxido sódico acuoso (2,5 litros de solución al 5%). La
20 mezcla se agita durante 15 minutos, se separa la fase de cloruro de metileno y se lava sucesivamente con hidróxido sódico acuoso (1 x 18 litros de solución al 5%), agua
25 (3 x 6 litros) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 6 li-

419681



5 tros). Después de ello, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se evapora a vacío para dar un aceite. El aceite se disuelve en acetona (5 litros) a $50^{\circ}C$ y la solución se deja enfriar lentamente para dar un precipitado blanco (267 g), p.f. $39^{\circ}-41^{\circ}C$.

Se obtiene producto adicional (20 g) enfriando el filtrado a $0^{\circ}C$. El rendimiento total es de 667g; 43% del teórico.

10 La sal dilactato se prepara añadiendo dos equivalentes de ácido láctico disueltos en éter a una solución etérea de la base, seguido por evaporación del éter; p.f. a $50^{\circ} - 52^{\circ}C$ se vuelve pegajosa y funde a $60^{\circ} - 62^{\circ}C$.

15 La sal difosfato se prepara añadiendo exceso de ácido fosfórico a una solución de la base en hexano. Se recristaliza en un volumen grande de metanol; p.f.: se transforma en un gel a $140^{\circ}C$; se vuelve parda a $175^{\circ} - 190^{\circ}C$, y funde a $245^{\circ} - 247^{\circ}C$.

20 La sal diclorhidrato se prepara haciendo borbotear cloruro de hidrógeno seco en una solución etérea de la base. El residuo obtenido por separación del éter se empasta en acetona, se filtra, y se recristaliza en éter que contiene algo de metanol; p.f.: se gelifica a $180^{\circ} - 182^{\circ}C$, y funde completamente a $238^{\circ} - 240^{\circ}C$.

419681



EJEMPLO II

N,N-Dioctadecil-N',N'-Bis(2-Hidroxietyl)Etanodiami-
na

5 Una mezcla de bromuro de octadecilo (6,66 g, 0,02 moles), N-(2-aminoetil)dietanolamina (1,48 g, 0,01 mol) y carbonato potásico (2,76 g, 0,02 moles) se calienta a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría luego y se trata con hidróxido sódico acuoso (50 ml de solución al 10%). Se añade acetato de etilo (50 ml), se agita completamente la mezcla, y se separa el acetato de etilo, se lava con agua, y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La separación del disolvente por evaporación proporciona el producto crudo que se recristaliza en acetato de etilo o acetona; p.f.: 33^o - 34^oC.

15 Las sales de clorhidrato, fosfato, succinato y picrato se obtienen por adición de la base arriba indicada a acetato de etilo que contiene cantidades estequiométricas de los ácidos respectivos. Las sales se recuperan por filtración, se lavan con acetato de etilo frío, y se secan.

<u>Sal</u>	<u>P.F. (°C.)</u>
diclorhidrato	228-30
difosfato	102-3
disuccinato	155-6

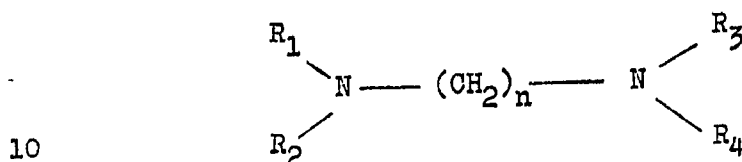
419681



dipicrato

84-6

La repetición del procedimiento anterior, pero utilizando el derivado apropiado de (2-hidroxiálcohol)alcanodiamina y el bromuro de alcohilo apropiado produce los compuestos siguientes:



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>n</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F. (°C.)</u>
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	--	(un aceite)
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	3H ₃ PO ₄	103-6
15	C ₆ H ₁₃	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₁₃	CH ₂ CH ₂ OH	2	--	(un aceite)
	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	2H ₃ PO ₄	148-50
	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	2H ₃ PO ₄	133-5
	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OH	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OH	2	2HBr	236-8
	C ₂₀ H ₄₁	C ₂₀ H ₄₁	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	3	--	38-45
20	C ₂₀ H ₄₁	C ₂₀ H ₄₁	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	2HCl	188-9
	C ₂₀ H ₄₁	C ₂₀ H ₄₁	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	2H ₃ PO ₄	220-3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	4	--	51-2
	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	4	--	44-5
	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₄ H ₂₉	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	4	--	39
25	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -		3	2HCl	167-170

419681



R_1	R_2	R_3	R_4	n	Sal	P.F.(°C.)
$C_{14}H_{29}$	$C_{14}H_{29}$	$-CH_2CH_2-$	$-O-CH_2CH_2-$	3	2HCl	174-7
$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	$-CH_2CH_2-$	$-O-CH_2CH_2-$	3	2HCl	170-1

5

EJEMPLO III

N,N-Dioctadecil-1,3-Propanodiamina

A. Se carga un autoclave de 7,5 litros con 3-(dioc-
 tadecilamino)propionitrilo (100 g), etanol (3750 ml) que con-
 tiene amoníaco anhidro (100 g) y níquel Raney (20 g en base
 10 seca) y se purga con nitrógeno, y después con hidrógeno. Se
 cierra luego herméticamente y se eleva la presión de hidró-
 geno a 17,6 kg/cm². Se agita el autoclave, se eleva la tem-
 peratura a 70°C y se mantiene la mezcla a esta temperatura
 15 durante 1,5 horas, en cuyo momento ha cesado la absorción
 de hidrógeno. El autoclave se enfría a 20°C, se pone en co-
 municación con la atmósfera, y se extrae su contenido. Se
 separa el catalizador por filtración, se lava con etanol,
 y los lavados y la mezcla de reacción combinados se concen-
 20 tran a vacío para dar un aceite verde-amarillo (82 g) que
 solidifica al dejarlo en reposo; p.f. 39°-41°C.

Analisis: calculado para $C_{39}H_{82}N_2$: C, 80,97; H,14,17; N,4,44%

Encontrado: C, 80,60; H,14,17; N,4,79%

25

Se prepara el 3-(dioctadecilamino)propionitrilo

419681

21



calentando a reflujo una mezcla de dioctadecilamina (200 g) y acrilonitrilo (1930,8 ml) durante 18 horas. La mezcla se concentra luego a un semi-sólidos parafinoso que se empasta en acetona, se filtra, y se seca al aire durante una noche.

5 B. Los derivados de monoacilo de la N,N-dioctadecil-1,3-propanodiamina se preparan como sigue:

A una solución de cloruro de metileno (500 ml para 0,1 mol de reactivos) que contiene cantidades equimolares de N,N-dioctadecil-1,3-propanodiamina y trietilamina y
10 enfriada en un baño de hielo se añade una cantidad equimolar del cloruro de acilo apropiado en cloruro de metileno (25 ml para 0,1 mol de cloruro de acilo) a lo largo de un período de 15 minutos). La mezcla se agita durante 10 minutos y luego se lleva a la temperatura ambiente y se agita durante 1
15 hora. La fase de cloruro de metileno se separa y se extrae con agua (3 x 25 ml). El extracto acuoso se extrae a su vez con cloruro de metileno (2 x 25 ml) y las fases de cloruro de metileno combinadas se secan (Na_2SO_4) y se evaporan luego a presión reducida. El residuo se toma en benceno y
20 la solución se hace pasar a través de una columna de gel de sílice. La columna se eluye con benceno, y después con benceno que contiene cantidades crecientes de acetato de etilo; p.ej., 5,10, 25 y 50%. El eluato se somete a cromatografía de capa delgada (acetato de etilo) y las fracciones que
25 presentan sólo una mancha se combinan y se evaporan.

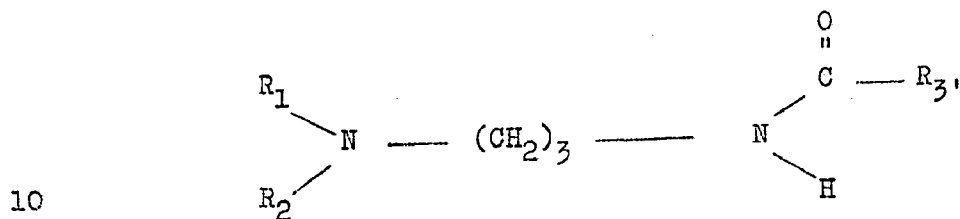


De este modo se preparan los siguientes compuestos:

Derivado de N-acetilo P.F. 50^o-52^oC

Derivado de N-propionilo P.F. 48,5^o-49^oC.

De modo análogo se preparan los compuestos siguientes a partir de reactivos apropiados:



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R_{3'}</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R_{3'}</u>
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	C ₃ H ₇	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ OH	H
	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	H	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ OH	C ₄ H ₉
15	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	H
	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	H	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	C ₃ H ₇
	CH ₃	C ₆ H ₁₃	H	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH	C ₂ H ₅
	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	H
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₃ H ₇
20	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃
	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₄ H ₉	CH ₃	C ₁₂ H ₂₅	H
	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂	H	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₃	C ₃ H ₇

25 C. Se preparan los derivados de formilo como sigue:

419681



N,N-Dioctadecil-N'-formil-1,3-propanodiamina.

Una mezcla de N,N-dioctadecil-1,3-propanodiamina
4,88 g), etanol (15 ml) y formiato de metilo (35 ml) se ca-
lienta a reflujo durante media hora. El sub-producto de meta-
5 nol se separa por destilación y se añade una cantidad adicio-
nal de formiato de metilo (20 ml.). Se calienta a reflujo la
mezcla durante media hora y se deja en reposo durante una no-
che. Se lleva a sequedad a presión reducida y el residuo sól-
lido blanco se recristaliza en acetato de etilo. Rendimiento
10 = cuantitativo; p.f. 42° - 46°C.

EJEMPLO IV

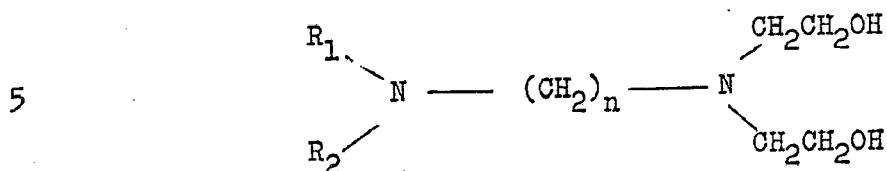
N,N-Dibencil-N',N'-Bis(2-Hidroxietyl)-1,3-Propano-
15 diamida

Una solución de cloruro de bencilo (12,65 g, 0,1 mol)
en etanol absoluto (100 ml) se añade gota a gota con agitación
a una solución calentada a reflujo de N-(3-aminopropil)dieta-
nolamina (8,1 g, 0,05 moles) y carbonato potásico (13,8 g,
20 0,1 mol) en etanol (100 ml). Al cabo de 5 horas a reflujo se
separa el disolvente a presión reducida y el residuo se repar-
te entre agua (200 ml) y cloroformo (500 ml). La capa de clo-
roformo se lava repetidas veces con agua hasta que los lavados
son neutros, luego se seca (Na₂SO₄) y se evapora.

25 Los compuestos siguientes se preparan de manera aná-



loga, pero utilizando el haluro apropiado en lugar de cloruro de bencilo.



	$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$	\underline{n}	\underline{Sal}	$\underline{P.F. (^\circ C)}$
	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	3	--	(aceite)
10	$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	3	--	"
	$C_6H_5OCH_2$	$C_6H_5OCH_2$	3	--	"
	$(4-CH_3)C_6H_4CH_2$	$(4-CH_3)C_6H_4CH_2$	3	--	"
	$(4-CH_3)C_6H_4CH_2$	$(4-CH_3)C_6H_4CH_2$	2	--	"
	$C_{10}H_{21}$	$C_{10}H_{21}$	5	$2HCl \cdot H_2O$	123-5
15	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	5	--	32-3
	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	6	--	49-50

EJEMPLO V

20 N-(2-Hidroxietil)-N',N'-Dioctadecil-1,3-Propanodiamina

A una solución agitada de N,N-dioctadecil-3-aminopropanol (1,16 g, 2 mM) en cloroformo (30 ml) se añade cloruro de metanosulfonilo (0,285 g, 2,5 mM) y la mezcla se agita durante 75 minutos. Se añade etanolamina (1,22 g, 20 mM) y se ca-

25 lienta a reflujo la mezcla durante 45 minutos, después de lo

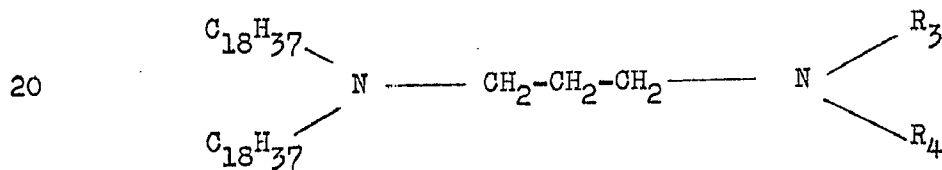
419681



5 cual se enfría y se diluye con cloroformo (200 ml). La solución clorofórmica se lava sucesivamente con hidróxido sódico acuoso (5%), agua y cloruro sódico acuoso saturado. A continuación se seca (Na_2SO_4) y se concentra a un sólido parafinoso.

Sal de picrato: La base libre se disuelve en etanol (100 ml) y se añade una solución de ácido pícrico (2 g) en etanol (20 ml). La sal precipita al enfriar la solución. Se separa por filtración, se lava con etanol frío y se seca, obteniéndose 1,2 g; p.f. 149°C-151°C. La recristalización en etanol caliente eleva el punto de fusión a 150°C-152°C.

De manera análoga, se preparan los compuestos siguientes utilizando reactivos apropiados (HNR_3R_4) en lugar de la etanolamina. Las sales de clorhidrato se preparan haciendo borbotear un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso seco en una solución clorofórmica de la base libre, y se recupera la sal por evaporación del disolvente.



	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F. (°C.)</u>
	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	picrato	121-2
25	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	picrato	39-41



	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F.(°C.)</u>
	H	n-C ₃ H ₇	picrato	64-6
	H	n-C ₆ H ₁₃	HCl	119-22
	H	n-C ₇ H ₁₅	HCl	53-7
5	H	n-C ₉ H ₁₉	HCl	190-2
	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	HCl	96-9
	H	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	HCl	90-4
	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	HCl	83-8
	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	picrato	116-8
10	H	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂ CHOHCH ₃)	picrato	105-10
	H	CH ₂ CHOHCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	115-7
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	picrato	108-10
	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	picrato	66-7
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	picrato	80-2
15	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ OH	picrato	48-52
	CH ₂ CHOCH ₃	CH ₂ CHOHCH ₃	--	(aceite)
	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ CHOHCH ₃	HCl	52-4; 98-101
	H	CH ₂ CH ₂ -morfolino	--	55-67, 90
	H	CH ₂ CH ₂ -morfolino	HCl	137
20	H	CH(CH ₃)CH ₂ COOC ₂ H ₅	HCl	56-79
	H	(CH ₂) ₄ -OH	--	34-34,5
	H	(CH ₂) ₄ -OH	picrato	84-6; 94
	H	(CH ₂) ₅ -OH	--	35-6
	H	(CH ₂) ₅ -OH	picrato	65-70; 85-90
25	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	picrato	80-6

419681



<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F.(°C)</u>
CH ₃	(CH ₂) ₄ -OH	--	91-4
CH ₂ COOH	CH ₂ COOH	--	75-90
CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃	--	75-7
5 (CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH	--	41-3
CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH	picrato	91-5; 100-5

EJEMPLO VI

10

N,N-Dioctadecil-N',N'-Dialil-1,3-Propanodiamina.

15

Una papilla de N,N-dioctadecil-1,3-propanodiamina (2,895 g, 5 mM), bromuro de alilo (4,3 ml, 50 mM), carbonato potásico (2,0 g) y cloruro de metileno (10 ml) se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfría luego en un baño de hielo, se filtra, y el filtrado se cromatografía sobre gel de sílice lavado a los ácidos. El producto se eluye con 5% de metanol y 95% de acetato de etilo, y la base libre se recupera por evaporación del disolvente.

20

La sal de picrato, preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo V, funde a 86°-88°C.

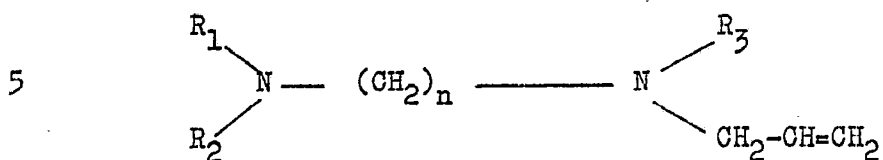
25

La repetición de este procedimiento, pero empleando bromoacetato de metilo en sustitución del bromuro de alilo, produce N,N-dioctadecil-N', N'-bis(carbometoximetil)-1,3-propanodiamina. Su clorhidrato, preparado por el procedimiento del Ejemplo V, funde a 75°-77°C.

419661



Los compuestos que siguen, se preparan análogamente a partir de reactivos apropiados:



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>n</u>
	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	-CH ₂ -CH=CH ₂	3
10	CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	2
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	-CH ₂ -CH=CH ₂	6
	C ₆ H ₄ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	n-C ₃ H ₇	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3
15	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	-CH ₂ CH ₂ -morfolino	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	-CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	3
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	H	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	-CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	-CH ₂ CH ₂ OCONHC ₆ H ₅	3
20	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃	-CH ₂ CH ₂ OH	2
	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	6
	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅ O(CH ₂) ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	3

410081

21

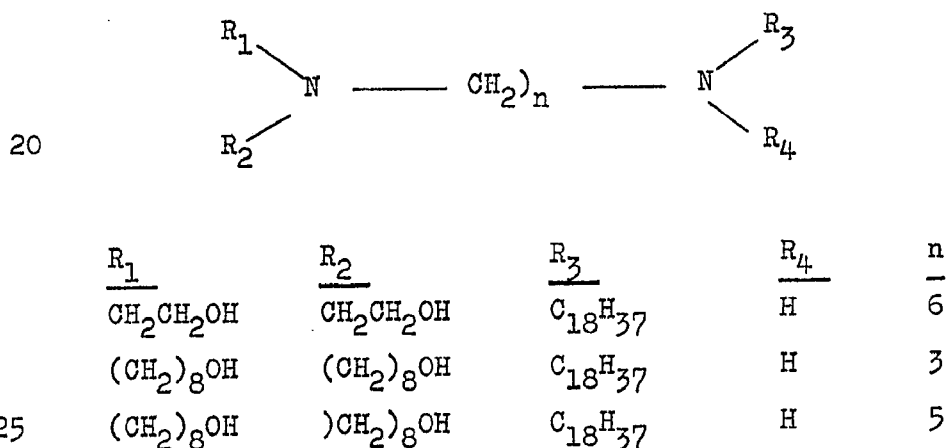


EJEMPLO VII

N,N-Bis(2-Hidroxietil)-N'-Octadecil-1,3-Propanodiamina.

5 Una solución de bromuro de octadecilo (26,65 g, 80 mM), N-(3-aminopropil) dietanolamina (105 g, 640 mM) y alcohol bencílico (120 ml) se calienta a 130°C durante 23 horas. El alcohol bencílico se separa a vacío (0,1 mm Hg y 75°C) y el residuo se toma en cloruro de metileno (250 ml). La solución en cloruro de metileno se lava con hidróxido sódico acuoso (1N) y luego con salmuera. Se seca Na₂SO₄, se concentra, y se destila; p. eb., 242°C-246°C a 0,1 mm Hg. El producto es un sólido parafinoso.

15 La repetición de este procedimiento, pero utilizando los reactivos apropiados, produce los siguientes compuestos:



419681



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>n</u>
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	2
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	n-C ₄ H ₉	H	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	3
5	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	CH ₃	H	2
	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	C ₁₀ H ₂₁	H	2
	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	C ₂₀ H ₄₁	H	2
	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	CH ₂ -CH=CH ₂	H	2
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ -CH=CH ₂	H	3
10	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OC ₁₂ H ₂₅	H	3

EJEMPLO VIII

15 N,N-Bis(2-Hidroxietil)-N'-(n-Butil)-N'-Octadecil-
1,3-Propanodiamina

20 Una mezcla de N,N-bis(2-hidroxietil)-N'-octadecil-
1,3-propanodiamina (500 mg, 1,2 mM), bromuro de n-butilo (164
mg, 1,2 mM) y carbonato potásico (160 mg, 1,2 mM) se calien-
ta a 100°C durante 2 horas y luego a 130°C durante 2 horas
25 más. Se enfría la mezcla, se toma en cloroformo (100 ml) y la
solución clorofórmica se lava sucesivamente con hidróxido só-
dico acuoso al 5% (100 ml), agua y salmuera, secándola después
(Na₂SO₄). La separación del cloroformo proporciona la base li-
bre (540 mg).

419681

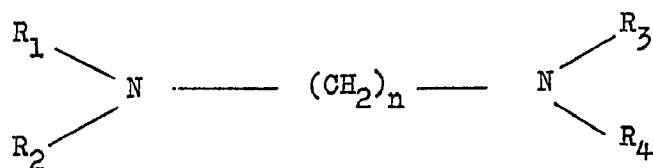


La sal de picrato, preparada por el procedimiento del Ejemplo V, funde a 85°-87°C.

De manera análoga, se prepara N,N-bis(2-hidroxi-
 5 etil)-N'-(n-propil)-N'-octadecil-1,3-propanodiamina a par-
 tir de bromuro de n-propilo. Su sal de picrato funde a 105°-
 106°C.

Los compuestos que siguen y sus sales de picrato se preparan de manera análoga por alcoholación de los pro-
 ductos de los Ejemplos V y VII con los reactivos apropiados:

10



15

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>n</u>
	(CH ₂) ₄ OH	(CH ₂) ₄ OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	6
	(CH ₂) ₈ OH	(CH ₂) ₈ OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	3
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	C ₂ H ₅	2
20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	2
	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	2
	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	CH ₃	C ₆ H ₅ OCH ₂	2
	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₈ H ₃₇	2
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₇ H ₁₅	3
25	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	3

419681



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>n</u>
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₁₀ H ₂₁	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂₀ H ₄₁	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ OCH ₃	CH ₃	3
5	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₁₂ H ₂₅	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₆ H ₅ OCH ₂	3
10	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₁₈ H ₃₇	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OC ₁₂ H ₂₅	C ₆ H ₁₃	3
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OC ₁₂ H ₂₅	C ₆ H ₅ CH ₂	6
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₃	(CH ₂) ₄ OH	3
15	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	C ₂ H ₅	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ -CH=CH ₂	CH(CH ₃)CH ₂ COOC ₂ H ₅	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	C ₆ H ₁₃	CH(CH ₃)CH ₂ COOC ₂ H ₅	3

EJEMPLO IX

20

N,N-Dioctadecil-N',N'-bis [2-(3'-Carboxipropioniloxi)-etil] -1,3-Propanodiamina

25 Se añade N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-hidroxietil)-1,3-propanodiamina (3,335 g, 5 mM) a una solución de anhídrido succínico (9,0 g, 90 mM) en una mezcla de acetato de etilo

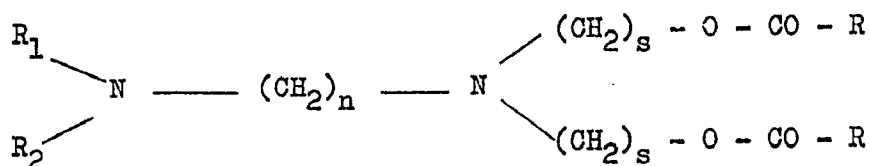
419681



(60 ml) y acetona (60 ml) a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y el precipitado formado se separa por filtración, se lava con acetona fría y se seca. La recristalización en acetona-acetato de etilo caliente (1:1) da el éster en forma de un polvo blanco fino (1,783 g), p.f. 64-67°C.

Los compuestos que siguen se preparan a partir de reactivos apropiados de manera análoga.

10



15

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>s</u>	<u>R</u>
C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	3	2	CH ₂ CH ₂ COOH
C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	3	2	CH ₂ CH ₂ COOH
C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	3	2	CH ₂ CH ₂ COOH
C ₁₄ H ₂₉	C ₁₄ H ₂₉	3	2	(CH ₂) ₃ COOH
CH ₃	C ₆ H ₁₃	3	2	CH ₂ CH ₂ COOH
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	3	2	CH ₂ CH ₂ COOH
C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂	3	2	CH ₂ CH ₂ COOH

20

25

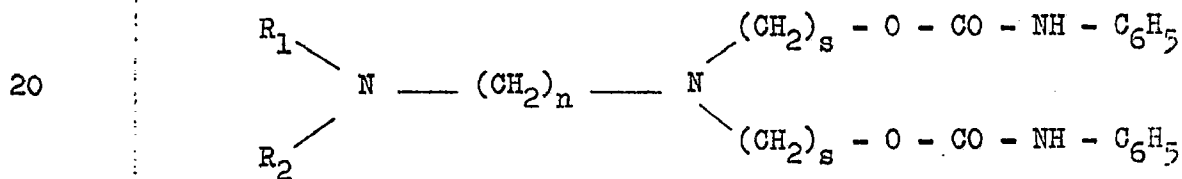
419681

EJEMPLO X

N,N-Dioctadenil-N',N'-bis(2-Fenilcarbamiloxietil)-
1,3-Propanodiamina.

5 Se añade isocianato de fenilo (3,85 g) a una solu-
ción moderadamente caliente de N,N-dioctadecil-N',N'-bis
(2-hidroxietil)-1,3-propanodiamina (5,0 g) en acetato de eti-
lo (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una ho-
ra. La mezcla se enfría, y seguidamente se lleva a sequedad
10 a presión reducida). El residuo se mezcla íntimamente con te-
tracloruro de carbono, se filtra, y el filtrado se evapora
a sequedad. Seguidamente se añade acetato de etilo (25 ml),
se enfría, la mezcla, se filtra, se lava con acetato de eti-
lo y se seca a vacío; p.f. 54-62°C.

15 Los compuestos que siguen se preparan a partir de
reactivos apropiados por este procedimiento:



25

419661



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>s</u>
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	3	2
	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	3	2
	CH ₃	C ₆ H ₁₃	3	2
5	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	3	6
	CH ₃	C ₁₈ H ₃₇	3	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	4	2
	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	2	2
	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	2	6
10	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	6	2

EJEMPLO XI

N,N-Dioctadecil-N',N'-bis(2-Palmitoiloxietil)-
1,3-Propanodiamina

15 Se añade cloruro de palmitoílo (2,75 g) de una sola vez a una solución de N,N-dioctadecil-N',N'-bis (2-hidroxietil)-1,3-propanodiamina (1,334 g) en acetato de etilo (50 ml) y cloroformo (5 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una hora, y seguidamen-

20 te se borbotea a su través cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 2 minutos. La temperatura se eleva a 42°C y el precipitado inicial (de la sal de amina) que se forma se disuelve. La mezcla se enfría a 5°C y se filtra a continuación. El producto se lava con acetato de etilo y se

25 seca al aire. Se recristaliza en acetato de etilo-hexano;

419681

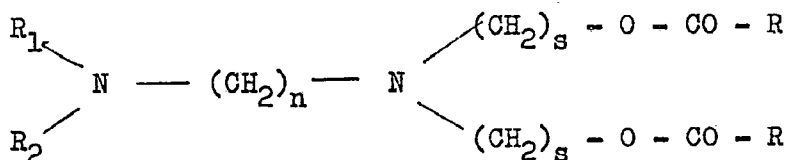


p.f. 122-42C.

La sustitución de cloruro de palmitoilo por cloruro de acetilo produce N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-acetiloxi-
 5 etil)-1,3-propanodiamina. Su sal de clorhidrato preparada por métodos clásicos funde a 103-72C.

La repetición de este procedimiento, pero utilizando el cloruro de ácido apropiado en lugar de cloruro de palmitoilo, produce los siguientes compuestos:

10



15

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>s</u>	<u>R</u>
C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	3	2	C ₂ H ₅
C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	2	2	CH ₃
CH ₃	C ₆ H ₁₃	3	2	CH ₃
CH ₃	C ₆ H ₁₃	3	2	C ₁₁ H ₂₃
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	3	2	C ₁₇ H ₃₅
20 C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂	3	2	C ₇ H ₁₅

EJEMPLO XII

1,1-Dioctadecil-3- { 2- [Bis(2-Hidroxi-etil)Amino]
 25 Etil } -Urea.

Una mezcla de cloruro de N,N-dioctadecilcarbamilo

419681



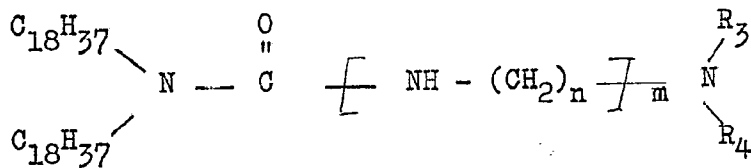
(2,9 g), N,N-bis-(2-hidroxietil)-1,2-etanodiamina (4,0 g) y benceno (50 ml) se calienta a reflujo y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría luego, se concentra a vacío y el residuo se toma en cloroformo (100 ml). La solución clorofórmica se lava sucesivamente con agua (2 x 50 ml), hidróxido sódico acuoso (1 x 50 ml de 1 N) y agua (2 x 50 ml), después de lo cual se seca (Na_2SO_4). La separación del cloroformo a vacío deja el producto crudo en forma de aceite (3,3 g).

10 Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y elución con acetato de etilo. La sal de clorhidrato se obtiene disolviendo el producto purificado (0,75 g) en éter (30 ml) y haciendo borbotear a su través cloruro de hidrógeno gaseoso seco. La concentración del éter proporciona la sal; 0,55 g, p.f. 152^o-153^oC.

15 El cloruro de N,N-dioctadecilcarbamilato se prepara haciendo borbotear fosgeno a través de una solución de N,N-dioctadecilamina (100 g) en cloroformo (1,2 litros) a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se agita durante 2 horas, y seguidamente se filtra. El filtrado se evapora para proporcionar el producto (48 g).

20 Los derivados de urea siguientes se preparan análogamente, pero sustituyendo N,N-bis(2-hidroxietil)-1,2-etanodiamina por el reactivo apropiado: $\text{H}-\left[-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\right]_m$

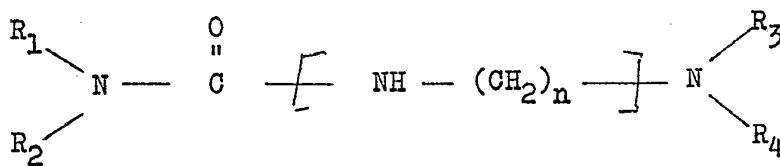
25 NR_3R_4 :



	<u>R₂</u>	<u>R₄</u>	<u>m</u>	<u>n</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F. (°C)</u>
5	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1	3	--	53-5
	CH ₃	CH ₃	1	2	HCl	71-4
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1	5	HCl	120-3
	H	CH ₂ CH ₂ OH	0	-	--	60-1
10	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	0	-	--	46-7
	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	0	-	--	44-5
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1	2	HCl	152-3
	H	CH ₂ CH ₂ COOH	0	-	--	77-81
	H	H	0	-	--	61-2
15	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -		0	-	--	42-4

Los compuestos que se indican en la lista siguiente se preparan de manera análoga a partir de los reactivos apropiados:

20

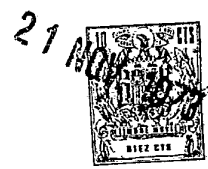


419681



	$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$	$\underline{R_3}$	$\underline{R_4}$	\underline{m}	\underline{n}
	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1	3
	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1	3
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1	3
5	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	0	-
	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	0	-
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	1	3
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	0	-
	C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	1	3
10	C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₂) ₄ OH	(CH ₂) ₄ OH	0	-
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	(CH ₂) ₈ OH	(CH ₂) ₈ OH	0	-
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	(CH ₂) ₈ OH	(CH ₂) ₈ OH	1	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃	1	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃	0	-
15	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	0	-
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	1	3
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OCOC ₁₅ H ₃₁	CH ₂ CH ₂ OCOC ₁₅ H ₃₁	1	3 [≠]
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OCOC ₁₅ H ₃₁	CH ₂ CH ₂ OCOC ₁₅ H ₃₁	0	- [≠]
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OCONHC ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OCONHC ₆ H ₅	0	- [≠]
20	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OCONHC ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OCONHC ₆ H ₅	1	2 [≠]
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ -COOH	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ -COOH	0	- [≠]
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ -COOH	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ -COOH	1	3 [≠]
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ -COOH	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ -COOH	1	3 [≠]
25	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₂) ₆ OCOCH ₃	(CH ₂) ₆ OCOCH ₃	0	- [≠]

419681



Preparado a partir de los correspondientes compuestos de hidroxialcohilo de este ejemplo por la reacción de los Ejemplos IX-XI.

5

EJEMPLO XIII

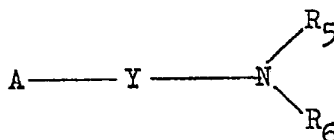
N-(2-Hidroxietyl)Octadecilamina

Una mezcla de bromuro de octadecilo (6,66 g, 0,02 moles), etanolamina (0,61 g, 0,01 mol), carbonato potásico (4,14 g, 0,03 moles) y alcohol bencílico (4 ml) se calienta durante una noche a 135°-145°C. La mezcla se enfría, se trata con acetato de etilo (50 ml) e hidróxido sódico acuoso al 10% (10 ml). Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con agua, y se seca (Na₂SO₄). La separación de los disolventes orgánicos a presión reducida da un residuo aceitoso que se solidifica al enfriar. Se purifica por cromatografía sobre alúmina con cloroformo como eluyente. Su sal bromhidrato se prepara por adición de bromuro de hidrógeno a una solución metanólica de la base.

Funde a 172°-173°C.

10
15
20

Los compuestos tabulados a continuación se preparan a partir de los reactivos apropiados A-Y-Br y H-NR₅-R₆ por el procedimiento arriba indicado:



25

419681



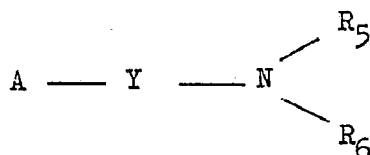
<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F.(°C)</u>
	-(CH ₂) ₃ - OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	HBr	78-82
	-(CH ₂) ₃ - OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	37-40
	-(CH ₂) ₃ - OH	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	--	(aceite)
5	-(CH ₂) ₃ - OH	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	--	(aceite)
	-(CH ₂) ₃ - OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	38-42
	-(CH ₂) ₆ - OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	(cera)
	-(CH ₂) ₂ - CN ^(a)	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	57-58
	-(CH ₂) ₂ - CN	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	HCl	73-74
10	-(CH ₂) ₂ - OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	35-37
	-(CH ₂) ₂ - OH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	HBr	74-78
	-(CH ₂) ₂ - OCOCH ₃ ^(b)	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	32-35
	-(CH ₂) ₂ - OC ₂ H ₅	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	<30
	-(CH ₂) ₃ - OCONHC ₆ H ₅ ^(b)	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	197-198
15	-(CH ₂) ₃ - Br	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	116-119
	-(CH ₂) ₃ - CHO	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	52-52,5
	-(CH ₂) ₃ - OCOCH ₃ ^(b)	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	(cera)
	-(CH ₂) ₂ - CN ^(a)	C ₁₈ H ₃₇	H	--	84-85

(a) Preparado por el procedimiento de cianoetilación de Vogel y otros, J.C.S. 514-49 (1952)-

(b) Los derivados de acilo y carbamilo se preparan por los métodos clásicos descritos por Shriner y otros, "The Systematic Identification of Organic Compounds", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1956, págs. 212 y 211, respectivamente.

EJEMPLO XIV

Se sigue el procedimiento del Ejemplo XII utilizando los reactivos apropiados A-Y-NHR₆ y R₅-Br para dar los compuestos que se indican en la lista siguiente:



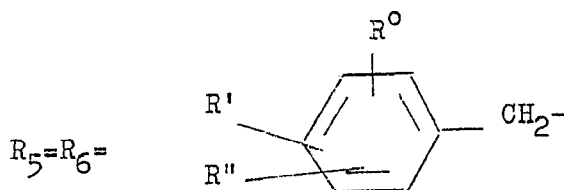
	<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
	-(CH ₂) ₃ -	CN	CH ₃	C ₁₈ H ₃₇
	-(CH ₂) ₃ -	CN	C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₃₃
	-(CH ₂) ₂ -	OH	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₅
15	-(CH ₂) ₆ -	OH	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
	-(CH ₂) ₆ -	Br	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅
	-(CH ₂) ₅ -	OCOCH ₃	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅
	-(CH ₂) ₃ -	OCH ₃	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃
	-(CH ₂) ₃ -	OCH ₃	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅
20	-(CH ₂) ₅ -	OCONHC ₆ H ₅	H	C ₁₆ H ₃₃
	-(CH ₂) ₂ -	OCOCH ₂ CH ₂ COOH	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
	-(CH ₂) ₃ -	OCOC ₂ H ₅	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
	-(CH ₂) ₃ -	OCOC ₁₅ H ₃₁	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
	-(CH ₂) ₂ -	COOCH ₃	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
25	-(CH ₂) ₃ -	COOC ₁₅ H ₃₁	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇

419681



<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
-(CH ₂) ₅ -	Cl	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₅
-(CH ₂) ₅ -	CN	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₅
-(CH ₂) ₄ -	COOC ₂ H ₅	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃

5



	<u>A</u>	<u>Y</u>	<u>R^o</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>
10	HO	-(CH ₂) ₂ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	HO	-(CH ₂) ₂ -	3,4-O-CH ₂	-O-	H
	HO	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
	HO	-(CH ₂) ₃ -	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃
15	HO	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₁₂ H ₂₅	4-OC ₂ H ₅	H
	HO	-(CH ₂) ₂ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃
	CN	-(CH ₂) ₂ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	CN	-(CH ₂) ₂ -	3,4-O-CH ₂	-O-	H
	CN	-(CH ₂) ₂ -	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃
20	CN	-(CH ₂) ₅ -	4-OC ₈ H ₁₇	H	H
	Cl	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
	Cl	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H
	Br	-(CH ₂) ₃ -	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃
	Cl	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃
25	OCOCH ₃	-(CH ₂) ₂ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H

419681



	<u>A</u>	<u>Y</u>	<u>R^o</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>
	OCOC ₁₅ H ₃₁	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃
	OCO ₁₀ H ₂₁	-(CH ₂) ₃ -	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃
	OCOC ₄ H ₉	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
5	COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	COOCH ₃	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
	COOCH ₃	-(CH ₂) ₂ -	3,4-O-CH ₂	-O-	H
	COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃
	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃
10	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	OC ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
	OC ₁₇ H ₃₅	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
15	OCONHC ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	OCONHC ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
	OCONHC ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	4,5-O-CH ₂	-O-	2-C ₃ H ₇

EJEMPLO XV

20

N,N-Dioctadecilsuccinamato

25 Dioctadecilamina (5,21 g, 0,01 moles) y anhídrido succínico (0,50 g, 0,005 moles) se calientan durante una noche a 105°C en un baño de aceite. La mezcla se vierte sobre hielo y el sólido que se forma se separa por filtración;

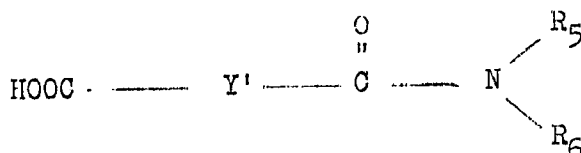
419681



se obtienen 4,9 g; p.f. 57°-62°C. Se disuelve en cloroformo (50 ml) y la solución se extrae con ácido clorhídrico 6N (3x50 ml). (El sólido que se forma en la interfase se separa por filtración).

5 La fase clorofórmica se separa, se lava con carbonato sódico acuoso saturado (3 x 50 ml) y la emulsión que se forma se deja que se separe durante toda una noche. Se separa la capa clorofórmica, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío para dar un aceite. La mezcla íntima del aceite con acetona produce un sólido pardo; 2,03 g; p.f. 52°-52°C. La
10 recristalización en acetato de etilo eleva el punto de fusión a 77°-81°C.

Los compuestos siguientes se preparan a partir de reactivos apropiados (anhídridos y aminas) por este procedimiento:
15



20

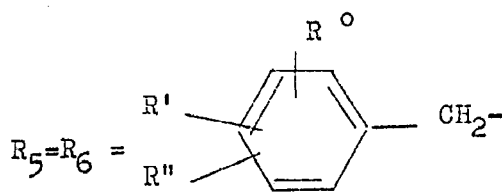
<u>Y'</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
CH ₂ CH ₂	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁
CH ₂ CH ₂	CH ₃	C ₁₈ H ₃₇
(CH ₂) ₃	C ₁₈ H ₃₇	H
25 (CH ₂) ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃

419681



<u>Y'</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
CH ₂ CH ₂	H	C ₁₂ H ₂₅
(CH ₂) ₃	H	C ₂₀ H ₄₁

5



10

<u>Y'</u>	<u>R°</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>
CH ₂ CH ₂	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
(CH ₂) ₃	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
CH ₂ CH ₂	3,4-O-CH ₂	-O ⁻	H
CH ₂ CH ₂	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃

15

EJEMPLO XVI

N-(3-Dodeciloxipropil)Dietanolamina y N-(3-Dodeciloxipropil)Monoetanolamina

20

Una mezcla de bromoetanol (2,50 g, 0,05 moles), 3-dodeciloxi-1-propilamina (2,43 g, 0,01 mol) y etanol (20 ml) se calienta a reflujo durante una noche. Se separa el disolvente por evaporación, se empasta el residuo en agua caliente (20 ml) y se hace fuertemente alcalino con hidróxido potásico. La mezcla básica se extrae con éter (3x 50 ml), y los

25

419681

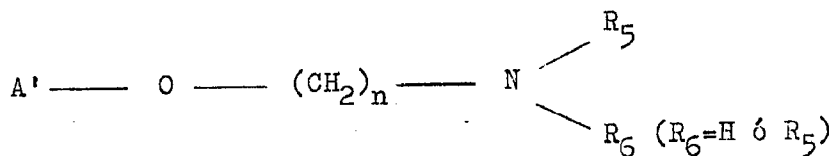


extractos etéreos se secan ($MgSO_4$) y se evaporan. La mezcla de producto crudo se purifica por cromatografía sobre alúmina. El empleo de éter como eluyente elimina la impureza menos polar; la elución con metanol separa en primer lugar el derivado de dietanolamina, y a continuación el derivado de monoetanolamina.

Estos dos productos aparecen como manchas azul y amarilla, respectivamente, cuando se someten a cromatografía de capa delgada sobre una placa de sílice con metanol como eluyente y pulverización yodoplatínica como revelador.

El derivado de monoetanolamina hierve a $160^{\circ}-166^{\circ}C$ a 0,3 mm de mercurio.

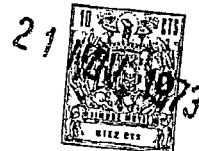
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga a partir de reactivos apropiados: $A'-O-(CH_2)_n-NH_2$ y $Br-R_5$



20

<u>A'</u>	<u>n</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F. (°C)</u>
$C_{12}H_{25}$	2	CH_3	CH_3	CH_3I	165-7
$C_{18}H_{37}$	3	CH_3	H	HI	210-I

419681

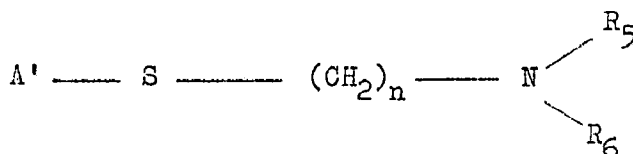
EJEMPLO XVII

N-(3-Dodeciltiopropil)Dietanolamina

Una mezcla de cloruro de 3-octadeciltiopropilo
 5 (3,53 g, 0,01 mol), dietanolamina (2,1 g, 0,02 moles) y alcohol bencílico (5ml) se calienta a reflujo durante media hora, se trata luego con una solución etanólica de hidróxido
 10 sódico (0,4 g, 0,01 mol) y se calienta a reflujo durante 5 minutos más. La mezcla se enfría, se filtra, y el etanol se
 15 separa por evaporación. El alcohol bencílico se separa luego por destilación a vacío y el residuo se cromatografía sobre sílice utilizando en primer lugar éter y después metanol como eluyente. El producto deseado está contenido en el eluato de metanol. Se aísla por evaporación del disolvente, p.f.
 53^o-54^oC. Su sal clorhidrato funde a 65^o-66^oC.

De manera análoga, se preparan los compuestos siguientes a partir de los reactivos apropiados: A'-S-(CH₂)_n-Cl y H-NR₅R₆.

20



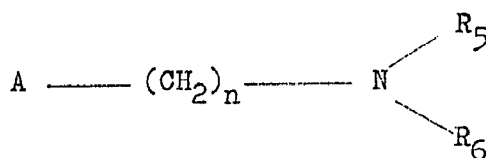
419681



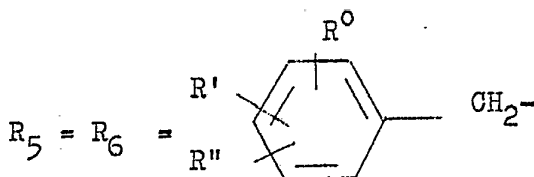
<u>A'</u>	<u>n</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F. (°C.)</u>
C ₁₈ H ₃₇	3	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	H	--	155-7
C ₁₆ H ₃₃	3	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	HCl	129-30
C ₁₄ H ₂₉	3	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	--	30-1
5 C ₁₄ H ₂₉	3	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	HCl	72 (desc.)
C ₁₆ H ₃₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	--	175-8 (0,3 mm.)
C ₁₈ H ₃₇	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	--	170-4 (0,2 mm.)
10 C ₁₈ H ₃₇	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	HCl	102-4

EJEMPLO XVIII

15 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos XVI y XVII, se preparan los compuestos que se indican en la lista siguiente a partir de reactivos apropiados:



<u>A</u>	<u>n</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>A</u>	<u>n</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
CH ₃ O	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃ S	2	CH ₃	CH ₃
CH ₃ O	2	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	C ₂ H ₅ S	3	C ₂ H ₅	H
C ₁₂ H ₂₅ O	3	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	C ₆ H ₅ S	3	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁
25 C ₁₈ H ₃₇ O	3	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇ S	3	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
CH ₃ O	2	CH ₂ CH ₂ OH	H	C ₁₆ H ₃₃ S	2	H	C ₁₂ H ₂₅
CH ₃ O	2	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃ S	6	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
C ₁₀ H ₂₁ O	3	CH ₂ CH ₂ OH	H	C ₂ H ₅ S	3	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅



A	n	R ^o	R'	R''	
5	C ₁₈ H ₃₇	3	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	C ₁₆ H ₃₃ ^o	2	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
	CH ₃ ^o	3	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃
	C ₆ H ₁₃ ^o	3	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃
	C ₂ H ₅ ^o	3	3,4 - O - CH ₂ - O -		H
10	CH ₃ ^o	2	3,4 - O - CH ₂ - O		H

EJEMPLO XIX

N-(2-Dodecanoiltioetil)Dietilamina

15 Se añade cloruro de decanoílo (1,90 g, 0,01 mol) en éter (250 ml) a una mezcla de dietilaminoetanol (1,33 g, 0,01 mol) y trietilamina (1,01 g, 0,01 mol) en éter (250 ml) y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. El precipitado blanco se separa por filtración y el filtrado se evapora a vacío para proporcionar el producto.

20

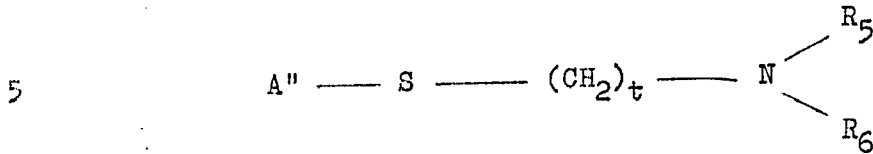
De manera análoga, se prepara N-(2-dodecanoilo-xietil)dietilamina a partir de cloruro de decanoílo y dietilaminoetanol. Hierve a 103^o-106^oC a 0,05 mm de mercurio.

25 Los compuestos que siguen se preparan análogamen-

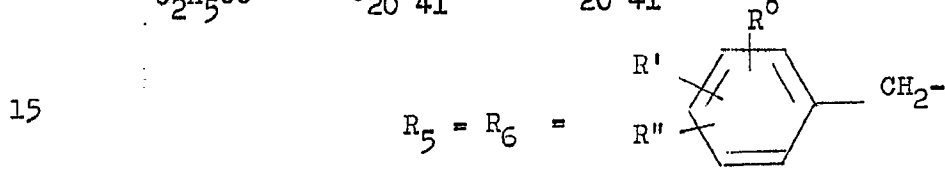
419681



te a partir de reactivos apropiados por este procedimiento:



<u>A''</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>t</u>
CH ₃ CO	CH ₃	CH ₃	2
10 C ₁₇ H ₃₅ CO	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ OH	3
C ₁₃ H ₂₇ CO	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2
C ₇ H ₁₅ CO	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	2
C ₂ H ₅ CO	C ₂₀ H ₄₁	C ₂₀ H ₄₁	2



<u>A''</u>	<u>R^o</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>t</u>
CH ₃ CO	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	3
CH ₃ CO	4,5 - O - CH ₂	- O -	2-C ₃ H ₇	6
20 C ₃ H ₇ CO	4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	3
C ₁₇ H ₃₅ CO	4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	3
C ₁₂ H ₂₅ CO	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	3
C ₁₂ H ₂₅ CO	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	6
C ₁₁ H ₂₃ CO	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	6
25 CH ₃ CO	3,4 - O - CH ₂	- O -	H	6
C ₁₃ H ₂₇ CO	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃	3

419581



EJEMPLO XX

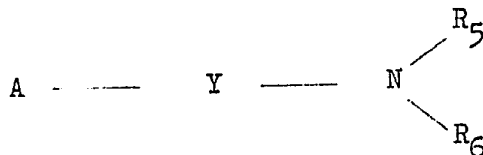
Etil 4-dioctadecilaminobutirato

Una solución de dioctadecilamina (5,2 g, 0,01 mol),
etil 4-bromobutirato (1,95 g, 0,01 mol) y tolueno (50 ml).
5 se calienta a reflujo durante 16 horas, se enfría después
y se concentra a vacío hasta un aceite semi-sólido. El acei-
te se mezcla íntimamente con acetato de etilo, se filtra,
y el filtrado se lava con agua, y se seca seguidamente
(Na_2SO_4). La separación del disolvente proporciona el pro-
10 ducto en forma de un aceite (3,7 g).

Se purifica por cromatografía sobre gel de síli-
ce y elución de la columna primeramente con benceno, y lue-
go con benceno que contiene 20% de acetato de etilo. El re-
siduo obtenido por evaporación del disolvente constituido
15 por benceno y 20% de acetato de etilo se toma en acetato
de etilo y se convierte en la sal clorhidrato haciendo bor-
botear cloruro de hidrógeno seco a través de la solución.
La concentración de la mezcla a vacío proporciona un ma-
terial cristalino; p.f. 98^o-101^oC.

20 La sustitución del etil 4-bromobutirato por el
alcohol inferior ω -bromoalcanoato en el procedimiento
arriba indicado produce los compuestos siguientes:

419681



5	<u>A</u>	<u>Y</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>	<u>Sal</u>	<u>P.F. (°C)</u>
	COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	--	40
	COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	HCl	46-48
	COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	HCl	52-53

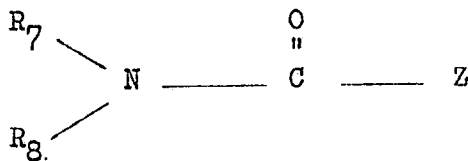
10

EJEMPLO XXI

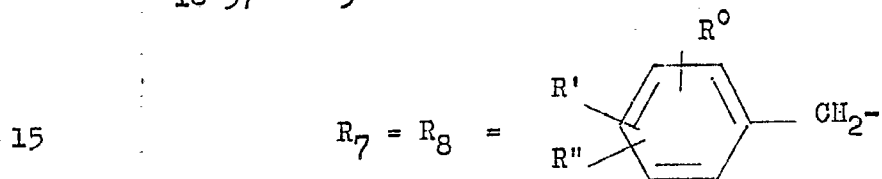
1-(N,N-Dioctadecilcarbamil)-4-Metilpiperazina

Una mezcla de 1-metilpiperazina (5 ml), cloruro de N,N-dioctadecilcarbamil (5,0 g) y benceno (50 ml) se calienta a reflujo y se agita durante 3 horas. El precipitado blanco de clorhidrato de 1-metilpiperazina se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío para dar un aceite amarillo (4,5 g). El aceite se carga luego sobre un taco de gel de sílice y se eluye con benceno en fracciones de 50 ml. Se combinan las fracciones 10-15, se añade un volumen grande de metanol y se filtra y seca el material cristalino blanco que se separa, p.f. 46^o-47^oC (1,45 g).

Los compuestos que siguen se preparan a partir de los reactivos apropiados (R₇R₈N-COCl y H-Z):



	<u>R₇</u>	<u>R₈</u>	<u>Z</u>
5	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	piperidino
	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	morfolino
	C ₁₈ H ₃₇	CH ₃	metilpiperazino
10	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	hidroxietyl- piperazino
	C ₁₈ H ₃₇	CH ₃	hidroxietyl- piperazino
	C ₁₈ H ₃₇	CH ₃	piperazino



	<u>R^o</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>Z</u>
	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	piperidino
	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	morfolino
20	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	piperazino
	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	morfolino
	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	N-metilpiperazino
	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	morfolino
	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	N-(2-hidroxietyl- piperazino

25

419681



EJEMPLO XXII

N,N-Dioctadecil-N',N'-bis(2-Hidroxietil)-1,3-Propanodiamina-N,N'-Dióxido.

5 A una solución de N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-hidroxietil)-1,3-propanodiamina (3,34 g,5mM) en cloroformo (20 ml) se añade ácido m-cloroperbenzoico (2,76 g, 12 mM de material al 86%) en cloroformo, gota a gota. La temperatura se mantiene a 28°C a todo lo largo de la adición y durante 1,2 horas después de la misma. Se diluye luego
10 la mezcla con cloroformo (20 ml) y la solución se lava primeramente con hidróxido sódico acuoso 1 N y después con salmuera. Seguidamente se seca (Na_2SO_4) y se concentra para dar un aceite (2,5 g)

15 La sal clorhidrato se prepara por el procedimiento del Ejemplo V, p.f. 89°C-94°C, 114°C (1,65 g a partir de 2,5 g de aceite).

20 La disolución de la sal clorhidrato en cloroformo y neutralización con hidróxido sódico acuoso regenera la base libre. Se recupera por secado de la capa de cloroformo (Na_2SO_4) y evaporación del disolvente. La recristalización a partir de cloroformo-acetato de etilo proporciona la base pura; p.f. 95°C-99°C.

Los productos de los ejemplos precedentes se convierten en sus derivados de N-óxido de manera análoga.

25



EJEMPLO XXIII

Yoduro de N,N-Dioctadecil-N',N'-bis(2-Hidroxietyl)-1,3-Propanodiamina N-Metonio.

5 Se añade yoduro de metilo (568 mg, 4,0 mM), todo de una vez, a una solución de N,N-dioctadecil-N',N'-bis(2-hidroxietyl)-1,3-propanodiamina (1,334 g, 2,0 mM) en cloruro de metileno (10 ml) que se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita y se deja que se caliente a la temperatura ambiente durante un período de cuatro horas, después de lo cual se agita a la temperatura ambiente durante una noche. El residuo sólido obtenido por separación del cloroformo, se recristaliza a partir de acetato de etilo; 1,35 g, p.f. 120^o-122^oC.

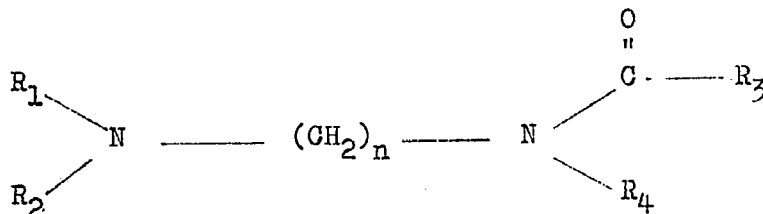
10

15

EJEMPLO XXIV

La repetición del procedimiento del Ejemplo III-B y C, pero utilizando los reactivos alcanodiamina y cloruro de ácido apropiados, proporciona los compuestos siguientes:

20



25

419681



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
	C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ OH	3	H	H
	C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ OH	3	C ₂ H ₅	H
	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	2	H	H
5	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	2	CH ₃	H
	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	2	C ₃ H ₇	H
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	2	H	H
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	2	C ₄ H ₉	H
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	2	H	(CH ₂) ₃ OH
10	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	3	H	n-C ₃ H ₇
	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	3	H	n-C ₉ H ₁₉
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	H	H
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	C ₃ H ₇	H
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	H	CH ₃
15	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	H	C ₁₂ H ₂₅
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	H	C ₁₈ H ₃₇
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	CH ₃	CH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	2	CH ₃	C ₁₈ H ₃₇

20

EJEMPLO XXV

1-Dodecil-4-(2-Hidroxietil)Piperazina

Una solución de bromuro de dodecilo (12,45 g, 0,05 moles) en etanol (100 ml) se añade a una solución de 1-(2-hidroxietil)piperazina (6,5 g, 0,05 moles) en etanol (100 ml) y la mezcla se agita y se calienta a reflujo

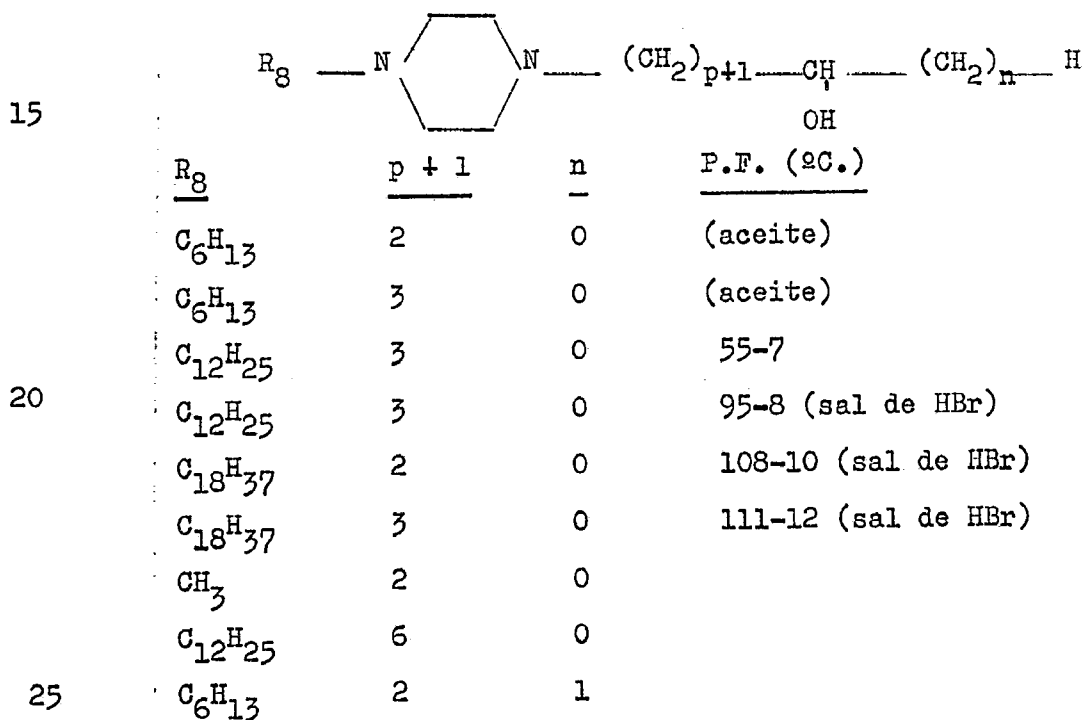
25

419681

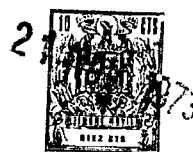


durante una noche. La evaporación del disolvente dá la sal bromhidrato que se recristaliza en acetona que contiene una pequeña cantidad de etanol. La sal cristalina blanca funde a 99°-103°C.

5 La base libre se obtiene preparando una solución acuosa de la sal bromhidrato fuertemente alcalina con hidróxido sódico y extrayendo la base con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El sólido blanco que queda funde a 65°-67°C. Por medio
10 del procedimiento arriba indicado, se preparan los compuestos siguientes, pero utilizando los reactivos apropiados de bromuro de alcoholo y 1-(hidroxialcohol)piperazina:

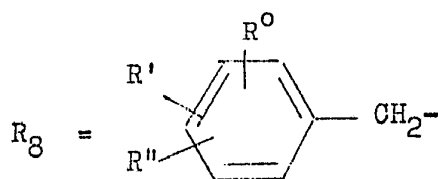


419681



<u>R₃</u>	<u>p + 1</u>	<u>n</u>	<u>P.F. (°C)</u>
C ₁₈ H ₃₇	2	1	
CH ₃	2	1	
C ₁₂ H ₂₅	3	2	

5



	<u>R⁰</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p + 1</u>	<u>n</u>
10	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	2	0
	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	3	0
	4-OC ₁₈ H ₃₇ H		H	3	0
	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	3	0
15	3-OCH ₃	4-OC ₁₆ H ₃₃	H	2	0
	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	2	0
	2-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-C ₂ H ₅	3	0
	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	2	1
	4-OC ₁₈ H ₃₇ H		H	2	1
20	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	3	1
	2-OC ₁₆ H ₃₃	4-OC ₁₆ H ₃₃	5-OC ₁₆ H ₃₃	2	1
	2-OC ₁₆ H ₃₃	4-OC ₁₆ H ₃₃	5-OC ₁₆ H ₃₃	2	2
	4-OC ₁₈ H ₃₇ H		H	3	2

419681



EJEMPLO XXVI

N,N-Bis(3,4-Dihexoxibencil)-N',N'-Bis(2-Hidroxiethyl)-1,3-Propanodiamina

Una mezcla de 3,4-dihexoxibenzaldehido (15,3 g, 0,05 M), borohidruro sódico (1,85 g, 0,05 M) y etanol (350 ml) se agita a la temperatura ambiente durante una hora y luego se concentra a vacío. El residuo se disuelve en cloroformo (500 ml), la solución se lava con agua (4 x 100 ml), se seca (Na₂SO₄) y se evapora a presión reducida para dar alcohol 3,4-dihexoxibencílico (15,0 g) como un aceite de color amarillo pálido).

Se combinan cloruro de tionilo (140 ml) y alcohol 3,4-dihexoxibencílico (14,0 g) y se agitan a la temperatura ambiente durante media hora, pasado cuyo tiempo cesa el desprendimiento de gas. Se calienta a reflujo la mezcla durante media hora y luego se destila para separar el cloruro de tionilo (aproximadamente 100 ml). El residuo se vierte en hielo-agua (250 g de cada uno) y la solución acuosa se extrae con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos clorofórmicos se combinan, se lavan sucesivamente con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). Se seca después (Na₂SO₄) y se concentra para dar cloruro de 3,4-dihexoxibencilo en forma de un aceite pardo (11,7 g).

Una mezcla de N-(3-aminopropil)dietanolamina (11,3 g, 7 mM), cloruro de 3,4-dihexoxibencilo (4,8 g, 15 mM) y

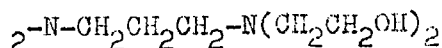
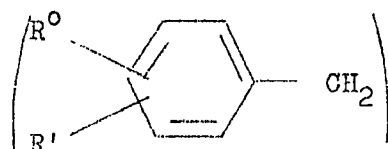
419681



carbonato potásico (2,07 g, 15 mM) se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego a 130°C durante 2 horas. Se enfría, se añade benceno (50 ml) y se filtra la mezcla. El filtrado de benceno se carga a una columna y la columna se eluye con benceno (fracciones de 75 ml). Las once primeras fracciones se recogen y se desechan. La columna se eluye luego con benceno que contiene 10% de etanol. Las fracciones segunda y tercera se recogen, se evaporan y el residuo se disuelve en metanol. La sal diclorhidrato se prepara haciendo borbotear cloruro de hidrógeno a través de la solución y evaporando luego para dar un sólido parafinoso (400 mg).

De manera análoga, se preparan las siguientes N,N-bis(alcoxibencil)-N',N'-bis(2-hidroxietil)-1,3-propanodiaminas a partir de reactivos apropiados:

15



<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>Base</u>	<u>Di-HCl</u> <u>P.F. (°C.)</u>
H	4-C ₁₈ H ₃₇ O	--	>200
H	4-C ₁₂ H ₂₅ O	Aceite	--
H	4-C ₆ H ₁₃ O	Aceite	--
3-C ₁₂ H ₂₅ O	4-C ₁₂ H ₂₅ O	--	202-4
3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	--	82-90

20

419681

27

EJEMPLO XXVII

N,N-Bis(3,4-Dihexoxibencil)-1,3- Propanodiamina

Se cargan en un aparato de sacudidas de Paar níquel
5 Raney (500 mg), 3,4-dihexoxibenzaldehido (6,12 g, 0,02 M) y
amoníaco (3,0 g, 0,177 M) en etanol (100 ml) y se hidrogena a
40°C y a una presión inicial de 3,6 kg/cm². Cuando se observa
aproximadamente una caída de 1,4 kg/cm² en la presión de hi-
drógeno, aproximadamente 24 horas después, se extrae el conte-
10 nido y se filtra. El filtrado se concentra a vacío a un acei-
te ambarino que se disuelve en acetato de etilo (50 ml). La
solución se trata con acetato de etilo saturado con cloruro
de hidrógeno (100 ml) y se recoge la sal clorhidrato blanca
resultante: 3,7 g, p.f. 205-206°C. Se reparte luego la sal
15 entre cloroformo (100 ml) y solución saturada de bicarbonato
sódico (50 ml). La fase clorofórmica se separa, se lava con
agua (50 ml), se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar 3,4-
dihexoxibencilamina como un aceite; 3,2 g, rendimiento del
52,1%.

20 Una solución de 3,4-dihexoxibencilamina (2,0 g,
6,52 mM), 3,4-dihexoxibenzaldehido (2,0 g, 6,52 mM), bence-
no (75 ml) y ácido p-toluensulfónico (200 mg) se calienta
a reflujo con agitación en un aparato equipado con un colec-
tor Dean-Stark durante 16 horas. Se enfría luego y se con-
25 centra a vacío a un aceite que cristaliza al dejarlo en

419681



reposo: 4,0 g de la base de Schiff.

La base de Schiff se reduce por tratamiento con borohidruro sódico (0,378 g) en etanol (50 ml por cada 2,0 g de la base de Schiff) a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentra a presión reducida a un sólido que se toma en metanol. Se hace borbotear cloruro de hidrógeno gaseoso en la solución, se añade agua (50 ml), y se filtra la sal, se lava con agua y se seca al aire. La sal seca se disuelve en metanol moderadamente caliente (75 ml), con adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), y agua (50 ml). El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca al aire. Se disuelve luego en cloroformo (75 ml), se lava la solución con agua (50 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra para dar bis (3,4-dihexoxibencil)amina en forma de un aceite; 1,4 g, 69,8% de rendimiento.

Acrilonitrilo (15 ml) y bis(3,4-dihexoxibencil)amina se calientan a reflujo juntamente durante 18 horas. La mezcla se enfría luego y se concentra a vacío para dar un aceite: 1,2 g.

El cianoetil-derivado (1,2 g), níquel Raney (500 ml), amoníaco (1,0 g) y etanol (75 ml) se cargan en un aparato de sacudidas de Paar y se hidrogena a la temperatura ambiente y a una presión inicial de $3,5 \text{ kg/cm}^2$. Una vez que se ha completado la absorción de hidrógeno, los contenidos se extraen, se filtran y se concentran para dar el producto del título en



forma de un aceite (1,02 g).

La sal diclorhidrato se forma por disolución del producto en éter y haciendo borbotear cloruro de hidrógeno a través de la solución. La separación del éter a presión reducida da la sal.

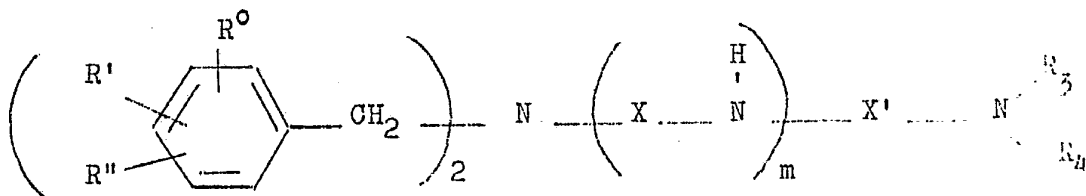
5

Análogamente, la N,N-bis(3,4-diisopropoxibencil)-1,3-propanodiamina se prepara empleando 3,4-diisopropoxibenzaldehído en sustitución del 3,4-dihexoxibenzaldehído. Su sal diclorhidrato funde a 65°-68°C.

10

EJEMPLO XXVIII

Los siguientes derivados de N,N-bis(alcoxibencil)- α - ω -alcanodiamina se preparan a partir de reactivos apropiados por los procedimientos de los Ejemplos XXVI, XXVII y XII.



410631

R ^o	R ⁱ	R ⁱⁱ	X	m	X'	R ₂	R ₄
4-OC ₁₃	H	H	--	0	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
3-OC ₁₃	4-OC ₁₆ H ₃₃	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
3-OC ₁₂ ^{H25}	4-OC ₁₂ H ₂₅	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	--	0	-(CH ₂) ₆ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
2-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-OC ₆ H ₁₃	--	0	-(CH ₂) ₆ -	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁
4-OC ₈ H ₁₇	H	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
2-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
2-OC ₁₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	6-OC ₁₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₂ CHOHCH ₂ OH
4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	H	C ₇ H ₁₅
4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃
4-OC ₁₆ H ₃₃	H	H	--	0	-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ CH ₂ OC ₁₂ H ₂₅	H
2-0-1-OC ₅ H ₁₁	3-OC ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₂ -	1	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ -CH=CH ₂
3,4-0-CH ₂ -0-0-	0-0-	H	-(CH ₂) ₃ -	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH'CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
3,4-0-CH ₂ -0-0-	0-0-	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-(CH ₂) ₂ -	1	-(CH ₂) ₂ -	H	H
4,5-0-0-CH ₂ -0-0-	0-0-	2-OC ₃ H ₇	--	0	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
4,5-0-0-CH ₂ -0-0-	0-0-	2-OC ₃ H ₇	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂	H
2-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	5-OC ₆ H ₁₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
2-OC ₁₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OC ₁₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	H	H
4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	--	0	-(CH ₂) ₂ -	H	H
4-OC ₈ H ₁₇	H	H	--	0	-(CH ₂) ₂ -	H	H
3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
3,4-0-0-CH ₂ -0-0-	0-0-	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇

419631

	<u>R^o</u>	<u>Rⁱ</u>	<u>Rⁱⁱ</u>	<u>X</u>	<u>m</u>	<u>X'</u>	<u>R₃</u>
	4-OCH ₃	H	H	--	0	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH
	3-OCH ₃	4-OC ₁₆ H ₃₃	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH
	3-OC ₁₂ H ₂₅	4-OC ₁₂ H ₂₅	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇
5	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	--	0	-(CH ₂) ₆ -	CH ₂ CH ₂ OH
	2-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-C ₆ H ₁₃	--	0	-(CH ₂) ₆ -	C ₁₀ H ₂₁
	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂
	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH
	2-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇
10	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	6-OCH ₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CHOHCH ₂ OH
	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	H
	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ COOCH ₃
	4-OC ₁₆ H ₃₃	H	H	--	0	-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ CH ₂ OC ₁₂ H ₂₅
	2-O-i-C ₅ H ₁₁	3-OC ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₂ -	1	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₈ H ₃₇
15	3,4-O-CH ₂ - O -		H	-(CH ₂) ₃ -	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH'CH ₂
	3,4-O-CH ₂ - O -		H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH
	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-(CH ₂) ₂ -	1	-(CH ₂) ₂ -	H
	4,5 - O - CH ₂ - O -		2-C ₃ H ₇	--	0	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇
	4,5 - O - CH ₂ - O -		2-C ₃ H ₇	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂
20	2-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	5-OC ₆ H ₁₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH
	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	--	0	-(CH ₂) ₃ -	H
	4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	--	0	-(CH ₂) ₂ -	H
	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	--	0	-(CH ₂) ₃ -	H
	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH
25	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇

<u>X</u>	<u>m</u>	<u>X'</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
--	0	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
--	0	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
--	0	-(CH ₂) ₆ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
3	0	-(CH ₂) ₆ -	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁
--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
-CH ₂ CH ₂ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
-(CH ₂) ₃ -	1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₂ CHOHCH ₂ OH
--	0	-(CH ₂) ₃ -	H	C ₇ H ₁₅
--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃
--	0	-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ CH ₂ OC ₁₂ H ₂₅	H
-(CH ₂) ₂ -	1	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ -CH=CH ₂
-(CH ₂) ₃ -	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH'CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
-(CH ₂) ₂ -	1	-(CH ₂) ₂ -	H	H
--	0	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
--	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂	H
13	0	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
--	0	-(CH ₂) ₃ -	H	H
--	0	-(CH ₂) ₂ -	H	H
--	0	-(CH ₂) ₃ -	H	H
-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇

449681



21

R ⁰	R ¹	R ^v	X	m	X'	R ₃	R ₄
3,4 - 0 - 0	-CH ₂ - 0 -	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OC ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ OC ₄ H ₉
2-OC ₆ H ₁₃	3-OC ₂ H ₅	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃
4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
3-OC ₁₂ H ₂₅	4-OC ₁₂ H ₂₅	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH
2-OC ₈ H ₁₇	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃
4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-(CH ₂) ₃ -	1	-CO-	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	-(CH ₂) ₂ -	1	-CO-	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-(CH ₂) ₃ -	1	-CO-	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-(CH ₂) ₃ -	1	-CO-	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃
3-OC ₁₂ H ₂₅	4-OC ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₆ -	1	-CO-	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
2-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	5-OC ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ -	1	-CO-	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ CHOHCH ₃
4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-	0	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	-	0	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ - 0 -	CH ₂ CH ₂ -
3,4 - 0 - 0	-CH ₂ - 0 -	H	-	0	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ - 0 -	CH ₂ CH ₂ -

20 Los compuestos de la tabulación arriba presentada en los que R₃ y R₄ son grupos hidroxialcoholo se convierten en diversos derivados por los procedimientos de los Ejemplos IX-XI. De esta manera, los grupos hidroxilo se convierten en -OCH₂CH₂COOH, -OCOC₆H₅, -COOCH₃ y -OCOC₁₅H₃₁.

449681

	<u>R^o</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>X</u>	<u>m</u>	<u>X'</u>
	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ ⁻
	4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ ⁻
	2-OC ₆ H ₁₃	3-OC ₂ H ₅	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ ⁻
5	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ ⁻
	3-OC ₁₂ H ₂₅	4-OC ₁₂ H ₂₅	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ ⁻
	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ ⁻
	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-CO-	1	-(CH ₂) ₃ OH
	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-(CH ₂) ₃ ⁻	1	-CO-
10	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	-(CH ₂) ₃ ⁻	1	-CO-
	4-OC ₁₄ H ₂₉	H	H	-(CH ₂) ₂ ⁻	1	-CO-
	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-(CH ₂) ₃ ⁻	1	-CO-
	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-(CH ₂) ₃ ⁻	1	-CO-
	3-OC ₁₂ H ₂₅	4-OC ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₆ ⁻	1	-CO-
15	2-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	5-OC ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₃ ⁻	1	-CO-
	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	-	0	-(CH ₂) ₂ ⁻
	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	-	0	-(CH ₂) ₂ ⁻
	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	-	0	-(CH ₂) ₂ ⁻

20 Los compuestos de la tabulación arriba presentada en los que R₃ y R₄ son grupos hidroxialcohilo se convierten en diversos derivados por los procedimientos de los Ejemplos IX-XI. De esta manera, los grupos hidroxilo se convierten en -OCH₂CH₂COOH, -OCONHC₆H₅, -OCOCH₃ y -OCOC₁₅H₃₁.



<u>m</u>	<u>X'</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
1	-(CH ₂) ₃ -	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH ₂ OC ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ OC ₄ H ₉
1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃
1	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
1	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₂) ₆ OH	(CH ₂) ₆ OH
1	-(CH ₂) ₃ -	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃
1	-(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
1	-CO-	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1	-CO-	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
1	-CO-	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
1	-CO-	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃
1	-CO-	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇
1	-CO-	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ CHOHCH ₃
1	-CO-	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
1	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ - O -	CH ₂ CH ₂ -
1	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ - O -	CH ₂ CH ₂ -
1	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ - O -	CH ₂ CH ₂

ba presentada
 se convierten
 en los Ejemplos
 convierten en

419681

21



EJEMPLO XXIX

1-(Dioctadecilamino)metil-4- [Bis-(2-Hidroxietyl)
Aminometil] Benceno.

5 Dioctadecilamina (26,0 g, 0,05 M), α -bromo-p-
tolunitrilo (4,9 g, 0,025 M) y cloroformo (500 ml) se agi-
tan a la temperatura ambiente durante 24 horas. El precipi-
tado de bromhidrato de dioctadecilamina se separa por fil-
tración y el filtrado se concentra a presión reducida. El
10 residuo se empasta en metanol, se filtra, y se evapora pa-
ra dar 1-dioctadecilamino)metil-4-cianobenceno (15,5 g,
rendimiento del 97,5%).

15 El nitrilo (15 g), dicloruro de etileno (200 ml)
metanol (50 ml) y agua (20 ml) se combinan y se agitan a
la temperatura ambiente. Se hace borbotear cloruro de hi-
drógeno gaseoso a través de la mezcla durante 3 horas,
después de lo cual la solución amarilla se calienta a re-
flujo durante 3 horas. Se añaden metanol (50 ml) y agua
(10 ml), y se borbotea cloruro de hidrógeno en la mezcla
20 durante 1 hora, continuándose el calentamiento a reflujo
durante 14 horas. Se añaden metanol (10 ml) y agua (2 ml)
y se borbotea cloruro de hidrógeno a través de la mezcla
durante 1 hora. Se calienta a reflujo la mezcla durante
4 horas, se enfría a la temperatura ambiente y se hace al-
25 calina por adición de solución acuosa saturada de bicarbo-



nato sódico. La fase de dicloruro de etileno se separa y la fase acuosa se extrae con cloroformo (2 x 100 ml) . Las soluciones orgánicas combinadas se lavan con agua (100 ml), se secan (Na_2SO_4) y se evaporan para dar 1-(dioc-
5 tadecilamino)metil-4-carbometoxi benceno (14,0 g, rendimiento del 73,6%).

Una mezcla del éster así producido (12,5 g, 18,7 mmol), sodio dihidro bis-(2-metoxi-etoxi)aluminato (11,0 g de reactivo al 70%, 37,5 mmol) y benceno (300 ml) se agita calentando a reflujo durante 24 horas. Se enfría la mezcla, se añade hidróxido sódico acuoso (50 ml de solución al 10%) y se
10 agita a fondo la mezcla. Se separa la capa de benceno, se lava con agua (100 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío para dar el alcohol correspondiente en forma de un
15 semi-sólido (9,68 g, 80,8%).

Cloruro de tionilo (90 ml) y el alcohol arriba producido (9,6 g) se mezclan y se calientan a reflujo durante 1 hora. La mezcla se vierte sobre hielo-agua (150 g de cada uno) y el precipitado que se forma se separa por
20 filtración. Se disuelve en cloroformo, se lava la solución con carbonato sódico acuoso saturado hasta que los lavados tienen un pH de 8,0 y luego con agua (2 x 100 ml). Se seca (Na_2SO_4) y se concentra para dar 1-(dioc-
25 tadecilamino)metil-4-clorometil benceno en forma de un aceite de color ambarrino (8,3 g). El residuo se toma en benceno y se purifica

419681

21



por cromatografía sobre gel de sílice utilizando benceno, benceno-10% de etanol, etanol, y etanol-metanol como elu- yentes sucesivos. Los eluatos de etanol y etanol-metanol se combinan y se concentran para dar 4,58 g de producto.

5 Una solución del compuesto de clorometilo (2,1 g, 3,2 mM), dietanolamina (1,3 g, 12,8 mM), y etanol (50 ml) se agita a reflujo durante 18 horas. Se enfría y se concentra a vacío para dar un aceite. El aceite se toma en cloroformo (50 ml), se lava la solución con agua (2 x 50 ml) se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora para dar un
10 aceite, 2,3 g. Se purifica por adsorción en una columna seca de gel de sílice y elución con acetato de etilo. Por concentración, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido; 0,44 g, p.f. 49^o-50^oC.

15 De manera semejante, pero utilizando 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol en lugar de dietanolamina, se obtiene 1-(dioctadecilamino)metil-4- [2-(2-hidroximetil)-1,3-dihidroxipropilamino-metil] benceno.

20 La repetición de este procedimiento, pero utilizando didodecilamina en lugar de dioctadecilamina, produce 1-(didodecilamino)metil-4- [bis(2-hidroxietil)aminometil] benceno. Su sal diclorhidrato preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXVI funde a 199^o-204^oC.

419681'

21



EJEMPLO XXX

Los compuestos siguientes se preparan a partir de reactivos apropiados por el procedimiento del Ejemplo XXIX. La columna encabezada "Isómero" hace referencia a los sustituyentes del resto fenilendimetileno.

10

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \\
 \diagdown \\
 \text{N} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_4 \end{array} \\
 \diagup \\
 \text{R}_2
 \end{array}$$

Isómero	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
1,3	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1,2	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1,3	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
15 1,4	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
1,4	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
1,4	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH
1,3	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
1,3	C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
20 1,2	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ CHOHCH ₃
1,3	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1,4	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
1,2	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	H	CH ₂ -CH=CH ₂
1,4	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇

419681



	Isómero	R_1	R_2	R_3	R_4
	1,4	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	$CH_2-CH=CH_2$
	1,4	CH_3	$C_{10}H_{21}$	$CH_2CH_2OC_{12}H_{25}$	$CH_2CH_2OC_{12}H_{25}$
	1,4	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	H	$CH_2CHOHCH_2OH$
5	1,3	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	H	n- C_7H_{15}
	1,3	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	CH_2COOCH_3	CH_2COOCH_3
	1,3	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	$(CH_2)_2OCOCH_2-$	$(CH_2)_2OCOCH_2-$
			CH_2COOH	CH_2COOH^*	
	1,4	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	$(CH_2)_2OCOCH_2-$	$(CH_2)_2OCOCH_2-$
10			CH_2COOH	CH_2COOH	
	1,2	CH_3	$C_6H_5CH_2$	$(CH_2)_4OCOCH_2-$	$(CH_2)_4OCOCH_2-$
			CH_2COOH	CH_2COOH	
	1,4	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	$(CH_2)_2OCONHC_6-$	$(CH_2)_2OCONHC_6-$
			H_5	H_5	
15	1,3	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	$(CH_2)_2OCOCH_3$	$(CH_2)_2OCOCH_3$
	1,4	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	$(CH_2)_2OCOC_{17}-$	$(CH_2)_2OCOC_{17}-$
			H_{35}	H_{35}	
	1,3	$C_6H_5OCH_2CH_2$	$C_6H_5OCH_2CH_2$	$(CH_2)_2OCOC_3-$	$(CH_2)_2OCOC_3H_7$
			H_7		
20	1,4	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2OH	C_2H_5	C_2H_5

* Este compuesto y los compuestos restantes se preparan a partir del correspondiente compuesto de hidroxialcoholo por los procedimientos del Ejemplo IX-XI.



	1,4	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	$-CH_2CH_2- O - CH_2CH_2 -$
	1,4	C_6H_{13}	C_6H_{13}	$-CH_2CH_2- O - CH_2CH_2 -$
	1,2	CH_3	$C_6H_5CH_2$	$-CH_2CH_2- O - CH_2CH_2 -$
	1,3	CH_3	C_6H_3	$-CH_2CH_2- O - CH_2CH_2 -$
5	1,3	$C_6H_5OCH_2$	$C_6H_5OCH_2$	$-CH_2CH_2- O - CH_2CH_2 -$

EJEMPLO XXXI

1-(Dioctadecil)Aminoetil-4-Aminometil Benceno

10 Una mezcla de 1-(dioctadecilamino)metil-4-cianobenceno (11,9 g, 18,7 mM, véase Ejemplo XXIX), dihidrobis-(2-metoxietoxi)aluminato sódico (11,0 g de reactivo al 70%, 37,5 mM) y benceno (300 ml) en atmósfera de nitrógeno, se calienta a reflujo durante 40 horas. Se enfría

15 y se añade continuamente hidróxido sódico acuoso (50 ml de solución al 10%). Se separa la fase de benceno, se lava con agua (2 x 50 ml) y se seca (Na_2SO_4). La concentración de la solución bencénica dá el producto en forma de un aceite que se solidifica al dejarlo en reposo (8,0 g). Se purifica

20 por cromatografía en una columna de gel de sílice seco y elución con acetato de etilo.

La sal diclorhidrato se obtiene disolviendo el producto (500 mg) en cloroformo (20 ml) y añadiendo acetato de etilo saturado con HCl (10 ml). La sal se filtra,

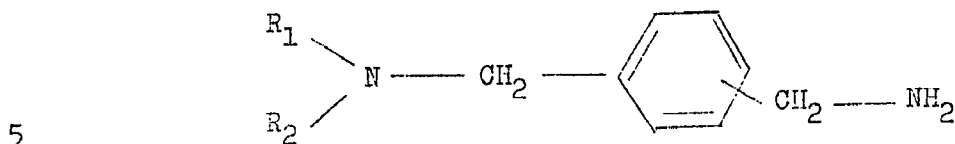
25 se lava con éter, y se seca al aire: 430 mg, p.f. 208^o-210^oC.

419681

21



Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga a partir de reactivos apropiados:



10

Isómero *	R_1	R_2	Base	Di-HCl P.F. (°C.)
1,3 -	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	--	117-8
1,2 -	$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	--	90-2
1,4 -	$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	--	218-20
1,4 -	3,4-dihexoxi- bencilo	3,4-dihexoxi- bencilo	aceite	--
1,4 -	3,4-diisopro- poxibencilo	3,4-diisopro- poxibencilo	--	218-20

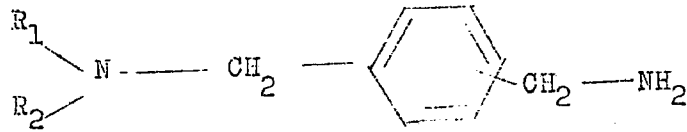
* Se refiere a la posición de los grupos aminometi-

15 lo.

EJEMPLO XXXII

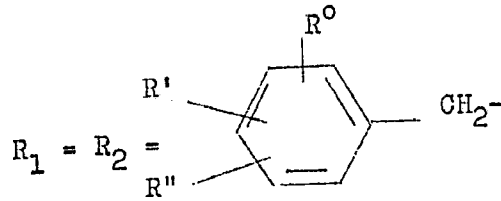
20 Los compuestos que se indican a continuación se preparan por el procedimiento del Ejemplo XXXI a partir de los 1-(amino sustituido)-metil cianobencenos apropiados preparados como compuestos intermedios en el Ejemplo XXX y a partir de las di(bencil sustituido)aminas apropiadas preparadas en los Ejemplos XXVII y XXVIII.

419681



	<u>Isómero</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
5	1,3	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅
	1,4	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
	1,4	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂
	1,3	C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂
10	1,2	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
	1,3	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₄₁
	1,4	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁
	1,2	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂

15



	<u>Isómero</u>	<u>R⁰</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
	1,2	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H
20	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	1,3	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H
	1,3	3,4 - O - CH ₂ - O -		H
	1,4	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃
	1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H
25	1,3	4-OC ₁₈ H ₃₇	2-CH ₃	6-CH ₃

419681

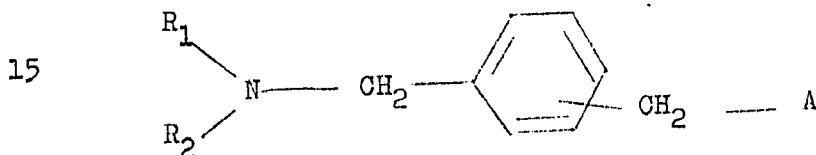


Los productos arriba indicados se convierten en derivados monoacilados por el procedimiento del Ejemplo III. Por este procedimiento, se obtienen los derivados de formilo, acetilo y propionilo.

5

EJEMPLO XXXIII

Los compuestos de 1-(amino sustituido)metil-4-hidroximetil benceno preparados de acuerdo con los Ejemplos XXVI-XXX se hacen reaccionar con anhídrido succínico, anhídrido glutárico, isocianato de fenilo y cloruros de acilo como se ha descrito en los Ejemplos IX, X y XI para dar los compuestos siguientes:



Isómero	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>A</u>
1,4	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	OCOCH ₂ CH ₂ COOH
1,3	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
1,4	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
1,4	n-C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₃₃	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
1,3	C ₆ H ₅ OCH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂	OCOCH ₂ CH ₂ COOH
1,2	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	OCOCH ₂ CH ₂ COOH
1,4	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	OCOCH ₂ CH ₂ COOH

25

419681

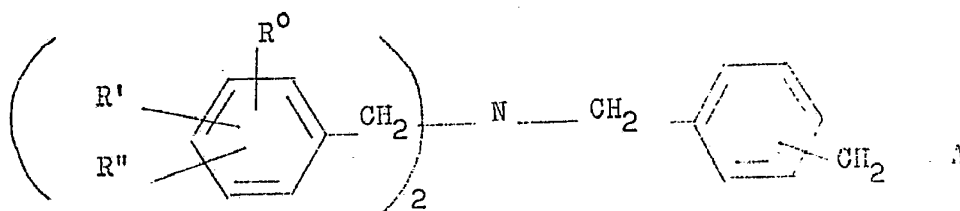


	<u>Isómero</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>A</u>
	1,4	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	OCONHC ₆ H ₅
	1,3	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	OCONHC ₆ H ₅
	1,3	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	OCONHC ₆ H ₅
5	1,4	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	OCOCH ₃
	1,4	C ₁₈ H ₃₇	C ₁₈ H ₃₇	OCOC ₁₅ H ₃₁

EJEMPLO XXXIV

10 Los compuestos que se tabulan a continuación se preparan por los procedimientos de los Ejemplos IX, X y XIa partir de 1- [bis-(alcoxi bencil)amino metil] -4-hidro-

15 ximetil bencenos, apropiados. Estos últimos compuestos se preparan por vía de procedimientos del Ejemplo XXVII ([bis (alcoxi bencil)aminas]) y del Ejemplo XXIX ([1-bis (alcoxi bencil)-aminometil] -4-hidroxi metilbencenos).



419681

21 NO



	<u>Isómero</u>	<u>R°</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>A</u>
	1,3	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	OH
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OH
	1,2	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OH
	1,3	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	OH
5	1,4	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	OH
	1,2	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5OCH ₃	OH
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OCOCH ₂ CH ₂ COOH
	1,2	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OCOCH ₂ CH ₂ COOH
	1,3	4,5 - O - CH ₂ - O -		2-C ₃ H ₇	OCOCH ₂ CH ₂ COOH
10	1,3	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	OCONHC ₆ H ₅
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OCONHC ₆ H ₅
	1,2	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OCONHC ₆ H ₅
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OCOCH ₃
	1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	OCOC ₇ H ₁₅
15	1,2	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	OCOC ₃ H ₇
	1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	Cl
	1,3	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	Cl
	1,3	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	Cl
	1,2	2-OC ₆ H ₁₃	3-OC ₂ H ₅	H	Br
20	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	H
	1,3	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	H
	1,2	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	H
	1,4	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	Cl

25

419681

21



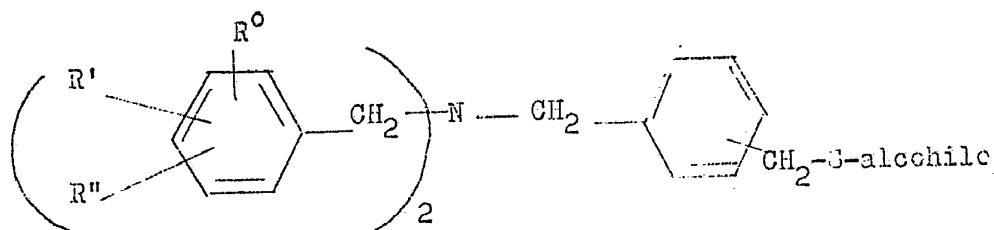
EJEMPLO XXXV

[1-Bis(Alcoxibencil)Aminometil] -Alcohiltio-
metil)Bencenos.

Una solución del [1-bis(alcoxibencil)aminometil]
5 -clorometil (ó bromometil) benceno apropiado (Ejemplo
XXXIV) en N,N-dimetilformamida y al menos un equivalente
del alcohilsulfuro sódico apropiado (preparado a partir del
mercaptano apropiado e hidruro sódico) se agita durante 16-
20 horas a 40^o-60^oC. La mezcla se diluye con cuatro volúme-
10 nes de agua y se extrae con hexano. El extracto se seca
(Na₂SO₄) y se evapora para dar el producto crudo. La purifi-
cación se efectúa por cromatografía en columna sobre gel
de sílice. La columna cargada se eluye primeramente con ben-
ceno para separar el material de partida que no haya reaccio-
15 nado, y luego con acetato de etilo o metanol para eluir el
producto que se recupera por evaporación del eluato.

Los compuestos que siguen se preparan de la mane-
ra siguiente:

20



419681

21



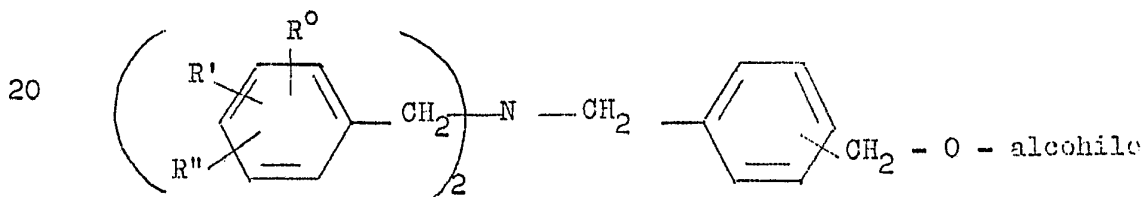
	<u>Isómero</u>	<u>R^o</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>alcohilo</u>
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	CH ₃
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₁₈ H ₃₇
	1,3	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₆ H ₁₃
5	1,2	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₆ H ₁₃
	1,3	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	C ₂ H ₅
	1,3	3,4 - O - CH ₂ - O -		H	C ₁₈ H ₃₇
	1,2	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	CH ₃
	1,2	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	C ₁₆ H ₃₃
10	1,2	2-OC ₆ H ₁₃	3-OC ₂ H ₅	H	C ₁₄ H ₂₉

EJEMPLO XXXVI

[1-Bis(Alcoxibencil)Aminometil] -Alcoximetil Bencenos

15

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXXV, pero utilizando el alcóxido sódico apropiado en lugar de alcohol-sulfuro sódico, para dar los compuestos siguientes:



419681



	<u>Isómero</u>	<u>R^o</u>	<u>Rⁱ</u>	<u>Rⁱⁱ</u>	<u>alcoholo</u>
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	CH ₃
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₆ H ₁₃
	1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₁₈ H ₃₇
5	1,3	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₁₈ H ₃₇
	1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	C ₁₂ H ₂₅
	1,3	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	i-C ₃ H ₇
	1,3	4,5 - O - CH ₂ - O -		2-C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₂₅
	1,2	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	CH ₃
10	1,2	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	C ₁₆ H ₃₃

EJEMPLO XXXVII

15 [1-Bis(Alcoxibencil)Aminometil] -Cianometil Bencenos

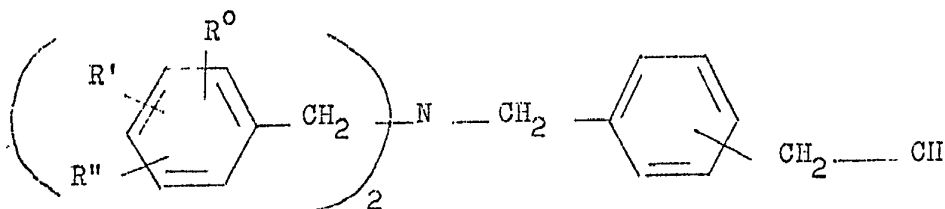
Una solución del 1-bis(alcoxibencil)aminometil-cloro (ó bromo)metil benceno apropiado en N,N-dimetilformamida y cianuro potásico-yoduro potásico (5 equivalentes de cada uno) se agita a 60-100°C durante 24 horas. La mezcla se diluye con agua (4-5 volúmenes) y se extrae con hexano. El extracto se seca (Na₂SO₄) y se evapora para dar el producto crudo. Se purifica por cromatografía en columna como en el Ejemplo XXXV.

20

De esta manera, los compuestos clorado y bromado del Ejemplo XXXIV se convierten en los ciano derivados correspondientes de la fórmula:

25

419681



5

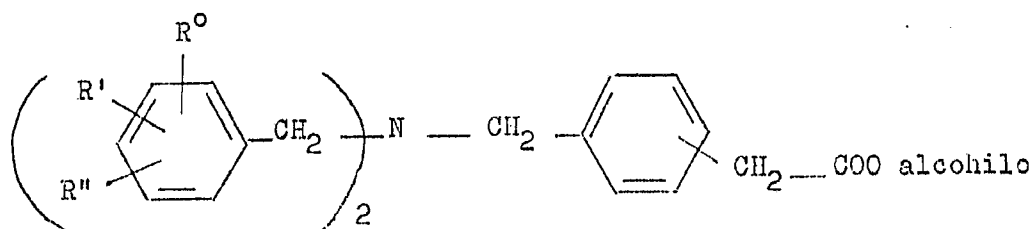
EJEMPLO XXXVIII

[1-Bis(Alcoxibencil)Aminometil] -Carbalcoximetil

Bencenos.

Los compuestos cianometilados del Ejemplo XXXVII se convierten en los compuestos de carbalcoximetilo siguientes por el procedimiento del Ejemplo XXIX (compuesto cianometilado más alcohol apropiado y HCl):

10



15

<u>Isómero</u>	<u>R⁰</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>alcoholo</u>
1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	CH ₃
1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	CH ₃
1,3	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	C ₂ H ₅
20 1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	n-C ₄ H ₉
1,2	2-OC ₆ H ₁₃	3-OC ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
1,4	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	n-C ₄ H ₉
1,2	2-OCH ₃	4-OC ₁₂ H ₂₅	5-OCH ₃	C ₃ H ₇
1,4	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	C ₂ H ₅
25 1,2	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₃ H ₇



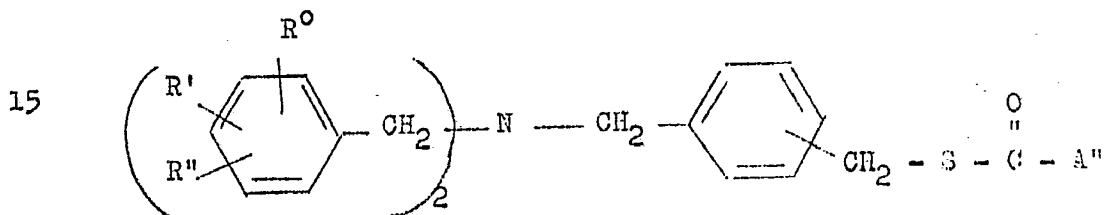
EJEMPLO XXXIX

[1-Bis(Alcoxibencil)Aminometil] -Alcanoiltiometil

Bencenos

Una solución de cantidades equimolares del [1-bis
 5 (alcoxibencil)aminometil] -cloro (ó bromo)-metilbenceno apropiado (Ejemplo XXXIV) y la sal sódica del ácido tiolcarboxílico apropiado en N,N-dimetilformamida, se agita durante 16-
 20 horas a 60°C. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 3-4 volúmenes de agua y se extrae con hexano. El extracto se seca (Na₂SO₄) y se evapora para dar el producto
 10 crudo. Se purifica por cromatografía en columna de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXXV.

Se preparan de este modo los siguientes compuestos:



Isómero	R°	R'	R''	A''
1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	C ₇ H ₁₅ CO
20 1,3	4-OC ₁₈ H ₃₇	H	H	C ₁₁ H ₂₃ CO
1,3	3,4 - O - CH ₂ - O -	H	H	C ₅ H ₁₁ CO
1,4	4-OC ₈ H ₁₇	H	H	C ₉ H ₁₉ CO
1,2	2-OC ₆ H ₁₃	3-OC ₂ H ₅	H	C ₇ H ₁₅ CO
1,3	3,4 - O - CH ₂ - O -	H	H	C ₁₇ H ₃₅ CO
25 1,4	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	C ₁₆ H ₃₃ CO
1,4	3-OC ₆ H ₁₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	C ₃ H ₇ CO

419681



Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América el 7 de Agosto de 1970 bajo el nº 62.192 y el 24 de Mayo de 1971 bajo el nº 146548, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

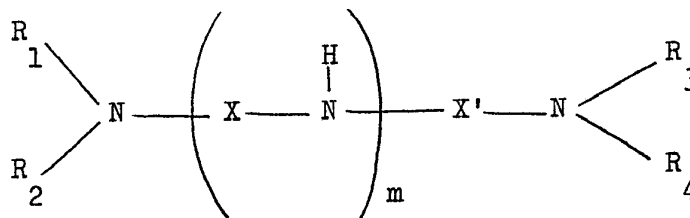
REIVINDICACIONES

15

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

1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto amínico de la fórmula

20



25

ME

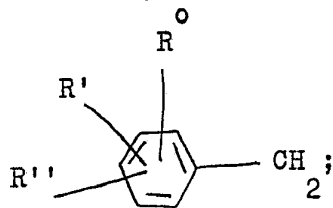
419681

21



y las sales por adición de ácido no-tóxicas del mismo, don
de R es alcoholo de 1 a 20 átomos de carbono, aralcoholo,
ariloxialcoholo, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de car-
bono ó

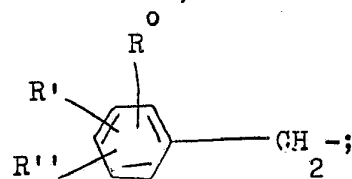
5



R es alcoholo de 6 a 20 áto
2

mos de carbono, aralcoholo, ariloxialcoholo, hidroxialcoholo
lo de 2 a 8 átomos de carbono ó

10



15

R es alcoxi de 1 a 18 átomos de carbono; cada uno de R'
y R'' es hidrógeno, alcoholo, ó alcoxi de 1 a 18 átomos de
carbono; R' y R'', cuando se consideran juntos, son meti-
lendioxi; R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 20 átomos de
carbono, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, fenil
carbamoiloxi(alcoholo inferior), ω -carboxialcanoiloxi(al-
coholo inferior), alilo, alcanóilo de 1 a 6 átomos de car-
bono, alcanoiloxi(alcoholo inferior), carbo(alcoxi infe-
rior)alcoholo inferior, carboxi(alcoholo inferior, alco-
xi(alcoholo inferior) ó gem-di(alcoxi inferior)alcoholo
inferior; R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 20 átomos de
carbono, hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono, car-
bo(alcoxi inferior)alcoholo inferior, alcanoiloxi(alcohi-

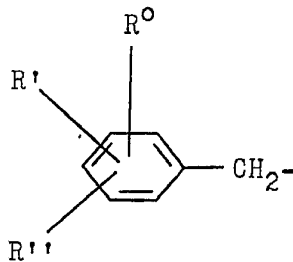
25

ME

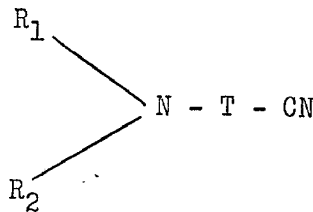
419681



lo inferior), carboxi(alcoholo inferior, alcoxi(alcoholo inferior), fenilcarbamoiloxi(alcoholo inferior), ω -carboxialcanoiloxi(alcoholo inferior), alilo, dihidroxialcoholo de 3 a 8 átomos de carbono ó morfolinoetilo; R_3 y R_4 , cuando se consideran junto con el nitrógeno al que están unidos, son morfolino; X es alcoholeno de cadena recta de 2 a 6 átomos de carbono ó >C=O ; X' es X, fenilendimetileno ó $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$; m es 0 ó 1, con las condiciones de que solamente uno de X y X' sea $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$; y que cuando X' es fenilendimetileno, m es 0; y que cuando X es alcoholeno, m es 1 y cada uno de R_1 y R_2 es



caracterizado por a) reducir un compuesto de la fórmula



25 en donde T es $-\text{CH}_2-$ ó $-(\text{CH}_2)_{1-5}$

31-3-75

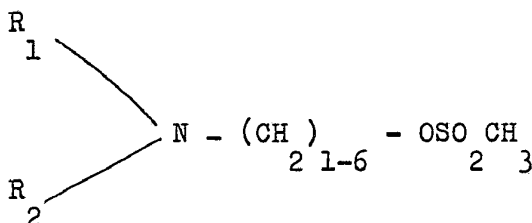
ME

4196812



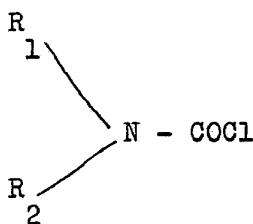
y cuando se requiera, alcoholar subsiguientemente la amina resultante; b) acilar la amina apropiada con un haluro o anhídrido de ácido; c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5

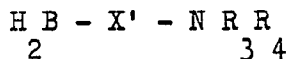


10 con la hidroxialcohol ó deshidroxialcohol-amina apropiada; d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



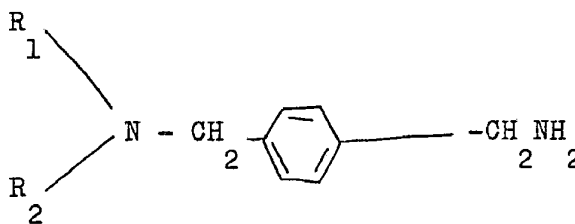
con un compuesto seleccionado de entre uno de la fórmula



20

o una piperazina N-sustituída en un disolvente orgánico en presencia de un aceptor de ácido; e) alcoholar un compuesto de la fórmula

25



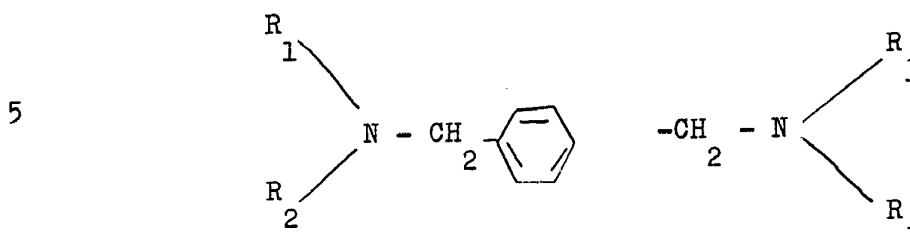
ME

16.11.73
C.M.H.

41968121

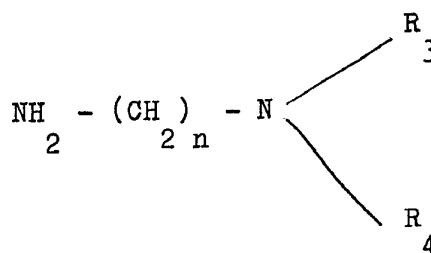


con los reactivos apropiados para dar un compuesto de la fórmula



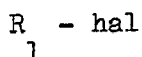
f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

10



15

con un agente de alcoholación de la fórmula



donde hal es cloro o bromo, y, cuando se requiera, convertir cualesquiera grupos hidroxialcohilo en semi-ésteres por reacción con el anhídrido apropiado, en carbamatos por reacción con el isocianato apropiado, en ésteres por reacción con el anhídrido o cloruro de ácido apropiado, en aminas terciarias por alcoholación de las aminas secundarias y, si se desea, preparar los di-N-óxidos por oxidación, y los yoduros de metonio por reacción con yoduro de metilo y

25

me

410681 21



formar las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto amínico.

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

Esta Memoria consta de noventa y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

21 NOV. 1973

Madrid,

P.A.

Fernando de Elizburu
Por Poderes

de

16.11.73
C.M.H.