

720406

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



**ALGUNAS VARIACIONES DE LA REACCION
DE HOFMANN EN LA SINTESIS DE
FARMACOS**

MARTHA VELASQUEZ VAQUERO

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
OFICINA DE EXAMENES
PROFESIONALES
Y GRADOS

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado originalmente según el tema:

Presidente Ma. Del Consuelo Hidalgo M.

Vocal Ma. Luisa García Padilla

Secretario Maria Roa Carmona

1er. Suplente Nilda Navarro Padilla

2o. Suplente Rafael Zendejas Guizar

Sitio donde se desarrolló el tema: .

BIBLIOTECAS

Sustentante: Martha Velásquez Vaquero

Asesor del tema: Ma. Del Consuelo Hidalgo M.

A M I S P A D R E S

Y

H E R M A N O S

AGRADEZCO LA COLABORACION DE LA

DRA. MA. CONSUELO HIDALGO M.

INDICE

INTRODUCCION

GENERALIDADES	1
AMONIOLISIS DE HALOGENUROS DE ALCOHILO	1
MECANISMO DE REACCION	2
Halogenuros de alcoholo	2
S _N ²	2
S _N ¹	3
S _N ⁱ	5
Halogenuros de arilo	5
Desplazamiento bimolecular	6
Sustitución vía bencino	7
CONDICIONES DE REACCION	9
TIPOS DE REACTIVOS	13
HALOGENUROS DE ALCOHILO	13
Halogenuros de alcoholo sencillos	13
Halogenuros de alilo	14
Halogenuros de alcoholo con un grupo funcional	14
Halogenuros de bencilo	15
Derivados dihalogenados	16
HALOGENUROS DE ARILO	17
Halogenobenceno	17
Halopiridinas	18
Halopirimidinas	18
Halopiridazinas	19
Halo-1,3,4-tiadiazoles	20
2,4,6-tricloro-s-triazinas	20

Otros derivados	20
AMINAS ALIFATICAS	20
Alcoholaminas	21
Compuestos en los que la función amina es parte del sistema alicíclico	21
AMINAS AROMATICAS	23
Anilina y sus derivados	23
Aminopiridinas	23
Imidazol y sus derivados	24
1H-1,2,3-triazoles	24
Pirimidonas	24
Amoníaco, Hidrazina e Hidroxilamina	25
APLICACIONES EN LA SINTESIS DE FARMACOS	26
Derivado halogenado alifático con amina alifática	28
Derivado halogenado alifático con grupo amino heterocíclico	36
Derivado halogenado alifático con amina aromática	58
Derivado halogenado en cadena lateral de he- terociclo con amina alifática	62
Derivado halogenado en cadena lateral de he- terociclo con grupo amino heterocíclico	69
Derivado halogenado en cadena lateral de he- terociclo con amina aromática	80
Derivado halogenado en cadena lateral de benceno con amina alifática	82
Derivado halogenado en cadena lateral de benceno con grupo amino heterocíclico	93

Derivado halogenado en cadena lateral de benceno con amina aromática	110
Derivado halogenado en anillo heterociclico con amina alifática	113
Derivado halogenado en anillo heterociclico con grupo amino heterociclico	120
Derivado halogenado en anillo heterociclico con amina aromática	130
Halogenuro de arilo con amina alifática . . .	134
Halogenuro de arilo con grupo amino heterociclico	136
Halogenuro de arilo con amina aromática . . .	139
Derivado halogenado con amonfaco	141
Derivado halogenado con hidrazina	143
Derivado halogenado con hidroxilamina	146
OBSERVACIONES	148
BIBLIOGRAFIA	150

INTRODUCCION

Existen muchos compuestos con actividad farmacológica, cuya estructura molecular posee un grupo amino (s), de ahí la importancia que para el farmacéutico tienen los métodos de síntesis de aminas.

Uno de los métodos generales más empleados en la síntesis de aminas es el de Hofmann (también llamado amoniólisis de halogenuros o alcoholación de aminas). Este método ha sufrido variaciones, tanto en la naturaleza de los reactivos usados, como en las condiciones de reacción.

Nos interesó hacer una revisión de la literatura que pueda existir en relación a este tema.

GENERALIDADES

En 1849 un farmacéutico de Londres que había sintetizado por esas fechas el yoduro de etilo, para unos estudios de anestesia, se lo mostró al químico August Wilhem Hofmann. Este le pidió una muestra para hacerla reaccionar con la anilina, durante una noche, formándose grandes cristales. Al hacer determinaciones analíticas a su producto, comprobó que se había efectuado una reacción de sustitución.

Hofmann posteriormente reporta la síntesis de una mezcla de aminas primaria, secundaria, terciaria y la sal de la base cuaternaria por reacción del amoníaco, o la anilina, con el bromuro de metilo, de etilo y de isoamilo.

AMONIOLISIS DE HALOGENUROS DE ALCOHILO

La sal de la amina primaria, formada por la reacción del amoníaco con el halogenuro de alcoholo, reacciona con el exceso de amoníaco para dar la amina primaria y la sal de amonio.



La amina primaria libre puede atacar al halogenuro de alcoholo para dar la sal de la amina secundaria.



La amina secundaria, que está en equilibrio con su sal, puede atacar al halogenuro de alcoholo para formar la sal de la amina terciaria.



Finalmente, la amina terciaria puede atacar al halogenuro de alcoholo para formar la sal de amonio cuaternario.



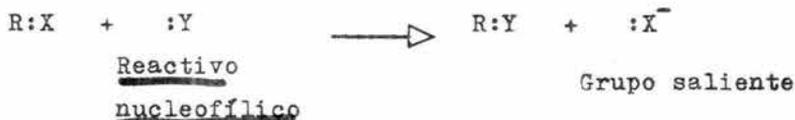
MECANISMO DE REACCION

Halogenuros de alcoholo

Su fórmula general es RX, donde R es un radical alcoholo o alcoholo sustituido y X es un halógeno.

Un ión halogenuro es una base extremadamente débil. Cuando el halógeno está unido al carbono puede ser fácilmente desplazado como ión halogenuro por una base más fuerte, como el amoníaco y las aminas. Estas bases neutras poseen un par de electrones no compartidos en el átomo de nitrógeno, y a las bases ricas en electrones se les llama reactivos nucleofílicos.

La reacción de halogenuros de alcoholo con amoníaco o aminas es una reacción de sustitución nucleofílica alifática.



El mecanismo será S_N2 o S_N1 según sea la estructura del grupo alcoholo, la concentración y la naturaleza del nucleófilo y el disolvente que se emplee en la reacción

S_N2 (Sustitución Nucleofílica Bimolecular).

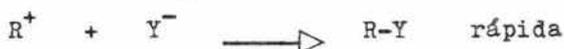
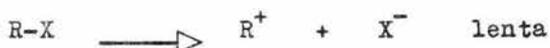


Velocidad = k [RX] [Y]

Unico paso

El desplazamiento se produce con inversión de la configuración y en un sólo paso. El grupo nucleófilo empieza a unirse al átomo de carbono por un lado, mientras que el grupo saliente parte del lado opuesto.

S_N1 (Sustitución Nucleofílica Unimolecular).



Velocidad = k [RX]

La reacción de sustitución se produce en dos pasos.

El grupo saliente comienza por ionizarse, dejando un ión carbonio, que después reacciona con el grupo nucleofílico. Por lo general, será el primer paso, la ionización, el paso que determina la velocidad de reacción.

Naturaleza del grupo saliente. Como el grupo saliente tiene que romper su unión con el carbono, se puede esperar que un buen grupo saliente sea una base débil. El orden de reactividad para los halógenos es: $I > Br > Cl > F$.

Naturaleza del nucleófilo. Generalmente una alcohol-amina es una base más fuerte que el amoníaco, debido al efecto liberador de electrones del grupo alcoholilo. La fuerza básica de la amina puede proporcionar una guía aproxi-

mada sobre su reactividad, las aminas más fuertemente básicas, frecuentemente serán las más nucleofílicas.

Estructura del grupo alcohilo. Un halogenuro primario reaccionará la mayoría de las veces por un proceso de desplazamiento S_N2 . En cambio un halogenuro de t-alcohilo reaccionará, generalmente, mediante un mecanismo S_N1 , pero el rendimiento de la alcoholamina producida será bajo, pues la eliminación tiende a competir con la sustitución, produciéndose cantidades considerables de alquenos. Los impedimentos estéricos desempeñan un papel importante, por lo que los compuestos metílicos son los más reactivos entre los derivados alcohólicos primarios. El mayor efecto estérico se produce cuando los grupos alcohólicos están sustituidos en el mismo átomo de carbono que debe ser atacado.

Las reacciones S_N1 sólo tienen lugar cuando se estabiliza el ión carbonio intermediario. Generalmente la carga positiva está distribuida sobre varios átomos y no concentrada en uno solo, la distribución de carga puede tener lugar por resonancia, como en el catión alilo, por un efecto inductivo y compartiendo electrones de un grupo vecino.

Concentración del reactivo nucleofílico. Una concentración alta de nucleófilo favorece la reacción S_N2 .

Naturaleza del disolvente. El disolvente en el que transcurre la reacción puede tener gran influencia sobre el mecanismo de ella. Así en la hidrólisis o solvólisis de un determinado halogenuro de alcohilo, cuanto más polar sea el disolvente empleado con más facilidad se verificará la reacción a través de un mecanismo S_N1 mejor que con un

mecanismo S_N2 . Aunque en las reacciones S_N2 en las que la reacción es entre un nucleófilo neutro y un sustrato neutro, como el desplazamiento de ioduro de metilo por trimetilamina, el estado de transición es más iónico que los productos de los cuales parte, en éste caso la reacción será más rápida en disolventes más polares.

S_Ni (Sustitución Nucleofílica Interna).

Este tipo de reacción se produce con retención total de la configuración del carbono. En las reacciones de sustitución nucleofílica intramolecular, el reactivo nucleofílico se halla en la misma molécula en la que se va a realizar el desplazamiento. La formación más rápida corresponde a los ciclos de 5 miembros, que no poseen tensiones anulares. El ciclo de 6 miembros se forma más lentamente, porque en promedio los dos grupos reaccionantes se encuentran más alejados y tienen menor probabilidad de reaccionar. Así, a medida que el ciclo se agranda, disminuye la ventaja de la reacción interna, porque resulta menos probable que choquen los dos extremos de la cadena.

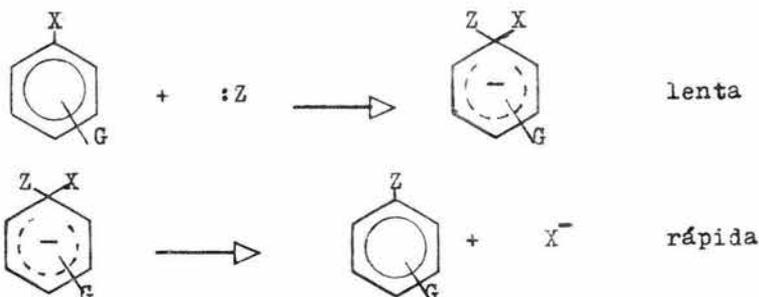
Halogenuros de Arilo

Son compuestos en los que el átomo de halógeno está unido directamente a un anillo aromático. Su fórmula general es ArX , donde Ar es un radical arilo o heteroarilo y X es un halógeno.

Por su baja reactividad, los halogenuros de arilo sólo se convierten a aminas (a) si el anillo tiene grupos atractores de electrones que activen el anillo aromático con respecto a reacción nucleofílica y (b) si se emplean altas temperaturas o reactivos fuertemente básicos.

La sustitución nucleofílica aromática puede seguir dos rutas: un desplazamiento bimolecular, para halogenuros de arilo activados y una sustitución vía bencino.

Desplazamiento Bimolecular.



G: grupos atractores de electrones (NO_2 , $-\text{CN}$, SO_3H , $-\text{COOH}$, CHO , COR , X).

Se lleva a cabo en dos pasos: el reactivo nucleofílico ataca al anillo para formar un carbanión y el ión halogenuro es expulsado del carbanión para dar el producto.

La causa del efecto activante de los grupos atractores de electrones, especialmente el grupo nitro, sobre los átomos de halógeno nucleares, es su facilidad para estabilizar por deslocalización al carbanión y cabría esperar que los grupos nitro han de actuar con mayor efectividad cuando el sustituyente a reemplazar estuviera en las posiciones orto- y para-, ya que en la posición meta- sólo participa extendiendo su carga a través de sus efectos inductivos.

Este tipo de mecanismo también es importante en la química de los compuestos N-heteroaromáticos, cuando la carga negativa puede ubicarse sobre el heteroátomo.

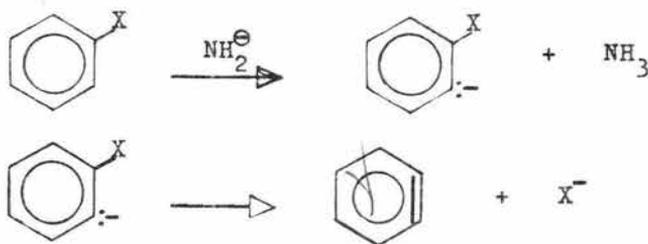
Las principales propiedades asociadas con el átomo de

nitrógeno anular de compuestos N-heteroaromáticos son: su efecto polar es cualitativamente del mismo tipo que el de los grupos nitro exocíclicos, ambos tipos de compuestos atraen electrones del anillo por inducción y conjugación; los requerimientos estéricos, en contraste con los relativamente voluminosos grupos nitro, no exceden a los de un grupo aromático =CH-; los sustituyentes halógeno en anillos N-heteroaromáticos afectan la basicidad en un grado mayor cuando están en posición α que cuando están en posición γ a ese átomo.

Sustitución Vía Bencino.

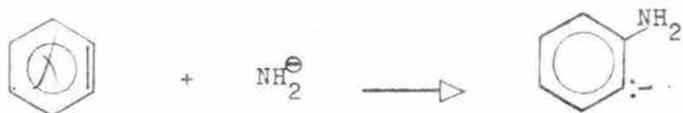
Los halogenuros de arilo que no tienen grupos activantes y que tienen por lo menos una posición orto- libre, requieren de bases muy fuertes, como las amidas de metales alcalinos, para que reaccionen con aminas. El grupo entrante no siempre ocupa la posición dejada por el grupo saliente. La reacción transcurre mediante un mecanismo de eliminación seguido por adición.

Eliminación:



Bencino

Adición:



Bencino



CONDICIONES DE REACCION

ALCOHILACION DE AMINAS



donde R es un grupo alcoholilo o arilo y X es un halógeno.

La alcoholilación de una amina primaria con un halogenuro de alcoholilo (o arilo) (1) da una mezcla de amina secundaria y terciaria, en diferente proporción, dependiendo de las condiciones de reacción. A menudo es posible favorecer la formación de un producto en particular, empleando un exceso de alguno de los reactivos: exceso de agente alcoholilante para obtener la amina terciaria como producto principal o exceso de amina primaria para obtener principalmente amina secundaria. Esta reacción es importante en la síntesis de aminas aromáticas secundarias y terciarias y de algunas aminas alifáticas secundarias.

La alcoholilación de aminas secundarias con halogenuros de alcoholilo (2) es el método más ampliamente usado para la síntesis de aminas terciarias.

Las sales de amonio cuaternario se pueden preparar con halogenuros de alcoholilo y aminas terciarias (3). La reacción se lleva a cabo mezclando la amina y el halogenuro con o sin disolvente, a temperatura ambiente o calentando a reflujo. La velocidad de cuaternización de la amina terciaria está en función del halogenuro de alcoholilo (o arilo) y de la naturaleza del disolvente. Entre los ha-

logenuros, los yoduros son los que mas fácilmente reaccionan, siendo el yoduro de metilo el más comunmente usado. La formación de sales de amonio cuaternario procede más fácilmente en disolventes polares.

La reacción entre un halogenuro de alcoholo y una amina se lleva a cabo ya sea manteniendo los reactantes a temperatura ambiente, o calentándolos a reflujo o en autoclave, o bajo condiciones más enérgicas: calentándolos a altas temperaturas bajo nitrógeno, durante cierto tiempo. Ejemplos:

Lunsford C. y Cale A.⁵⁶ prepararon el compuesto 5-[2-morfolino)etil]-4-fenil-1-isopropil-2,3-dioxopiperazina (en un 61%) calentando a reflujo el derivado 5-(2-cloroetil)-2,3-dioxopiperazina con un exceso de morfolina, durante 4 h.

El ácido α -piperidino- β -(3,4-metilendioxfenil)propiónico fué sintetizado por Tamaki K. y col.⁸⁷, adicionando el ácido α -bromo- β -(3,4-metilendioxfenil)propiónico a la piperidina a 15°C y agitando la mezcla a 30-40°C, durante 1 h.

Al reaccionar el halogenuro de alcoholo con la amina se libera HCl, que al combinarse con la amina libre inhibe la reacción. Esto puede solucionarse en parte, efectuando la reacción en presencia de una base inorgánica: carbonatos alcalinos (NaHCO_3 , Na_2CO_3 o K_2CO_3) o hidróxidos alcalinos (NaOH o KOH), o de una base orgánica como trietilamina. Ejemplos:

Takeda M. y col.¹³ prepararon un derivado de benzo-

morfano agitando una mezcla de 8-hidroxi-6,7-benzomorfanó, NaHCO_3 y bromuro de alilo en DMF a 90°C , durante 5 h.

Sakai katsumi⁷ sintetizó 1-(p-cloro- α -fenilbencil)-4-cinamilpiperazina calentando a reflujo en isopropanol el clorhidrato de p-cloro- α -fenilbencilamina y el clorhidrato de N,N-bis(2-cloroetil)cinamilamina, en presencia de Na_2CO_3 , durante 2 h.

Archibald J. y Cavalla F.¹ prepararon la 4-benzamido-1-[3-(4'-terbutilbenzoil)propil]piperidina, calentando 4-benzamidopiperidina y 4-terbutil-4-clorobutirofenona, en presencia de K_2CO_3 , a 100°C durante 4 h. y después agitando en agua a 60°C , durante 12 h.

La N-octil-4-terbutilciclohexilamina² se obtuvo calentando 4-terbutilciclohexilamina y bromuro de octilo, en presencia de NaOH, a $135-140^\circ\text{C}$, durante 1 h.

Arimura Katsuo y Ao Hideki⁹² prepararon 6-(2-feniletíl)-1'-bencil-perhidro-5,7-dioxospiro[imidazo(1,5-c)tiazol-3,4'-piperidina] calentando a reflujo una mezcla de KOH y el derivado espiro en etanol, durante 3 h., concentrando y adicionando α -bromofeniletilo y DMF posteriormente agitando la mezcla a $70-85^\circ\text{C}$ durante 5.5 h. y finalmente tratando con HCl para obtener el clorhidrato.

La N-alcoholación de algunas aminas heterocíclicas secundarias con halogenuros de alcoholó se ha obtenido con mejores rendimientos, aumentando la nucleofilidad del átomo de nitrógeno del compuesto N-heterocíclico al convertirlo a un derivado de metal alcalino, antes de la alcoholación. En un principio se usó sodio, pero actualmente tam-

bién se usa hidruro de sodio, hidruro de litio, sodamida, metóxido de sodio y etóxido de sodio como agentes condensantes básicos. Ejemplos:

Friebe W. y col.⁶⁰ obtuvieron derivados arilpiperazínflicos de adenina, con buenos rendimientos, calentando a reflujo en isopropanol la 1-(o-tolil)-4-(3-cloropropil)piperazina con adenina, en presencia de sodio, durante 6 h.

La 5-alil-11H-dibenzo(b,e)(1,4)tiazepina²² se obtuvo agitando a 50°C la 5,11-dihidrodibenzo(b,e)(1,4)tiazepina con NaH en tolueno-DMF, durante 2 h. adicionando bromuro de alilo y agitando la mezcla a 50°C, durante 2 h.

El compuesto 2,3,6,9-tetrahidro-2,9-dioxo-6-etil-3-metiltiliazol(5,4-f)quinolil-8-carboxilato de 2-(piperidino)etilo⁵³ se preparó calentando a reflujo una mezcla de piperidina y sodamida en tolueno, durante 2 h., adicionando el derivado tiazolquinolil-8-carboxilato de 2-cloroetilo y calentando a reflujo la mezcla, durante 18 h.

TIPOS DE REACTIVOS

HALOGENUROS DE ALCOHILO

Los halogenuros de alcohol, cuya fórmula general es RX, donde X es un halógeno (Cl, Br, I) y R es un grupo alcohol simple o un grupo alcohol sustituido -por ejemplo por un alqueno, un cicloalcohol, un arilo o un heteroarilo- han sido ampliamente usados en la síntesis de aminas.

Generalmente sólo se emplean halogenuros de alcohol primario, en menor escala se usan los halogenuros de alcohol secundario. Los halogenuros de alcohol terciario no tienen ningún valor preparativo, ya que con ellos predomina la reacción de eliminación.

Al reaccionar un halogenuro de alcohol con una amina el yodo es el mejor grupo saliente entre los halógenos. Como los derivados yodados generalmente son difíciles de preparar directamente, en algunas ocasiones la reacción de un cloruro de alcohol con una amina se ha llevado a cabo en presencia de ión yoduro (KI), de tal manera que el yoduro orgánico se genere "in situ" por intercambio de halógenos y sea el yoduro de alcohol el que reaccione con la amina^{47,49,79,85}.

Halogenuros de alcohol sencillos.

Los yoduros de alcohol, especialmente los pequeños, son los más reactivos. Por su reactividad, el yoduro de metilo se ha usado como agente de metilación^{3,23,31}.

Varios compuestos N-heterocíclicos han sido N-alcoholados con yoduro de etilo^{15,18,20,28,34}.

Los bromuros de alcohol^{2,35} reaccionan más fácilmente

te que los correspondiente cloruros¹.

Halogenuros de alilo.

Con halogenuros de alilo (halógeno: Br o Cl) se obtienen aminas olefinicas^{13,14,22}, pero con α -alilhalogenuros, la reacción con aminas casi siempre involucra rearrreglos alílicos.

Halogenuros de alcoholilo con un grupo funcional.

Los derivados halogenados de cetonas, aldehídos, éteres y ácidos carboxílicos generalmente son agentes alcohilantes más fuertes que los halogenuros de alcoholilo simples.

Haloacetonas. Las aminocetonas se preparan con aminas y haloacetonas¹⁷. La amina también puede reaccionar con el grupo carbonilo, pero usando acetales se evita ésta reacción colateral. Aunque se ha visto que para la alcohilación de aminas secundarias y terciarias no siempre es necesario proteger el grupo carbonilo⁸².

Varias α -haloacetonas (halógeno: Br o Cl) se han usado en la síntesis de fármacos con grupo amino^{49,67,90,96,148}.

También se han usado los derivados de la 4-clorobutirofenona sustituidos en posición para-, especialmente por un átomo de fluor, para hacerlos reaccionar con aminas alifáticas secundarias^{77,82,85,89,91,93,143}. Así por ejemplo, Protiva M. y col.⁷⁴ prepararon un neuroléptico calentando a ebullición en butanol la p-fluoro-4-clorobutirofenona con 8-metiltio-10-piperazino-10,11-dihidro(b,f)tiepin en presencia de K_2CO_3 .

Haloalcoholes. Los aminoalcoholes se preparan por aminación de haloalcoholes^{73,142}. Así por ejemplo, los compuestos del tipo 3-(2-amina cíclica-1-hidroxi-etil)-5-

(hidroxifenil)isoxazoles⁴⁸ se sintetizaron tratando el derivado 3-(2-halo-1-hidroxietil) con aminas secundarias cíclicas.

Haloéteres. El halógeno en α -haloéteres tiene mayor reactividad que las halocetonas, pero sólo es de interés preparativo en casos especiales, pues tiene reacciones colaterales. Al reaccionar α -haloéteres con aminas dan metoxialcohilaminas, así, el mefobarbital se trata en DMF con LiH y con $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$, en frío, para dar el derivado 3-metoximetil¹⁹. También se han usado otros haloéteres^{42,78,79,83}.

Derivados de ácidos α -halogenados. Se han usado como reactivos en la síntesis de aminas^{4,10,87}. Un ejemplo es la condensación del imidazol con el bromoacetato de etilo, en presencia de NaH y subsecuente hidrólisis para dar el ácido imidazolil-1-acético¹¹.

Cloruros de ácidos halogenados. La acilación de aminas secundarias heterocíclicas con cloruro de cloroacetilo o cloropropionilo da el derivado $\text{N-CO}(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$ ($n=1$ ó 2) en el que el átomo de cloro puede ser desplazado por alcohilaminas^{16,43,51,57,71}.

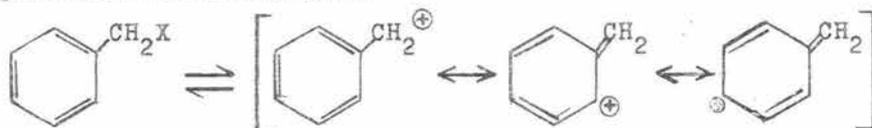
Cloruros de dialcohilaminoalcoholo. Numerosos compuestos N-heterocíclicos han sido N-sustituídos con cloruros de dialcohilaminoalcoholo^{12,24,29,30,32,33,54,60}. Estos cloruros también se han hecho reaccionar con aminas aromáticas^{36,37,38,39,61}.

Halogenuros de bencilo.

Las aminas alifáticas y aromáticas sustituyen al átomo de halógeno de halogenuros de alcoholo en cadena late-

ral (C_{1-3}) de hidrocarburos cíclicos²⁷, de arilo o arilo sustituido^{65,69,92}, de heteroarilo^{41,44,45,47,52,55,58,62,119,150}, y de hidrocarburos con núcleos condensados⁷². Todos estos compuestos presentan las propiedades químicas alifáticas de los halogenuros de alcoholilo, siendo los halogenuros de bencilo los compuestos más ampliamente usados.

Los halogenuros de bencilo son compuestos muy reactivos, debido a efectos electrónicos (de conjugación) por lo que han sido usados como materia prima en la síntesis de productos farmacéuticos.



En los halogenuros de bencilo el anillo puede estar sustituido y el halógeno puede ser Br o Cl. Los halogenuros de bencilo reaccionan con anilina (o derivados de anilina)^{97,98}, con aminas alifáticas primarias^{63,64,138}, secundarias^{68,75} y terciarias⁷⁰. También reaccionan con piperazina^{80,81} y con otras aminas heterocíclicas secundarias^{84,86,89,95}.

Derivados dihalogenados.

Son compuestos que tienen dos átomos de halógeno, unidos a diferente átomo de carbono, los cuales pueden reaccionar con un mismo grupo amino o con un grupo amino y otro grupo funcional.

Las aminas aromáticas pueden formar ciclos al reaccionar con derivados dihalogenados, dando heterocícl

N-arilados⁹⁷.

Diversas piperazinas N-sustituídas, se han preparado, con buenos rendimientos, a partir del clorhidrato de N,N-bis(2-cloroetil)aminoalcohol (o arilalcohol) y de una amina alifática primaria^{6,7,76}. También se han preparado por ciclización de la N,N'-disustituída etilendiamina con dicloroetano⁸. Y también con dibromoetano y dos moléculas de una amina alifática primaria⁹.

Los derivados α,ω -dihaloalcanos y las aminas heterocíclicas secundarias que tengan un grupo amino o mercapto en posición orto- al átomo de nitrógeno del anillo, dan compuestos heterocíclicos con un anillo adicional^{21,25,26}.

HALOGENUROS DE ARILO

En los halogenuros de arilo el átomo de halógeno está directamente unido a un anillo aromático.

La reacción de sustitución de un átomo de halógeno por un nucleófilo (amina) se lleva a cabo más rápidamente en la serie de compuestos N-heterocíclicos que en la serie del benceno.

Halogenobenceno.

Los compuestos bromo- y clorobenceno son muy poco reactivos con aminas, pero la presencia de grupos atractores de electrones -como grupos NO_2 , CN , COOH , etc.- activan al anillo aromático con respecto a reacciones de sustitución nucleofílica. La presencia de un grupo orientador a meta-, en posición orto- o para- al átomo de halógeno, aumenta la facilidad de desplazamiento de éste mediante agentes nucleofílicos. Las aminas pueden ser alifáticas¹²⁴,

128 o aromáticas^{126,130}.

Cuando el anillo aromático no está lo suficientemente activado, la reacción de sustitución se efectúa bajo condiciones más enérgicas^{125,127,129}.

Halopiridinas.

Las halopiridinas reaccionan con aminas alifáticas y aromáticas, siendo los derivados 2- y 4-halopiridina más reactivos que los halógenobenceno, mientras que las 3-halopiridinas tienen aproximadamente el mismo orden de reactividad que los halógenobencenos. Así, el átomo de cloro de los derivados de la 2-cloropiridina^{114,115,118,145,150} es fácilmente desplazado por aminas, debido a las propiedades aceptoras de electrones del átomo de nitrógeno. La presencia de otro átomo de cloro en el anillo de piridina aumenta la reactividad de las 2-cloropiridinas^{108,122}. El átomo de cloro de la 4-cloroquinolina es desplazado por aminas^{140,146}.

Halopirimidinas.

El desplazamiento nucleofílico del átomo de halógeno en la posición 2-, 4- ó 6- de la pirimidina es normalmente muy fácil, su reactividad es semejante a la del átomo de cloro del 2,4-dinitroclorobenceno. Las 4-cloropirimidinas son más reactivas que las 2-cloropirimidinas. En las cloropirimidinas que tienen un grupo atractor de electrones el desplazamiento del átomo de cloro por un grupo amino es aún más fácil¹²³.

La diaminación de 2,4-dicloropirimidina se puede lograr en uno o dos pasos, según se deseen grupos amino iguales o diferentes. Aunque cuando un átomo de cloro, de

la 2,4-dicloropirimidina, ha sido sustituido por un grupo amino, el segundo átomo de cloro se vuelve un poco desactivado, por lo que se requiere de condiciones más vigorosas para efectuar la sustitución¹¹⁰. En cambio, en un sólo paso se obtiene la 2,4-diaminopirimidina¹²⁰ con buenos rendimientos y bajo condiciones moderadas.

El átomo de cloro de 4-cloroquinazolína^{101,139} o de 4-cloropirimidina fusionado con otro anillo heterocíclico^{106,112} también es fácilmente desplazado por aminas alifáticas primarias y secundarias.

Halopiridazinas.

Uno de los métodos más comunes para la preparación de aminopiridazinas es por sustitución del átomo de halógeno por un grupo amino^{113,116}.

Cuando las dihalopiridazinas o sus derivados reaccionan con aminas primarias y secundarias, generalmente sólo un átomo de halógeno es desplazado, aunque se han podido obtener algunas diaminopiridazinas¹¹⁷ usando altas temperaturas.

Las piridazinonas, como otras hidroxiazinas, existen predominantemente en la forma tautómera oxo. Los sustituyentes electronegativos activan el anillo hacia las sustituciones nucleofílicas, acentuándose esta actividad con el grupo carbonilo de las piridazinonas. Así, la halo-3(2H)piridazinona reacciona rápidamente con amoníaco y aminas, siendo los derivados 5-halo los más reactivos¹¹¹. Los derivados halo-3,6-piridazindiona también reaccionan con aminas¹⁰⁴.

Halo-1,3,4-tiadiazoles.

Los halo-1,3,4-tiadiazoles son importantes intermedios en los que el átomo de halógeno es desplazado por nucleófilos. Así, los 2-bromo-5-sustituído-1,3,4-tiadiazoles reaccionan con N-metilpiperazina y con dialcoholaminoetilamina¹⁰⁷.

2,4,6-tricloro-s-triazinas.

Las s-triazinas muestran pocas de las características de un núcleo aromático, por la fuerte electronegatividad de los átomos de nitrógeno en el anillo. Los átomos de cloro de las 2,4,6-tricloro-s-triazina son muy reactivos, siendo fácilmente desplazados por aminas alifáticas primarias y secundarias y aminas aromáticas. Los átomos de cloro de éstos compuestos son sucesivamente reemplazados por aminas (o cualquier otro nucleófilo), así se han preparado 2,4-diaminosustituído-s-triazinas¹⁰⁵.

Los derivados halo-1,2,4-triazinas también reaccionan fácilmente con las aminas¹⁰².

Otros derivados.

Los derivados de 10-cloro-10,11-dihidrodibenzo(b,f) tiepin, útiles como neurolépticos, reaccionan con aminas alifáticas secundarias^{109,147}.

La 4-clorocumarina⁹⁹ reacciona con el derivado 4-aminopiperidina para dar un compuesto con actividad psicotrópica.

El derivado de 4-clorouracilo reacciona con aminas¹⁰⁰.

AMINAS ALIFATICAS

Las aminas primarias, secundarias y terciarias son

reactivos nucleofílicos que sustituyen al átomo de halógeno de un halogenuro de alcohol o de arilo. Una amina terciaria es capaz de reaccionar con halogenuros porque sus propiedades básicas se deben al par de electrones no compartidos del átomo de nitrógeno.

Alcoholaminas.

El grupo alcohol de una alcoholamina puede ser de muy diversa naturaleza.

Los grupos alcohol pequeños (C_{1-4}), generalmente se emplean para reacciones de aminación^{42,43,44,45,46,47,68,71,72,73,102,104,105,106,124}.

El grupo alcohol puede tener otro grupo amino^{8,101}, una función alcohol^{3,100}, una función éter⁶⁵ o tener insaturaciones^{40,47}.

De los compuestos alicíclicos sólo se han usado en la síntesis de fármacos ciclohexilaminas y sus derivados^{2,75,76}.

El grupo alcohol también puede estar sustituido por uno o dos fenilos, con o sin sustituyentes^{6,7,40,41,65,67,69} o puede estar sustituido por un anillo heterocíclico^{99,103,125}.

Compuestos en los que la función amina es parte del sistema alicíclico.

Muchos compuestos farmacológicamente activos son bases terciarias, por lo que en muchas ocasiones el grupo dimetilamino ha sido sustituido por un grupo piperidino, el cual no altera marcadamente las dimensiones de la molécula del fármaco, por tener el grupo piperidino una estructura cíclica compacta, que sin duda requiere de menos

espacio que el grupo dietilamino y grupos alcoholamino mayores.

Algunas veces el núcleo de piperidina forma parte esencial de la estructura molecular de un fármaco y no solamente dota al fármaco de propiedades básicas.

La piperidina se comporta como una típica amina alifática secundaria, es una base ligeramente más fuerte que la dietilamina. Forma derivados alcoholados^{10,16,17,48,53,77,78,87,90,141}, y derivados arilados¹¹⁵ con halogenuros de alcoholo y de arilo, respectivamente, bajo una gran variedad de condiciones.

Los derivados 3-piperidinas (1,2,3,6-tetrahidropiridinas) también reaccionan con halogenuros de alcoholo^{54,79,85}.

La pirrolidina y la morfolina también muestran las propiedades de una típica amina alifática secundaria, así por ejemplo, la pirrolidina puede reaccionar con halogenuros de arilo^{108,112,118} y la morfolina puede reaccionar con halogenuros de alcoholo^{50,51,56,57,150} y halogenuros de arilo^{111,114,116,117,147}.

La piperazina, que se comporta como una típica diamina alifática secundaria, ha sido ampliamente usada para que reaccione con halogenuros de alcoholo^{49,52,59,80,81,83,89,91} y halogenuros de arilo^{113,127,128}.

Existen varios compuestos con propiedades farmacológicas, cuya estructura molecular tiene un grupo amino heterocíclico secundario que puede reaccionar con halogenuros de alcoholo, entre estos compuestos están las fenotiazinas^{57,58}, los derivados de benzomorfolano¹³, los derivados

de benzopirano piridinona⁵⁴, de tetrahidrotienopiridina⁸⁶, de dibenzotiazepina²², de dibenzoazepina¹⁵, de benzocicloheptatiazina¹⁴⁴, de 3H-indol²¹ y de 4-benzazonina¹⁴.

Varios compuestos N-heterocíclicos que poseen un grupo oxo en posición α al átomo de nitrógeno pueden reaccionar con halogenuros de alcohol, por ejemplo, los derivados de 1,4-benzodiazepinona^{24,29}, de 2-pirrolidona¹², de tetrahidroimidazoimidazolidina³¹ y de dihidro-1,2,4-triazina³³.

AMINAS AROMATICAS

Anilina y sus derivados.

La anilina y sus derivados al reaccionar con halogenuros de alcohol dan productos mono-, di- y trialcoholados^{35,36,39}.

Las diarilaminas se preparan con una amina aromática y un halogenuro de arilo^{98,129,130} o heteroarilo^{119,120,121,146,149}.

Aminopiridinas.

La 3-aminopiridina se comporta como una típica amina aromática, es una base más débil que sus isómeros. Reacciona con halogenuros de alcohol para dar aminas monoalcoholadas³⁷.

Las 2- y 4-aminopiridinas difieren de la 3-aminopiridina en que presentan formas tautómeras. Estas aminopiridinas reaccionan con halogenuros de alcohol⁶¹ y halogenuros de arilo¹²³, tratándolas previamente con metales alcalinos.

Imidazol y sus derivados.

El imidazol es un compuesto aromático que contiene un grupo imino libre que puede reaccionar con halogenuros de alcoholo^{11,93} y halogenuros de arilo^{126,140} para formar N-alcohol- y N-arilimidazoles, respectivamente, bajo diversas condiciones.

El grupo imino libre del benzimidazol²⁶ y de la adenina⁶⁰ también reaccionan con halogenuros de alcoholo, obteniéndose los derivados N-alcoholados.

1H-1,2,3-triazoles.

Los 1H-1,2,3-triazoles reaccionan fácilmente con los halogenuros de alcoholo, en presencia de un agente condensante, para formar N-alcoholtriazoles⁹⁵, incluso pueden reaccionar intramolecularmente con el derivado apropiado del triazol, formando otro anillo heterocíclico⁹⁴.

Pirimidonas.

La pirimidina forma parte de la constitución de numerosos derivados, como las purinas, el ácido úrico, la aloxana, los barbituratos y varios agentes antibacterianos y antipalúdicos.

La pirimidina con un grupo hidroxilo o mercapto en la posición 2-, 4- ó 6- adopta la estructura tautómera oxo y tío, respectivamente, mientras que la aromaticidad del anillo puede mantenerse por una distribución apropiada de los electrones.



La sustitución normal de un átomo de nitrógeno de la pirimidina es imposible, al carecer de un grupo imino libre, sin embargo, la presencia de grupos tautomerizables (hidroxi o mercapto) en las posiciones 2- y 4- de la pirimidina, permiten que un átomo de hidrógeno sea acomodado al átomo de nitrógeno. En éstas circunstancias la sustitución es posible, pudiéndose obtener N-alcohol-dihidro-oxo (o tio) pirimidinas²⁰.

En los compuestos pirimidin-2,4(1H,3H)dionas es posible efectuar reacciones de N-alcoholación en los dos átomos de nitrógeno^{27,28,30}.

La N-alcoholación del ácido barbitúrico (2,4,6-trihidroxipirimidina) sólo tiene lugar después de que la posición 5- ha sido dialcoholada¹⁹.

AMONIACO, HIDRAZINA E HIDROXILAMINA

Al igual que el amoníaco y las aminas, la hidrazina y la hidroxilamina son reactivos nucleofílicos que pueden desplazar al átomo de halógeno de los halogenuros de alcohol y de arilo. Varios compuestos heterocíclicos se han sintetizado con derivados halogenados y amoníaco¹³², hidrazina^{134,135} o hidroxilamina^{136,137}.

APLICACIONES EN LA SINTESIS DE FARMACOS.

En ésta parte se ilustran los ejemplos citados en los capítulos "Condiciones de reacción" y "Tipos de reactivos", los cuales se clasificaron de la siguiente manera:

I

- A.- Derivado halogenado alifático con amina alifática.
- B.- Derivado halogenado alifático con grupo amino heterocíclico.
- C.- Derivado halogenado alifático con amina aromática.

II

- A.- Derivado halogenado en cadena lateral de heterociclo con amina alifática.
- B.- Derivado halogenado en cadena lateral de heterociclo con grupo amino heterocíclico.
- C.- Derivado halogenado en cadena lateral de heterociclo con amina aromática.

III

- A.- Derivado halogenado en cadena lateral de benceno con amina alifática.
- B.- Derivado halogenado en cadena lateral de benceno con grupo amino heterocíclico.
- C.- Derivado halogenado en cadena lateral de benceno con amina aromática.

IV

- A.- Derivado halogenado en anillo heterocíclico con amina alifática.
- B.- Derivado halogenado en anillo heterocíclico con grupo

amino heterocíclico.

C.- Derivado halogenado en anillo heterocíclico con amina aromática.

V

A.- Halogenuro de arilo con amina alifática.

B.- Halogenuro de arilo con grupo amino heterocíclico.

C.- Halogenuro de arilo con amina aromática.

VI

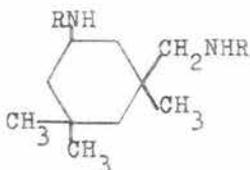
Derivado halogenado con amoníaco.

Derivado halogenado con hidrazina.

Derivado halogenado con hidroxilamina.

A.- DERIVADO HALOGENADO ALIFATICO CON AMINA
ALIFATICA

- (1) 3-octilaminometil-3-metil-5,5-dimetil-N-octilciclohexilamina



R= n-octilo

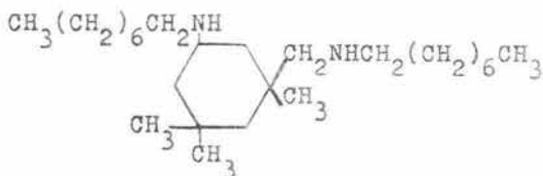
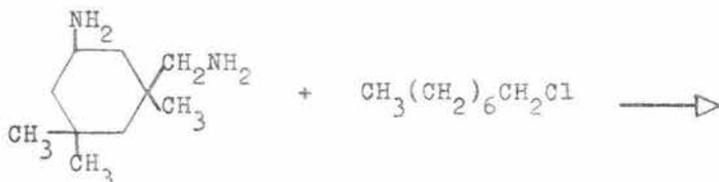
Util como microbicida.

Reactivos

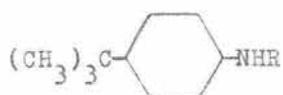
3-aminometil-3-metil-5,5-dimetilciclohexilamina
cloruro de n-octilo

Condiciones: se calienta en solución acuosa de NaOH a 100°C durante 2 h. y a 140°C durante 1 h.

Reacción



(2) N-octil-4-terbutilciclohexilamina



R= n-octilo o dodecilo

Bactericidas y fungicidas.

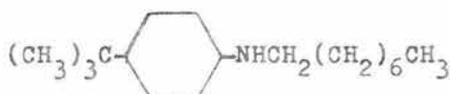
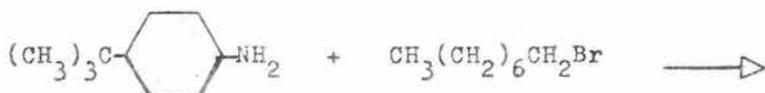
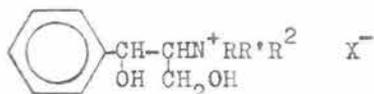
Reactivos

4-terbutilciclohexilamina

bromuro de n-octilo

Condiciones: se calienta en solución acuosa de NaOH a 135-140°C durante 1 h.

Reacción

(3) Yoduro de N,N-dimetil- α -metanol- β -hidroxifenetil-
amónicoR, R', R²= alcoholo

X= halógeno

Útiles como reguladores del crecimiento de las plantas.

Reactivos

N,N-dimetil- α -metanol- β -hidroxifenetilamina

yoduro de metilo

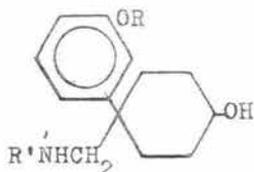
Condiciones: los reactivos se mezclan y se dejan reaccionar durante 1 noche.

Rendimiento: 75%

Reacción



(4) 1-(etoxicarbonilmetilaminometil)-1-(3-metoxifenil)-4-hidroxiciclohexano



R= H, alcoholo pequeño.

R'= alcohoxicarbonilalcoholo,
aminoalcoholo.

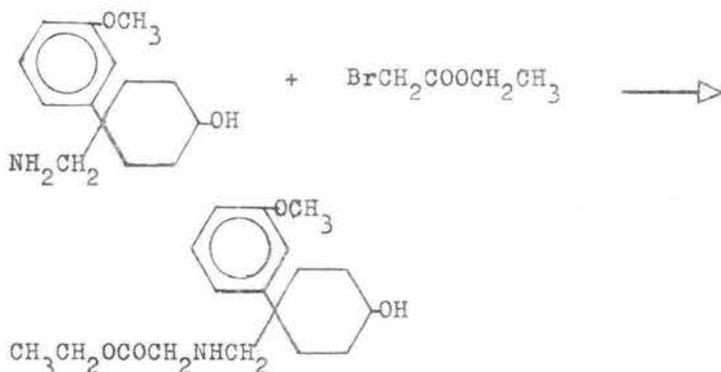
Inhibió la colinaestearasa y tuvo actividad analgésica más potente que la de la galantamina.

Reactivos

1-aminometil-1-(m-metoxifenil)-4-hidroxi-ciclohexano
bromoacetato de etilo

Condiciones: se mezclan los reactivos, se agrega K_2CO_3 , y se calienta a reflujo en etanol, durante 8 h.

Reacción



(5) N-ciclohexil-N'-(o-tolil)-benzamidina



R= H, metilo, metoxilo.

R'= fenilo, fenilo sustituido,
 α -naftilo.R²= ciclohexilo.

Antitusivo.

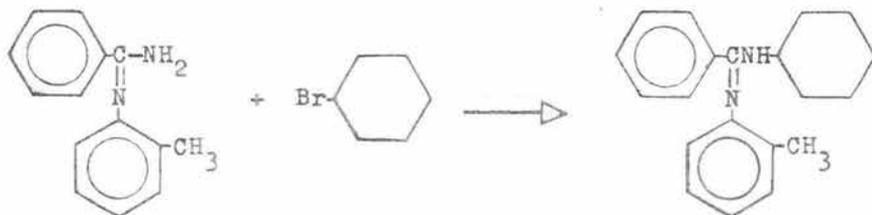
Reactivos.

(a) N-(o-tolil)-benzamidina

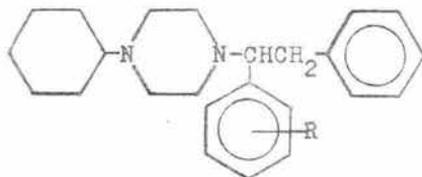
(b) bromuro de ciclohexilo

Condiciones: (a) se calienta con (b) en piridina a 80°C, durante una noche. Se trata con HCl para obtener el clorhidrato.

Reacción



(6) 1-ciclohexil-4-[(1-o-anisol-2-fenil)etil]-piperazina

R= o-OCH₃, m-OH

Analgésico.

Reactivos

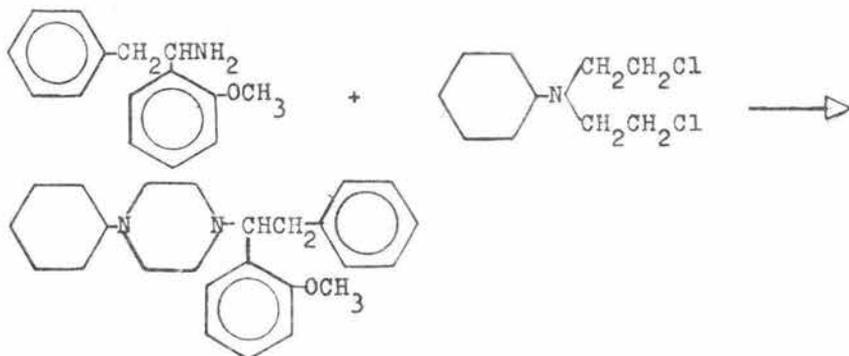
 α -(o-anisol)-fenetilamina

clorhidrato de N,N-bis(2-cloroetil)-ciclohexilamina

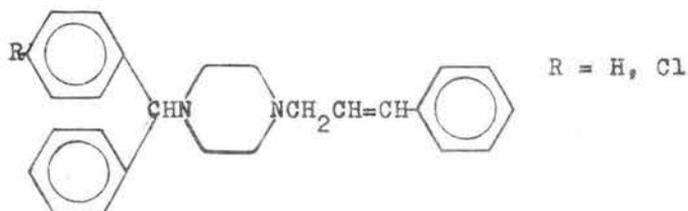
Condiciones: se calienta a reflujo en DMF durante 6 h.

Rendimiento: 52%

Reacción



(7) 1-(p-cloro- α -fenilbencil)-4-cinamil-piperazina



Vasodilatadores cerebrales.

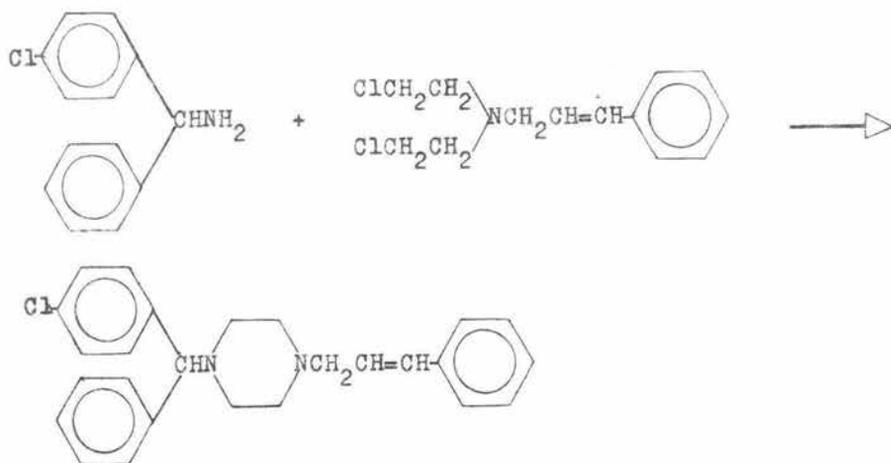
Reactivos

clorhidrato de p-cloro- α -fenilbencilamina

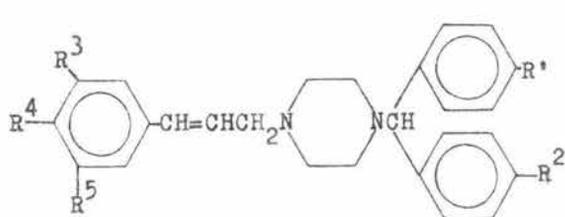
clorhidrato de N,N-bis(2-cloroetil)cinamilamina

Condiciones: se calienta a reflujo en isopropanol, en presencia de Na_2CO_3 , durante 2 h.

Reacción



(8) N-cinamil-N'-bencidrilpiperazina



$R^1-R^5 = H$, halógeno
alcohilo,
alcohoxilo.

Antihistamínicos.

Reactivos

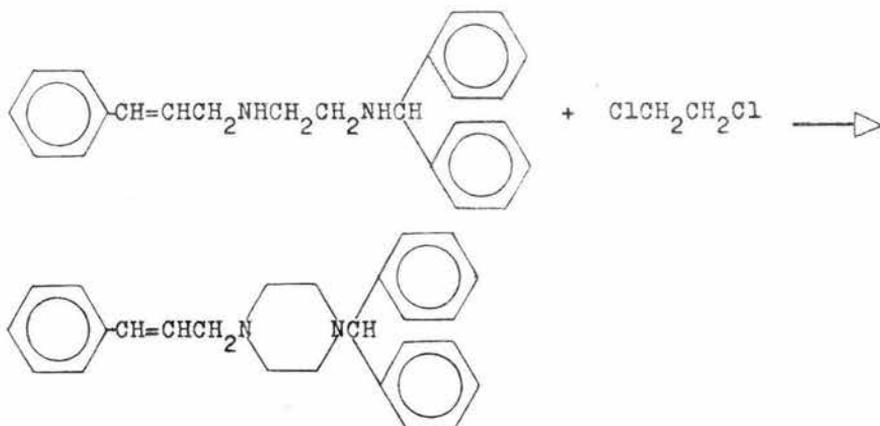
N-cinamil-N'-bencidril-etilendiamina

1,2-dicloroetano

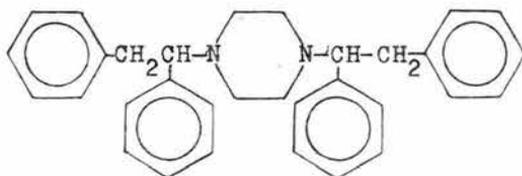
Condiciones: se calienta en autoclave, en presencia de Na_2CO_3 , en isopropanol, a 3 atm., durante 10 h.

Rendimiento: 72%.

Reacción



(9) 1,4-bis(1,2-difeniletíl)piperazina



Analgésico.

Reactivos

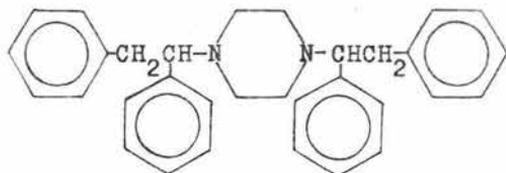
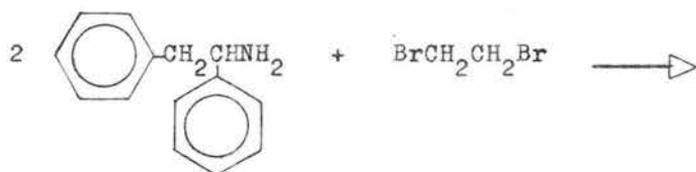
L-1,2-difeniletílamina

1,2-dibromoetano

Condiciones: se mezclan los reactivos y K_2CO_3 , se agita la mezcla a $140-150^\circ C$, durante 3 h., se adiciona acetona y se calienta a reflujo durante 6 h.

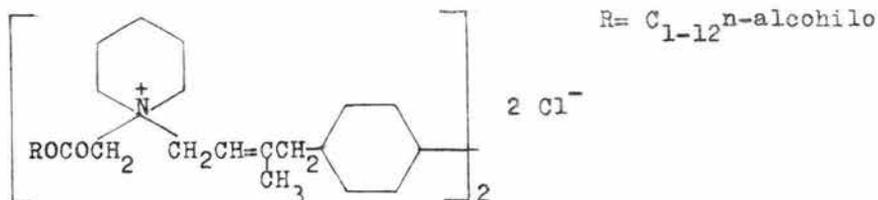
Rendimiento: 26.1%.

Reacción



B.- DERIVADO HALOGENADO ALIFATICO CON GRUPO
AMINO HETEROCICLICO

(10) Cloruro de p,p'-bis[4[[N-alcohoxicarbonilmetil]piperidino]-2-metilbuten-2-il]bifenilo]



Bactericidas. Los compuestos (R= octilo, nonilo) son efectivos contra *Staphylococcus aureus* (0.4 $\mu\text{g/ml}$). Los compuestos (R= metilo, propilo, octilo, nonilo) son efectivos contra *E. coli* (15.6 $\mu\text{g/ml}$).

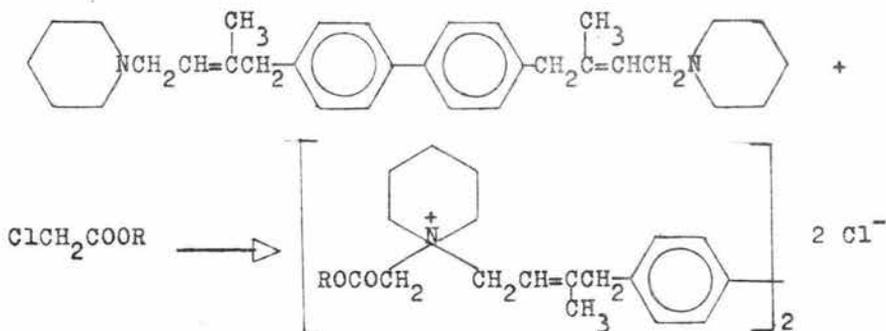
Reactivos

p,p'-bis[(4-piperidino-2-metilbuten-2-il)bifenilo]

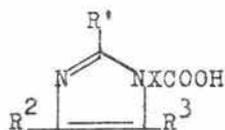
ClCH₂COOR

Condiciones: en acetona a 40-50°C, durante 20 h.

Reacción



(11) Acido 1-(2,4,5-trifenil)imidazolilacético



X= CH₂, CH₂CH₂, CHCH₃.

R' = H, fenilo, C₆H₄OMe-p,

C₆H₄Cl-p
R², R³ = metilo, fenilo, C₆H₄OMe-p

Analgésicos.

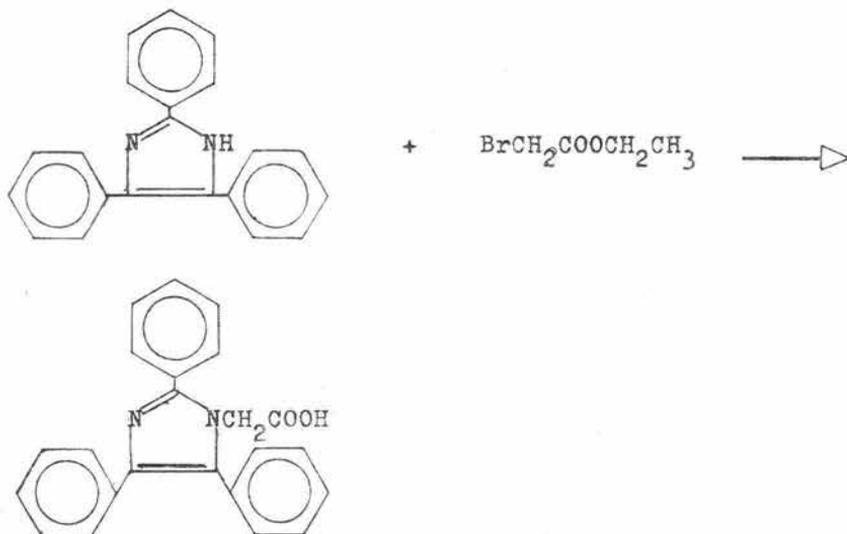
Reactivos

2,4,5-trifenilimidazol

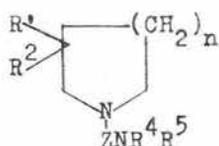
bromoacetato de etilo

Condiciones: el 2,4,5-trifenilimidazol se mezcla con NaH en DMF y se agrega bromoacetato de etilo.

Reacción



(12) 1-(2-dimetilaminoetil)-4-fenil-2-pirrolidona



$R^1, R^2 = H, \text{ fenilo, } C_{1-3} \text{ alcohexilo,}$
 fenilo sustituido con halógeno.

$n = 1, 2$

$Z = \text{alcohexilo}$

$R^4, R^5 = \text{alcohexilo.}$

Son agentes antihipertensivos, diuréticos y antiulcerosos.

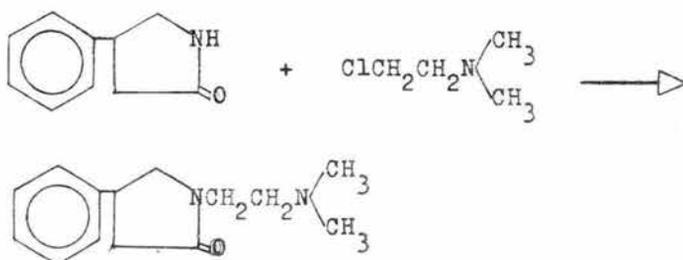
Reactivos

4-fenil-2-pirrolidona

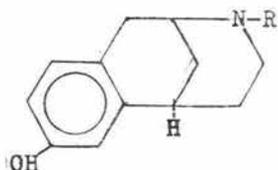
N,N-dimetil-2-cloroetilamina

Condiciones: una mezcla de NaH-tolueno al 64% y los reactivos se calienta a reflujo en tolueno, durante 15 h.

Reacción



(13) 2'-hidroxi-2-(2-alil)-6,7-benzomorfolano



$R = \text{propilo, ciclopropilmetilo,}$
 alilo.

Antagonistas de la morfina.

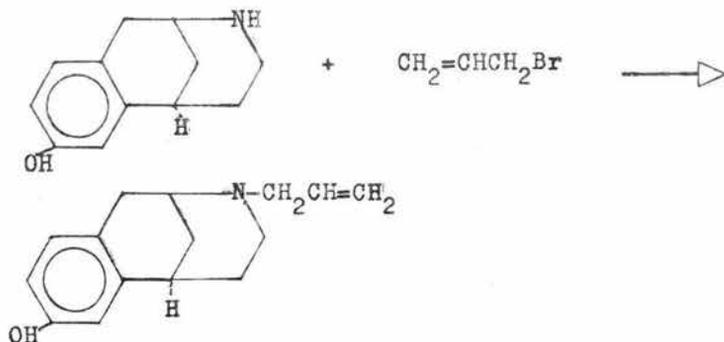
Reactivos

(a) 2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano

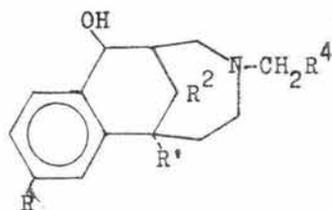
(b) bromuro de alilo

Condiciones: una mezcla de (a), NaHCO_3 y (b) en DMF se agita a 90°C , durante 5 h.

Reacción



(14) 7-hidroxi-4-alil-perhidro-1,6-metano-4-benzazonina



$\text{R} = \text{H}$, metoxilo.

$\text{R}^1 = \text{H}$, alcoholo.

$\text{R}^2 = \text{H}$, metilo.

$\text{R}^4 =$ alcoholo, alqueniolo, cicloalcoholo, fenilo, bencilo.

Actividad analgésica, antitusiva y sedante.

Reactivos

7-hidroxi-1,6-metano-perhidrobenzazonina

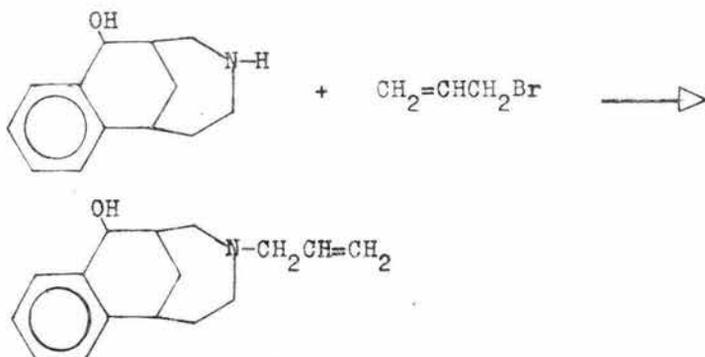
bromuro de alilo

Condiciones: se calienta a reflujo en metanol, en presencia de NaHCO_3 .

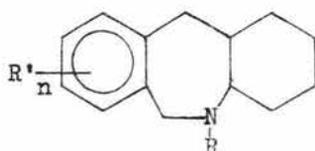
Rendimiento: 87%

Reacción





(15) 5-metil-2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-1H-dibenzo [b,e] azepina



R= H, Me, Et, Bu.

R' = H, 9-Cl, 7,9-Cl₂, 8-Me

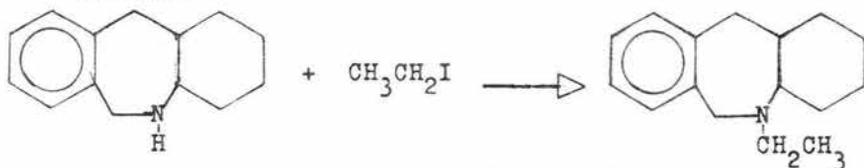
Actividad diurética en ratas.

Reactivos

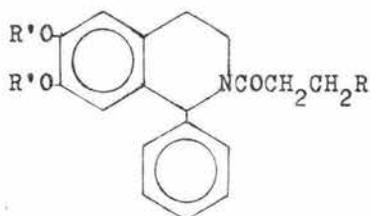
2,3,4,4a,5,6,11,11a-octahidro-1H-dibenzo [b,e] azepina
yoduro de etilo

Condiciones: se calienta a reflujo en acetona.

Reacción



(16) 2-[[3-(4-bencil)piperidino]propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-fenil-isoquinolina



R = NEt_2 , $\text{N}(\text{CHMe}_2)_2$, morfolino, 4-fenilo, 4-bencilpiperidino, 4-fenil-1-piperazinilo.

R' = H, metilo.

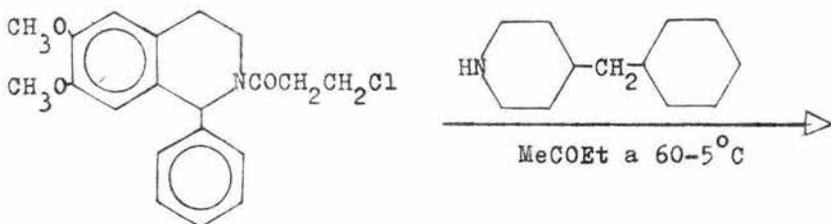
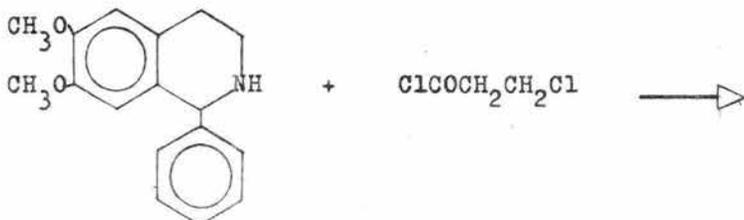
Antiarrítmicos y bactericidas.

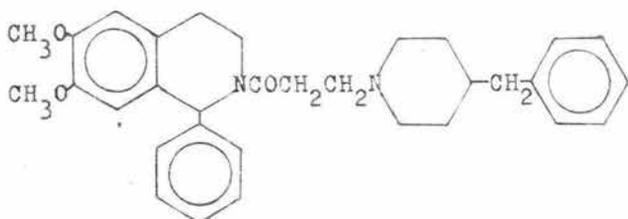
Reactivos

1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-fenilisoquinolina
cloruro de 3-cloropropionilo

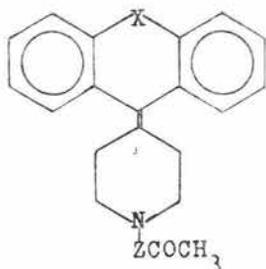
Condiciones: en cloroformo, conteniendo trietilamina,
a temperatura ambiente.

Reacción





(17) 1-(4-oxopentil)-4-(9-xanteniliden)-piperidina



X= CMe₂, O, CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O,
CH₂S.

Z= CH₂, CH₂CHMe, CH₂CH₂CH₂.

Hipnóticos, relajantes musculares y sedantes.

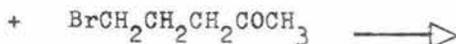
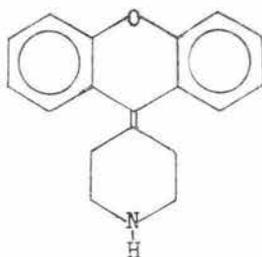
Reactivos

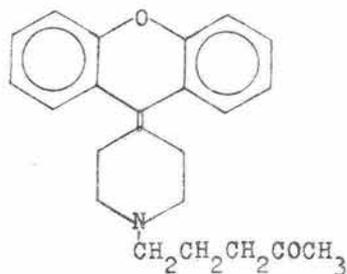
4-(9-xanteniliden)-piperidina

5-bromo-2-pentanona

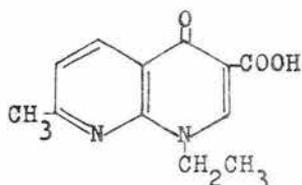
Condiciones: se calienta a reflujo en cloroformo, en presencia de Na₂CO₃. Se trata con HCl, para obtener el clorhidrato.

Reacción





(18) Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico



Bactericida.

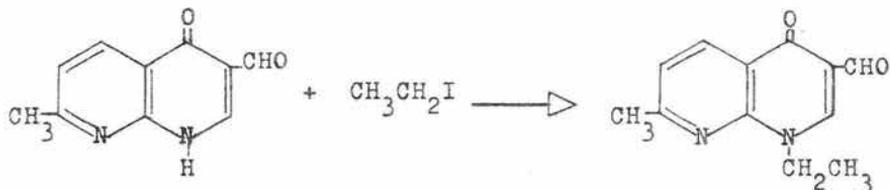
Reactivos

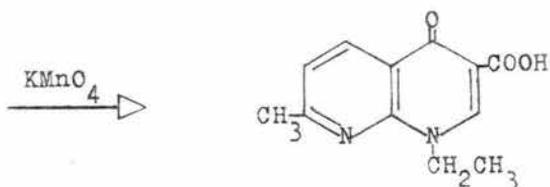
Acido 1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxaldehído

yoduro de etilo

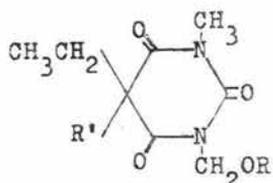
Condiciones: se calienta en DMP, en presencia de K_2CO_3 , durante 30 minutos.

Reacción





(19) Acido 1-metil-3-metoximetil-5-etil-5-fenilbarbitúrico



R= metilo, butilo.

R'= etilo, fenilo.

Anticonvulsivo, no hipnótico.

Reactivos

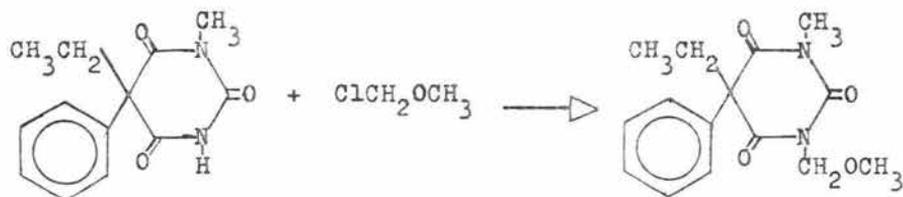
Mefobarbital

cloruro del éter dimetílico

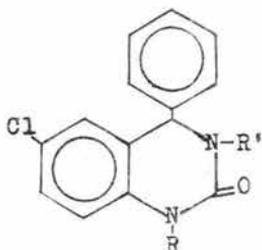
Condiciones: el mefobarbital se trata con DMF, en presencia de LiH, a 0°C durante 1.5 h. y después con el cloruro del éter dimetílico en frío, durante 2 h.

Rendimiento: 70%

Reacción



(20) 1-ciclopropilmetil-6-cloro-3-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona



R= ciclopropilmetilo.

R'= etilo, dietilaminoetilo.

Agentes antiinflamatorios, a 100-200 mg/kg.

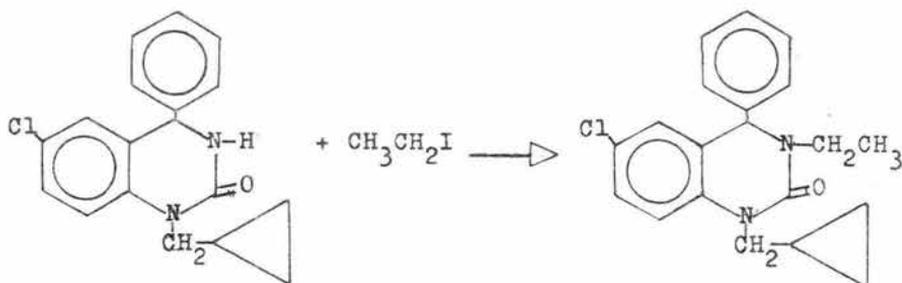
Reactivos

(a) 1-ciclopropilmetil-6-cloro-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

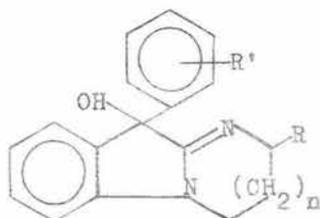
(b) yoduro de etilo

Condiciones: se calienta (a) en DMF, en presencia de NaH al 63%, a 50°C durante 30 min., después se trata con yoduro de etilo a 60°C, durante 4 h.

Reacción



(21) 2,3,4,10-tetrahidro-10-fenilpirimido [1,2-a]indol-10-ol



$n = 1 \text{ ó } 3$

$R = H \text{ ó } CH_3$

$R' = H \text{ ó } Cl-2 \text{ ó } -3$

$R^2 = H \text{ ó } Cl$

Antidepresores e hipoglucemiantes.

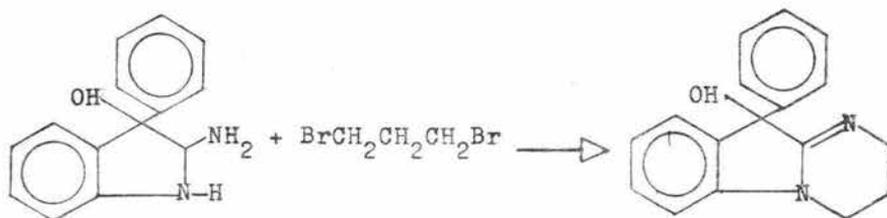
Reactivos

2-amino-3-fenil-3H-indol-3-ol

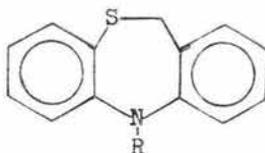
1,3-dibromopropano

Condiciones: se calienta a reflujo en isopropanol.

Reacción



(22) 5-(2-alil)-11H-dibenzo [b,e][1,4]tiazepina



$R = \text{alquienilo.}$

Tranquilizantes y antidepresores.

Reactivos

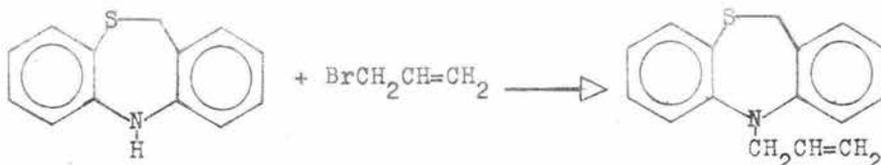
(a) 5,11-dihidrodibenzo [b,e][1,4]tiazepina

(b) bromuro de alilo

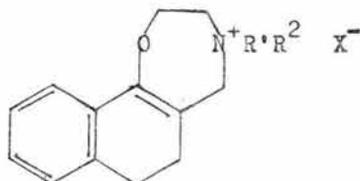
Condiciones: (a) se agita con NaH en tolueno-DMF, durante 2 h. a 50°C, se adiciona bromuro de alilo en DMF y se agita a 50°C, durante 2 h.

Rendimiento: 42%

Reacción



(23) Sales de amonio cuaternario de 1,4-oxazepinas



R¹ = alcoholo.

R² = alcoholo, alquenilo, alcoholo sustituido.

X = grupo ácido.

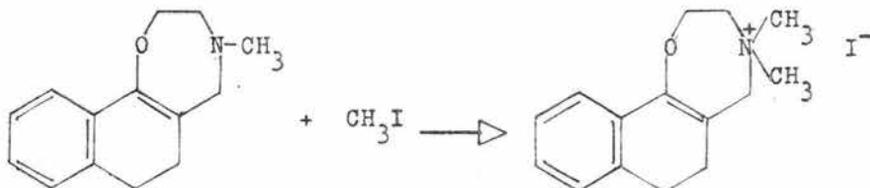
Anestésicos locales.

Reactivos

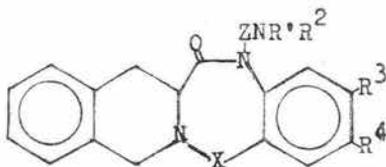
2,3,4,5,6,7-hexahidro-4-metil-nafto [2,1-f][1,4] oxazepina yoduro de metilo

Condiciones: se mezclan los reactivos en benceno y se mantiene a temperatura ambiente, durante 1 noche.

Reacción



(24) 5-[(2-dimetilamino)etil]-5,6,6a,7,12,14-hexahidroiso-
quino[3,2-c][1,4]benzodiazepin-6-ona



Z = alcoholeno.

R', R² = alcoholo.

R'R² = CH₂ o puede formar anillo heterocíclico.

X = CH₂, CO.

R³ y R⁴ = H, halógeno, alcoholo.

R³R⁴ = OCH₂O

Sedantes, tranquilizantes y anestésicos locales.

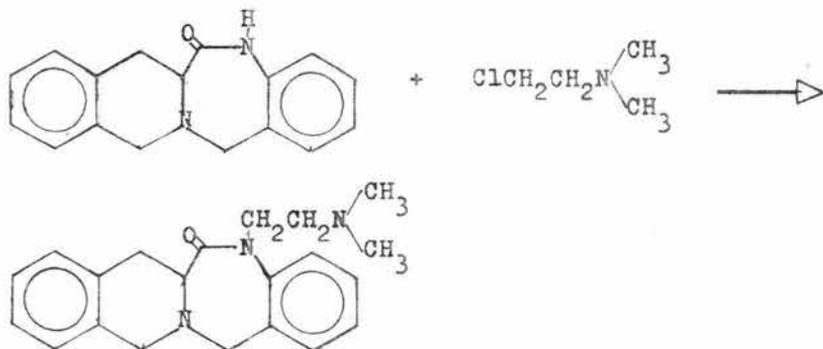
Reactivos

(a) 5,6,6a,7,12,14-hexahidroisoquino[3,2-c][1,4]benzodiazepin-6-ona

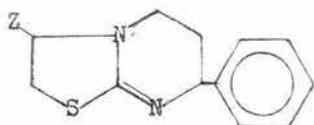
(b) N,N-dimetil-2-cloroetilamina

Condiciones: (a) y NaNH₂ se calientan a reflujo en tolueno y despues se adiciona (b) y se calienta a reflujo.

Reacción



(25) 2,3,6,7-tetrahidro-7-fenil-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina



Z = H, OH, CH₂Cl.

Bactericidas agrícolas.

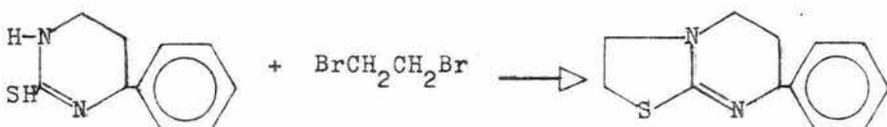
Reactivos

3,4,5,6-tetrahidro-2-mercapto-6-fenilpirimidina

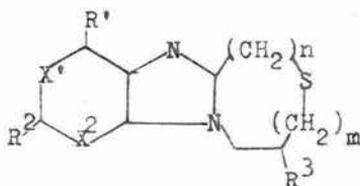
1,2-dibromoetano

Condiciones: se calienta a reflujo en metanol, en presencia de Na₂CO₃, durante 72 h.

Reacción



(26) 1,3-perhidrotriazino[3,2-a]benzimidazol



m = 0, 1, 2.

n = 0, 1.

R¹, R³ = H, OH.

R² = H, NH₂.

X¹, X² = CH, N.

Antipiréticos, virucidas, inhibidores anafilácticos.

Reactivos

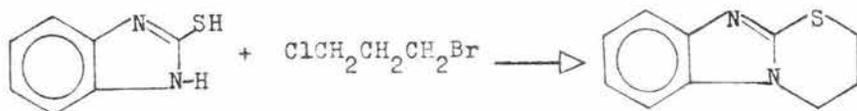
2-mercaptobenzimidazol

1-bromo-3-cloropropano

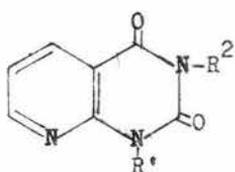
Condiciones: se calienta en solución acuosa de NaOH, durante 3 h.

Rendimiento: 63%

Reacción



(27) 1-(p-clorofenil)-3-ciclopropilmetil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)diona



$R^1 =$ fenilo, 3- ó 4- FC_6H_4 , 3- ó 4- BrC_6H_4 , 3- IC_6H_4 , 3- MeC_6H_4 , 3- MeOC_6H_4 , 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$.
 $R^2 =$ H, Me, Et, Pr, Me_2CH , alilo, OHCH_2CH_2 .

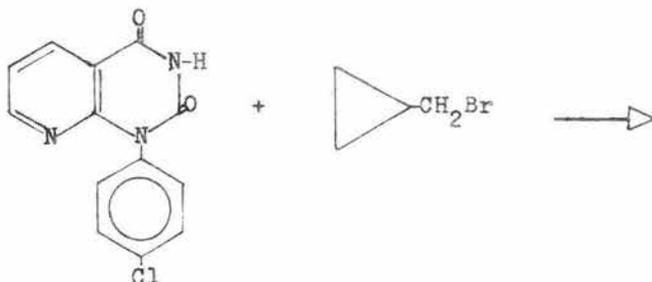
Analgésicos y antiinflamatorios.

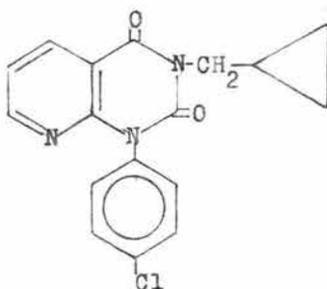
Reactivos

1-(p-clorofenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)diona
 bromuro de ciclopropilmetilo

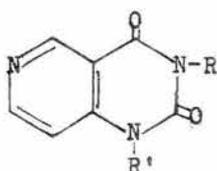
Condiciones: en DMF, en presencia de NaOH, durante 2 horas.

Reacción





(28) 3-etil-1-(m-trifluorometilfenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)diona



R= alcoholo saturado o insaturado con o sin sustituyentes.

R'= m-trifluorometilfenilo.

Actividades analgésica, antiinflamatoria.

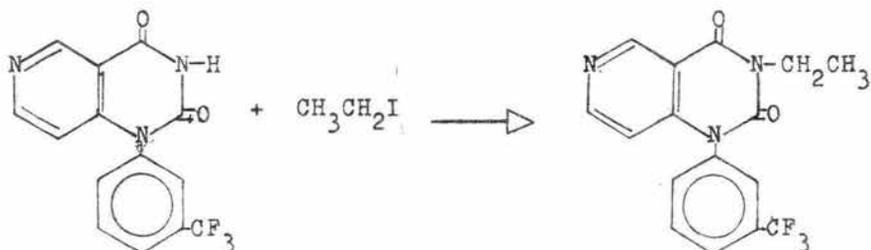
Reactivos

- (a) 1-(m-trifluorometilfenil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)diona
 (b) yoduro de etilo

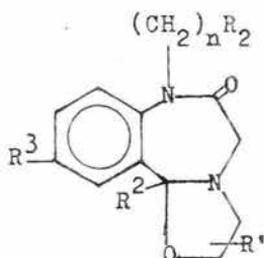
Condiciones: (a) en DMF se agita con NaH al 50% durante 1 h. y luego se adiciona (b) y se agita durante 2 h.

Rendimiento: 91.6%

Reacción



(29) 10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-7-(dimetilamino propil)-11b-fenil-oxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona



$n = 2, 3.$

R = metilo, etilo.

R' = 2-I, 3-CH₃

R² = fenilo, 2-piridilo, o-ClC₆H₄.

R³ = Cl, Br.

Depresores centrales, sedantes y relajantes musculares.

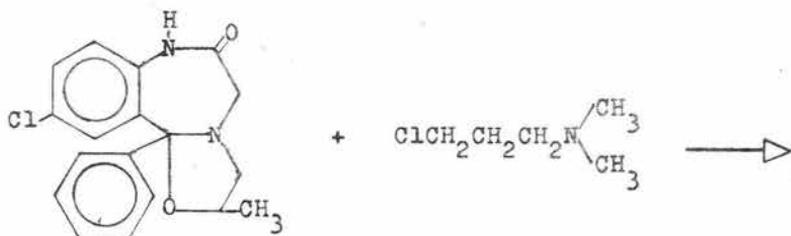
Reactivos

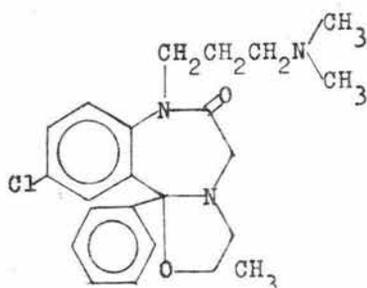
10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-fenil-oxazol [3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)ona

N,N-dimetil-3-cloropropilamina

Condiciones: el derivado de la benzodiazepina en DMF, en presencia de metóxido de sodio, se trata con la N,N-dimetil-3-cloropropilamina a 20-30°C durante 12 h.

Reacción



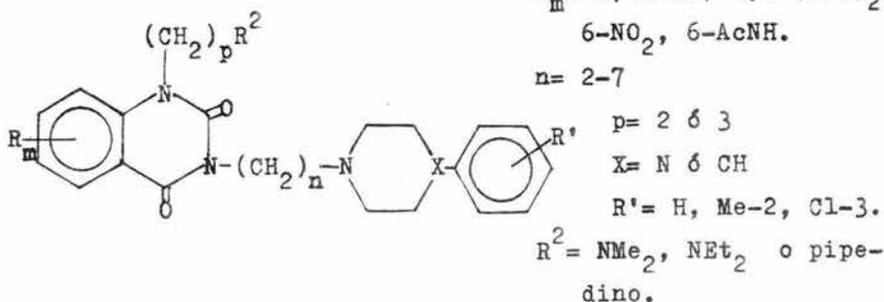


(30) 1-(dimetilaminopropil)-3[3'[4-(m-clorofenil)-1-piperazinil]propil]-2,4(1H,3H)quinazolindiona

$R_m = \text{H}, 6\text{-Cl}, 6,7\text{-(MeO)}_2$

6- NO_2 , 6-AcNH.

$n = 2-7$



Actividad antihipertensiva y vasodilatadora.

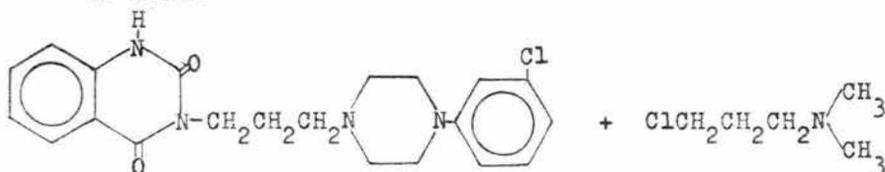
Reactivos

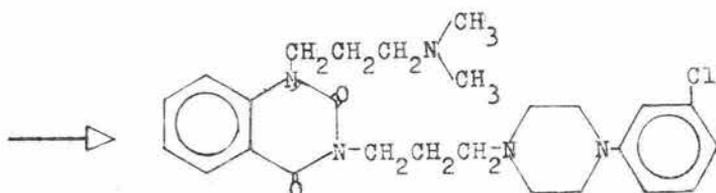
(a) 3-[3'[4-(m-clorofenil)-1-piperazinil]propil]-2,4(1H,3H)quinazolindiona

(b) clorhidrato de N,N-dimetil-3-cloropropilamina

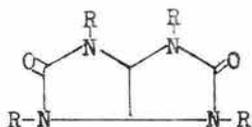
Condiciones: (a) se calienta a reflujo en xileno con NaH, y después con (b).

Reacción





(31) 1,3,4,6-tetrametil-tetrahidro-imidazo[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)diona



R= metilo, etilo.

Neurólépticos.

Reactivos

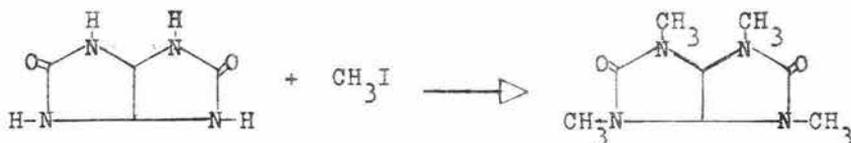
(a) 1,3,4,6-tetrahidro-imidazo[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)-diona

(b) yoduro de metilo

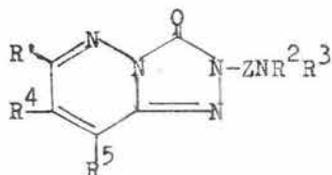
Condiciones: una suspensión de (a), NaCl y NaNH_2 , NH_3 (líquido) a -50 - $(-60)^\circ\text{C}$, (b) en éter, durante 40 min.

Rendimiento: 50%

Reacción



(32) 2-(diethylaminoetil)-3-oxo-6-fenil-s-triazol[4,3-b]
piridazina



$R^1 = \text{H, arilo.}$

$R^4, R^5 = \text{H}$

$R^4 R^5 = \text{CH=CHCH=CH}$

$Z = \text{alcoholeno.}$

$R^2, R^3 = \text{alcoholo.}$

Hipotensivos.

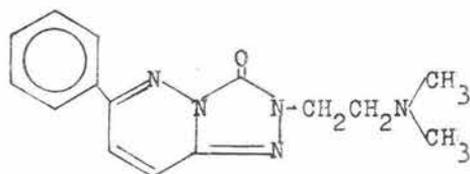
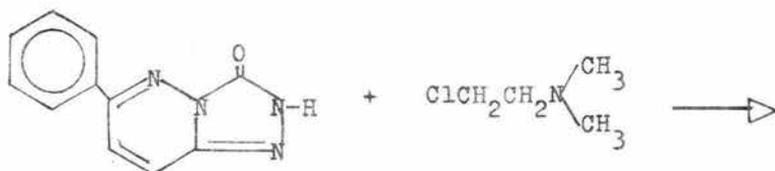
Reactivos

3-oxo-6-fenil-s-triazol[4,3-b]piridazina
clorhidrato de N,N-diethyl-2-cloroetilamina

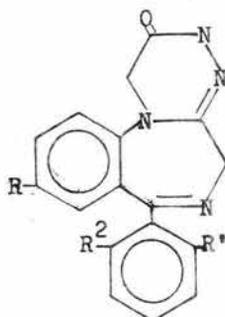
Condiciones: se calienta a 100°C , en presencia de NaH
al 50%, en DMF durante 5 h.

Rendimiento: 44.8%

Reacción



(33) 9-cloro-7-(o-clorofenil)-3[(2-dimetilamino)etil]-3,5-dihidro-1,2,4-triazino[4,3-a][1,4]benzodiazepin-2(1H)ona



R = H, Cl.

R¹, R² = H, Cl

R⁴, R⁵ = Me, COEt.

NR⁴R⁵ = morfolino, ftalimido.

n = 2, 3.

Útiles como tranquilizantes, sedantes y relajantes musculares.

Reactivos

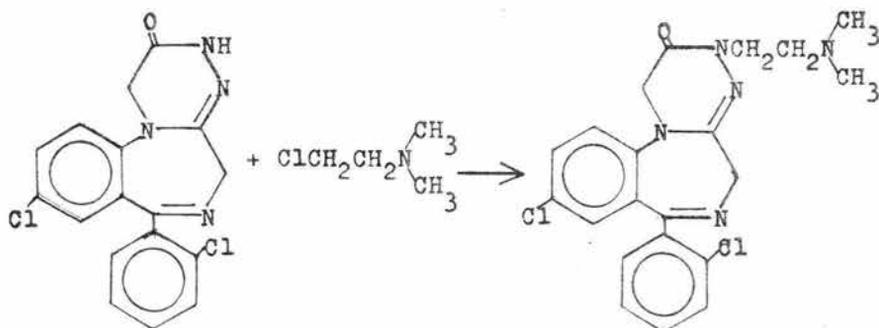
9-cloro-7(o-clorofenil)-3,5-dihidro-1,2,4-triazino[4,3-a][1,4]benzodiazepin-2(1H)ona

N,N-dimetil-2-cloroetilamina

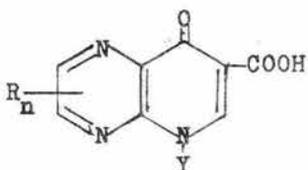
Condiciones: se calienta en xileno a 95°C, durante 22 horas.

Rendimiento: 43.8%

Reacción



(34) Acido 3-(1-pirrolidinil)-5-etil-5,8-dihidro-8-oxopirilo[2,3-b]pirazina-7-carboxílico



R= alcohoxi, alcoholtilio, am
nicfclico, mono- ó dialco-
hflamino, alcoholilo, halógeno
n= 1-2
Y= alcoholilo.

Agentes antimicrobianos.

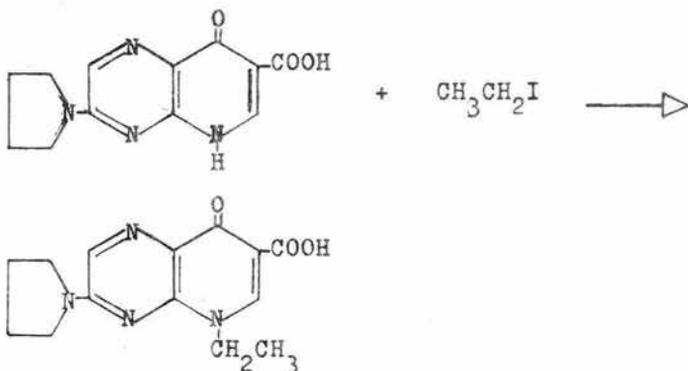
Reactivos

Acido 3-(1-pirrolidinil)-5,8-dihidro-8-oxopirilo[2,3-b]pi-
razina-7-carboxílico
yoduro de etilo

Condiciones: se calienta en DMF, en presencia de
 K_2CO_3 , a $60^\circ C$ durante 1 h.

Rendimiento: 81%

Reacción



C.- DERIVADO HALOGENADO ALIFATICO CON AMINA
AROMATICA.

(35) Acido 4-(n-dodecilamino)-benzoico



R= C₄₋₁₉ alcoholo

R'= H, etilo, dimetilamino-
etilo.

Agentes hipolipidémicos.

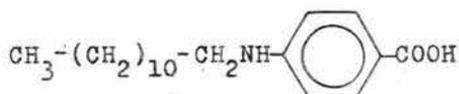
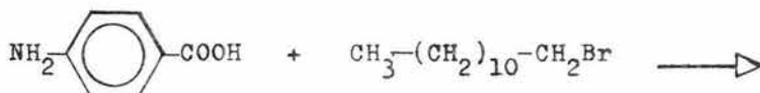
Reactivos

Acido p-aminobenzoico

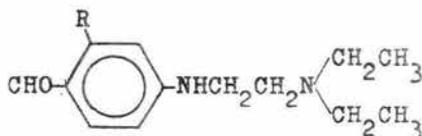
bromuro de dodecilo

Condiciones: en solución etanólica de KOH.

Reacción



(36) 2-cloro-4-(diethylaminoetilamino)-benzaldehído



R= halógeno, CN, CF₃,
etc.

Antihelmínticos.

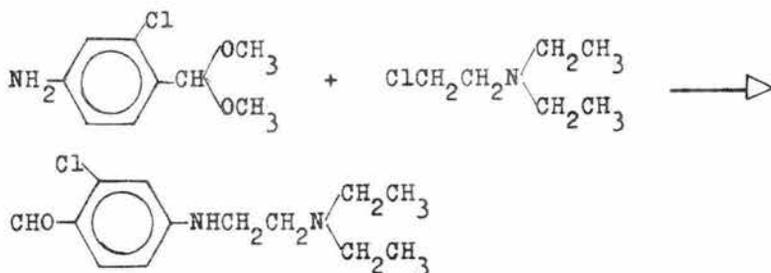
Reactivos

3-cloro-4-(dimetoximetil)anilina

N,N-diethyl-2-cloroetilamina

Condiciones: se calienta en benceno y posteriormente
se trata con HCl.

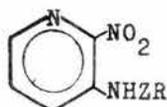
Reacción



(37) 3-[(diisopropilaminoetil)amino]-2-nitropiridina

Z = CH₂CH₂, (CH₂)₃, CH₂CHMe,
CHMeCH₂, CH₂CHMeCH₂.

R = N(CHMe)₂, NMe₂, NEt, 1-pirrolidino,
dinilo, piperidino, morfolino,
4-metil-1-pirrazinilo.



Amebicidas.

Reactivos

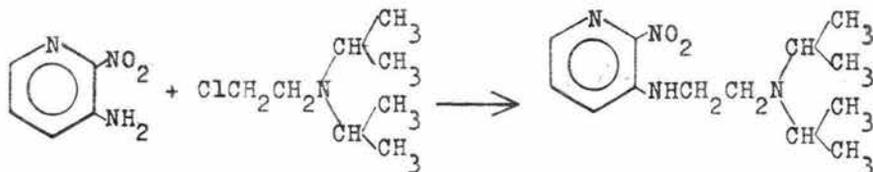
3-amino-2-nitropiridina

N-(2^ocloroetil)diisopropilamina

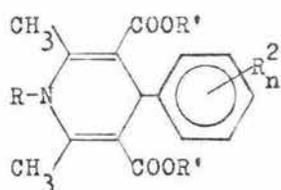
Condiciones: en THF, en presencia de NaH.

Rendimiento: 45%

Reacción



(38) 2,6-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-4-[3-[N-(dietilamino-
etil)anilino]]1,4-dihidropiridina



R= H, Me, Bu.

R'= Me, Et, CHMe₂.

R_n²= 4,2-OCH₂CH₂NEt₂, 3-NHCH₂CH₂-
NEt₂, 2,4-Cl(NH)CH₂CH₂NEt₂,
3,4-(NO₂)(NHCH₂CH₂NEt₂), etc.

Antihipertensivos y dilatadores coronarios.

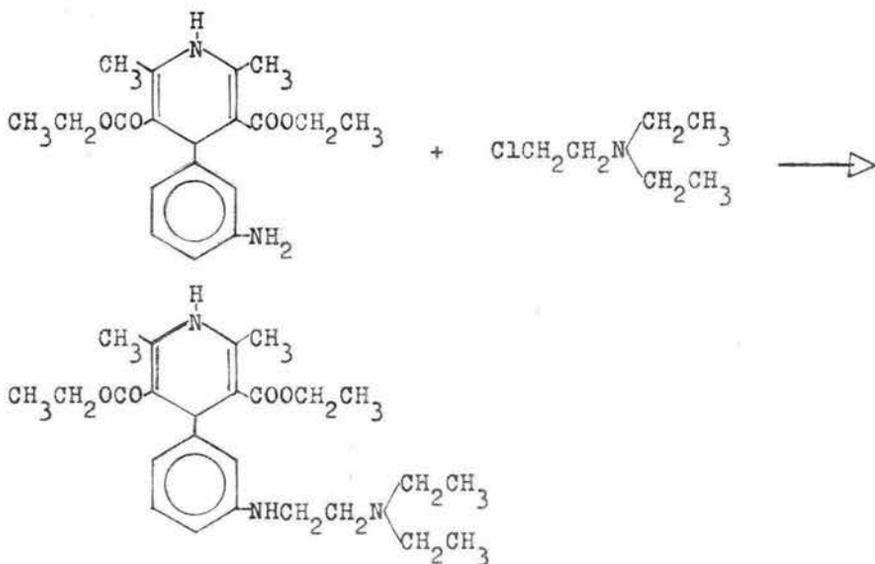
Reactivos

2,3-dimetil-3,5-dietoxicarbonil-4-(3'-aminofenil)-1,4-dihidropiridina

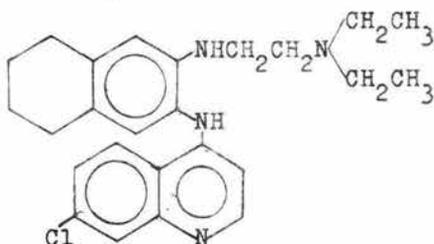
N,N-dietil-2-cloroetilamina

Condiciones: se calienta a 180°C, durante 5 min.

Reacción



(39) 3-[(7'-cloro-4'-quinolil)amino]-2-[(dietilaminoetil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno



Antimalárico.

Reactivos

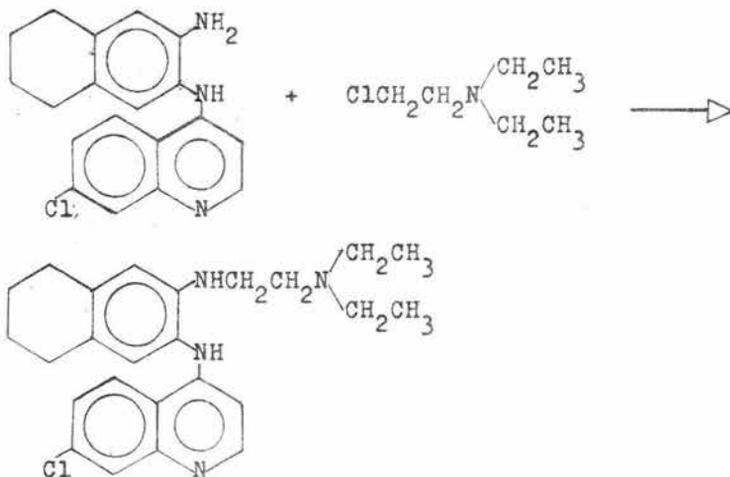
3-[(7'-cloro-4'-quinolil)amino]-2-amino-5,6,7,8-tetrahidro
naftaleno

N,N-dietil-2-cloroetilamina

Condiciones: se calienta a reflujo en etanol, durante
10 horas.

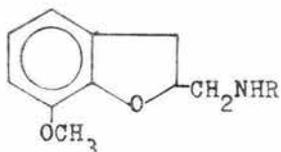
Rendimiento: 80%

Reacción



A.- DERIVADO HALOGENADO EN CADENA LATERAL DE
HETEROCICLO CON AMINA ALIFATICA.

(40) 2-[(cinamilamino)metil]-7-metoxi-2,3-dihidro-benzo-
furano



R= cinamilo, $C_6H_5(CH_2)_n$
(n= 1, 2, 3), $CH_3CH_2C_6H_5$.

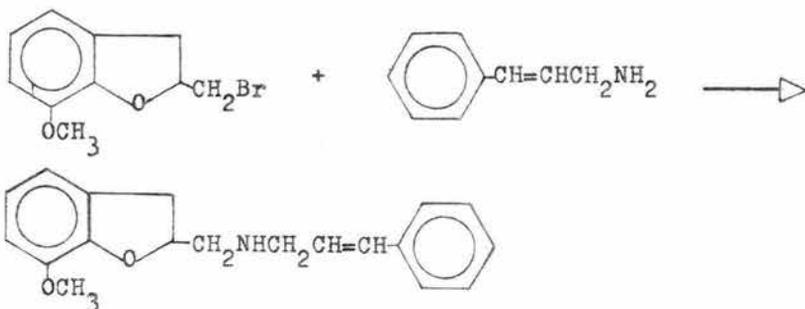
Analgésicos.

Reactivos

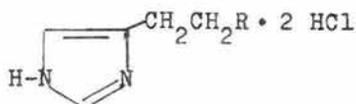
2-bromometil-7-metoxi-2,3-dihidrobzofurano
cinamilamina

Condiciones: se calienta a reflujo en isopropanol, en
presencia de $NaHCO_3$, durante 1.5 h.

Reacción



(41) 4-(feniletilaminoetil)-imidazol



R= $NHCH_2CH=CH_2$, $NHCH_2CH_2C_6H_5$,
 $N(CH_3)CH_2CH_2OH$,
 $N(CH_3)CH_2CH=CH_2$.

Acción similar a la histamina.

Reactivos

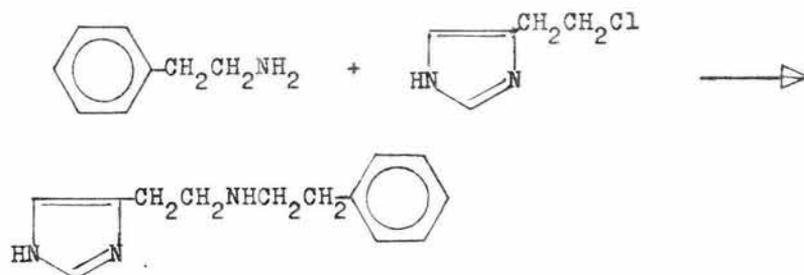
feniletilamina

clorhidrato de 4-(β -cloroetil)-imidazol

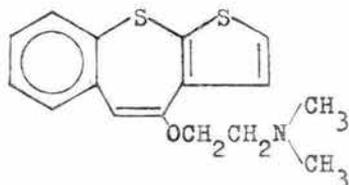
Condiciones: se calienta a reflujo en propanol durante 1.6 h. Posteriormente se trata con HCl concentrado.

Rendimiento: 21%

Reacción



(42) 4-[2'-(dimetilamino)etoxi]-tieno[2,3-b]benzotiepin



Depresor central, sedante e hipnótico.

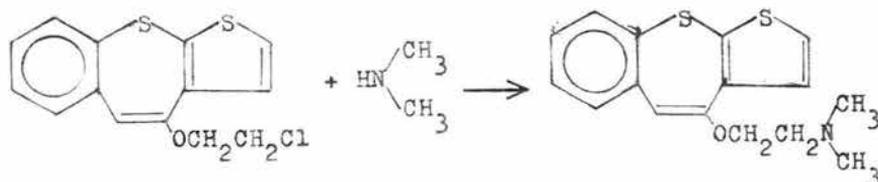
Reactivos

4-(2'-cloroetoxi)-tieno[2,3-b]benzotiepin

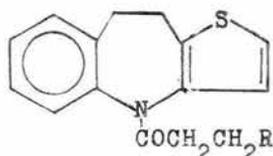
dimetilamina

Condiciones: el tienobenzotiepin se calienta en etanol a 100°C, con un exceso de dimetilamina, durante 7 h. Posteriormente se trata con HCl.

Reacción



(43) 4-[3'-(dimetilamino)-propionil]-9,10-dihidro-tieno
[3,2-b][f] benzoazepina



R= dimetilamino o metilamino

Actividad sedante.

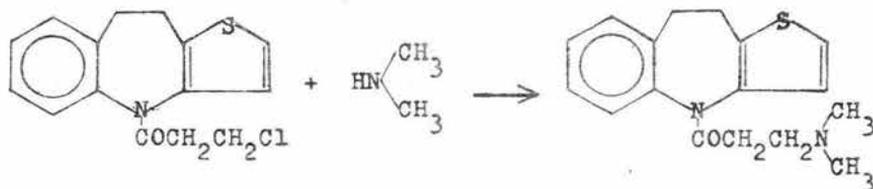
Reactivos

4-[3'-(cloropropionil)]-9,10-dihidro-tieno[3,2-b][f]benzo-
azepina

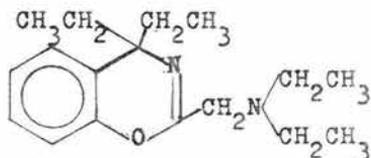
dimetilamina

Condiciones: a temperatura ambiente.

Reacción



(44) 2-dietilaminometil-4,4-dietil-[1,3]benzo[e]oxazina



Actividad vasodilatadora.

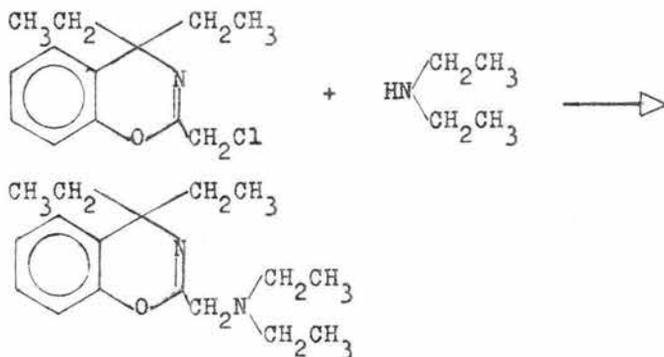
Reactivos

2-clorometil-4,4-dietil-[1,3]benzo[e]oxazina
diethylamina

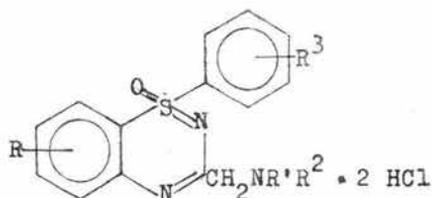
Condiciones: se calienta a reflujo.

Rendimiento: 60%

Reacción



(45) 7-cloro-3-(dipropilaminometil)-1-fenil-1,2,4-benzo[e]
tiadiazina-1-oxido



R= 7- u 8-Cl, 6- ó 7-Me, H.

R'¹= H, Me, Et, Pr o CH₂CH₂OH

R'²= Me, Et, Pr, CH₂CH₂OH,

CH₂CH₂OCH₃.

NR'²= piperidino, morfolino

o 1-pirrolidinilo.

R'³= H, Cl-4, Me-3, NO₂-4 ó

NH₂-4.

Útiles como antihipertensivos, anticonvulsivos y como po-
tenciadores de narcóticos.

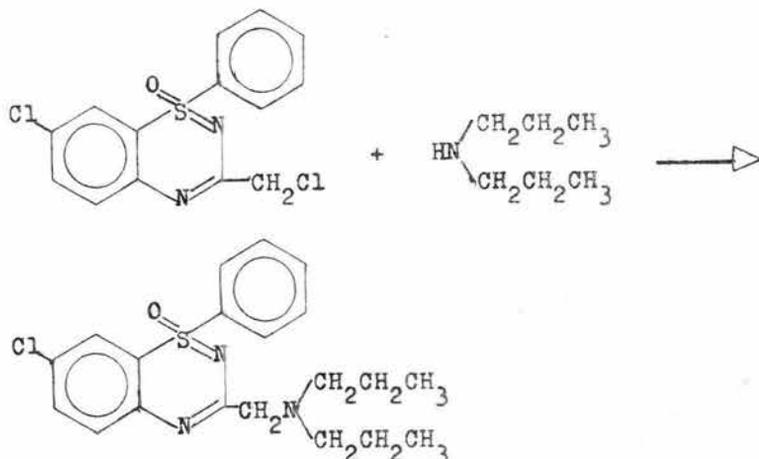
Reactivos

7-cloro-3-clorometil-1-fenil-1,2,4-benzo[e]tiadiazina-1-
óxido

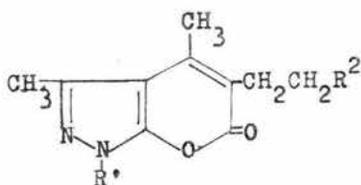
dipropilamina

Condiciones: en metanol a temperatura ambiente.

Reacción



(46) 3,4-dimetil-5-(diethylaminoetil)-1H-pirano [2,3-c]pirazol-6-ona



R¹ = H, alcoholo pequeño,
arilo.

R² = 1-pirrolidinilo, 1-pipe-
razinilo, morfolino,
N-sustitufdo en 1-pipera-
zinilo, alcoholamina.

Actividades hipotensiva, vasodilatadora e hipoglicémica.

Reactivos

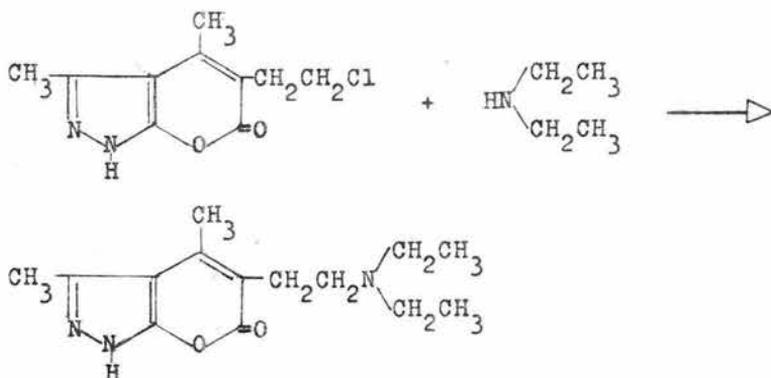
3,4-dimetil-5-(2-cloroetil)-1H-pirano[2,3-c]pirazol-6-ona

dietilamina

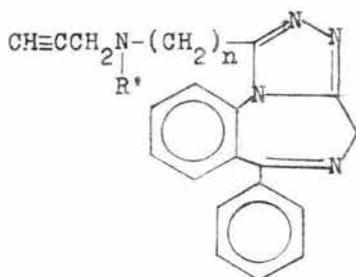
Condiciones: se calienta a reflujo en DMF y posteriormente en HCl.

Rendimiento: 86%

Reacción



(47) 1-propinilaminometil-6-fenil-4H-s-triazol[4,3-a][1,4] benzodiazepina



R' = H, n=1

R' = CH₃, n=1

R' = H, n=2

Sedantes, tranquilizantes y antidepresores.

Reactivos

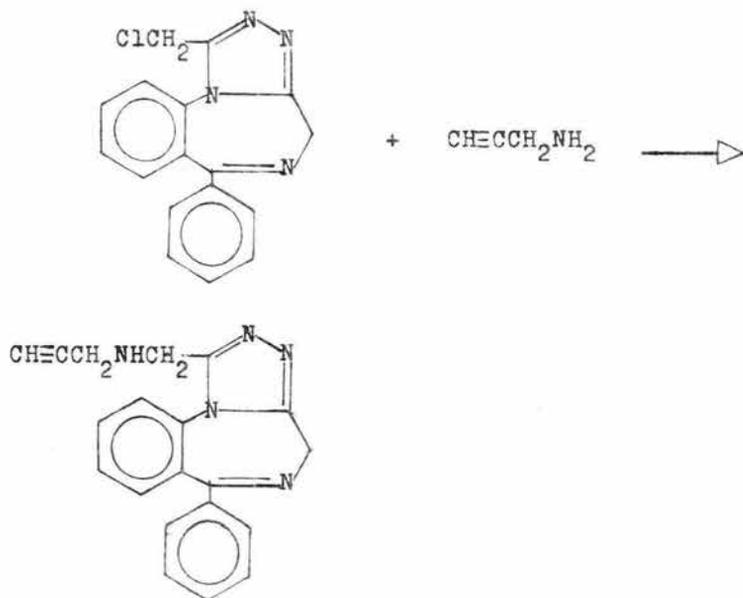
1-clorometil-6-fenil-4H-s-triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina

2-propinilamino

Condiciones: se mantiene a temperatura ambiente con KI y DMF, bajo nitrógeno, durante 12 h.

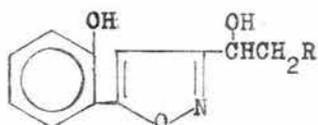
Rendimiento: 44.5%

Reacción



B.- DERIVADO HALOGENADO EN CADENA LATERAL DE
 HETEROCICLO CON GRUPO AMINO HETEROCICLICO.

(48) 3-[(2'-piperidino-1'-hidroxi)etil]-5-(o-hidroxifenil)
 isoxazol



R= pirrolidinilo, piperidino

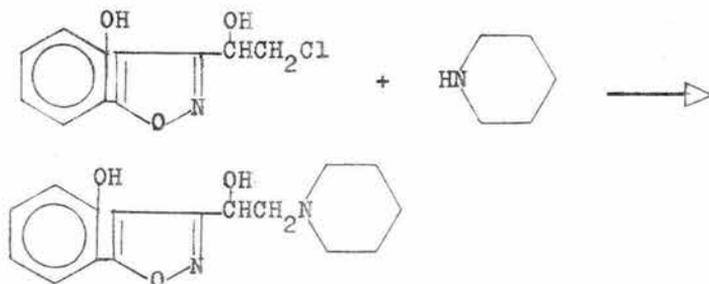
Agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.

Reactivos

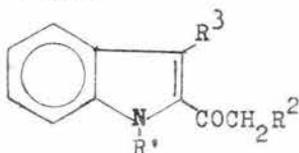
3-(2'-cloro-1'-hidroxi)etil)-5-(2-hidroxifenil)isoxazol
 piperidina

Condiciones: se calienta a reflujo en benceno, duran-
 te 7 horas.

Reacción



(49) 3-bromo-2-[[[4-fenil)-1-piperazinil]acetil]-1-metil-
 indol



R¹= alcoholo.

R²= grupo amino monociclico.

R³= alcoholo, halógeno.

Antidiabéticos y fungicidas.

Reactivos

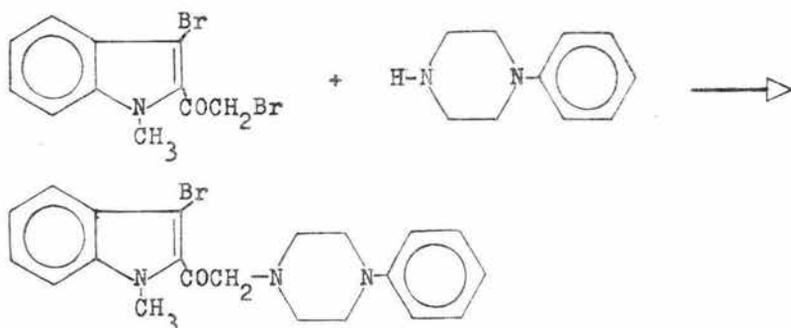
3-bromo-2-bromoacetil-1-metil-indol

1-fenilpiperazina

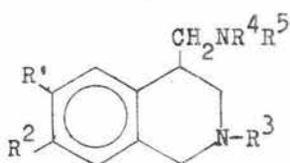
Condiciones: se calienta en benceno, con KI, a 70-75°C durante 1.5 h. Se trata con HCl-etanol, para obtener el clorhidrato.

Rendimiento: 15%

Reacción



(50) 2-metil-4-(morfolinometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



R¹ y R² = H, OH, alcohoxi.

R¹R² = -OCH₂O-

R³ = alcohilo.

R⁵ = H, alcohilo, arilalcohilo

NR⁴R⁵ = grupo amino cíclico.

Agentes analgésicos, antiinflamatorios y estimulantes de la secreción del jugo gástrico.

Reactivos

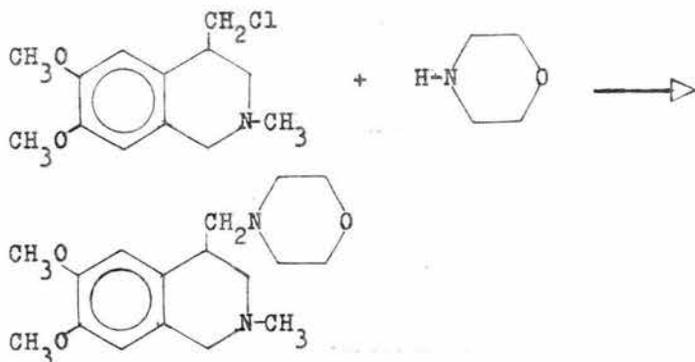
clorhidrato de 4-clorometil-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina

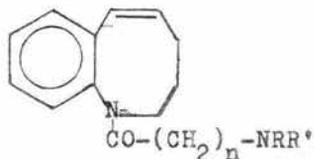
morfolina

Condiciones: se calienta a 130-40°C, durante 3 h.

Reacción



(51) 1-(morfolinoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-benz[b]azocina



n= 1, 2.

NRR' = morfolino, piperidino

Antidepresores.

Reactivos

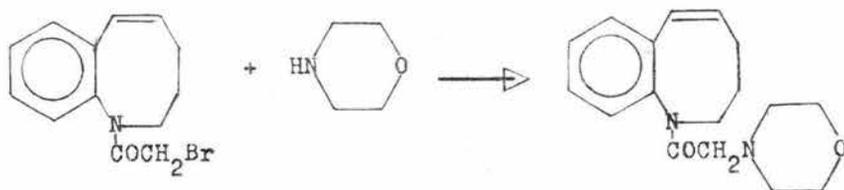
1-bromoacetil-1,2,3,4-tetrahidro-benz[b]azocina

morfolina

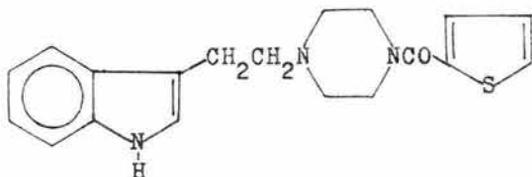
Condiciones: se calienta a reflujo en tolueno durante 12 horas.

Rendimiento: 91%

Reacción



(52) 3-[2-[4-(2-tenoil)-1-piperazinil]etil]indol



Depresor y analgésico.

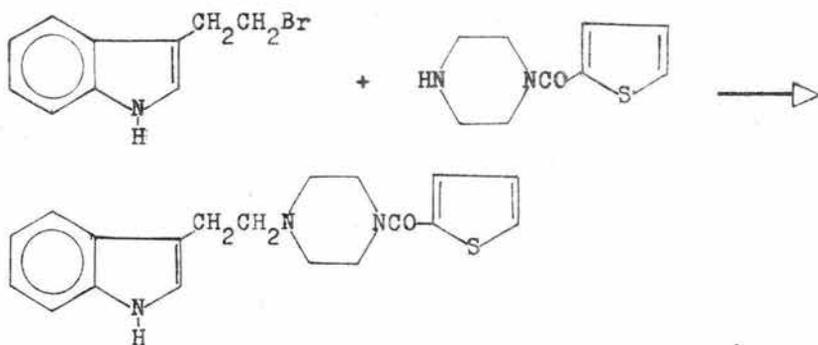
Reactivos

3-(2-bromoetil)indol

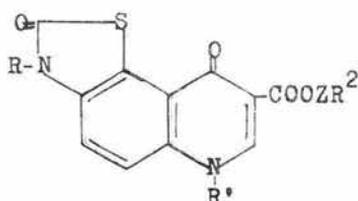
1-(2-tenoil)piperazina

Condiciones: se calienta a reflujo durante 18 h.

Reacción



(53) 2,3,6,9-tetrahidro-2,9-dioxo-6-etil-3-metil-tiazol
[5,4-f]quinolin-8-carboxilato de 2-(piperidino)etilo



R, R' = alcoholo.

Z = alcoholeno.

R² = grupo amino primario o secundario.

Bactericidas.

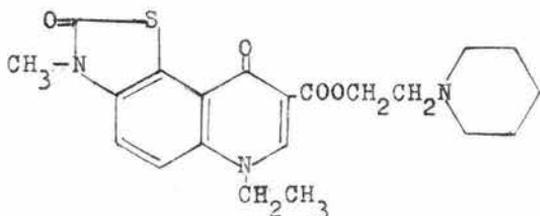
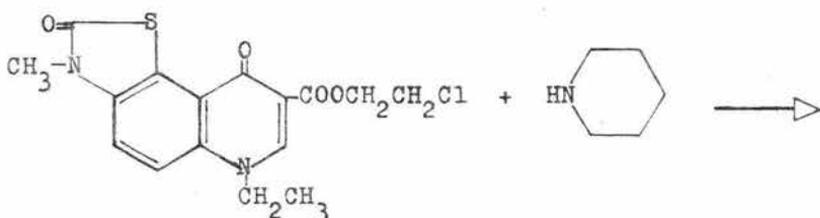
Reactivos

(a) 2,3,6,9-tetrahidro-2,9-dioxo-6-etil-3-metil-tiazol
[5,4-f]quinolin-8-carboxilato de 2-cloroetilo
piperidina

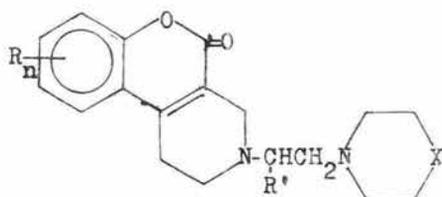
Condiciones: se calienta a reflujo una mezcla de piperidina y NaNH_2 en tolueno durante 2 h., se adiciona (a) y se calienta otra vez a reflujo, durante 18 h. Posteriormente se trata con HCl.

Rendimiento: 62.6%

Reacción



(54) 8,9-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-3-(2-morfolinoetil)-
5H-[1]benzopirano[3,4-c]piridin-5-ona



$R_n = 8-CH_3O$; 7,8- ó 8,9-
ó 8,10- $(CH_3O)_2$;
8,9- $(OH)_2$; 8,9- $(EtO)_2$
 $R' = H$ ó CH_3 .
 $X = CH_2$, O , NAC .

Broncodilatadores.

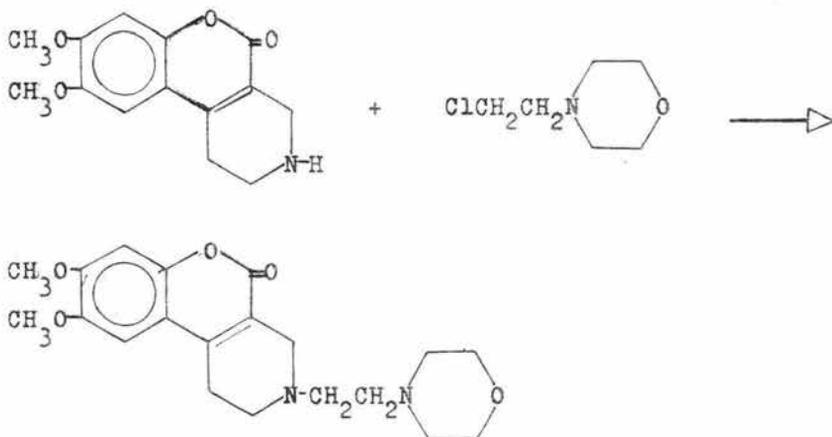
Reactivos

8,9-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-[1]benzopirano[3,4-c]
piridin-5-ona

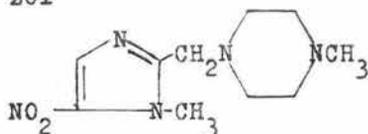
clorhidrato de 4-(β -cloroetil)morfolina

Condiciones: se calienta a reflujo en **etanol**, en pre-
sencia de trietilamina. Se trata con HCl.

Reacción



(55) 1-metil-5-nitro-2-[1-(4-metilpiperazinil)metil]imidazol



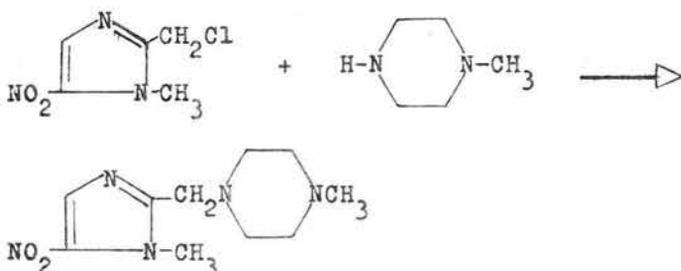
Actividad antiprotozoaria.

Reactivos

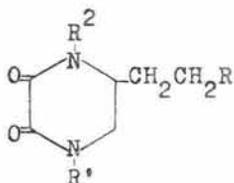
clorhidrato de 2-clorometil-1-metil-5-nitroimidazol
1-metilpiperazina

Rendimiento: 84%

Reacción



(56) 5-(2-morfolinoetil)-4-fenil-1-isopropil-2,3-dioxo-
piperazina



R = morfolino, Me₂N.

R¹ = Me, Et, Me₂CH, ciclohexilo.

R² = fenilo.

Actividad antiviral contra infecciones virales de influenza y parainfluenza tipo III.

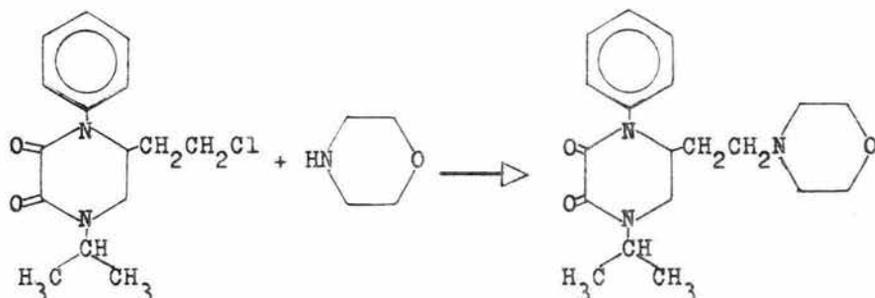
Reactivos

5-(2-cloroetil)-4-fenil-1-isopropil-2,3-dioxopiperazina
 morfolina

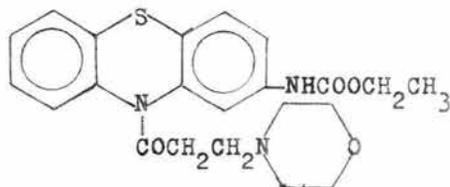
Condiciones: se calienta a reflujo el derivado de la piperazina con un exceso de morfolina, durante 4 h.

Rendimiento: 61%

Reacción



(57) 10-(β -morfolinopropionil)-fenotiazinil-2-carbamato de etilo



Efectivo contra arritmias.

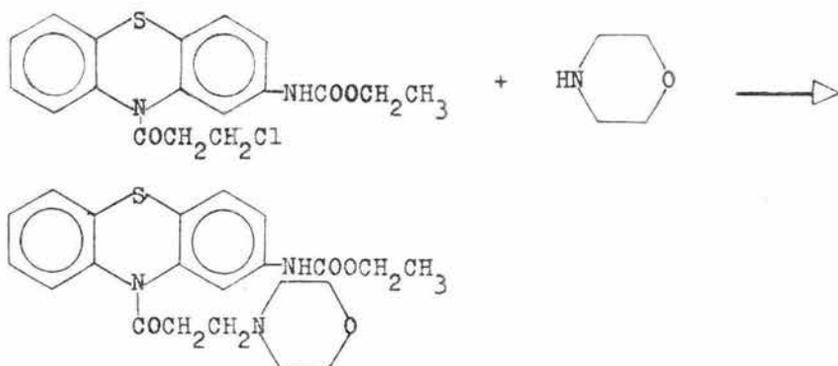
Reactivos

10-(β -cloropropionil)-fenotiazinil-2-carbamato de etilo
 morfolina

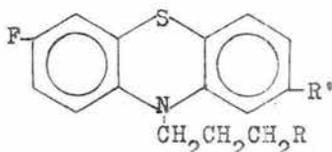
Condiciones: se calienta a reflujo en tolueno, durante 3 h. Posteriormente se trata con HCl en etanol.

Rendimiento: 76%

Reacción



(58) 7-fluoro-10-[3-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]propil]-2-trifluorometilfenotiazina



R= dimetilamino, 4-(2-hidroxi_xetil)piperidino, 4-(2-feno_xietil)-1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-(2-hidroxi_xetil)-1-pipera_xzinilo.

R'= CF₃, SO₂NMe₂, Cl ó COMe.

Neurolépticos.

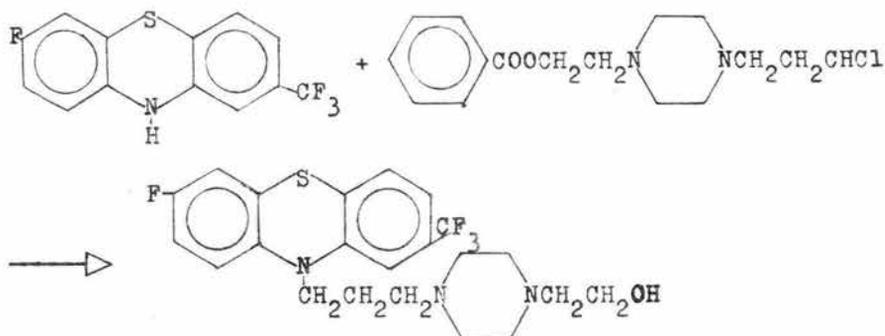
Reactivos

(a) 7-fluoro-2-trifluorometilfenotiazina

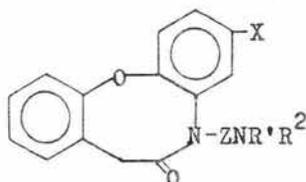
(b) 1-[(2-benzoiloxi)etil]-4-(3-cloropropil)piperazina

Condiciones: (a) en DMF se trata con NaNH₂ en xileno posteriormente se trata con (b) y con HCl concentrado.

Reacción



(59) 3-cloro-5-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-6,7-dihidro-5H-dibenz[b,g][1,4]oxazocin-6-ona



X= halógeno, H.

Z= alcohileno.

R'R²= alcohilo.

NR'R²= anillo heterocíclico.

Psicotrópicos.

Reactivos

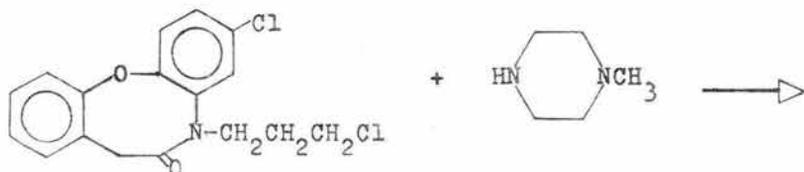
3-cloro-5-(3-cloropropil)-6,7-dihidro-5H-dibenz[b,g][1,4]oxazocin-6-ona

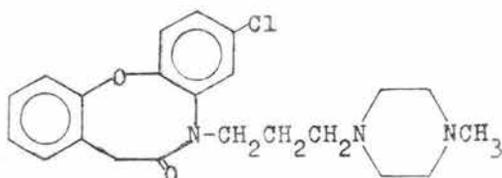
1-metil-piperazina

Condiciones: se calienta a 100°C durante 30 min.

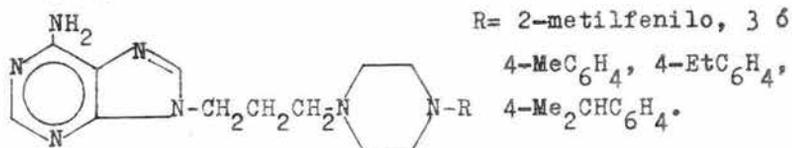
Rendimiento: 40%

Reacción





(60) 9-[3-[4-(o-tolil)-1-piperazinil]propil]adenina



Agente antiinflamatorio y antagonista de la serotonina.

Reactivos

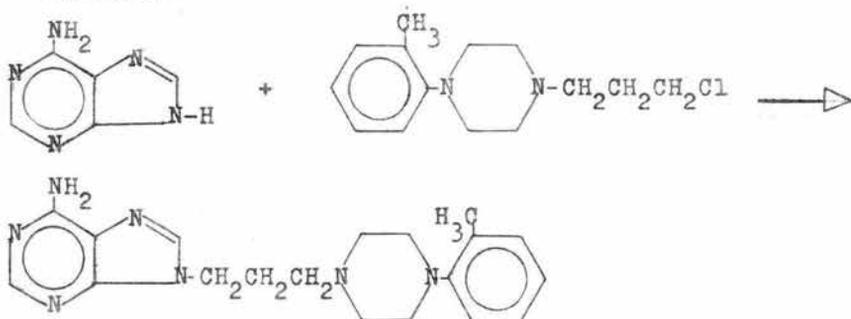
1-(o-tolil)-4-(3-cloropropil)piperazina

adenina

Condiciones: se calienta a reflujo en isopropanol, en presencia de sodio, durante 6 h.

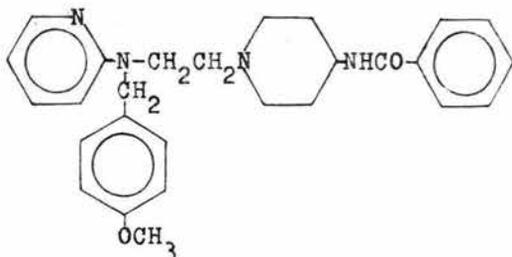
Rendimiento: 60%

Reacción



C.- DERIVADO HALOGENADO EN CADENA LATERAL DE
HETEROCICLO CON AMINA AROMATICA.

(61) 2-[N-(p-metoxibencil)-N-[2-[(4-benzamido)piperidino]etil]amino]piridina



Antihistaminico.

Reactivos

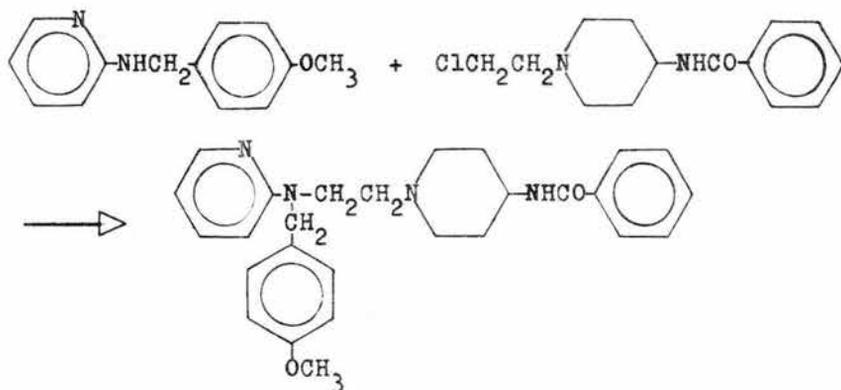
(a) 2-(4-metoxibencilamino)piperidina

(b) 1-(2-cloroetil)-4-benzamidopiperidina

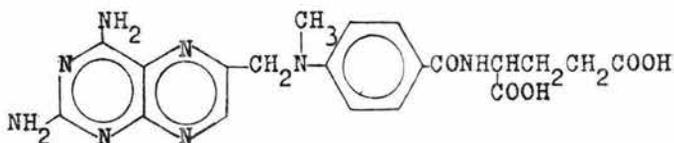
Condiciones: (a) se trata con Li-NH_3 (liq.), se calienta a reflujo en benceno durante 2 h., se agrega (b) y se continua calentando a reflujo durante 6.5 h.

Rendimiento: 49%

Reacción



(62) Acido [(2,4-diaminopteridinil)metilmetilamino]benzoil glutámico



Util en quimioterapia de cáncer.

Reactivos

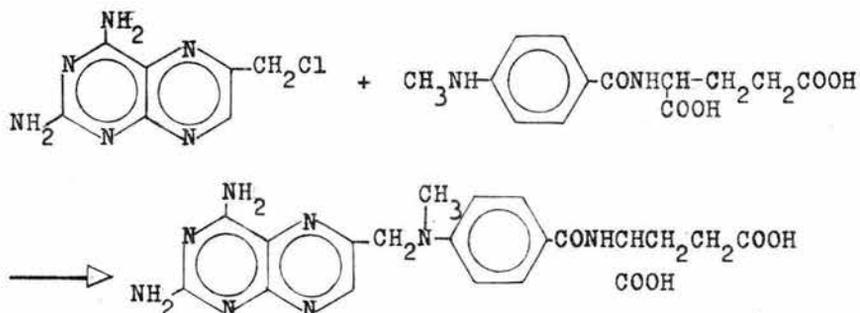
2,4-diamino-6-clorometilpteridina

Acido 2-(4-dimetilaminobenzoil)glutámico

Condiciones: se calienta a reflujo en medio acuoso (pH=4) durante 40 h. a 45°C, después 2 h. a 55°C, 2 h. a 65°C y 1 h. a 75°C.

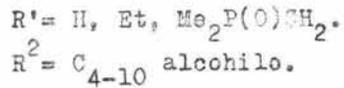
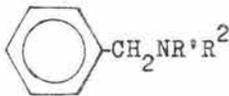
Rendimiento: 10-15% (95% de pureza)

Reacción



A.- DERIVADO HALOGENADO EN CADENA LATERAL DE
BENCENO CON AMINA ALIFATICA.

(63) 2,4,6-trimetil-N-(1'-metilhexil)bencilamina



Acción vasodilatadora.

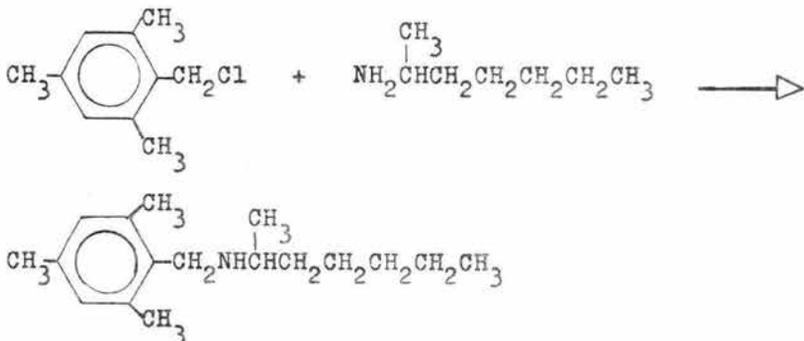
Reactivos

cloruro de 2,4,6-trimetilbencilo

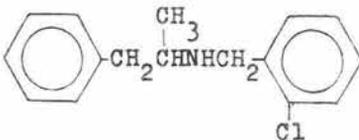
1-metilhexilamina

Condiciones: se hierve en tolueno.

Reacción



(64) N-(o-clorobencil)-α-metilfeniletilamina



Depresor del apetito.

Reactivos

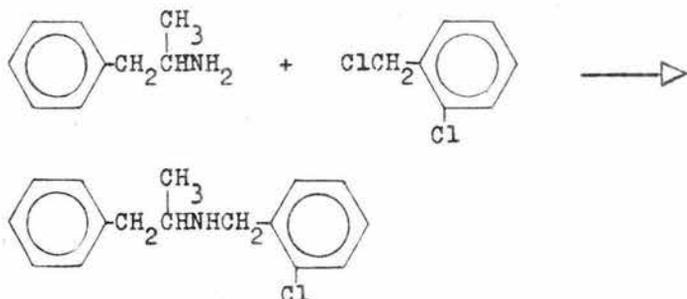
cloruro de 2-clorobencilo

(±) α-metilfeniletilamina

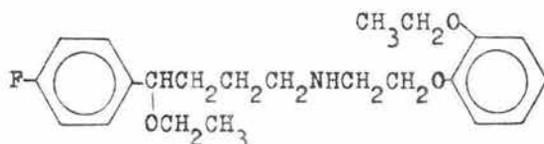
Condiciones: se calienta a reflujo en xileno, en presencia de K_2CO_3 , durante 6 h.

Rendimiento: 81.5%

Reacción



(65) N-[4'(p-fluorofenil)-4'-etoixibutil]-2-(o-etoixifenoxi) etilamina



Agente tranquilizante.

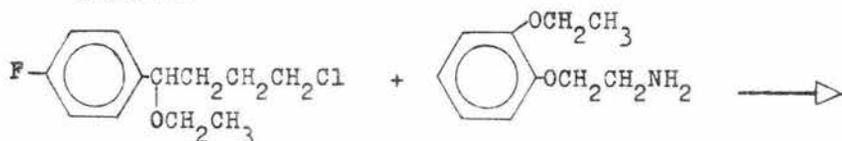
Reactivos

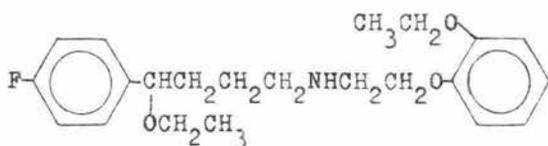
1-(4'-fluorofenil)-1-etoxi-4-clorobutano

β-amino-o-etoxi-fenetol

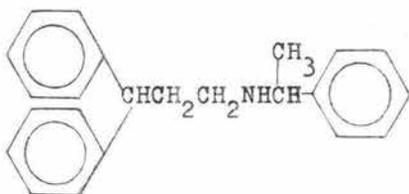
Condiciones: se calienta en Na_2CO_3 y DMP a $110^\circ C$.

Reacción





(66) N-(2-benzidrietil)-N-(1-feniletil)amina



Util en el tratamiento de angina de pecho.

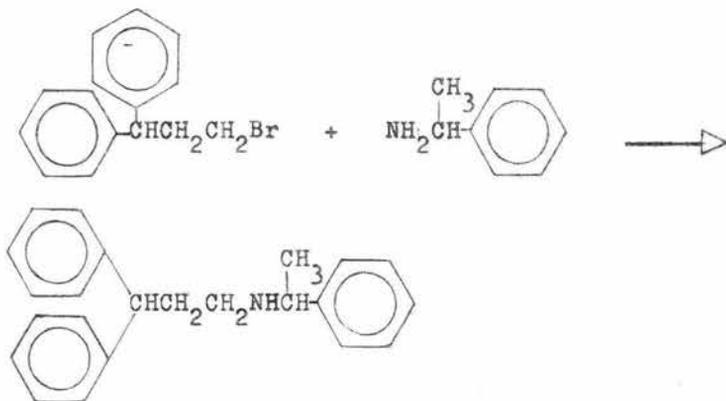
Reactivos

3-bromo-1,1-difenilpropano

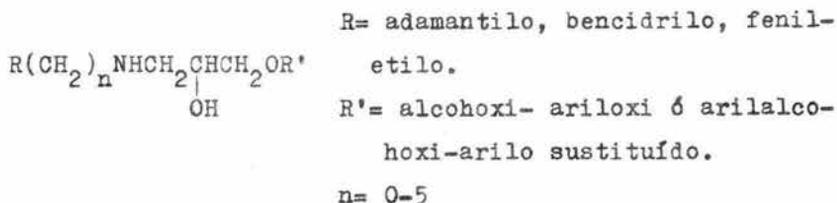
α -metilbencilamina

Condiciones: se hierve en tolueno.

Reacción



(67) N-[(1'-metil-3',3'-bis-p,p-fluorofenil)propil]-2-hidroxi-3-(p-metilfenoxi)propilamina



Útiles como vasodilatadores coronarios y como bloqueadores β -adrenérgicos.

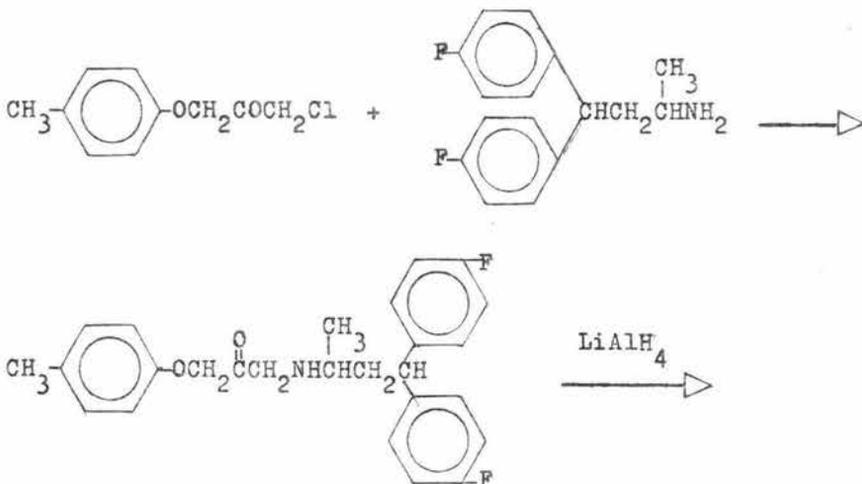
Reactivos

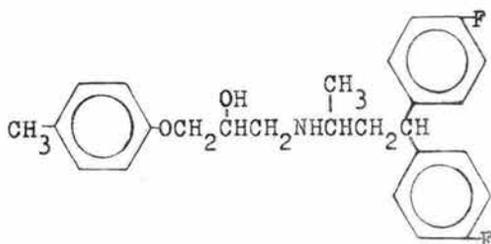
1-cloro-3-(p-metilfenoxi)-2-propanona

3,3-bis(p,p-fluorofenil)-1-metilpropanona

Condiciones: se agita a temperatura ambiente durante 8 h. y se calienta a reflujo durante 1 h.

Reacción





(68) N,N-dietil-2-acetamido-3-metil-bencilamina

R y R' = Cl, Br, F, CF₃, CMe₃, CN,RR'(R²NH)C₆H₂CH₂CH₂NR³R⁴

COOH, etc.

R² = H, Ac, bencilo.R³ y R⁴ = Me, Et, Me₃C, ciclohexilo

Antitusivos.

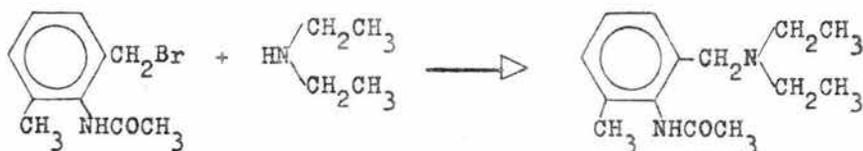
Reactivos

2-bromometil-6-metilacetanilida

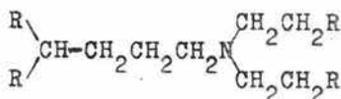
dietilamina

Condiciones: en tetracloruro de carbono.

Reacción



(69) N,N-difeniletíl-4,4-difenilbutilamina



R = fenilo.

Acción vasodilatadora.

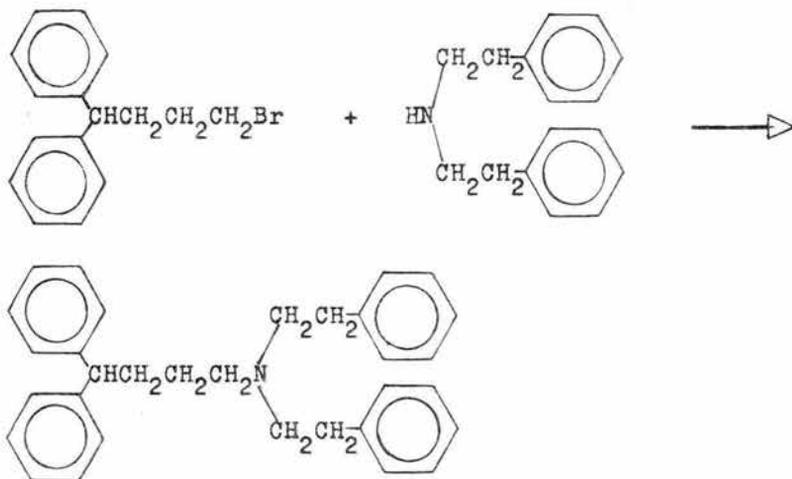
Reactivos

bromuro de 4,4-difenilbutilo

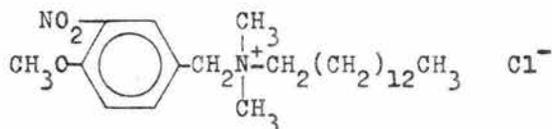
bis(feniletil)amina

Condiciones: se calienta a 165°C durante 8 h., se extrae con éter etílico y se destila a vacío.

Reacción



(70) cloruro de N,N-dimetil-N-miristil-N-(3-nitro-4-metoxibencil)amino



Actividad antibacteriana y antimicótica.

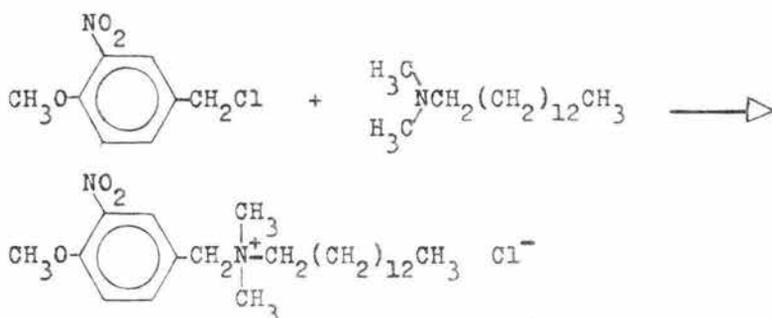
Reactivos

cloruro de 3-nitro-4-metoxibencilo

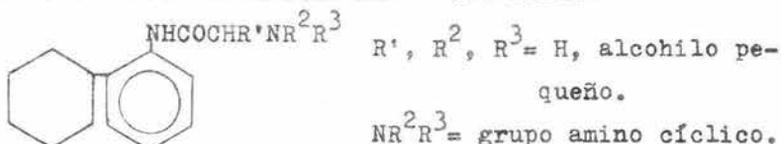
N,N-dimetilmiristilamina

Condiciones: a reflujo en acetona.

Reacción



(71) 2'-ciclohexil-2-dimetilamina-acetanilida



Actividades analgésica, antipirética y antiinflamatoria.

Reactivos

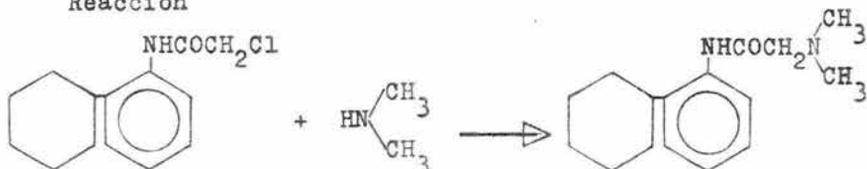
2'-ciclohexil-2-cloroacetanilida

dimetilamina

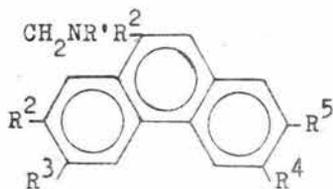
Condiciones: se trata el derivado de la acetanilida en metanol con dimetilamina al 40%, a temperatura ambiente y se agita durante 2 h.

Rendimiento: 92%

Reacción



(72) 9-(isobutilaminometil)fenantreno



$R, R' = H, \text{iso-Pr}, \text{iso-Bu},$
 fenilo, bencilo,
 $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

$NRR' =$ puede formar anillo.

$R^2, R^3, R^5 = H, CH_3O$.

$R^4 = H, Cl, CH_3O$.

Fungicidas y bactericidas.

Reactivos

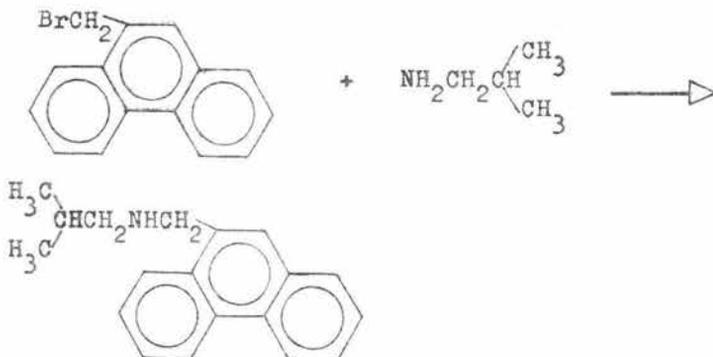
9-bromometilfenantreno

isobutilamina

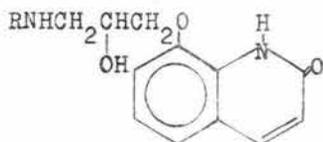
Condiciones: se calienta a reflujo en benceno.

Rendimiento: 80%

Reacción



(73) 8-(3-ter-butilamino-2-hidroxipropoxi)carbostirilo



$R = C_{1-4}$ alcoholo.

Bloqueadores β -adrenérgicos.

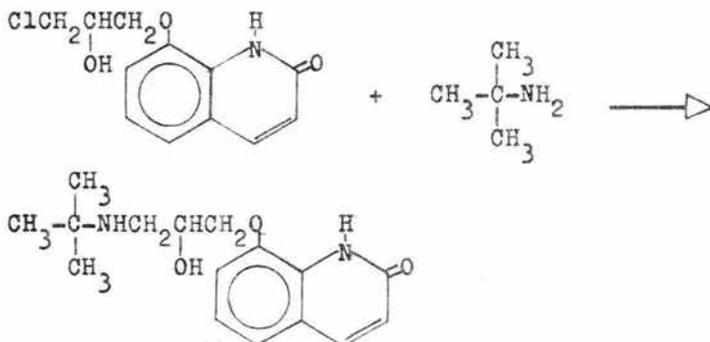
Reactivos

8-(3-cloro-2-hidroxiopoxi)carbostirilo
terbutilamina

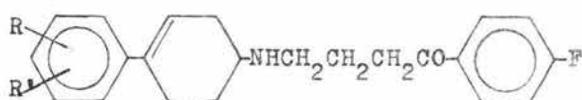
Condiciones: se calienta a reflujo en metanol, durante 4.5 h.

Rendimiento: 12%

Reacción



(74) 4-[1-(2-metil-4-fluorofenil)ciclohexenilamino]-4'-fluorobutiropfenona



R, R' = H, F,
CH₃,
CH₃S.
RR' = benzo.

Depresores centrales.

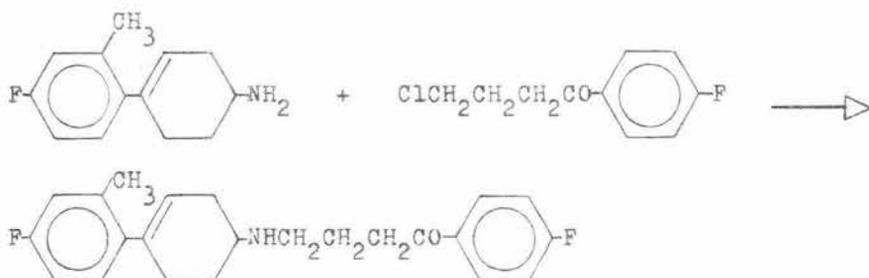
Reactivos

4-(2-metil-4-fluorofenil)-3-ciclohexenilamina,
4'-fluoro-4-clorobutiropfenona

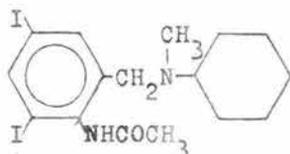
Condiciones: se calienta en DMF a 90°C durante 18 h.

Rendimiento: 51%

Reacción



(75) N-(3,5-diodo-2-acetamidobencil)-N-metilciclohexil-
amina



Actividad espasmolítica y antitusiva.

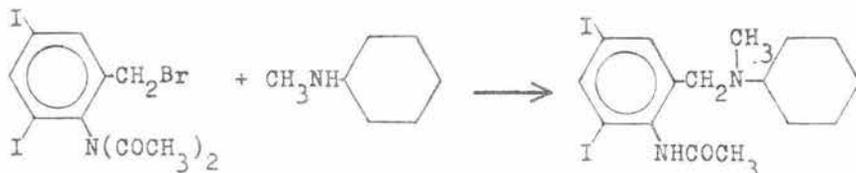
Reactivos

2-(bromometil)-4,6-diodo-N,N-diacetilaniлина

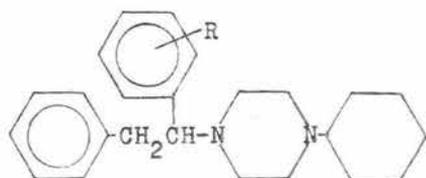
N-metilciclohexilamina

Condiciones: se calienta a reflujo en metanol. El pro-
ducto se trata con HCl, para obtener el clorhidrato.

Reacción



(76) 1-ciclohexil-4-[1(o-metoxifenil)-2-feniletil]-piperazina



R= o-alcoholi, m-OH.

Actividad analgésica, sin causar adicción.

Reactivos

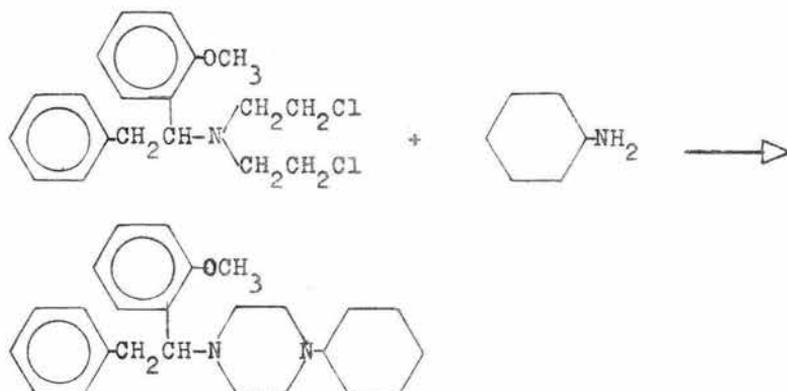
clorhidrato de N,N-bis(2°-cloroetil)-1-(o-metoxifenil)-2-feniletilamina

ciclohexilamina

Condiciones: se calienta a reflujo en DMF durante 6 h
Se evapora y se adiciona HCl al 10%.

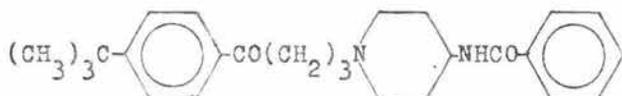
Rendimiento: 73%

Reacción



B.- DERIVADO HALOGENADO EN CADENA LATERAL DE
BENCENO CON GRUPO AMINO HETEROCICLICO.

(77) 4-benzamido-1-[3-(4'-terbutilbenzoil)propil]piperidina



Agente hipotensivo.

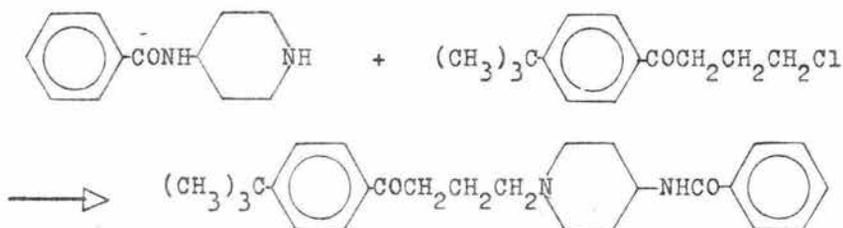
Reactivos

4-benzamidopiperidina

4'-terbutil-4-clorobutirofenona

Condiciones: se calienta a 100°C, en presencia de K_2CO_3 , durante 4 h., después se agita en agua a 60°C, durante 12 h.

Reacción

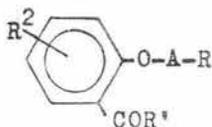


(78) 1-[3-(2-acetil-4-fluorofenoxi)propil]-4-(p-clorofenil)-4-hidroxipiperidina

R^1 = alcoholo pequeño.

R^2 = H, halógeno, alcoholo y alcoholo pequeño.

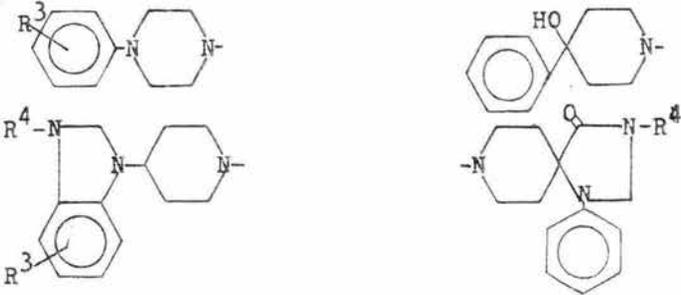
R^3 = H, alcoholo, halógeno, alcoholo.



$R^4 = H$, alcanoilo pequeño.

A= alcoholeno pequeño.

R:



Depresores del SNC, antiinflamatorios, hipotensivos y con actividad antiulcerosa.

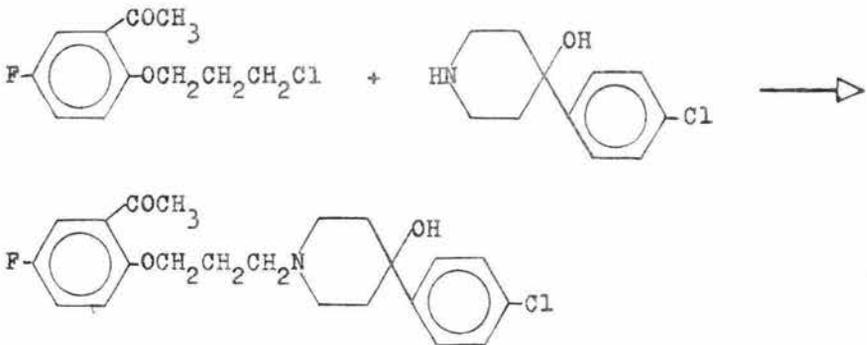
Reactivos

2'-(3'-cloropropoxi)-5'-fluoro-acetofenona

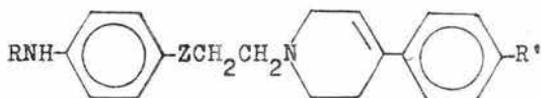
4-(p-clorofenil)-4-hidroxipiperidina

Condiciones: se calienta en DMF a $80-90^{\circ}\text{C}$, en presencia de Na_2CO_3 , durante 8 h.

Reacción



(79) 1-[2-(4-acetamidofenoxi)etil]-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



R= H, Ac, EtCO,
 Me₂CHCO, MeSO₂.
 R'= Cl, F, OMe.
 Z= O, S.

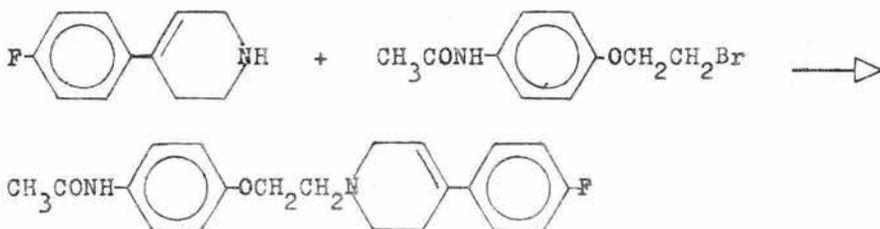
Útiles como psicosedantes.

Reactivos

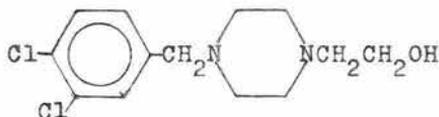
clorhidrato de 4-(p-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 4'-(β-bromoetoxi)acetanilida

Condiciones: se calienta a reflujo en etanol, en presencia de K₂CO₃ y KI. Posteriormente se trata con HCl.

Reacción



(80) 4-(3,4-diclorobencil)-1-piperazinoetanol



Analgésico.

Reactivos

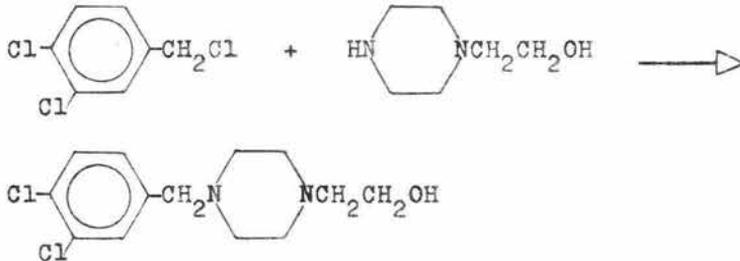
cloruro de 3,4-diclorobencilo

1-(2-hidroxi)etilpiperazina

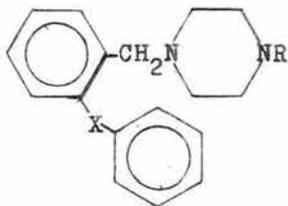
Condiciones: en DMF, en presencia de K_2CO_3 .

Rendimiento: 34% (97.5% de pureza).

Reacción



(81) 4-etoxicarbonil-1-[(2-feniltio)bencil]piperazina



R= H, alcoholo, alcoholeno, alcoholino, hidroxialcoholo, bencilo, arilo, alcoholocarbonilo, alcoholisulfonilo, arilsulfonilo
X= CH_2 , S.

Neurolépticos.

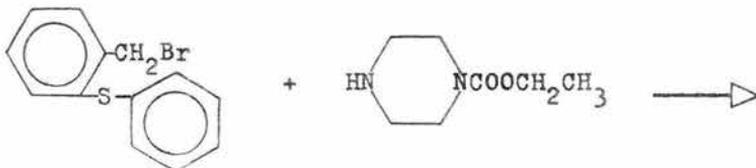
Reactivos

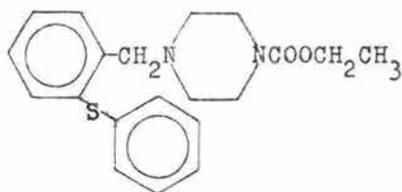
bromuro de 2-(feniltio)bencilo

1-(etoxicarbonil)piperazina

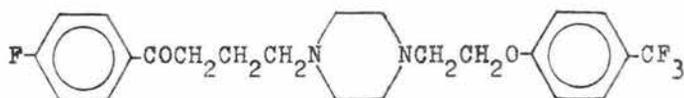
Condiciones: se calienta a $120^{\circ}C$, durante 3 h.

Reacción





(82) 1-[3-(4-fluorobenzoil)propil]-4-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]piperazina



Util como sedante, analgésico, antihistamínico, tranquilizante, antidepresor y como anticonvulsivo y util en el tratamiento de comportamiento agresivo y ansiedad.

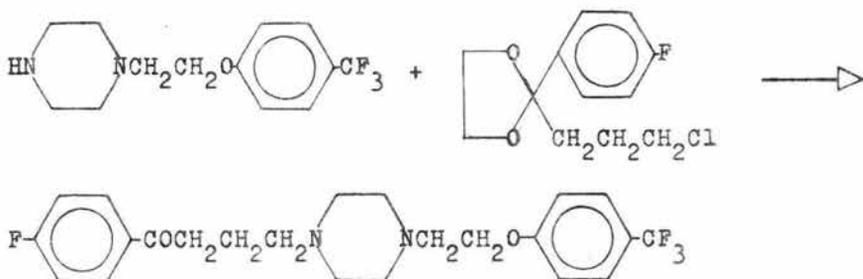
Reactivos

1-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]piperazina

2-(3-cloropropil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano

Condiciones: se calienta a reflujo en isobutilmetilcetona, en presencia de K_2CO_3 y KBr, durante 48 h.

Reacción

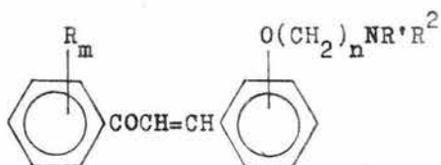


(83) 2-[γ -[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinin]propoxi]-4'-cloro-chalcona

R= H, OH, halógeno, alcoholo pequeño, alcoholoxi.

R¹, R²= alcoholo pequeño.

R¹R²= polimetileno, el cual puede contener heteroátomos.



m= 1-3

n= 2, 3

Actividades hipertensiva y vasodilatadora.

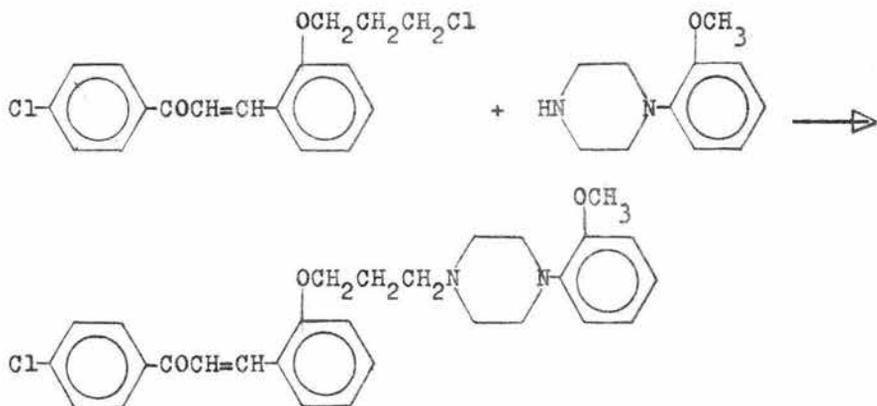
Reactivos

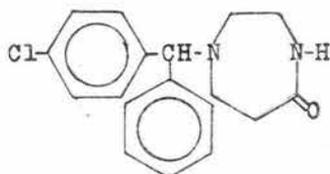
2-(γ -cloropropoxi)-4'-cloro-chalcona

1-(o-metoxifenil)-piperazina

Condiciones: se calienta a reflujo durante 8 h.

Reacción



(84) 1-(p-cloro- α -fenilbencil)-5-homopiperazinona

Antialérgico.

Reactivos

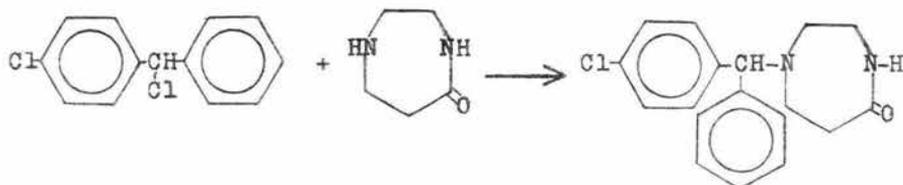
(a) cloruro de 4-clorodifenilmetano

(b) 5-homopiperazinona

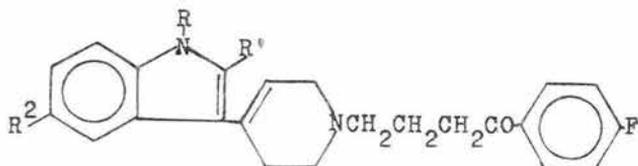
Condiciones: (a) se adiciona a una mezcla de (b) y K_2CO_3 en etanol, se agita a temperatura ambiente, durante 1 h. y se calienta a reflujo durante 9.5 h.

Rendimiento: 25%

Reacción



(85) 4-[4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)]-1,2,3,6-tetrahidropiridil]-4'-fluorobutirofenona



R= H, Me.

R'= Me o fenilo.

R²= H, Me, Cl

MeO.

Sedantes y tranquilizantes.

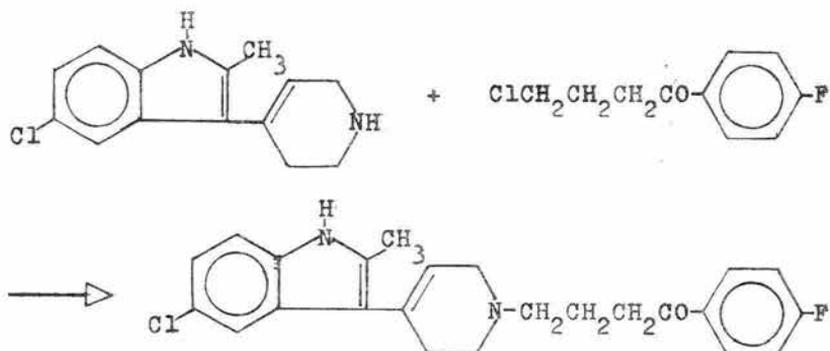
Reactivos

2-metil-3-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridil)]-5-cloroindol
p-fluoro-4-clorobutirofenona

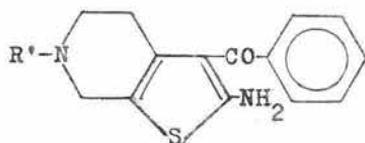
Condiciones: se calienta a reflujo en DMF y THF, en presencia de NaHCO_3 y KI.

Rendimiento: 62%

Reacción



(86) 2-amino-3-benzoil-6-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno
[2,3-c]piridina



R' = alcoholo, arilalcoholo,
acilo, alcohoxicarbonilo,
arilo.

Antiinflamatorios, analgésicos y antidiabéticos.

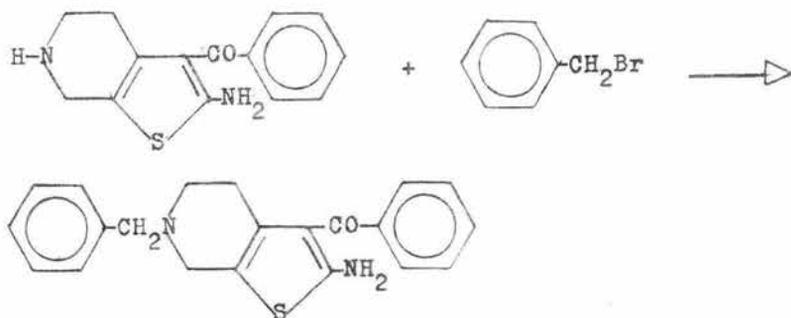
Reactivos

2-amino-3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina
bromuro de bencilo

Condiciones: se calienta a reflujo con NaHCO_3 , toluen-

no y DMF, durante 14 h.

Reacción



(87) Acido α -piperidino- β -(3,4-metilendioxifenil)propiónico

$R^1, R^2 = \text{OH, alcohoxi,}$

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O.}$

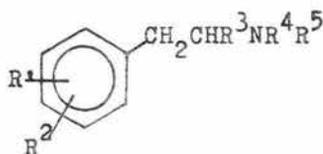
$R^1R^2 = \text{alcoholendioxi.}$

$R^3 = \text{H, COOH.}$

$R^4, R^5 = \text{H, cicloalcoholo.}$

$R^4R^5 = \text{alcoholeno.}$

$\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{piperidino.}$



Acción antihistamínica, hipotensiva, antitusiva y antiserotonínica.

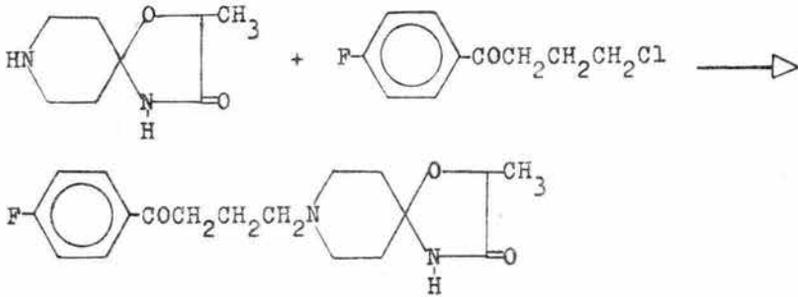
Reactivos

Acido α -bromo- β -(3,4-metilendioxifenil)propiónico
piperidina

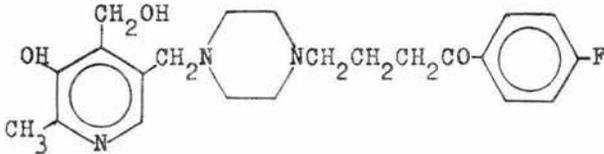
Condiciones: el ácido se adiciona a la piperidina a 15°C y se agita a $30-40^\circ\text{C}$, durante 1 h.

Rendimiento: 13%

Reacción



(89) p-fluoro-4-[4-[3-hidroxi-4-hidroxiometil-2-metil-5-piridil)-metil]-1-piperazinil]butirofenona



Actividad antihipertensiva.

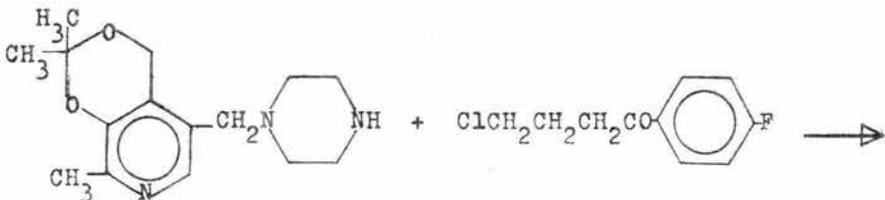
Reactivos

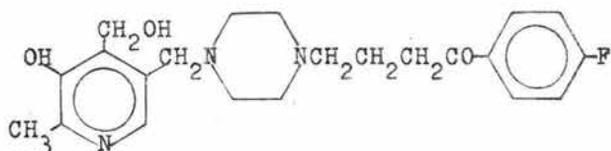
2,2-dimetil-5-(1-piperazinilmetil)-4H-1,3-dioxano[4,5-c]piridina

p-fluoro-4-clorobutirofenona

Condiciones: se calienta a reflujo en xileno, en presencia de trietilamina.

Reacción



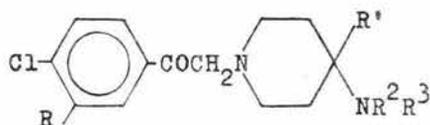


(90) 4'-cloro-2-[(4-morfolino)piperidino]acetofenona

R = H, CH₃, Cl.

R' = H, CONH₂.

NR²R³ = morfolino, piperidino, pirrolidino.



Anticolesterémicos.

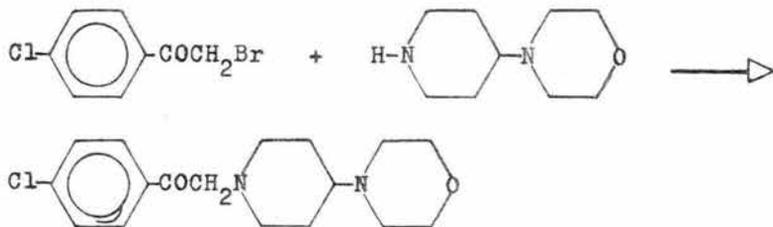
Reactivos

4'-cloro-2-bromo-acetofenona

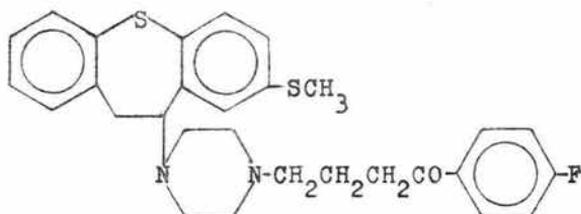
4-(4-piperidil)-morfolina

Rendimiento: 97%

Reacción



(91) 8-metiltio-10-[4-[3-(p-fluorobenzoyl)propil]piperazino]-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepin



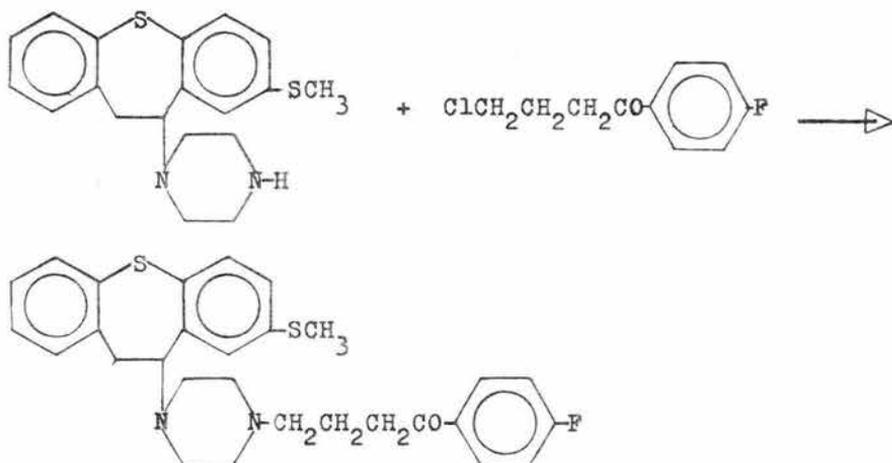
Neuroléptico y analgésico.

Reactivos

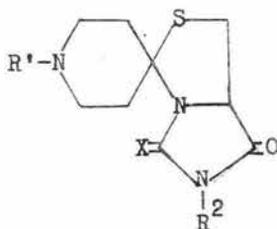
8-metiltio-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepin
p-fluoro-4-butiروفenona

Condiciones: con K_2CO_3 en butanol hirviendo, o en DMF a $100^\circ C$.

Reacción



(92) 6-(2-feniletíl)-1'-bencil-perhidro-5,7-dioxospiro-(imidazo[1,5-c]tiazol-3,4'-piridina)



R¹ = alcoholo, arilalcoholo, alcohoxicarbonilo, arilalcoholocarboxilonilo, acilo.

R² = alcoholo, cicloalcoholo, arilalcoholo, alcoholenilo, alcoholenilo, arilalcoholeno.

X = O, S.

Actividades: antitrombosis y bajan los niveles de colesterol.

Reactivos

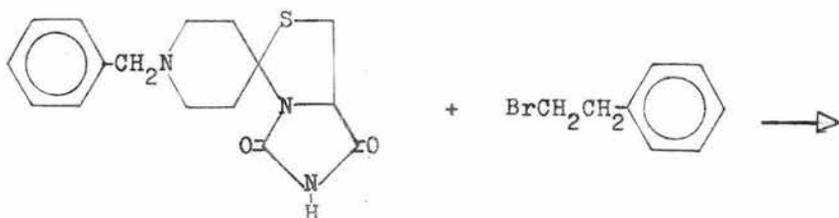
(a) 1'-bencil-perhidro-5,7-dioxospiro-(imidazo[1,5-c]tiazol-3,4'-piridina)

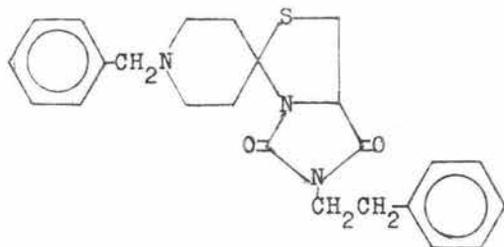
(b) bromuro de α -feniletíl

Condiciones: KOH y (a) en etanol se calientan a reflujo durante 3 h., se concentra, se adiciona DMF y (b), se agita a 70-85°C durante 5.5 h. Posteriormente se trata con HCl.

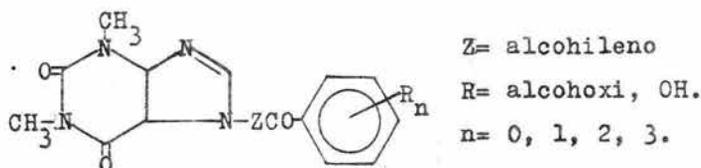
Rendimiento: 45%

Reacción





(93) 7-[3-(2-,3-dimetoxi-4-hidroxi-benzoil)propil]teofilina



Vasodilatadores coronarios.

Reactivos

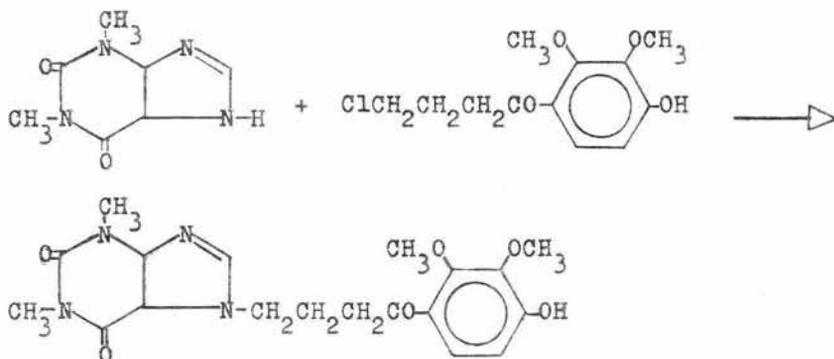
teofilina, sal de potasio

2',3'-dimetoxi-4'-hidroxi-4-clorobutirofenona

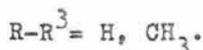
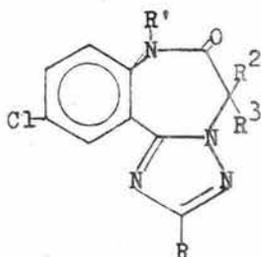
Condiciones: se calienta a 180°C, durante 17 h.

Rendimiento: 55%

Reacción



(94) 2-metil-10-cloro-1,2,4-triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-ona



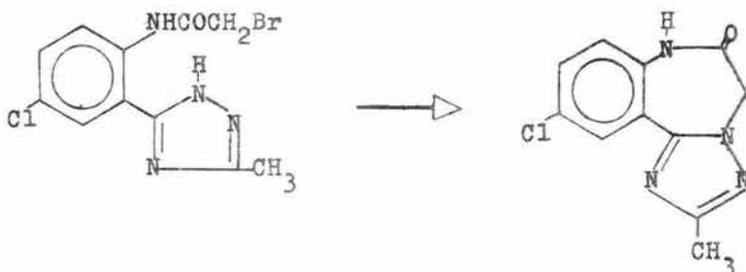
Tranquilizantes menores, anticonvulsivos.

Reactivos

2'-[5-(3-metil-1H-1,2,4-triazolil)]-4'-cloro-2-bromoacetanilida

Condiciones: se cicla con etóxido de sodio, en etanol.

Reacción



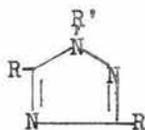
(95) 1-bencil-3,5-di(4-piridil)-1H-1,2,4-triazol

R = 3-, 4-piridilo.

R' = bencilo, p-NO₂C₆H₄CH₂,

p-[(C₃H₇)₂NSO₂]₂C₆H₄CH₂,

OH(CH₂)₃, 2-morfolinoetil, etc.



Útiles en el tratamiento de asma, de síntomas de alergia

y en algunos casos en gota e hiperuricemia.

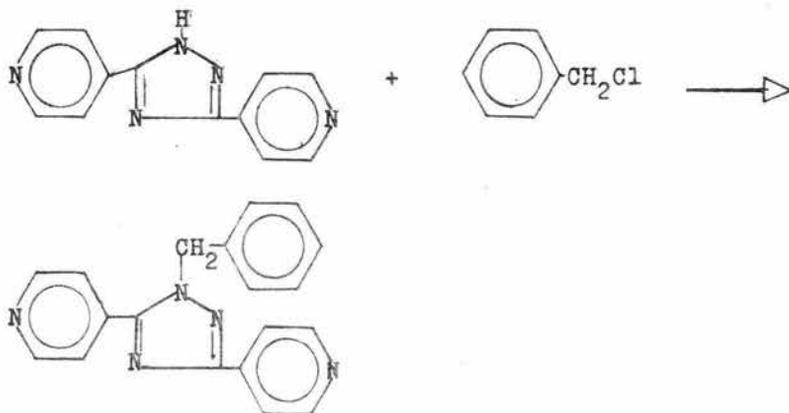
Reactivos

(a) 3,5-di(4-piridil)-1,2,4-triazol

(b) cloruro de bencilo

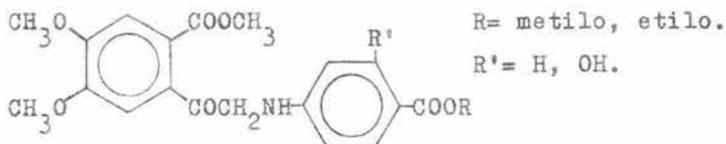
Condiciones: (a) se trata con NaH en THF, se calienta y se trata con (b) en DMF.

Reacción



C.- DERIVADO HALOGENADO EN CADENA LATERAL DE
BENCENO CON AMINA AROMÁTICA.

(96) 2-[(3-hidroxi-4-metoxicarbonilanilino)acetyl]-4,5-dimetoxifenilacetato de metilo



Actividad antiinflamatoria. Con R=metilo, R'=OH tuvo actividad anestésica.

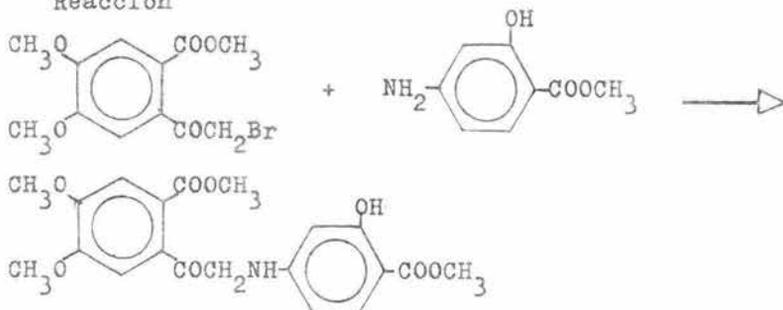
Reactivos

(a) 2-bromoacetyl-4,5-dimetoxifenilacetato de metilo

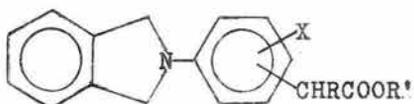
(b) 3-hidroxi-4-metoxicarbonilanilina

Condiciones: (a) en benceno anhidro se adiciona a (b) y se calienta a reflujo durante 5 h.

Reacción



(97) 2-(2-cloro-5-metoxicarbonilmetilfenil)-1,3-dihidroisoindol



X= H, halógeno.

R= H, metilo.

R'= C₁₋₄ alcoholo.

Antiinflamatorios y analgésicos.

Reactivos

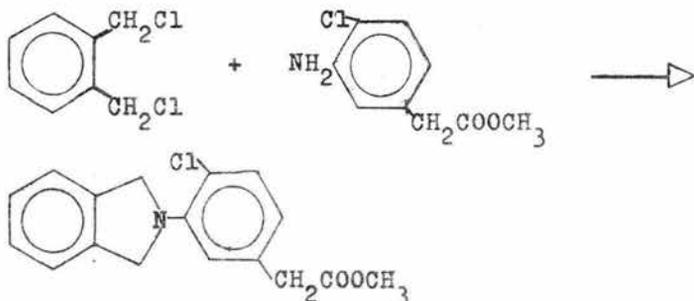
cloruro de 2-clorometilbencilo

2-cloro-5-metoxicarbonilmetil)-anilina

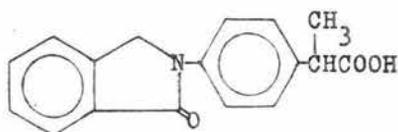
Condiciones: se calienta a reflujo en DMF, en presencia de Na₂CO₃, durante 4 h.

Rendimiento: 70%

Reacción



(98) Acido 2-[4-(1,3-dihidroisoindol-2-il-3-ona)fenil]propiónico



Actividades antiinflamatoria y analgésica.

Reactivos

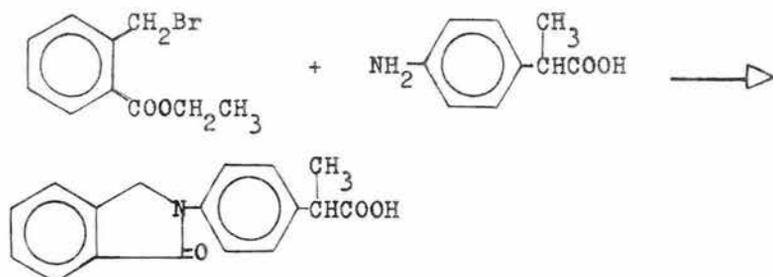
2-bromometilbenzoato de etilo

Acido 2-(p-aminofenil)propiónico

Condiciones: se calienta a reflujo en etanol, durante 2 horas.

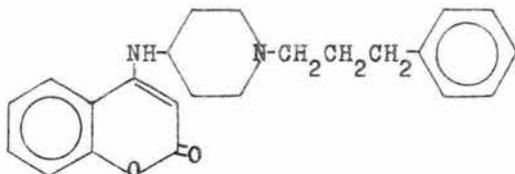
Rendimiento: 95%

Reacción



A.- DERIVADO HALOGENADO EN ANILLO HETEROCICLICO
CON AMINA ALIFATICA.

(99) 4-[[1-(3-fenilpropil)-4-piperidil]amino]cumarina



Psicotrópicos.

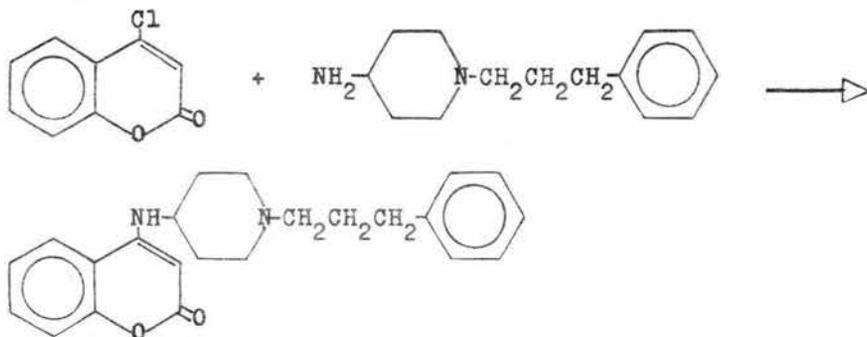
Reactivos

4-clorocumarina

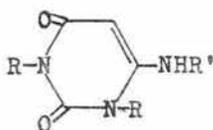
4-amino-1-(3-fenilpropil)piperidina

Condiciones: en DMF, en presencia de K_2CO_3 .

Reacción



(100) 1,3-dibutil-4-(2-etanolamino)uracilo



R= Me, Me_2CH , Bu.

R'= CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2SO_2C_6H_4Me-4$,

$CH_2CH_2CH_2OH$.

Actividades diurética, anticolesterémica y colerética.

Reactivos

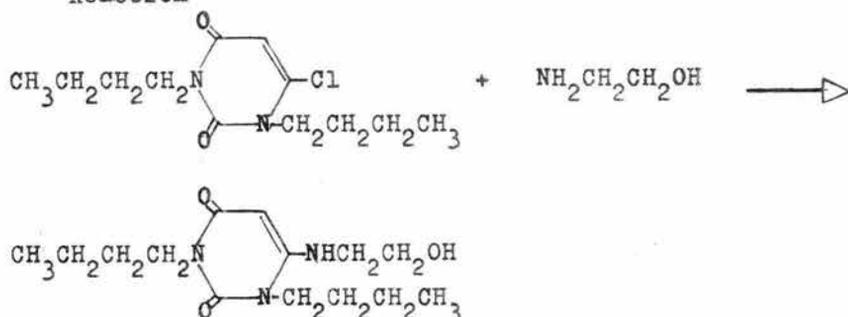
1,3-dibutil-4-clorouracilo

etanolamina

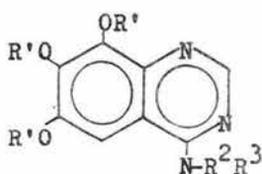
Condiciones: se calienta a reflujo en etanol.

Rendimiento: 97%

Reacción



(101) dinitrato de 4-[[bis(hidroxietyl)amino]propilamino]-6,7,8-trimetoxiquinazolina



R¹ = metilo, etilo.

R² = H, metilo, CH₂CH₂ONO₂.

R³ = (CH₂)_mONO₂ (m = 2, 3, 5, 6);

(CH₂)_mN[(CH₂)_nONO₂]₂ (m = 2, 3,

4; n = 2, 3); CH₂CH(NO₂)CH₂ONO₂

NR²R³ = 4-(2-nitratoetyl)-1-piperazinilo.

Antihipertensivos y vasodilatadores coronarios.

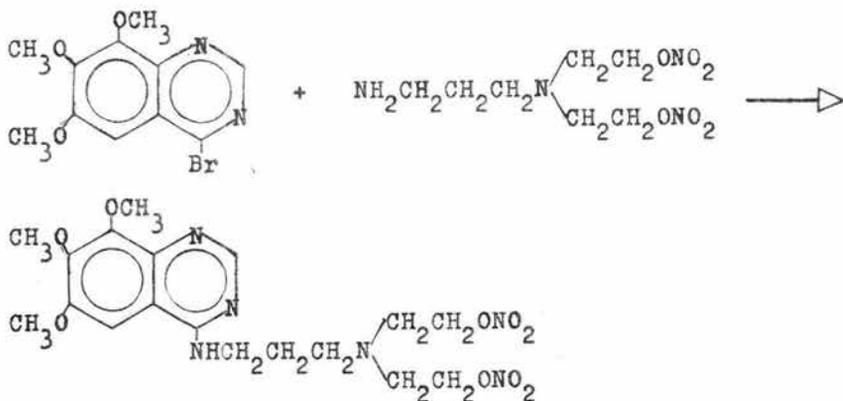
Reactivos

4-bromo-6,7,8-trimetoxiquinazolina

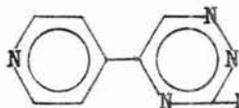
dinitrato de 3-[[bis(hidroxietyl)amino]propilamina

Condiciones: en dioxano, durante una noche.

Reacción



(102) 3-metilamino-5-(4'-piridil)-1,2,4-triazina



R= metilo. R'= H

R'=R= metilo

NRR'= 4-metil-1-piperazinilo.

Agentes antiinflamatorios.

Reactivos

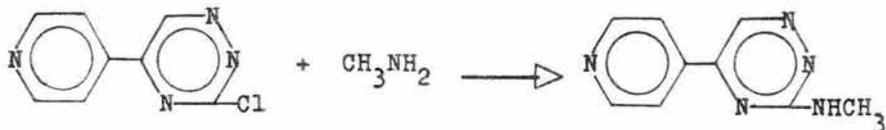
3-cloro-5-(4'-piridil)-1,2,4-triazina

metilamina

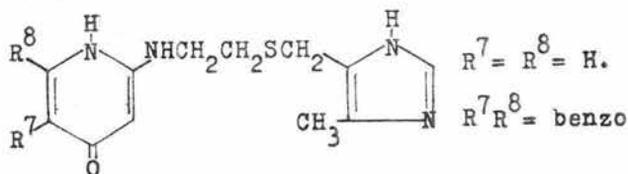
Condiciones: el derivado de la triazina en metanol se trata con la metilamina al 40%.

Rendimiento: 84%

Reacción



(103) 2-[2-[4-(metil-1H-imidazol-5-il)-metiltio]-etilaminò]-4-piridona



Útiles como antiácidos.

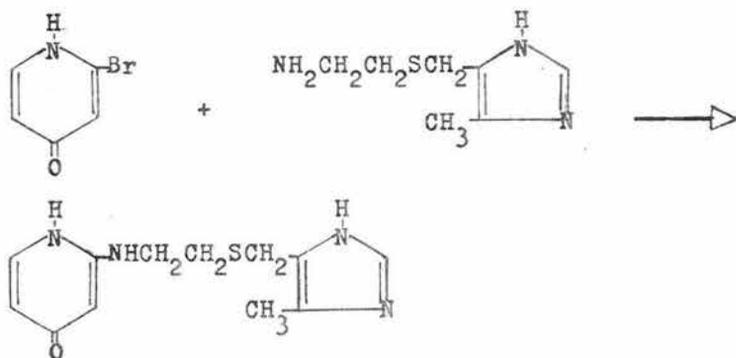
Reactivos

2-bromo-4-piridona

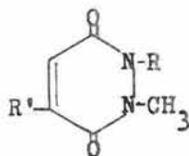
5-[(2-aminoetil)tiometil]-4-metilimidazol

Condiciones: se calienta a 160°C .

Reacción



(104) 1-aryl-2-metil-4-etilamino-3,6(1H,2H)-piridazindiona



$R = \text{fenilo}, 3\text{-} \text{ ó } 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-} \text{ ó } 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-} \text{ ó } 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4.$

Moderada actividad antibacteriana y antimicòtica.

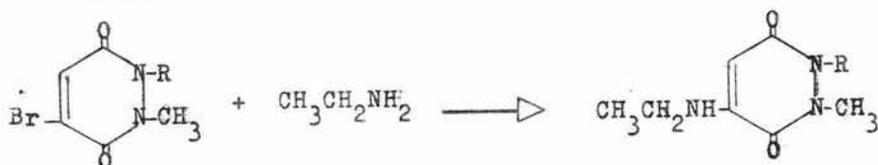
Reactivos

1-aryl-2-metil-4-bromo-3,6(1H,2H)-piridazindiona
etilamina

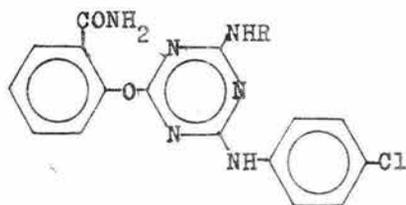
Condiciones: en etanol.

Rendimiento: 40-60%

Reacción



(105) 2-alcoholamino-4-(p-cloroanilino)-6-(o-carbamoilfenoxi)-1,3,5-triazina



R= metilo, etilo, fenilo, fenilo sustituido, ciclohexilo, etc.

Antihelmínticos.

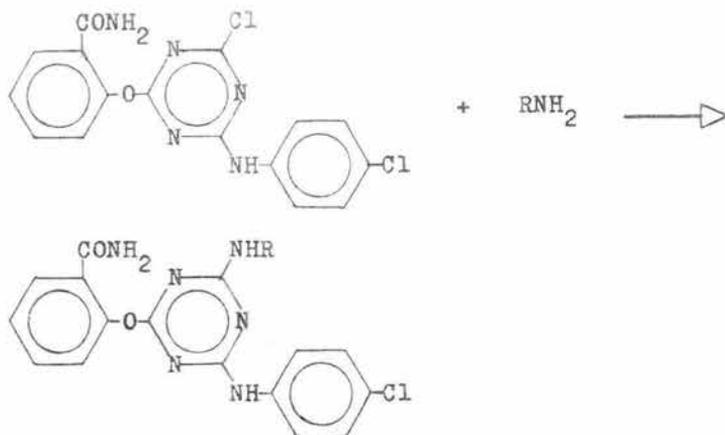
Reactivos

2-cloro-4-(p-cloroanilino)-6-(o-carbamoilfenoxi)-1,3,5-triazina

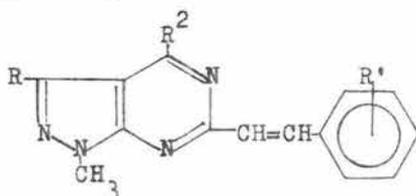
alcoholamina

Condiciones: se calienta a reflujo en dioxano, a pH= 9.2

Reacción



(106) 1-metil-4-butilamino-6-(3-cloroestiril)-pirazolo
[3,4-d]pirimidina



$R^2 = \text{NHBu, morfolino,}$
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2.$
 $R' = \text{H, p-Cl, m-Cl.}$
 $R = \text{H, Me.}$

Antiinflamatorios.

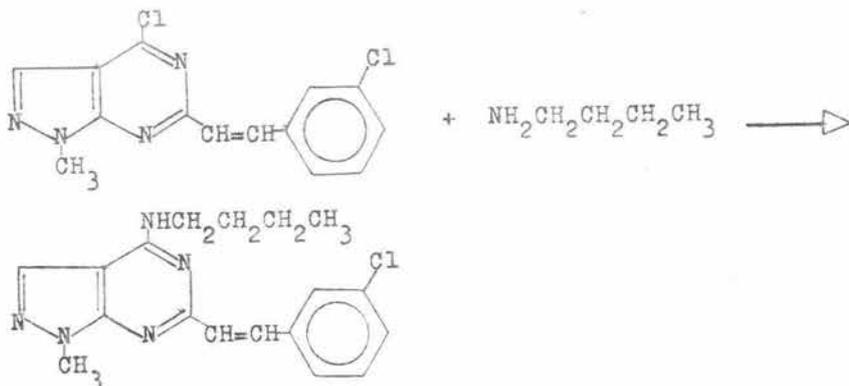
Reactivos

1-metil-4-cloro-6-(3-cloroestiril)-pirazolo[3,4-d]pirimidina

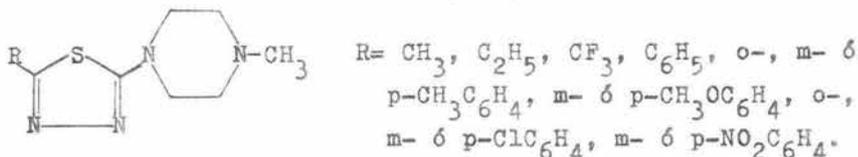
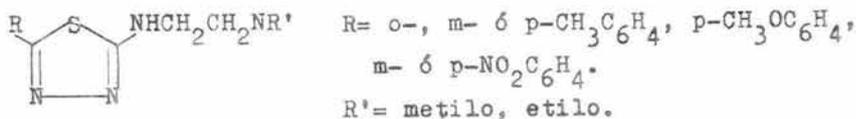
butilamina

Condiciones: se calienta a reflujo durante 1 h.

Reacción



(107) 5-sustituido-2-(N,N-dialcoholilaminoetil)amino-1,3,4-tiadiazol



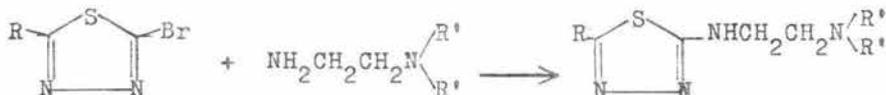
Actividad antihistamínico y anticolinérgica.

Reactivos

bromhidrato de 5-sustituido-2-bromo-1,3,4-tiadiazol
dialcoholiletilendiamina

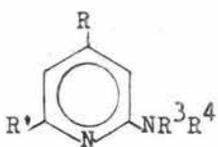
Condiciones: se calienta a reflujo en benceno anhidro durante 8 h.

Reacción



B.- DERIVADO HALOGENADO EN ANILLO HETEROCICLICO
CON GRUPO AMINO HETEROCICLICO

(108) 2-(1-pirrolidinil)-4-triclorometil-6-cloropiridina



R, R' = halógeno, CHCl_2 , CCl_3 .

$\text{R}^3 = \text{H}$, alcoholo.

$\text{R}^4 = \text{H}$, alcoholo, NH_2 , cicloalcoholo.

$\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{anillo}$.

Bactericidas, ascaricidas y reguladores del crecimiento de las plantas.

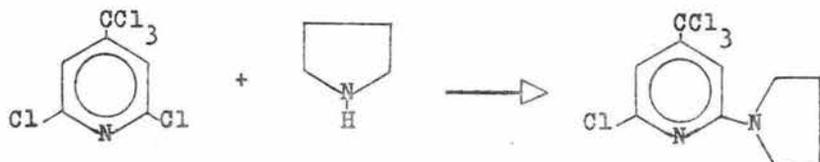
Reactivos

2,6-dicloro-4-triclorometilpiridina
pirrolidina

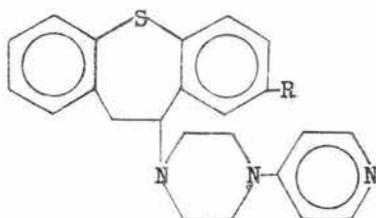
Condiciones: se calienta a reflujo en hexano, durante 2 horas.

Rendimiento: 79%

Reacción



(109) 8-cloro-10-[4-(4-piridil)piperazino]-10,11-dihidro-
dibenzo[b,f]tiepin



R = Cl, SCH₃

Tranquilizantes.

Reactivos

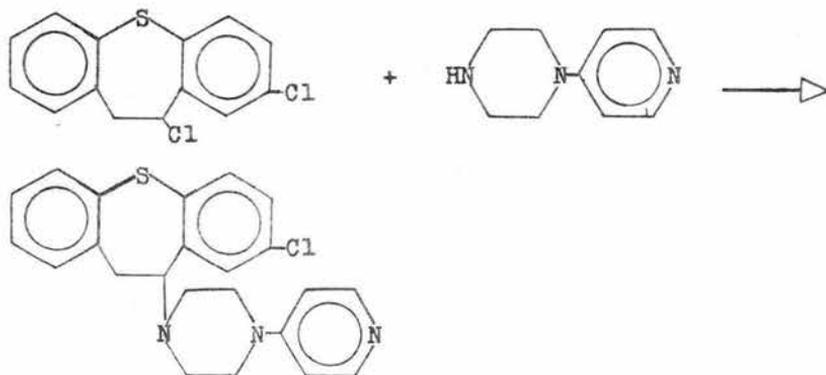
8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo[b,f]tiepin

1-(4-piridil)-piperazina

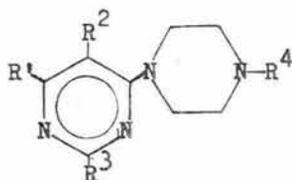
Condiciones: se calienta a reflujo en cloroformo.

Rendimiento: 45%

Reacción



(110) 4-cloro-2-etilamino-5-metiltio-6-(4-metilpiperazino) pirimidina



R¹ = halógeno, alcohoxi.
 R² = CH₃, CH₃S.
 R³ = NH₂ o NH₂ sustituido.
 R⁴ = H, metilo, etilo, fenilo,
 CH₂CH₂OH.

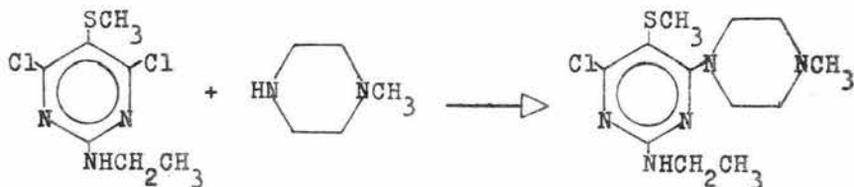
Útiles como relajantes musculares y como neurolépticos.

Reactivos

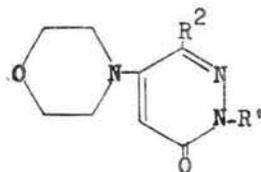
- (a) 4,6-dicloro-2-etilamino-5-metilpirimidina
 (b) 1-metilpiperazina

Condiciones: (a) y etilamina en 2-butanona se calienta a reflujo con (b) durante 3 h.

Reacción



(111) 2-metil-5-morfolino-6-etoxi-3(2H)-piridazinona



R¹ = alcoholo.
 R² = alcohoxi.

Analgésicos y antiinflamatorios.

Reactivos

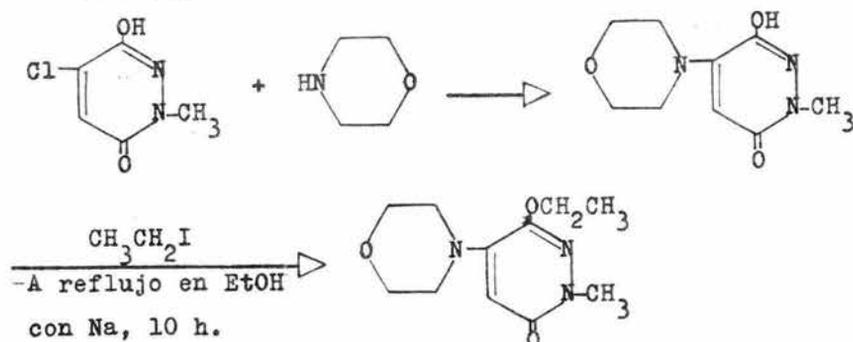
5-cloro-6-hidroxi-2-metil-3(2H)-piridazinona

morfolina

Condiciones: se calienta a 160-170°C durante 10 h.

Rendimiento: 91%

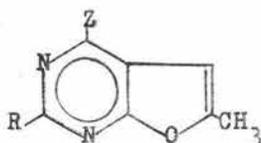
Reacción



(112) 6-metil-4-(1-pirrolidinil)-2-(m-trifluorometilfenil)-furo[2,3-d]pirimidina

R= m-F₃CC₆H₄, Me, p-ClC₆H₄.

Z= pirrolidinilo, o-NH₂C₆H₄COOMe, piperidino, morfolino, hexahidro-1H-azepin-1-il, heptametil-amino, p-pirrolidinilcarbanilamino, p-morfolinocarbonilamino.



Vasodilatadores, analgésicos, antiinflamatorios, antihistamínicos, diuréticos e inhibidores de úlceras.

Reactivos

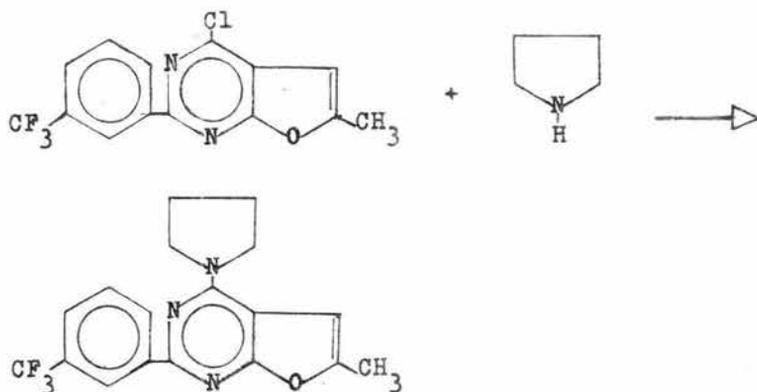
4-cloro-6-metil-2-(m-trifluorometilfenil)-furo[2,3-d]pirimidina

pirrolidina

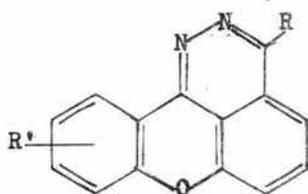
Condiciones: se calienta en benceno a 60°C.

Rendimiento: 58%

Reacción



(113) 3-[4'-(2"-hidroxietyl)-1-piperazini][1]benzopirano
[4,3,2-de]ftalazina



R= 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazino,
ciclopropilamino, 3-(morfolino)propilamino,
anilino, metilamino, dimetilamino.

R' = H, 4-, 5- ó 10-Cl, 5-, 9- ó
10-MeO.

Agentes antirreumáticos, antiinflamatorios y con actividad sobre el SNC.

Reactivos

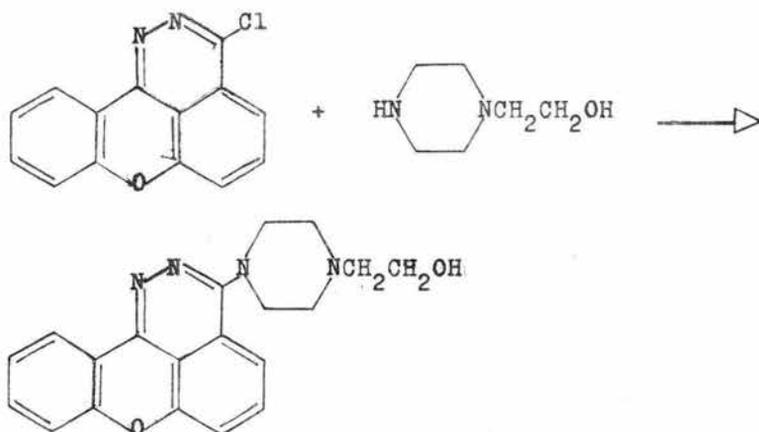
3-cloro[1]benzopirano[4,3,2-de]ftalazina

1-(2-hidroxietyl)piperazina

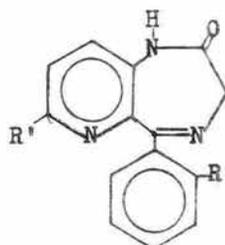
Condiciones: se calienta a reflujo en dioxano.

Rendimiento: 87%

Reacción



(114) 5-fenil-7-morfolino-1,2-dihidro-6-aza-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona



R= H, F, Cl.

R'= Me₂N, morfolino,
HOCH₂CH₂NH, C₆H₅CH₂NH.

Ansiolíticos y anticonvulsivos.

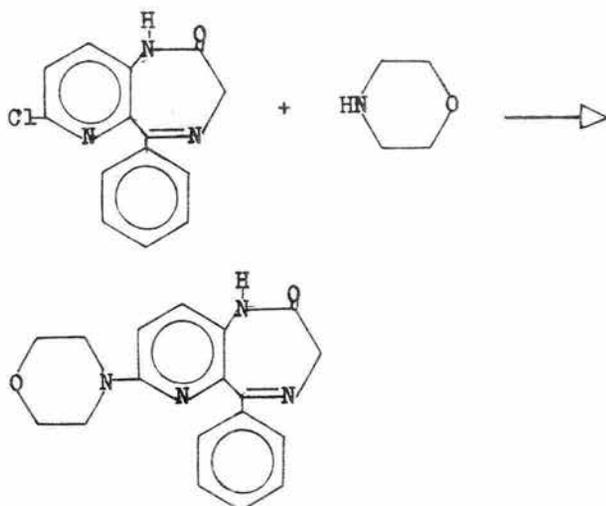
Reactivos

7-cloro-1,2-dihidro-5-fenil-6-aza-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

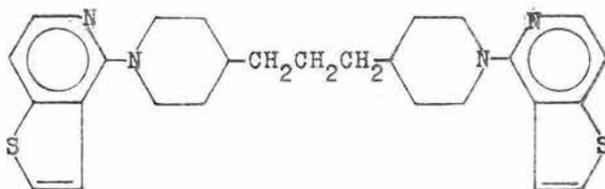
morfolina

Condiciones: se calienta a 130°C.

Reacción



(115) 1,3-bis-[1-(4-tieno[3,2-c]piridil)-4-piperidil]propano



Util en el tratamiento de la diabetes y de la obesidad.

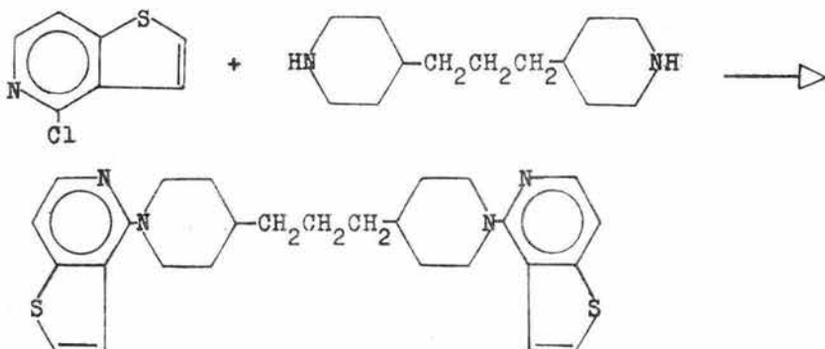
Reactivos

4-cloro-tieno[3,2-c]piridina

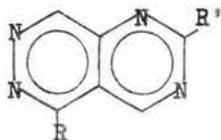
1,3-di-(4-piridil)propano

Condiciones: se calienta en N,N-diisopropiletilamina a 140°C, en una bomba cerrada, durante 8 h.

Reacción



(116) 2-(2-tienil)-5-morfolino-pirimido[4,5-d]piridazina



R= morfolino, piperidino.

R'= 2-piridilo, 5-piperidino-2-fenilo, 2-tienilo.

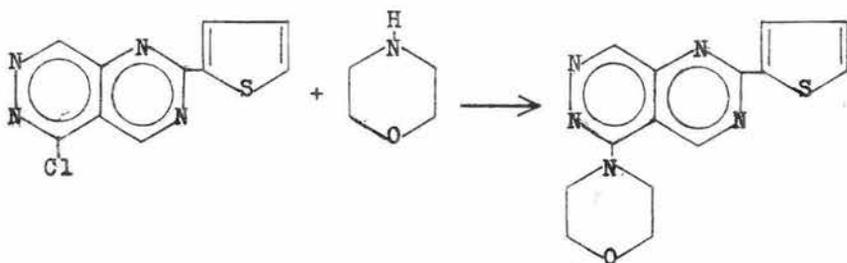
Diuréticos.

Reactivos

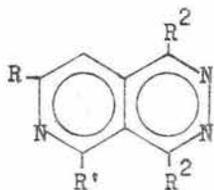
2-(2-tienil)-5-cloro-pirimido[4,5-d]piridazina
morfolina

Condiciones: se calienta a reflujo durante 4 h.

Reacción



(117) 1,4-dimorfolino-7-fenil-pirido[3,4-d]piridazina



R= arilo sustituido o sin sustituir o grupo heterocíclico: fenilo, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 2-furilo.

R¹= H, alcoholo, arilalcoholo.

R²= aminas cíclicas sustituidas o sin sustituir.

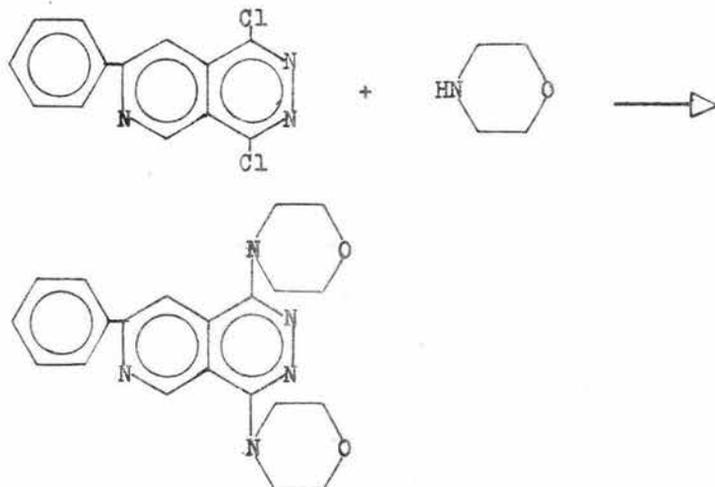
Diuréticos.

Reactivos

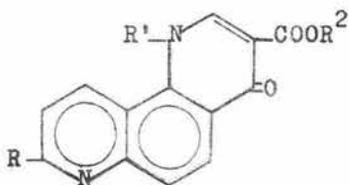
1,4-dicloro-7-fenil-pirido[3,4-d]piridazina
morfolina

Condiciones: se calienta a $120\text{-}40^\circ\text{C}$, durante 2 h.

Reacción



(118) 1-etil-3-etoxicarbonil-8-(1-pirrolidinil)-1,7-fenantrolin-4(1H)ona



R = NH₂, NH₂ sustituido (por ejemplo: morfolino, piperidino, 1-pirrolidinilo).

R' = alcoholo.

R² = H, alcoholo

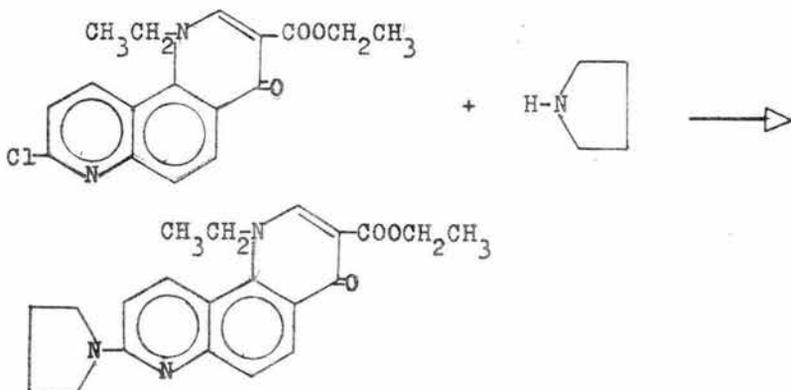
Bactericidas.

Reactivos

8-cloro-1-etil-3-etoxicarbonil-1,7-fenantrolin-4(1H)ona
pirrolidina

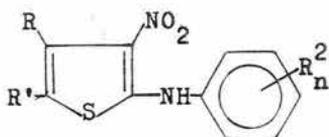
Condiciones: se calienta en etanol a 120°C, en un recipiente sellado, durante 10 h.

Reacción



C.- DERIVADO HALOGENADO EN ANILLO HETEROCICLICO
CON AMINA AROMATICA.

(119) 2-(p-cloroanilino)-3,5-dinitrotiofeno



R= H, NO₂.

R' = Cl, Br, NO₂.

R² = Cl, NO₂, CH₃, NMe₂, CF₃.

n = 1-3.

Insecticidas.

Reactivos

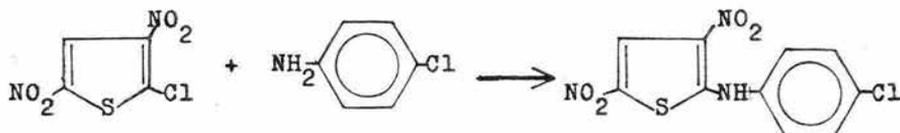
2-cloro-3,5-dinitrotiofeno

p-cloroanilina

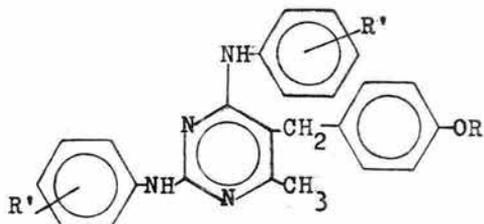
Condiciones: se calienta a reflujo en etanol, durante
1.5 h.

Rendimiento: 57%

Reacción



(120) 2,4-bis(arilamino)-5-(p-alcohoxibencil)-6-metilpiri-
midina



R= C₁₋₄ alcoholo.

R' = H, p-Me, p-Cl,

o-MeO.

Bactericidas.

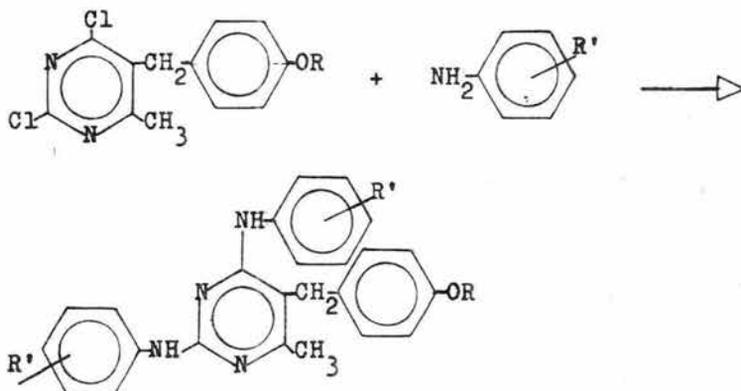
Reactivos

2,4-dicloro-5-(p-alcohoxilbencil)-6-metilpirimidina
arilamina

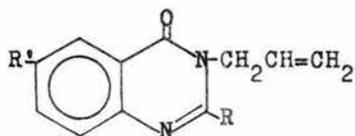
Condiciones: se calienta a $150-5^{\circ}\text{C}$, en una solución
de HCl, durante 5-6 h.

Rendimiento: $>96\%$

Reacción



(121) 2-(p-metilanilino)-3-alil-6-cloro-4(3H)-quinazolinona



R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$,
 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}$, EtOCONH ,
 $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}$.
R' = Br, Cl.

Actividad antimicótica.

Reactivos

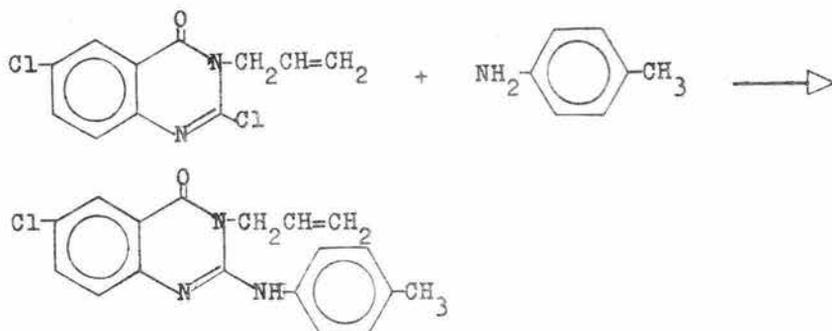
3-alil-2,6-dicloro-4(3H)-quinazolinona

p-metilanilina

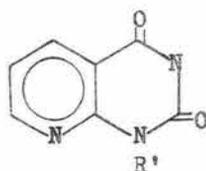
Condiciones: la quinazolinona en THF se calienta a

reflujo con la p-metilanilina, durante 24 h.

Reacción



(122) 1-fenil-3-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H, 3H)diona



R= alcoholo, alcoholo sustituido, alcoholenilo.

R'= arilo, cicloalcoholo, arilalcoholo.

Actividades analgésica, antiinflamatoria y depresora central.

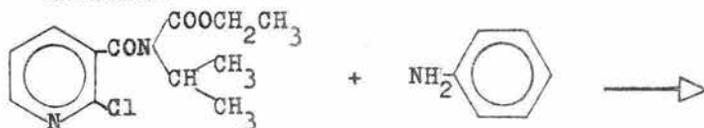
Reactivos

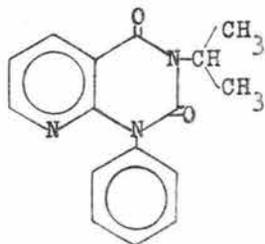
N-(etoxicarbonil)-N-isopropil-2-cloronicotinamida
anilina

Condiciones: se calienta a 130-50°C, durante 7 h.

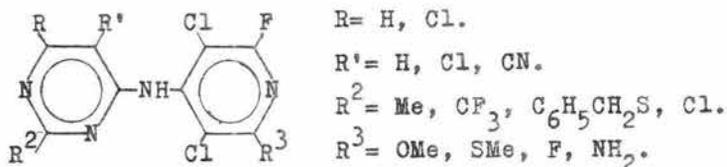
Rendimiento: 36.6%

Reacción





(123) 5-ciano-4-[4-(3,5-dicloro-2,6-difluoropiridil)amino]
-2-metilpirimidina



Útiles como pesticidas, fungicidas y bactericidas.

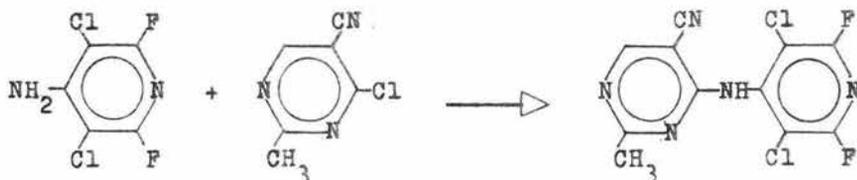
Reactivos

(a) 4-amino-3,5-dicloro-2,6-difluoropiridina

(b) 4-cloro-5-ciano-2-metilpirimidina

Condiciones: (a) se trata con DMF anhidro, bajo nitrogeno, con NaH a 0°C y con (b) a 0-21°C.

Reacción



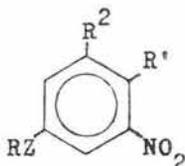
A.- HALOGENURO DE ARILO CON AMINA ALIFATICA

(124) 2-(4-dipropilamino-3,5-dinitrofenol)-isopropionitrilo

Z= CH₂, CMe₂, CEt₂, CHet.R= CN, Pr₂NCO, Et₂NCO, H₂NCO.R'= NEt₂, NPr₂, NHCHMeEt,NHCHMeCH₂OMe, NHCH₂C≡CH, ciclohexilamino, NHCH₂C₆H₅, furfu-

rilamino, morfolino, piperidi-

no, ciclopropilamino, etc.

R²= H ó NO₂.

Herbicidas.

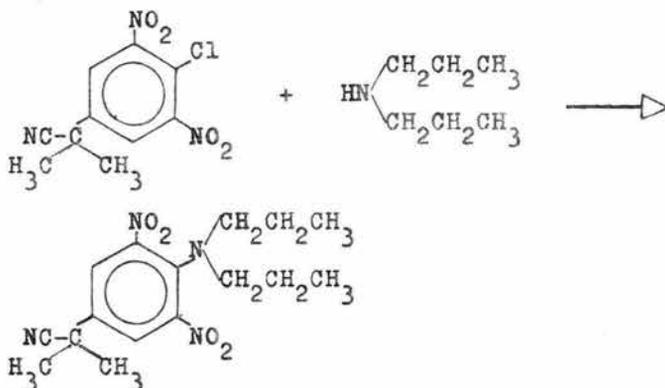
Reactivos

2-(4-cloro,3,5-dinitrofenil)isopropionitrilo

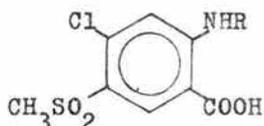
dipropilamina

Condiciones: se calienta a reflujo en benceno.

Reacción



(125) Acido 2-(2-furfurilamino)-4-cloro-5-sulfonilbenzoico



R= $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ -4, 3-piridilmetil
amino, furfurilo, bencilo.

Agentes diuréticos y antihipertensivos.

Reactivos

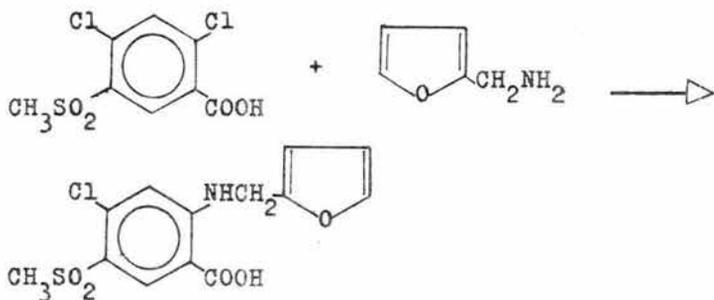
Acido 2,4-dicloro-5-sulfonilbenzoico

furfurilamina

Condiciones: a 125°C , bajo nitrógeno, durante 3 h.

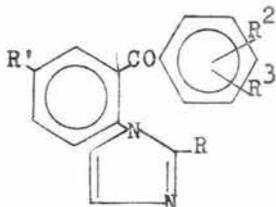
Rendimiento: 98%

Reacción



B.- HALOGENURO DE ARILO CON GRUPO AMINO
HETEROCICLICO.

(126) 2'-cloro-2-[(2-dimetilaminometil)-1-imidazolil]-5-nitrobenzofenona



R = H, alcoholo pequeño, ZNR^5R^6
(Z = alcoholeno pequeño;
 R^5R^6 = alcoholo pequeño;
 NR^5R^6 = anillo heterocíclico).

R' = H, halógeno, NO_2 .

R^2 = H, halógeno.

R^3 = halógeno.

Útiles como relajantes musculares, anticonvulsivos y como tranquilizantes.

Reactivos

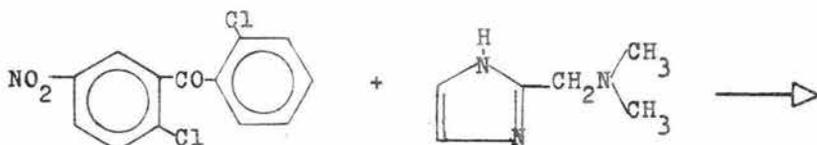
(a) 2,2'-dicloro-5-nitrobenzofenona

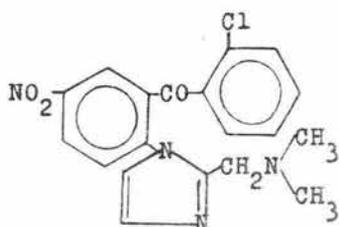
(b) 2-(dimetilaminometil)imidazol

Condiciones: (a) se adiciona a una mezcla de (b) y NaH al 50% en DMF a $5^\circ C$, se agita a temperatura ambiente, durante 1.5 h.

Rendimiento: 95%

Reacción

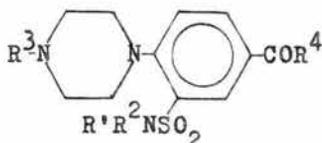




(127) Acido 3-sulfamoil-4-[1-(4-metilpiperazinil)]benzoico

R = H, Me, Et, bencilo, etc.

R' = H, Me, alilo, tetrahidro
furfurilo, etc.



R² = H, Me, Et, bencilo.

R'R² = morfolino, pirrolidi-
nilo, etc.

R³ = H, Cl, Me.

R⁴ = OH, OCH₂C₆H₅, NMe, etc.

Agentes hipotensivos.

Reactivos

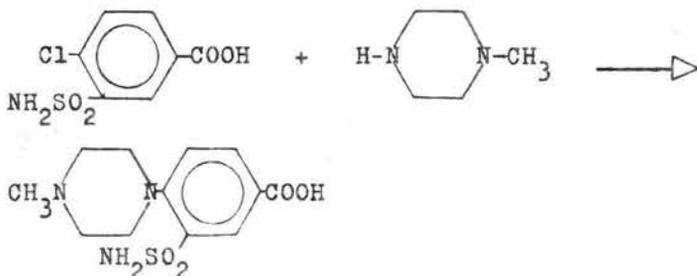
Acido 3-sulfamoil-4-clorobenzoico

1-metilpiperazina

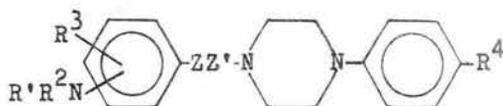
Condiciones: se calienta a 140-5^oC, durante 6 h.

Rendimiento: 45%

Reacción



(128) 1-[3-(2-acetamido-4-fluorofenoxi)propil]-4-(2-anisil) piperazina



R^1 y $R^2 =$ H, alcoholo, alcanoilo.

R^3 y $R^4 =$ H, alcoholo, alcohoxi, halógeno.

$Z =$ O, S, SO, SO_2 .

$Z' =$ alcoholeno.

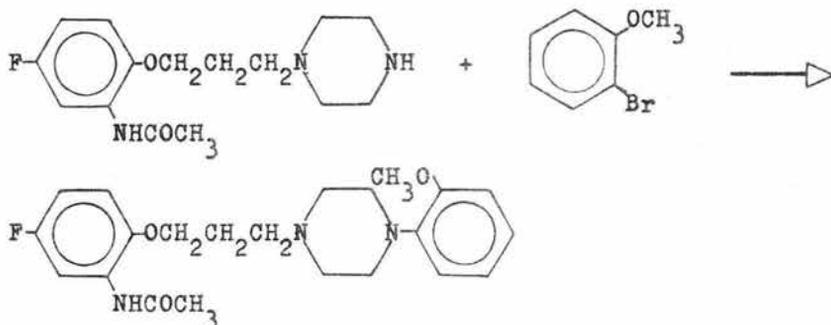
Agentes analgésicos y antiinflamatorios.

Reactivos

1-[3-(2-acetamido-4-fluorofenoxi)propil]piperazina
o-bromoanisil

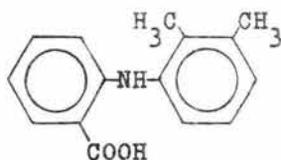
Condiciones: se calienta a reflujo en butanol, en presencia de Na_2CO_3 , durante 30 h.

Reacción



C.- HALOGENURO DE ARILO CON AMINA AROMATICA

(129) Acido mefenámico



Util como analgésico no narcótico y como antiinflamatorio.

Reactivos

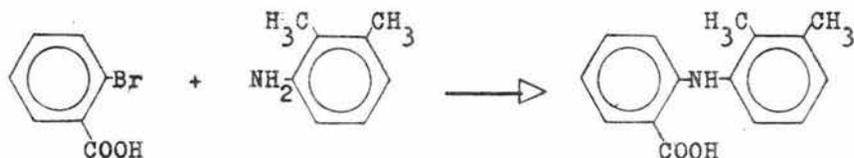
Acido o-bromobenzoico

2,3-xilidina

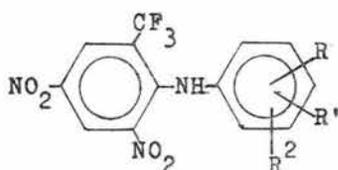
Condiciones: se calienta a $180-90^{\circ}\text{C}$, en presencia de ZnCl_2 y K_2CO_3 , bajo nitrógeno, durante 20 h.

Rendimiento: 75%

Reacción



(130) 2,4-dinitro-6-trifluorometil-2'-cloro-5'-metildifenilamina

R= F, Cl, NO_2 , CN, CF_3 , etc.R' y R²= H, Cl, Me, MeO, NO_2 , etc.

Insecticidas y ascaricidas.

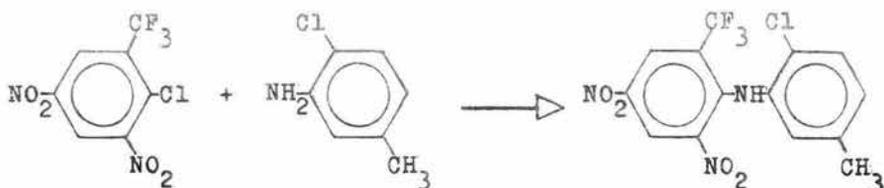
Reactivos

(a) 2-cloro-3,5-dinitro-1-trifluorometilbenceno

(b) 2-cloro-5-metilanilina

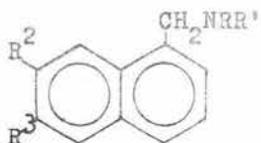
Condiciones: (a) se adiciona a una mezcla de (b), KOH y DMF a temperatura ambiente.

Reacción



DERIVADO HALOGENADO CON AMONIACO

(131) 1-aminometil-6-metoxinaftaleno



R, R' = H, alcoholo, arilo, aril-
alcoholo, acilo.

R² y R³ = H, OH, alcoholo pequeño.

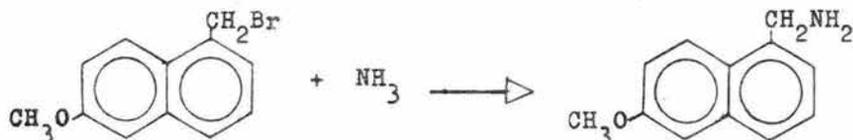
Actividades analgésica, antiinflamatoria y antipirética.

Reactivos

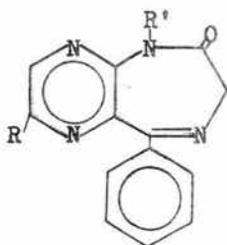
1-bromometil-6-metoxinaftaleno
amoníaco

Condiciones: se calienta a 150°C durante 10 h.

Reacción



(132) 9-fenil-5,7-dihidro-pirazino[2,3-e][1,4]diazepin-6-(6H)ona



R = R' = H.

R = Cl R' = H.

R = Cl R' = CH₃

Sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivos.

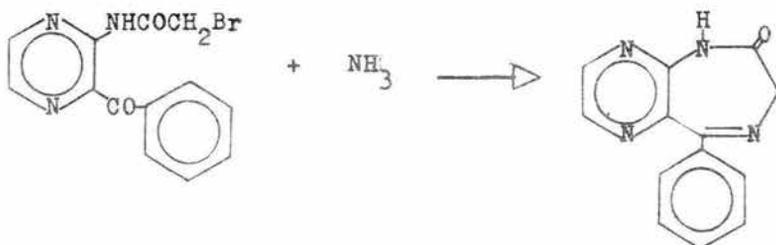
Reactivos

(a) 2-(2-bromoacetamido)-3-benzoilpirazina

amoníaco

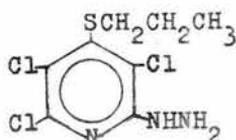
Condiciones: a una solución de (a) en 2-butanona y cloruro de metileno se le adiciona amoníaco, durante 3 h.

Reacción



DERIVADO HALOGENADO CON HIDRAZINA

(133) 6-hidrazino-4-propiltio-2,3,5-tricloropiridina

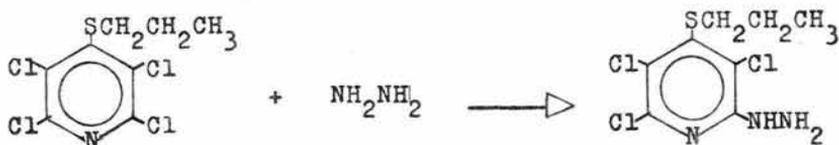
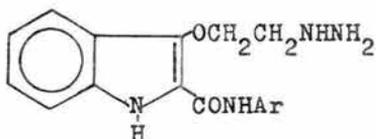


Acción antimicótica.

Reactivos

2,3,5,6-tetracloro-4-propiltiopiridina
hidrazinaCondiciones: se calienta a reflujo en isopropanol,
durante 16 h.

Reacción

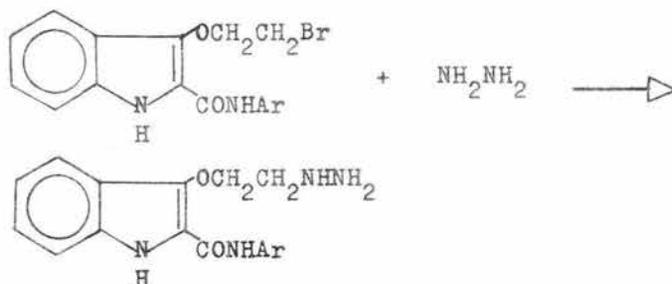
(134) 2-(N-arylcarboxamida)-3 α -hidrazinoetoksiindolAr = α -C₁₀H₇; β -C₁₀H₇;
4-C₂H₅C₆H₄.

Inhiben la monoaminoxidasa.

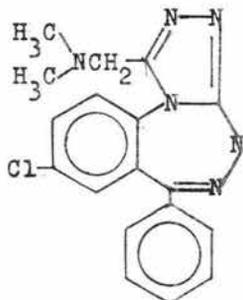
Reactivos

2-(N-arylcarboxamida)-3 α -bromoetoksiindol
hidrazina hidratadaCondiciones: se calienta a reflujo en etanol absoluto
durante 12-15 h.

Reacción



(135) 8-cloro-6-fenil-1-(dimetilaminometil)-4H-[1,3,4]triazol[4,3-a][1,3,4]benzotriazepina



Anticonvulsivo y relajante muscular.

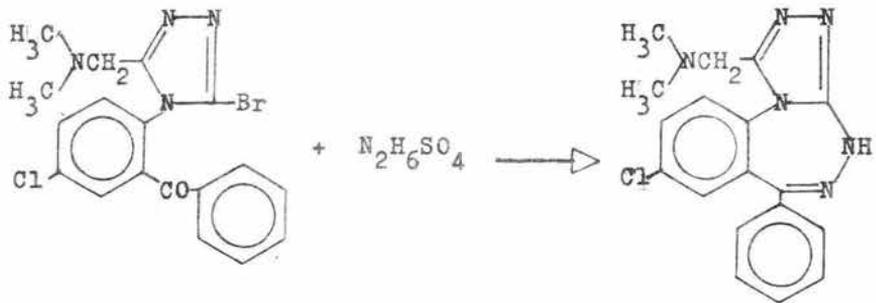
Reactivos

1-(2-benzoil-4-clorofenil)-2-(dimetilaminometil)-5-bromo-[1,3,4]triazol

sulfato de hidrazina

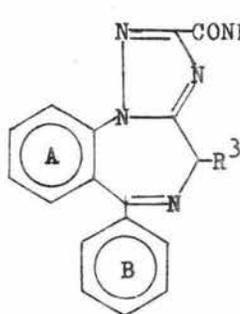
Condiciones: se calienta a reflujo en etanol, en presencia de acetato de sodio, bajo nitrógeno, durante 7 días.

Reacción



DERIVADO HALOGENADO CON HIDROXILAMINA

(136) 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carboxamida



$R^1, R^2 =$ alcoholo, alcoholo sustituido con OH ó alcohoxi.

$NR^1R^2 =$ puede formar anillo heterocíclico.

$R^3 =$ H, alcoholo pequeño.

Anillos A y B pueden tener: halógeno, NO_2 , alcoholo, CF_3 o alcohoxi.

Relajantes musculares, anticonvulsivos, tranquilizantes e hipnóticos.

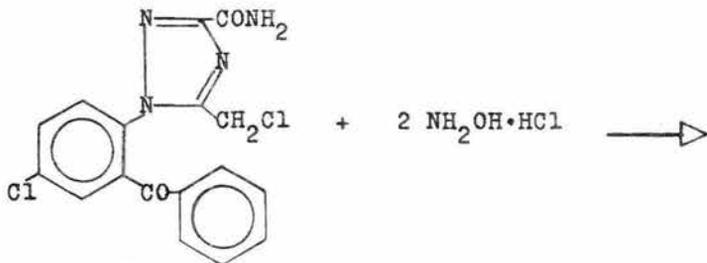
Reactivos

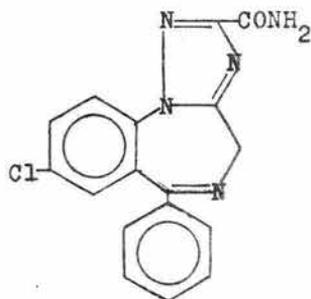
(a) 1-(2-benzoil-4-clorofenil)-5-clorometil[1,2,4]triazol-3-carboxamida

(b) clorhidrato de hidroxilamina

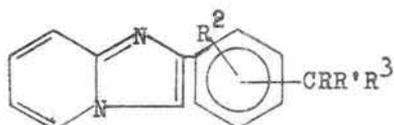
Condiciones: se agita a $70-80^\circ C$ una mezcla de (a), (b) y Na_2CO_3 en solución agua-etanol, durante 2 h., se adiciona (b) y Na_2CO_3 y se agita a $70-80^\circ C$, durante 1 h.

Reacción





(137) 2-(4-fenilacetoniitrilo)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]
piridina



R, R' = H, alcoholo.

R² = H, halógeno, alcoholo.

R³ = COOH, alcoholoxicarbonilo,
carbamoilo, O, CN.

Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.

Reactivos

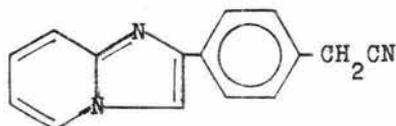
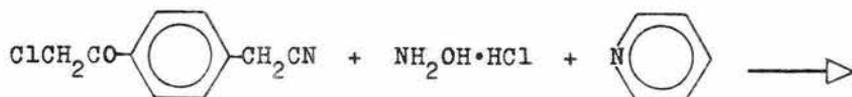
4-cloroacetilfenilacetoniitrilo

clorhidrato de hidroxilamina

piridina

Condiciones: se calienta a 80-100°C, bajo nitrógeno,
durante 24 h.

Reacción



OBSERVACIONES

La reacción de Hofmann es uno de los métodos generales más importantes para introducir el grupo amino en todo tipo de moléculas. Algunas veces éste grupo forma parte esencial de la estructura molecular de un fármaco y otras veces solamente dota al fármaco de propiedades básicas.

La reacción de Hofmann generalmente está limitada a las series alifáticas, debido a la baja reactividad de los halogenuros de arilo hacia la sustitución nucleofílica.

Una de las desventajas de éste método es que se obtiene una mezcla de aminas, pero en muchos casos es posible obtener una determinada amina con buenos rendimientos, controlando la concentración de los reactivos, la temperatura y tiempo de reacción, el medio de reacción y otras condiciones de reacción.

La introducción de un átomo de halógeno en un núcleo de un heterociclo insaturado, sirve como una importante ruta sintética de derivados de heterociclos. La reactividad del halógeno (s) unido al núcleo N-heterociclo hacia el ataque nucleofílico, está muy influenciada por la posición del átomo de halógeno, por la naturaleza del nucleófilo, por la influencia de otros grupos presentes y por las condiciones de reacción.

En la mayoría de los compuestos halógeno-heterociclo, el halógeno es el cloro, porque no solamente es el átomo de cloro el que más fácilmente se introduce a un núcleo, sino que en muchos casos es tan reactivo como el átomo de

bromo o de iodo en la misma posición.

Con éste método es posible formar núcleos, introducir un grupo amino en un núcleo o en una cadena lateral de un núcleo y también es posible la N-alcoholación de átomos de nitrógeno anular.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Holtschmidt, U. and Schwarzmann, G. Brit. 1,413,917. Nov. 12, 1975. Ger. Appl. Sep. 27, 1972.
- (2) Holtschmidt, U. and Schwarzmann, G. Ger. Offen. 2,330,454. Jan. 16, 1975. Appl. Jun. 15, 1973.
- (3) Nakanishi, K., Haruta, H., Yagi, H., Yoshida, K. and Matsui, A. Japan 75 22,545. Jul. 31, 1975. Appl. May 18, 1970.
- (4) Shirai, H., Yashiro, T. and Aoyama, D. Japan 75 10, 309. Apr. 19, 1975. Appl. Dec. 24, 1969.
- (5) Kuroda, K., Wakamatsu, T., Katsuragi, S., Kobari, S. Kuramoto, M. and et al. Japan Kokai 75 58,049. Jul. 15, 1975. Appl. Dec. 1, 1973.
- (6) Nishimura, H., Uno, H., Natsuka, K., Shimokawa, N. and et al. Japan Kokai 75,123,685. Sept. 29, 1975. Appl. Mar. 12, 1974.
- (7) Sakai, K. Japan Kokai 75 04,087. Jan. 16, 1975. Appl. May 14, 1973.
- (8) Omiyama, T. Japan Kokai 75 04,086. Jan 16, 1975. Appl. Jan. 18, 1973.
- (9) Hori, M., and Fujimura, H. Japan Kokai 75,130,774. Oct. 16, 1975. Appl. Apr. 3, 1974.
- (10) Pis'ko, G. T., Nevskaya, T. L., Ganushchak, N. I., Buryak, V. S. and et al. Fisiol. Akt. Veshchestva, 6, 79-82 (1974).
- (11) Jorgensen, D. Ger. Offen. 2,430,978. Jan. 23, 1975. Brit. Appl. Jun. 28, 1973.
- (12) Watanabe, M., Nakai, H., Saito, S., Tamaki, H., Ta-

- naka, M. Japan 7416,870. Apr. 25, 1974. Appl. May 12, 1970.
- (13) Takeda, M., Honma, Y., Nurimoto, S. and Hagashi, G. Japan Kokai 74,133,375. Dec. 21, 1974. Appl. Apr. 25, 1973.
- (14) Ikeda, M., Nozawa, T., Kurobe, A. and Futsukaichi, O. Japan Kokai 75,100,074. Aug. 8, 1975. Appl. Jan. 14, 1974.
- (15) Simon, E., Reisner, D., David, B., Ludwig, B. J., Harakal, J. J. and Kietzkin, M. U.S. 3,905,977. Sept. 16, 1975. Appl. Dec. 6, 1974.
- (16) Yonan, P. K. Ger. Offen. 2,435,169. Fe. 6, 1975. U.S Appl. Jul. 23, 1973.
- (17) Ebnoether, A., Bastian, J. M., Gadiant, F. and Stoll A. Ger. Offen. 2,423,721. Dec. 12, 1974. Swiss Appl. May 17, 1973.
- (18) Lescher, G. Y. and Gruett, M. D. U.S. 3,873,554. Mar. 25, 1975. Appl. Mar. 6, 1973.
- (19) Vida, J. A. and Samour, C. M. Brit. 1,369,770. Oct. 9, 1976. Appl. Jul. 25, 1973.
- (20) Inaba, S., Yamamoto, M., Ishizumi, K., Mori, K. and et al. Japan 7425,270. Jun. 28, 1974. Appl. Dec. 23, 1970.
- (21) White, A. Ch. and Bell, S. C. Ger. Offen. 2417,917. Oct. 17, 1974. Brit. Appl. Apr. 12, 1973.
- (22) Ueda, I. Japan Kokai 75,151,888. Dec. 6, 1975. Appl. May 16, 1974.
- (23) Nichimizu, J., Ishida, A., Yoshikawa, K. and Tokada, T. Japan 7506,531. Mar. 14, 1975. Appl. Dec. 25, 1970

- (24) Kato, H., Miyazawam, K. and Etsunaka, E. Japan 7523, 039. Aug. 5, 1975. Appl. De. 29, 1970.
- (25) Imperial Chemical Industries Ltd. Japan Kokai 74, 126,828. Dec. 4, 1974. Appl. Apr. 13, 1973.
- (26) Hideg, K., Hankovszk, O., Palosi, E., Hajos, G. and Szporni, L. Ger. Offen. 2,429,290. Jan. 16, 1975. Hung. Appl. Jun. 20, 1973.
- (27) Noda, K., Nakagawa, A., Nakashima, Y. and Ide, H. Ger. Offen. 2,446,323. Apr. 10, 1975. Japan Appl. Sept. 28, 1973.
- (28) Noda, K., Nakagawa, A., Miyata, S. and Ide, H. Japan Kokai 75 52,091. May 9, 1975. Appl. Sept. 10, 1973.
- (29) Tachikawa, R., Miyadera, T., Tereda, A., Yabe, Y. and et al. Japan 7441,439. Nov. 8, 1974. Appl. Dec. 21, 1970.
- (30) Havera, H. J. Ger. Offen. 2,428,858. Jan. 9, 1975. U.S. Appl. Jun. 18 1973.
- (31) Novikov, S. S., Khmel'nitskii, L. I., Lebedev, O. V. Epishina, L. V., Suvorova, L. I., Lapshina, L. V., Krilov, V. D., et al. Brit. 1,404,611. Sept. 3, 1975. Appl. Aug. 4, 1972.
- (32) Maki, Shojiro, Miyake, A., Fushimi, T. and Kamikaze, T. Japan 75,17,076. Jun. 16, 1975. Appl. Nov. 9, 1970.
- (33) Szmuszkovicz, J. U.S. 3,882,112. May 6, 1975. Appl. Sept. 19, 1973.
- (34) Nakao, H., Sugawara, S., Fukushima, M. and Yanigisawa, H. Japan Kokai 74,110,695. Oct. 22, 1974. Appl. Mar. 5, 1973.

- (35) Albright, J. D., Riggi, S. J., and Sheperd, R. G.
U.S. 3,868,416. Feb. 25, 1975. Nov. 30, 1975. Appl.
Oct. 1, 1973.
- (36) Ascher, G. and Reinshagen, H. Swiss 571,475. Nov..
30 1975. Appl. Jan. 12, 1972.
- (37) Hartung, H. and Raether, W. Ger. Offen. 2,334,401.
Jan. 23, 1975. Appl. Jul. 6, 1973.
- (38) Bossert, F., Meyer, H. and Vater, W. U.S. 3,923,818.
Dec. 2, 1975. Ger. Appl. Dec. 22, 1972.
- (39) Nabih, I. S. and Ismail, N. M. Journal Pharmaceuti-
cal Sciences, 64, 460-2 (1975).
- (40) Hiroshi, N., Kuriyama, S. and Souda, S. Brit. 1,394,
756. May 21, 1975. Appl. Oct. 21, 1972.
- (41) Darling, Ch. M. and Rose, E. K. J. Pharm. Sci. 65,
98-102 (1976).
- (42) Umio, S., Ueda, I., Maeno, S. and Sato, Y. Japan
7422,955. Jul. 4, 1974. Appl. Nov. 12, 1970.
- (43) Nedelec, L. and Guillaume, J. Ger. Offen. 2,364,793.
Jul. 4, 1974. Fr. Appl. Dec. 27, 1972.
- (44) Tsagorevskii, V. A., Klyuev, S. M., Bendikov, E. A.
and Lopatina, K. I. Ger. Offen. 2,321,496. Nov. 14,
1974. Appl. Apr. 27, 1973.
- (45) Cohnen, E. Ger. Offen. 2,321,786. Nov. 7, 1974. Appl.
Apr. 30, 1973.
- (46) Sato, Y., Shimoji, Y., Kumakura, S. and Takagi, H.
Japan Kokai 75,151,896. Dec. 9, 1975. Appl. Mar.
30, 1974.
- (47) Hester, J. B. U.S. 3,892,763. Jul. 1, 1975. Appl.
Mar. 21, 1974.

- (48) Kano, H. and Takahashi, S. Japan Kokai 74,54,366.
May 27, 1974.
- (49) Metzger, C., Eue, L. and Schmidt, R. Ger. Offen.
2,415,059. Oct. 16, 1975. Appl. Mar. 28, 1974.
- (50) Oka, Y., Miyake, A., Chiba, S. and Narumi, S. Japan
Kokai 74,127,980. Dec. 7, 1974. Appl. Apr. 23, 1973.
- (51) Okamoto, T., Kobayashi, T. and Yamamoto, H. Japan
75 01,276. Jan. 16, 1975. Appl. Apr. 18, 1963.
- (52) Schnettler, R. A. and Suh, J. T. U.S. 3,888,860.
Jun. 10, 1975. Appl. Jan. 7, 1974.
- (53) Domori, R. and Suzuki, N. Japan Kokai 74,133,398.
Dec. 21, 1974. Appl. Apr. 25, 1973.
- (54) Brown, R. E. and Shavel, J. Jr. Ger. Offen. 2,411,
847. Oct. 10, 1974. U.S. Appl. Mar. 21, 1973.
- (55) Winkelmann, E. and Raether, W. Ger. Offen. 2,312,219
Sept. 19, 1974. Appl. Mar. 12, 1973.
- (56) Lunsford, C. D. and Cale, A. D. Jr. U.S. 3,891,646.
Jun. 24, 1975. Appl. Apr. 27, 1970.
- (57) Gritsenko, A. M., Vikhlyaev, Y. I., Zhuravlev, S. V.
Kaverina, N. V., Senova, Z. P. and Ul'yanova, O. U.
U.S. 3,864,487. Feb. 4, 1975. Appl. Oct. 10, 1969.
- (58) Buus, J. L. and Lassen, N. Ger. Offen. 2,426,144.
Jan. 2, 1975. Brit. Appl. Jun. 8, 1973.
- (59) Mashimo, K., Yamauchi, J., Iijima, I. and Tanaka, T.
Japan Kokai 74,133,388. Dec. 21, 1974. Appl. Apr.
25, 1973.
- (60) Friebe, W. G., Stach, K., Thiel, M., Roesch, A. and
Roesch, E. Ger. Offen. 2,400,421. Jul. 17, 1975.
Appl. Jan. 5, 1974.

- (61) Archibald, J. L. and Jackson, L. Brit. 1,423,591. Appl. Jun. 30, 1972.
- (62) Niculescu-Duvaz, I., Feyns, L. V., Suster, D. and Cuis-Tea, G. Brit. 1,414,752. Nov. 17, 1975. Appl. Mar. 20, 1974.
- (63) Soeder, A., Weber, R., Von Boksay, I. and Bollmann, V. Ger. Offen. 2,411,406. Oct. 2, 1975. Appl. Mar. 9, 1974.
- (64) Wieduwilt, H., Haendel, K. H. and Jassmann, E. Ger. 11,066. Dec. 20, 1975. Appl. Jan. 6, 1974.
- (65) Nakao, M., Sasajima, K., Maruyama, I., Katayama, S. and Yamamoto, H. Ger. Offen. 2,450,616. Apr. 30, 1975. Japan Appl. Oct. 25, 1973.
- (66) Harsany, K., Korbonits, D., Kiss Pal, Palosi, E. Ger. Offen. 2,541,184. Apr. 15, 1976. Hung. Appl. Sept. 25, 1974.
- (67) Zenno, H., Tanaka, K., Nojima, H. and Uchida, S. Japan 74 48,428. Dec. 21, 1974. Appl. Jun. 27, 1970.
- (68) Keck, J., Pieper, H., Krueger, G., Pueschmann, S. and Noll, K. R. Ger. Offen. 2,313,636. Oct. 31, 1974. Appl. Apr. 13, 1973.
- (69) Zenno, H., Tanaka, K., Nojima, H. and Uchida, S. Japan 74 06,302. Feb. 13, 1974. Appl. Sept. 30, 1968.
- (70) Crounse, N. N., Bonta, S. and Ploss, Ch. J. U.S. 3,897,496. Jul. 29, 1975. Appl. Oct. 2, 1970.
- (71) Noguchi, S., Kishimoto, S. Japan Kokai 75,106,943. Aug. 22, 1975. Appl. Feb. 2, 1974.
- (72) Foldeak, S., Fereczy, L., Hagyes, P. and Kovacs, K.

- Hung. Teljes 11,296. Mar. 27, 1976. Appl. Oct. 3, 1972.
- (73) Nakagawa, K., Yoshizaki, S., Murakami, N. and Mori, H. Japan Kokai 75 93,980. Jul. 26, 1975. Appl. Dec. 19, 1973.
- (74) Upjohn Co. Japan Kokai 74 72,239. Jul. 12, 1974. Appl. Nov. 3, 1972.
- (75) Ferrer, C. and Colome, J. S. African 74 04,728. Jun. 26, 1975. Appl. Jul. 24, 1974.
- (76) Nishimura, H., Uno, H., Natsuka, K., Shimokawa, N., Shimizu, M. and Nakamura, H. Japan Kokai 75,105,677. Aug. 20, 1975. Appl. Jan. 29, 1974.
- (77) Archibald, J. L. and Cavalla, J. F. Brit. 1,409,438. Oct. 8, 1975. Appl. Dec. 21, 1972.
- (78) Murayama, I., Nakao, M., Sasajima, K., Inaba, S. and Yamamoto, H. Japan Kokai 74,133,380. Dec. 21, 1974. Appl. Apr. 25, 1973.
- (79) Edenhofer, A. U.S. 3,951,987. Apr. 20, 1976. Appl. May 21, 1973.
- (80) Souchard, M. Fr. Demande 2,209,556. Jul. 5, 1974. Appl. Dec. 11, 1972.
- (81) Protiva, M., Kopicova, Z., Sedivy, Z. and Hradil, F. Czech. 151,755. 1975. Appl. Apr. 13, 1971.
- (82) Zeugner, H. Milkowski, W., Budden, R., Borowaki, E. and Stuehmer, W. Ger. Offen. 2,434,465. Feb. 5, 1976. Appl. Jul. 18, 1974.
- (83) Igasa, H., Mizuta, Y., Tsukamoto, M. and Uno, J. Japan 74 21,126. Mar. 30, 1974. Appl. Dec. 24, 1970.

- (84) Ikura, T. Japan Kokai 75 55,391. Jan. 21, 1975. Appl. May 24, 1973.
- (85) Posanza, G., Preter, K. and Luettke, S. Ger. Offen. 2,322,470. Nov. 21, 1974, Appl. May 4, 1973.
- (86) Nakanishi, M. and Tahara, T. Japan 75 11,397. Apr. 30, 1975. Appl. Nov. 26, 1970.
- (87) Tamaki, K., Miyamoto, K. and Yada, S. Japan Kokai 74,117,436. Nov. 9, 1974. Appl. Mar. 19, 1973.
- (88) Nakanishi, M. and Arimura, K. Japan 74 29,191. Aug. 1, 1974. Appl. Dec. 29, 1970.
- (89) Esanu, A. Ger. Offen. 2,415,128. Oct. 10, 1974. Brit. Appl. Mar. 28, 1973.
- (90) Nakanishi, M., Shiraki, M. and Kobayashi, R. Japan 74 25,267. Jun. 28, 1974. Appl. Dec. 25, 1968.
- (91) Protiva, M., Jilek, J. and Metysova, J. Czech. 152, 646. Apr. 15, 1974. Appl. May 13, 1971.
- (92) Arimura, K. and Ao, H. Japan Kokai 75,142,586. Nov. 17, 1975. Appl. Apr. 26, 1974.
- (93) Tanaka, Y., Suzuki, Y. and Mizushima, M. Japan Kokai 75,123,695. Sept. 29, 1975. Appl. Mar. 15, 1974.
- (94) Kathawala, F. G. U.S. 3,862,137. Jan 21, 1975. Appl. Mar. 5, 1973.
- (95) Baldwin, J. J. and Novello, F. C. U.S. 3,928,361. Dec. 23, 1975. Appl. May 21, 1973.
- (96) Catsoulacos, P. J. Pharm. Sci., 65, 626-7 (1976).
- (97) Tomari, M., Miyamatsu, H., Kiyota, K. and Yasuno, A. Japan Kokai 75,148,353. Nov. 27, 1975. Appl. May 14, 1974.

- (98) Kuroda, T., Goto, H. and Ishikawa, T. Japan Kokai 76,34,147. Mar. 23, 1976. Appl. Sept. 19, 1974.
- (99) Leurquin, J. P. Ger. Offen. 2,403,786. Oct. 24, 1974 Fr. Appl. Apr. 6, 1973.
- (100) Hartleben, Y., Goering, J., Tauscher, M., Rohte, O. and Brenner, G. Ger. Offen. 2,329,399. Jan. 2, 1975. Appl. Jun. 8, 1973.
- (101) Gabel, L. P., and Simpson, W. Swiss 552,600. Aug. 15 1974. Appl. Nov. 23, 1970.
- (102) Tani, H., Ohtani, M. and Nara, M. Japan 74 27,874. Jul. 17, 1974. Appl. Dec. 28, 1970.
- (103) Durant, G., Emmett, J. C. and Ganellin, Ch. R. Ger. Offen. 2,421,548. Nov. 21, 1974. Brit. Appl. Mar. 3, 1973.
- (104) Baloniá, S., Mroczkiewicz, A. and Cagara, M. Acta Pol. Pharm., 32, 445-9 (1975).
- (105) Pandya, K. S., Acharya, J. N., Astik, R. R. and Thaker, K. A. J. Inst. Chem., 47, 250-2 (1975).
- (106) Breuer, H. and Treuner, U. D. Ger. Offen. 2,408,906. Sept. 14, 1974. U.S. Appl. Mar. 7, 1973.
- (107) Lalezari, I., Shafiee, A., Badaly, A., Salimi, M. M. Knoyi, M. A., Abtahi, F. and Zarrindast, M. R. J. Pharm. Sci., 64, 1250-2 (1975).
- (108) Dow Chemical Co. Japan Kokai 75 62,978. May 29, 1975 Appl. May 31, 1973.
- (109) Protiva, M., Jilek, J., Metysova, J. and Pomykacek, J. Czech. 153,834. Jun. 15, 1974. Appl. Jun. 11, 1971.

- (110) Loiseau, G., Mattioda, G., Millishher, R. and Obelli
ane, P. Ger. Offen. 2,342,880. Jan. 30, 1975. Fr.
Appl. Jul. 6, 1973.
- (111) Satoda, I., Takaya, M. and Maki, Y. Japan Kokai 74,
116,085. Nov. 6, 1974, Appl. Mar. 13, 1973.
- (112) Fauran, C., Bourgerly, G., Raynaud, G. and Dorme, N.
Ger. Offen. 2,446,593. Apr. 3, 1975. Fr. Appl. Oct.
2, 1973.
- (113) Rodway, R. E. and Simmonds, R. G. Ger. Offen. 2,429,
515, Jan. 23, 1975. Brit. Appl. Jun. 22, 1973.
- (114) Von Bebenburg, W. and Offermanns, H. Ger. Offen. 2,
419,386. Nov. 7, 1974. Austrian Appl. Apr. 27, 1973.
- (115) Simpson, W. R. U.S. 3,892,758. Jul. 1, 1975. Appl.
Mar. 6, 1974.
- (116) Maki, S. and Kikuchi, S. Japan 74 24,077. Jun. 20,
1974. Appl. Sept. 25, 1970.
- (117) Yuruji, S. and Kikuchi, S. Japan Kokai 74 35,397.
Apr. 1, 1974. Appl. Aug. 7, 1972.
- (118) Minami, S., Nakata, M. and Shimizu, M. Japan Kokai
74 55,699. May 30, 1974. Appl. Oct. 3, 1972.
- (119) Buchel, K. and Hammann, I. U.S. 3,839,359. Oct. 1,
1974. Appl. Sept. 27, 1970.
- (120) Aroya, A. A., Karapetyan, N. G., and Kramer, M. S.
Arm. Khim. Zh., 27, 1027-30 (1974).
- (121) Bullock, G. A. and Sheeran, P. J. U.S. 3,867,386.
Feb. 18, 1975. Appl. Sept. 1, 1972.
- (122) Noda, K., Nakagawa, A., Motomura, T. and Ide, H. Ja-
pan Kokai 75,160,296. Dec. 25, 1975. Appl. May 29,
1974.

- (123) Barlow, Ch. B., White, B. G., and Tomlin, C. D. Brit. 1,394,817. May 21, 1975. Appl. Mar. 19, 1971.
- (124) Maravetz, L. L. Ger. Offen. 2,438,879. Feb. 27, 1975 U.S. Appl. Aug. 15, 1973.
- (125) Cragoe, E. J. and Woltersdorf, O. W. U.S. 3,953,476. Apr. 27, 1976. Appl. Apr. 29, 1970.
- (126) Nakanishi, M., Yokobe, T., Arai, T. and Abe, M. Japan Kokai 74,117,466. Nov. 9, 1974. Appl. Mar. 20, 1973.
- (127) Sturm, K. and Stary, F. Ger. Offen. 2,442,851. Mar. 18, 1976. Appl. Sept. 6, 1974.
- (128) Murayama, I., Nakao, M., Sasajima, K., Inaba, S. and Yamamoto, H. Japan Kokai 74,110,679. Oct. 22, 1974. Appl. Mar. 10, 1973.
- (129) Ryu, S. and Sugawara, I. Japan 75 34,018. Nov. 5, 1975. Appl. Aug. 28, 1970.
- (130) Barlow, Ch. B. and Foceman. P. F. Ger. Offen. 2,509,416. Sept. 25, 1975. Brit. Appl. Mar. 7, 1974.
- (131) Noguchi, S. and Araki, Y. Japan Kokai 75 89,352. Jul 17, 1975. Appl. Dec. 17, 1973.
- (132) Field, G. F., Sternbach, L. H. and Walser, A. U.S. 3,880,840. Apr. 29, 1975. Appl. Feb. 1, 1974.
- (133) Ruetman, S. H. and Watson, R. N. U.S. 3,927,003. Dec. 16, 1975. Appl. Dec. 27, 1974.
- (134) Gupta, A. K., Dwivedi, C., Gupta, T. K., Parmar, S. S. and Harbison, R. D. J. Pharm. Sci., 64, 1001-5 (1975).
- (135) Hester, J. B. Jr. U.S. 3,880,878. Apr. 29, 1975. Appl. Jan. 21, 1974.

- (136) Kuwada, Y., Tawada, H. and Meguro, K. Japan Kokai 74,108,096. Oct. 14, 1974. Feb. 19, 1973.
- (137) Muro, T., Nakao, T. and Ogawa, K. Japan Kokai 76 04, 194. Jan. 14, 1976. Appl. Jun. 28, 1974.
- (138) Stepanenko, B. B., Ulitina, T. S. and Zelenkova, U. V. Khim. Farm. Zh. 8, 21-4 (1974).
- (139) Barnish, I. T., Cox, D. A. and Evans, A. G. Ger. Offen. 2,410,938. Sept. 19, 1974, Brit. Appl. Mar. 7, 1973.
- (140) Mitra, G. K. and Pathak, B. C. J. Indian Chem. Soc. 51, 672-3 (1974).
- (141) Misra, V. S. and Prakash, S. J. Indian Chem. Soc. 51, 715-16 (1974).
- (142) Najer, H., Manoury, P., Dumas, A. and Giudicelli, D. Ger. Offen. 2,416,585. Oct. 24, 1974. Fr. Appl. Apr. 5, 1973.
- (143) Bassus, J., Pacheco, H., Chareire, M. and Cier, A. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 9, 416-23 (1974).
- (144) Cardellini, M., Claudi, F., Gulini, U., Mecheletti, M., and De Caro, G. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 9, 513-18 (1974).
- (145) Thunus, L. Ann. Pharm. Fr. 32, 443-6 (1974).
- (146) Najer, H., Manouary, P., Dumas, A. and Giudicelli, D. Fr. Demande 2,224,142. Oct. 31, 1974. Appl. Apr. 5, 1973.
- (147) Jilek, J. and Protiva, M. Czech. 148,849. May 15, 1975. Appl. Dec. 10, 1969.
- (148) Vejdelek, Z. J., Metys, J., Hradil, P. and Protiva, M. Collect. Czech. Chem. Commun, 40, 1204-17 (1975).

- (149) Delange, J. and Lapiere, C. L. *Pharm. Acta Helv.*, 50, 188-91 (1975).
- (150) Caplar, V., Sunjic, V., Kajfez, F. and Kovac, T. *Acta Pharm. Jugosl.*, 25, 71-9 (1975).
- J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5545-74 (1960).
- Chem. Abstr.*, 56, 1N-98N (1962).
- R. T. Morrison and R. N. Boyd. *Organic Chemistry*. Allyn and Bacon. Boston 1971.
- R. Breslow. *Mecanismos de Reacciones Orgánicas*. Editorial Reverté, S. A. Barcelona 1967.
- J. March. *Advances of Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*. International Student Edition.
- S. Patai. *The Chemistry of the Amino Group*. Interscience Publishers. 1968.
- L. Spialter and J. Pappalardo. *The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines*. The MacMillan Co., New York 1965.
- R. M. Acheson. *An Introduction To The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. John Wiley & Sons. New York 1967.
- K. Hofmann. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazol and its Derivates*. Interscience Publishers Inc. New York 1953.
- E. Klinsberg. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyridine and its Derivates*. Interscience Publishers Inc. New York 1960 a 1962.

D. J. Brown. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pylimidines. Interscience Publishers Inc. New York 1962.

E. M. Smolin. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. s-Triazines and its Derivates. Interscience Publishers Inc. New York 1967.

N. J. Houlihan. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Indoles. Interscience Publication-John Wiley & Sons. 1972.

R. N. Castle. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyridazines. John-Wiley & Sons. New York 1973.

R. A. Abromovitch. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyridine and its Derivates. Interscience Publication John Wiley & Sons. New York 1974, 1975.

A. R. Katritzky. Advances in Heterocyclic Chemistry. Academic Press. New York 1963 a 1970.