



256512

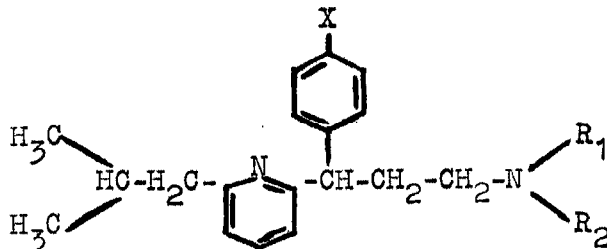
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL 1-AMINO-
NOPROPANO", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLS-
CHAFT., domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la búsqueda de analgésicos bien eficaces se ha en-
contrado en el transcurso de extensas labores de investigación
que los derivados de 1-aminopropano de fórmula general (I)



en la que significan

5. X bromo o cloro,

2565 12



R_1 y R_2 radicales alkilo de cadena recta, o ramificados, con un total de 1 - 4 átomos de carbono,

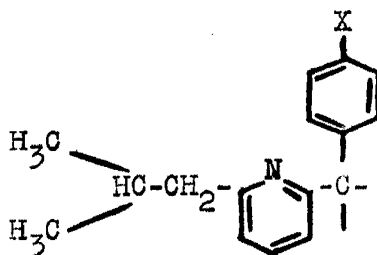
R_1 también puede ser hidrógeno,

5. presenten una excelente eficacia analgésica. Compuestos de la fórmula anterior, hasta el presente, no están descritos en la literatura, siendo utilizados, en cambio, compuestos de estructura similar antihistamínicos.

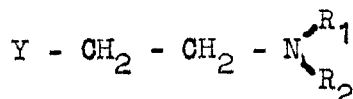
10. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados con efecto analgésico del 1-aminopropano de fórmula general (I).

Según la invención se obtiene los compuestos de fórmula I,

a) transponiendo derivados de bencilpiridina de fórmula general RH_2 en la que R significa el radical bivalente



15. y X bromo o cloro, con un halogenuro de aminoetano de fórmula general



en la que Y = cloro, bromo, o yodo, y R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado, bajo las condiciones de una alquilación en compuestos de fórmula general (I).

20. Los compuestos según la invención también pueden ser sintetizados,

b) transformando en compuestos con el esqueleto básico de fórmula general (I) que contienen enlaces dobles C=C- y/o -C=N-,

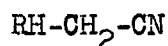


no aromáticos, este o estos enlaces dobles, mediante aplicación de métodos usuales, en enlaces saturados, o

- c) transformando en compuestos con el esqueleto básico de fórmula general (I) que contienen un radical sustituible por hidrógeno, como por ejemplo un átomo de cloro, bromo, yodo, o un grupo $\text{N}=\text{C}-$, $\text{HOOC}-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-$, o $\begin{matrix} \text{alkilo} \\ \text{alkilo} \end{matrix} > \text{N}-\text{CO}-$ este radical según métodos de por sí conocidos en hidrógeno.
- 5.

La preparación de compuestos de fórmula general (I) también se logra

- d) mediante hidrogenación catalítica de compuestos de fórmula general
- 10.

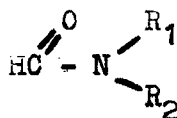


en la que R tiene el significado antes indicado, en presencia de una mono- o dialkilamina, cuyos radicales alkilo contienen en total 1 - 4 átomos de carbono, o

- e) mediante condensación de un acetal de fórmula general
- 15.

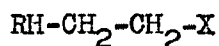


en la que R tiene la significación antes indicada con una dialkilformamida de fórmula general

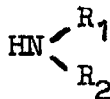


en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada, o

- f) mediante condensación de un compuesto de fórmula general



- con aminas primarias o secundarias de fórmula general
- 20.

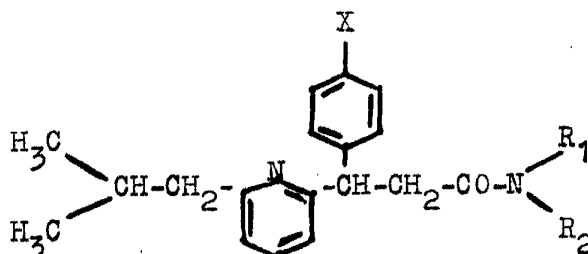


en la que R, R_1 , R_2 y X tienen el significado antes indicado;



2565 12

g) mediante reducción del grupo carbonilo de un compuesto de fórmula general



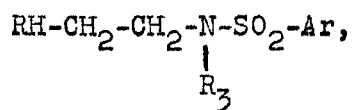
en la que significan

X bromo, o cloro,

5. R_1 y R_2 radicales alkilo de cadena recta, o ramificados, con un total de 1 - 4 átomos de carbono, y R_1 también puede ser hidrógeno.

Finalmente se llega asimismo a los compuestos según la invención,

10. h) substituyendo según métodos de por sí conocidos, en compuestos de fórmula I que contienen en lugar de R_1 y/o R_2 hidrógeno, este hidrógeno por R_1 y/o R_2 , o
i) substituyendo en compuestos de fórmula general



en la que R tiene el significado antes indicado, y

15. Ar significa un radical hidrocarburo aromático, y R_3 un radical alkilo con 1-4 átomos de carbono, mediante tratamiento con medios saponificadores, el grupo SO_2-Ar por hidrógeno.

20. En detalle, es ventajoso tener en cuenta, al llevar a cabo los procedimientos descritos al principio, a) - i), lo siguiente:



-5-

2565 12

- ad a) La reacción de alquilación, lo más convenientemente, es llevada a cabo de manera que se metaliza primero uno de ambos átomos de hidrógeno activos del compuesto de bencilpiridina, según métodos de por sí conocidos. Tal metalización es lograda, por ejemplo mediante tratamiento del compuesto de bencilpiridina con amida sódica en amoníaco líquido y en presencia de un hidrocarburo apropiado, como vg. tolueno, o xileno. También se puede introducir un átomo de metal alcalino mediante transposición con compuestos organometálicos alcalinos, por ejemplo litio-metilo, o sodio-fenilo.
- 5.
- ad b) La hidrogenación del enlace doble C=C, ventajosamente es llevada a cabo catalíticamente en presencia de un catalizador de metal noble, como por ejemplo paladio. Para la hidrogenación de las bases de Schiff se prestan particularmente los catalizadores de níquel. Al efecto es conveniente, operar bajo presión moderada.
- 10.
- 15.
- ad c) La sustitución del átomo de halógeno (cloro, bromo, o yodo) en enlace alifático, se logra mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble. Para la saponificación y/o descarboxilación de los grupos N=C, HOOC, H₂N-CO-, o alquilo >N-CO- se puede hervir el compuesto con ácido sulfúrico al 70%, o con hidróxido potásico butanólico. La saponificación y descarboxilación también se logran mediante tratamiento con amida sódica en xileno, o por transposición con un compuesto organometálico (compuesto de Grignard o alquilo de metal alcalino) en un disolvente inerte como anisol, tolueno, o xileno, a una temperatura de aproximadamente 70°.
- 20.
- 25.
- ad d) La hidrogenación catalítica del nitrilo de fórmula RH-CH₂-CN (R tiene la misma significación como se ha indicado antes), es llevada a cabo convenientemente en presencia de un
- 30.

2565 12



catalizador de níquel o de cobalto.

ad e) La transposición del acetal con dialkilformamida transcurre de modo particularmente favorable en presencia de ácido clorhídrico y ácido fórmico.

5. ad h) La reacción de alquilación en el nitrógeno puede tener lugar bajo las condiciones usuales. Para la introducción de grupos metilo resulta particularmente apropiada la transposición con formaldehído en presencia de ácido fórmico. Al efecto se obtiene, según las condiciones reaccionales aplicadas, el
10. mono- o el dimetilaminocompuesto.

Los compuestos según la invención constituyen analgésicos bien eficaces. El efecto parece quedar limitado al pequeño grupo de los compuestos según la invención, puesto que ya insignificantes alteraciones estructurales, por ejemplo la

15. introducción de otros grupos alkilo en el anillo de piridina o la substitución del nitrógeno por otros que los radicales alkilo indicados, producen una considerable baja de efecto.

El efecto analgésico es particularmente marcado con el 1-(6'-isobutil-piridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dietilamino-propano y

20. el 1-(6'-isobutil-piridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dimetilamino-propano. Estos dos compuestos presentan un efecto analgésico esencialmente más intenso que la 4-dimetilamino-1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolona (A) o la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-butil-pirzolidina (B). En los ensayos comparativos con las prepa-

25. raciones de combinación a base de (A) y (B) se ha encontrado igualmente que los compuestos según la invención desarrollan un efecto analgésico esencialmente más intenso. Particularmente la duración de la analgesia es mayor con los compuestos según el invento. Así se necesita 5 mg de 1-(6'-isobutil-piridil-2')-
30. -1-(p-bromofenil)-3-dimetilamino-propano por kg de peso del



- 7 - 2565 12

- cuerpo por vía oral para lograr al cabo de una hora la dosis analgésica 50. Para el logro del mismo efecto de analgesia se necesitan 20 mg de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-butil-pirazolidina. Para establecer una analgesia de 20 minutos (dosis analgésica 50) se necesita solamente 3,4-mg de 1-(6'-isobutil-piridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dietilamino-propano por kg del peso del cuerpo per os, en tanto que se necesita de una preparación de combinación consistente en 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-butilpirazolidina-sodio (50%) y 1,5-dimetil-4-dimetilamino-2-fenil-3-pirazolona (50%), 400 mg. Los compuestos según la invención presentan, en comparación con los compuestos que producen efecto analgésico conocidos hasta el presente, por lo tanto, una superioridad evidente con respecto a su efecto analgésico. Como sea que la tolerancia de las nuevas substancias es buena, parece justificado su empleo como quimioterápicos.

E J E M P L O 1.

- 42,0 g de cianuro de alfa-(beta-dietilaminoetil)-alfa-(6-isobutilpiridil-2)-p-bromobencilo son hervidos al reflujo durante 6 horas en 210 g de ácido sulfúrico al 70%. La solución es vertida sobre hielo, filtrada sobre carbón, alcalinizada con lejía de sosa y extraída con éter. Después del secado y de la evaporación de la solución queda un residuo de 36,5 g del cual destilan 31,4 g a 0,01 Torr a 158-162°C; se trata del 1-(p-bromofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-dietilamino-propano.

E J E M P L O 2.

- A una mezcla en ebullición de 8,4 g de hidróxido potásico en 100 cc de n-butanol son adicionados 20 g de cianuro de alfa-(6-isobutilpiridil-2)-alfa-(beta-dimetilaminoetil)-p-bromobencilo mezclado con poco n-butanol; se hierve al reflujo durante 4 horas. El butanol es eliminado por destilación al vacío



2565 12

y el residuo es recogido en éter y agua. La solución etérea es sacudida tantas veces con agua hasta que ésta ya no presenta reacción alcalina a fenolftaleína. Después de secado y evaporación de la solución etérea queda remanente un residuo de 18,8 g del cual es separado mediante destilación el 1-(6'-isobutilpiridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dimetilamino-propano. Punto de ebullición 137 - 140°C bajo 0,01 Torr.

5.

E J E M P L O 3.

Se adiciona a una mezcla de 3,0 g de virutas de magnesio y 100 cc de anisol a 40° 13,6 g de bromuro de etilo y se agita tanto tiempo hasta que haya quedado disuelto todo el magnesio. Seguidamente se adiciona a 50-60° 40,0 g de cianuro de alfa-(6-isobutilpiridil-2)-alfa-(beta-dimetilaminoetil)-p-bromobencilo mezclado con 50 g de anisol. Se agita a 70° aún durante 2 horas. Después de la descomposición con hielo se acidula con ácido clorhídrico, se sacude y se separa. El anisol es eliminado a fondo por sacudida con ácido clorhídrico. La solución ácida es mezclada con amoníaco, la base precipitada es recogida en éter y benceno y los disolventes son secados y evaporados. En la destilación del residuo es obtenido el 1-(6'-isobutilpiridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dimetilamino-propano; punto de ebullición 137 - 140° bajo 0,01 Torr.

10.

15.

20.

E J E M P L O 4.

Una mezcla de 100 cc de amoníaco líquido, poco nitrato férrico y 2,3 g de sodio es agitada durante dos horas. Se adiciona 100 cc de xileno y se hace evaporarse el amoníaco. Después de la adición de 20 g de cianuro de alfa-(6-isobutilpiridil-2)-alfa-(beta'-dimetilaminoetil)-p-bromobencilo se hierve durante 24 horas al reflujo. Se descompone con hielo, se diluye con éter y se sacude con agua. En la destilación del residuo de

25.

30.

- 9 - 2565 12



disolventes es obtenido el 1-(6'-isobutilpiridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dimetilamino-propano. Punto de ebullición 137 - 140° bajo 0,01 Torr.

E J E M P L O 5.

5. 4,9 g de dimetilamida de ácido alfa-(6-isobutilpiridil-2)-alfa-(beta-dimetilaminoetil)-p-bromofenilacético bruta, obtenida mediante condensación de dimetilamida de ácido alfa-(6-isobutilpiridil-2)-p-bromofenilacético y cloruro de beta-dimetilaminoetilo, son hervidos con 25 g de ácido sulfúrico al
10. 75% durante 5 horas al reflujo. La solución es vertida sobre hielo, extraída con éter, mezclada con lejía en exceso y extraída otra vez. El residuo etéreo suministra en la destilación 1-(6'-isobutilpiridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dimetilamino-propa-
no. Punto de ebullición 137 - 140° bajo 0,01 Torr.

15. E J E M P L O 6.

- En 150 cc de amoníaco líquido son incorporados bajo agitación dentro de 20 minutos 6,5 g de clorhidrato de cloruro de beta-metilaminoetilo. A continuación se adiciona 50 cc de tolueno y seguidamente se agita durante tanto tiempo hasta que todo
20. el amoníaco haya quedado evaporado. La sal segregada es filtrada por aspiración y lavada con tolueno. El filtrado es incorporado en la siguiente reacción. 200 cc de amoníaco líquido y poco nitrato férrico son mezclados con 1,3 g de sodio. Después de una agitación durante dos horas son añadidos una solución
25. de 15,2 g de 6-isobutil-2-p-bromobencilpiridina en poco tolueno, al cabo de 30 minutos la solución de cloruro de beta-metilaminoetilo en tolueno antes descrita y después de 2 horas 100 cc de tolueno. Se agite durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla es mezclada con agua y separada. El residuo de tolueno
30. 16,4 g, suministra en la destilación el 1-(p-bromofenil)-1-(6'-



256512

-isobutilpiridil-2')-3-metilamino-propano; punto de ebullición 160 - 161° bajo 0,05 Torr. Dipicrato: punto de fusión 140 - 142°.

5. El dipicrato del 1-(p-bromofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-etilamino-propano, obtenido por la misma vía que hierve a 160 - 170°C bajo 0,05 Torr, funde a 167 - 170°C.

E J E M P L O 7.

10. 8,6 g de clorhidrato de cloruro de beta-dietilamino-etilo son incorporados bajo agitación en 200 cc de amoníaco líquido. A ello se adiciona 50 cc de tolueno, agitando hasta que el amoníaco haya quedado evaporado. El filtrado separado por aspiración de la sal segregada es incorporado en la transposición siguiente.

15. En 200 cc de amoníaco líquido se introduce bajo agitación 0,1 g de nitrato de hierro-(III) y 3,0 g de sodio. A ello se añade al cabo de dos horas 15,2 g de 2-(p-bromobencil)-6-isobutil-piridina mezclados con poco tolueno, después de 30 minutos la solución antes descrita de cloruro de dietilamino-etilo, y después de 2 horas 100 cc de tolueno. La mezcla reaccional es agitada durante la noche a temperatura ambiente. Después de la adición de agua es separado. La solución toluénica es sacudida con ácido clorhídrico en exceso y éste, después de la adición de lejía de sosa, con éter. El residuo etéreo suministra en la destilación bajo 0,01 Torr. el 1-(6'-isobutilpiridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-dietilamino-propano que hierve a 20. 158 - 162°, cuyo picrato después de redisolución de éster acético funde a 149 - 151°.

E J E M P L O 8.

30. 142 g de cianuro de alfa-(beta'-dimetilaminoetil)-alfa-(6-isobutilpiridil-2)-p-clorobencilo bruto que se presenta en la condensación de cianuro de alfa-(beta'-dimetilaminoetil)-

11-

2565 12



-p-cloro-bencilo con 6-isobutil-2-cloro-piridina son hervidos durante 6 horas bajo agitación en 700 g de ácido sulfúrico al 75%. Después del enfriamiento se vierte sobre hielo, se extrae mediante éter, se alcaliniza con lejía y se extrae mediante éter. Del residuo que asciende a 102 g de la solución etérea secada destilan bajo 0,01 Torr a 148 - 150° 68,5 g de 1-(p-clorofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-dimetilamino-propano.

5.

E J E M P L O 9.

Una mezcla de 6,2 g de 1-(6'-isobutil-piridil-2')-1-(p-bromofenil)-3-amino-propano obtenido mediante condensación de 2-(p-bromobencil)-6-isobutil-piridina con cloruro de beta-aminoetilo, 50 cc de ciclohexano y 1 g de acetona queda en reposo durante 24 horas a temperatura ambiente, es secada con carbonato potásico, e hidrogenada con 1,5 g de óxido de platino prerreducido en ciclohexano. Después de una absorción de hidrógeno de 400 cc la reacción es interrumpida, siendo evaporada la solución, separada por filtración del catalizador. Del residuo que asciende a 6,6 g destilan 4,7 g de 1-(p-bromofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-isopropilamino-propano bajo 0,01 Torr a 165 - 167°. El picrato funde a 84 - 89°.

10.

15.

20.

E J E M P L O 10.

16 g de p-toluensulfonamida de 1-(p-bromofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-n-butilamino-propano bruto, obtenido por condensación de 2-(p-bromobencil)-6-isobutil-piridina con p-toluensulfonamida de N-(n-butyl)-N-(beta-cloroetilo) son hervidos al reflujo durante 6 horas en 100 g de ácido sulfúrico al 70%. La mezcla vertida sobre hielo es extraída con éter, alcalinizada con lejía y extraída con éter. Del residuo etéreo que asciende a 10,5 g destilan bajo 0,01 Torr a 175 - 176° 7,0 g de 1-(p-bromo-fenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-n-butilamino-propano.

25.

30.

2565 12



E J E M P L O 11.

5. 4,2 g de alfa-(p-bromofenil)-alfa-(6-isobutilpiridil-2)-propionacetal, obtenido por condensación de 2-(p-bromobencil)-6-isobutil-piridina y acetal de bromo, 5,6 cc de dimetilformamida, 0,33 cc de ácido clorhídrico (D 1,19) y 0,85 cc de ácido fórmico al 85% son mezclados, y calentados en el refrigerante descendente en el baño a 180°, hasta que ya no se pasa nada por destilación. Entonces se calienta en el refrigerante de reflujo durante 20 horas a 180°. La dimetilformamida es separada por destilación al vacío, el residuo es recogido en éter, la solución etérea es sacudida con ácido clorhídrico 2-n, la solución es alcalinizada con lejía, la base precipitada es recogida en éter y la solución etérea es secada. Se obtiene como residuo etéreo 2,3 g de 1-(p-bromofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-dimetilamino-propano.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 12.

20. 2,5 g de 1-(p-bromofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-isopropilamino-propano, 0,83 g de ácido fórmico al 90% y 0,60 g de formaldehído al 35% son mezclados bajo enfriamiento, calentados en el baño de vapor hasta que la generación principal de CO₂ haya quedado terminada y seguidamente es calentado durante 12 horas a 100° de temperatura de baño. Después de la adición de 10 cc de ácido clorhídrico 2-n el formaldehído es separado por destilación al vacío y el residuo es extraído con éter después de la adición de lejía de sosa. El residuo etéreo que asciende a 2,3 g suministra con ácido pícrico el picrato que funde a 150 - 156° del 1-(p-bromofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-metil-isopropilamino-propano.
- 25.

E J E M P L O 13.

30. Una mezcla de 15,0 g de omega-(p-clorofenil)-omega-(6-



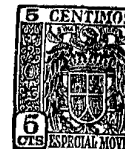
13 - 2565 12

-isobutilpiridil-2)-propionitrilo, 4,0 g de dimetilamina 35 g de ciclohexano, y 8,0 g de níquel de Raney es hidrogenada a 160 atmósferas efectivas de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción se evapora la solución sacudida con agua, secada y separada por filtración del catalizador. Del residuo obtenido destilan bajo 0,01 Torr a 146 - 149° 11,0 g de 1-(p-clorofenil)-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-dimetilamino-propano. Pícrato punto de fusión 185 - 187°.

E J E M P L O 14.

10. 3,7 g de dietilamida de ácido omega-p-clorofenil-omega-(6-isobutilpiridil-2)-propiónico, obtenida por condensación de 2-p-clorobencil-6-isobutilpiridina con dietilamida de ácido cloroacético, en 250 cc de éter seco, son mezclados con 0,76 g de hidruro de litio-aluminio y hervidos bajo agitación durante 8 horas. Una vez descompuesto el hidruro de litio-aluminio excesivo con éter húmedo, la solución etérea es sacudida con agua secada, filtrada y evaporada. El residuo destila bajo 0,01 Torr a 155 - 158° y suministra 1-p-clorofenil-1-(6'-isobutilpiridil-2')-3-dietilamino-propano, cuyo pícrato funde a 157 - 160°.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



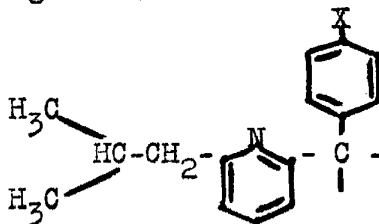
2565 12

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

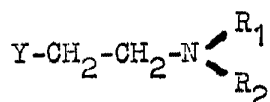
1. Procedimiento para la preparación de derivados del 1-amino-propano, que producen efecto analgésico, caracterizado porque

a) se transpone derivados de la bencilpiridina de fórmula general RH_2 en la que significan R el radical bivalente



y X bromo, o cloro,

con un halogenuro de aminoetano de fórmula general



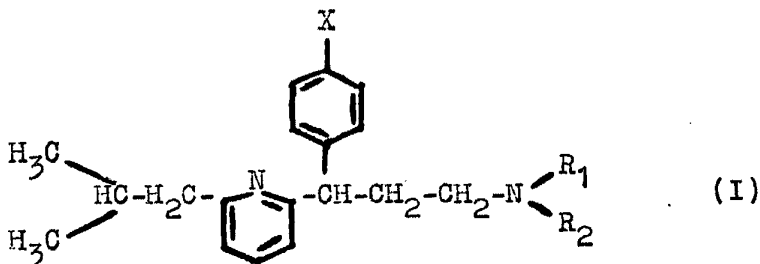
10. en la que significan

Y cloro, bromo, o yodo

R_1 y R_2 radicales alkilo de cadena recta o ramificados con un total de 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo ser

R_1 asimismo hidrógeno,

15. bajo las condiciones de una alquilación en compuestos de fórmula general (I)



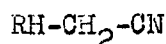


en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, o porque

5. b) se transforma en compuestos con el esqueleto básico de fórmula general (I) los que contienen enlaces dobles C=C y/o -C=N- no aromáticos, este o estos enlaces dobles mediante aplicación de medios hidrogenadores en enlaces saturados, o porque

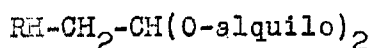
10. c) se transforma en compuestos con el esqueleto básico de fórmula general (I) que contienen un radical sustituible por hidrógeno, como vg un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo N=C-, HOOC-, H₂N-CO- o $\begin{matrix} \text{alkilo} \\ \text{alkilo} \end{matrix} > \text{N-CO}$, este radical según métodos de por sí conocidos, en hidrógeno, o porque

d) se hidrogena catalíticamente compuestos de fórmula general

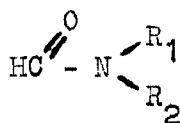


15. en la que R tiene el significado antes indicado en presencia de una mono- o dialkilamina, cuyos radicales alkilo contienen en total 1 - 4 átomos de carbono, o porque

e) se transpone acetales de fórmula general

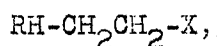


20. en la que R tiene el significado antes indicado con una dialkilformamida de fórmula general



en la que R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, o porque

f) se condensa según métodos de por sí conocidos compuestos de fórmula general



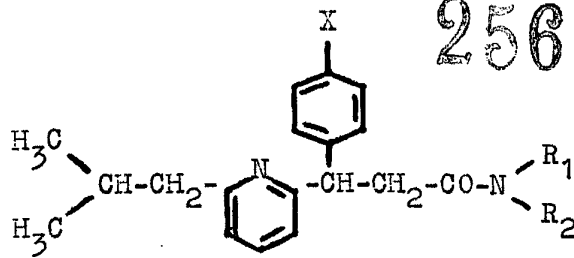
con aminas primarias o secundarias de fórmula $\text{HN} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array}$ en la que

25. R, R₁, R₂ y X tienen el significado antes indicado, o porque

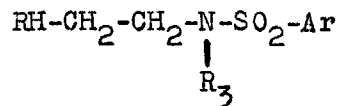
g) se transforma según métodos de por sí conocidos en un compuesto de fórmula



2565 12



- en la que X, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado el grupo carbonilo mediante tratamiento con un medio reductor, como vg. hidruro de litio-aluminio, en un grupo CH₂, o porque
- h) se substituye según métodos de por sí conocidos en compuestos de fórmula (I) que contienen, en lugar de R₁ y/o R₂, hidrógeno, este hidrógeno por R₁ y/o R₂, o porque
5. i) se substituye en compuestos de fórmula general



- en la que R tiene el significado antes indicado, significando Ar un radical hidrocarburo aromático, y R₃ un radical alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, mediante tratamiento con medios saponificadores el grupo -SO₂-Ar- por hidrógeno.
- 10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, parte a), caracterizado porque se metaliza primero el derivado de bencilpiridina con un compuesto organometálico, transponiéndolo a continuación con el halogenuro de aminoetilo.
- 15.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, parte c), caracterizado porque se transforma el grupo carboxilo, nitrilo, amido o amido substituído, mediante saponificación y/o descarboxilación, o mediante tratamiento con un compuesto organometálico como por ejemplo un compuesto de Grignard o un alquilo de metal alcalino, o amida sódica, a temperatura aumentada y en presencia de un disolvente inerte, como anisol, xileno o tolueno en hidrógeno.
- 20.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, parte e),

2565 12



caracterizado porque se lleva a cabo la transposición con dialkilformamida en presencia de ácido fórmico y ácido clorhídrico.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, parte f), caracterizado porque se utiliza una mezcla a base de formaldehído y ácido fórmico.

6. Procedimiento para la preparación de derivados del 1-aminopropano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Marzo de 1960.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.