



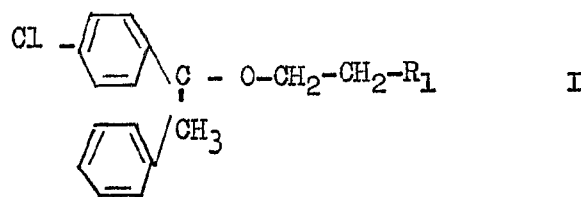
3 02 877

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 ASTA-WERKE AKTIENGESELLSCHAFT, Chemische
 Fabrik, de nacionalidad alemana, domici-
 liada en BRACKWEDE/Westf, Bielefelder
 Strasse, 83 (Alemania); por: "PROCEDI-
 MIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUES-
 TOS VASODILADORES CORONARIOS".

-----oo0000oo-----

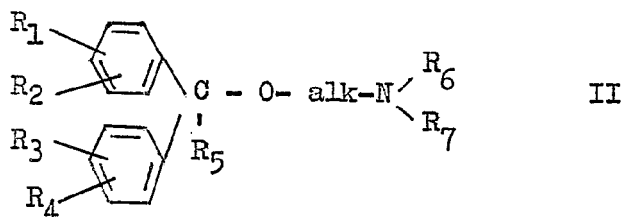
En la memoria de la patente alemana 952.715 se descri-
 ben compuestos de típico efecto antihistamínico que correspon-
 den a la formula general

5



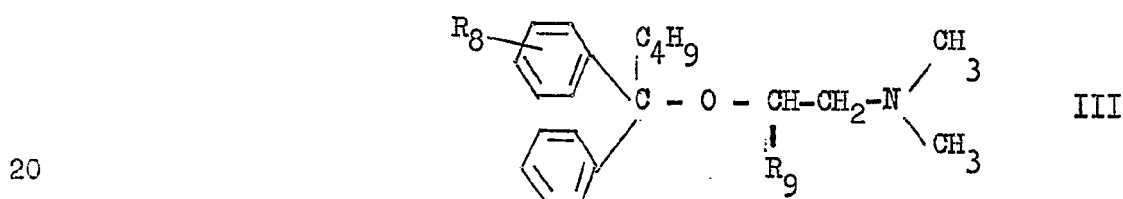
en la que R₁ es un grupo dimetilo, dietilo o piperidino.

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la fór-
 mula general II



5 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, el grupo hidroxilo, un resto alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo alquil-
 10 mercapto inferior, R₅ un grupo recto o ramificado alquilo, alquenoilo o alquinilo con 3 a 7 átomos de carbono, -alk- una cadena alquilenos recta o ramificada con 2 a 5 átomos de carbono, R₆ un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido aromá-
 15 ticamente, de preferencia con un resto fenilo, R₇ hidrógeno, un grupo alquilo inferior, y R₆ y R₇ juntamente con el nitrógeno, con el que están combinados, un anillo heterocíclico,
 tienen una potente acción vasodilatadora coronaria además de un efecto sedante y narcosinérgico.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula III



en la que R₈ es hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo con 1 a 2 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, R₉ hidrógeno o un grupo metilo, debido a sus propiedades particularmente favorables. El grupo C₄H₉ en
 25 esta fórmula comprende el n-butilo, los grupos butilo sec. y terc.

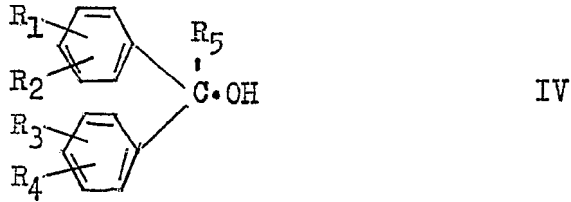
Los nuevos compuestos conforme a la fórmula II pueden pre-



pararse de modo en sí conocido, por los siguientes procedimientos:

a) por condensación de bencidroles de la fórmula general IV

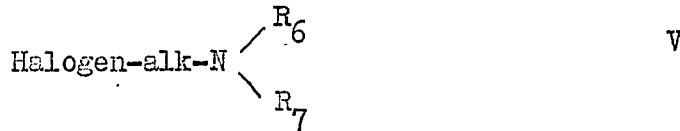
5



en la que R₁ a R₅ tienen el mismo significado que en la fórmula II,

con un aminoalquilhalogenuro sustituido de la fórmula V

10



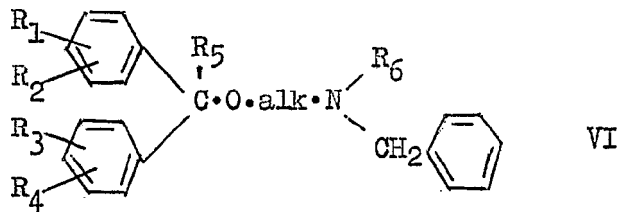
en la que Halogen es un átomo de halógeno, de preferencia cloro, y alk, R₆ y R₇ tienen el mismo significado que en la fórmula II

15

en presencia de un medio fijador de ácido, tal como por ejemplo sodio, óxido de sodio, alcoholato sódico o amida sódica, en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo benzol, toluol o xilol;

b) por disociación catalítica del resto bencílico a partir de compuestos de la fórmula general VI

20



en la que R₁ a R₆ y alk tienen el mismo significado que en la fórmula II,

25

con catalizadores de metal noble, por ejemplo carbón paladio o platino esponjoso, y en caso dado por alcoholación del átomo de ni-



trógeno sec. del compuesto obtenido.

Los compuestos preparados según la idea del invento pueden traspasarse con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos a las sales correspondientes. Como ácidos interesan, por ejemplo, ácido
5 clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido forfórico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido β -oxinaftóico, ácido embónico, ácido teofilinacético y ácido glucónico. Los compuestos de la fórmula general II, en la que el nitrógeno es ter-
10 ciario, pueden traspasarse con alquilhalogenuros o alquilsulfatos a las correspondientes sales de amonio cuaternario.

La acción vasodilatadora coronaria de los compuestos sugeridos por el invento fué determinada en el corazón aislado del conejillo de Indias por el método Langendorf, y se desprende
15 de la siguiente Tabla I.



Con los siguientes ejemplos se explica la forma de preparar los compuestos sugeridos por el invento.

EJEMPLO 1

β -dimetilamino-etil-(α -butil-bencidrido)-éter

5 A una suspensión de 47 g de amida sódica en 600 ml de toluol se echan, bajo remoción simultánea, 240 g de α -butil-bencidrol. Al cabo de 15 minutos se agrega una solución de 135 g de β -dimetilamino-cloruro de etilo en 150 ml de toluol, y la mezcla se calienta durante 2 horas en el refrigerador de reflujo. Después de enfriarse se
10 lava con agua, se separa el toluol por destilación y el residuo se fracciona al vacío.

Punto de ebullición 133-138°C, rendimiento: 227 g
0,08

Para preparar el clorhidrato se disuelve la base en éter absoluto y, bajo remoción simultánea, se deslíe con un poco menos de
15 la cantidad teórica de éter que contiene cloruro de hidrógeno. El clorhidrato precipitado se aspira y se recristaliza a partir de acetona.

Punto de fusión 163-164°C.

De la base y de los ácidos correspondientes podían obtenerse en acetona las sales siguientes:

20	Citrato	Punto de fusión 118 - 122° (a partir de alcohol)
	Tartrato	" 138 - 142° (a partir de alcohol)
	Succinato	" 85 - 88°
	Maleato	" 131 - 134°
25	Teofilin acetato	" 125 - 129°

Por reacción de la base con ácido glucónico en acetona, y por concentración de la solución, el gluconato se obtuvo en forma de líquido viscoso.



Por reacción del clorhidrato y embonato sódico en agua se obtuvo el embonato de la base. Punto de fusión 65 - 85°.

EJEMPLO 2

β -(β -fenil-iso-propil)-N-metil-amino-etil- α -butil-bencidrilo-éter.

5 A una suspensión de 14,5 g de amida sódica en 250 ml de toluol se echan, bajo remoción simultánea, 82,5 g de α -butil-bencidrol, y a gotas se agrega luego una solución de N-metil- β -fenil-iso-propil-amino-etilcloruro en toluol. Esta solución de toluol
10 fué obtenida de 78 g de clorhidrato de N-metil- β -fenil-iso-propil-amino-etilcloruro por adición de lejía de sosa, extrayendo con toluol y secando a través de sulfato sódico. La mezcla reaccionante se calienta 2 horas a ebullición, después de enfriarse se lava con agua, el toluol se separa por destilación y el residuo se frac-
15 ciona al vacío.

Punto de ebullición 188-193° C
0,01

El clorhidrato se obtuvo de la base con éter conteniendo cloruro de hidrógeno, y se recristalizó a partir de acetona añadiendo éter al mismo tiempo.

20 Punto de fusión 136 - 142° C

EJEMPLO 3

β -(β -fenil-iso-propil)-amino-etil- α -butil-bencidrilo-éter

25 53 g de β -(β -fenil-iso-propil)-N-bencil-amonoetil- α -butil-bencidrilo-éter, preparado como de costumbre a partir de α -butil-bencidrol y de (β -fenil-iso-propil)-N-bencil-amino-etil-cloruro (punto de ebullición 225-230°C), se disuelven en 200 ml de al-
cohol isopropílico, y se hidrogenan durante 8 horas a 70°C añadiendo carbón paladio. Cuando concluye la absorción de hidrógeno se aspira el



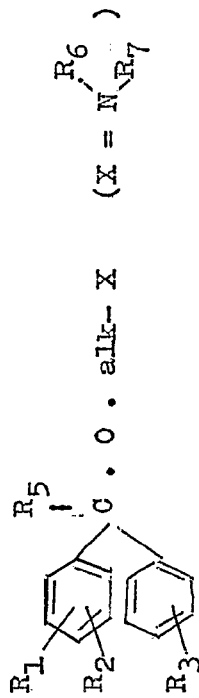
catalizador, el alcohol isopropílico se separa por destilación y el residuo se fracciona al vacío.

Punto de ebullición 183 - 188° C, rendimiento 33 g.
0,02

El clorhidrato se obtiene de la base con éter conteniendo 5 cloruro de hidrógeno. Punto de fusión 129 - 134° C.

Con arreglo al ejemplo 1 se prepararon los compuestos y sus sales indicados en la siguiente Tabla II.

T A B L A II



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	-alk-	X	Punto de ebullicion	Sal	Punto de fusion.
4	4 - Cl -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	152-157º (0,1 mm)	HCl	164-166º
5	4 - F -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	145-148º (0,4 mm)	HCl	181-183º
5a	4 - F -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	145-148º (0,4 mm)	HOOC-CH ₂ OH HOOC.C ₂ H ₄ OH HOOC.C ₂ H ₂ OH	135-139º
6	4 - F -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH(OH)CH ₂ - CH ₃	-N(CH ₃) ₂	131-133º (0,15 mm)	HCl	125-127º
7	4 - Cl -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ - OH CH ₃	-CH ₂ · CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	145-149º (0,1 mm)	HCl	148-151º
8	H	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	133-138º (0,08 mm)	HCl	162-164º



9	4 - F -	H	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	135-139e (0,02 mm)	HCl	135-138e
10	4 - Cl -	H	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-CH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	141-146e (0,02 mm)	HCl	125-128e
11	4 - Br -	H	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	151-155e (0,01 mm)	HCl	118-122e
12	2 - Cl -	H	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	122-130e (0,005 mm)	HCl	164-166e
13	3 - Cl -	H	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	143-147e (0,03 mm)	HCl	153-155e
14	3 - Cl -	4 - Cl -	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	158-164e (0,03 mm)	HCl	147-151e
15	4 - Cl -	H	4 Cl	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	135-142e (0,001 mm)	HCl	151-154e
16	4 - Cl -	H	4-OH ₃ -	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	144-145e (0,03 mm)	HCl	136-138e
17	2 - CH ₃ -	H	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	125-128e (0,05 mm)	HCl	177-180e
18	4 - CH ₃ -	H	H	OH ₃ ·OH ₂ ·OH ₂ ·OH ₂ -	-OH ₂ ·OH ₂ -	-N< OH ₃	120-125e (0,05 mm)	HCl	142-144e



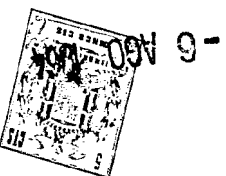
19	2 - CH ₃ -	4 - CH ₃ -	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	138-146 ^o (0,03 mm)	HCL	165-167 ^o
20	4 - C ₂ H ₅ -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	145-148 ^o (0,04 mm)	HCL	139-141 ^o
21	4 - C ₃ H ₇ -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	142-147 ^o (0,06 mm)	HCL	130-134 ^o
22	4 - CH ₃ O-	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	148-154 ^o (0,1 mm)	HCL	132-134 ^o
23	4 - C ₂ H ₅ O-	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	167-173 ^o (0,02 mm)	HCL	147-149 ^o
24	H -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	130-136 ^o (0,05 mm)	HCL	142-145 ^o
25	4 - Cl -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	148-153 ^o (0,03 mm)	HCL	104-110 ^o
26	H -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH · CH ₂ - CH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	140 - 144 ^o (0,1 mm)	HCL	144-148 ^o
27	4 - Cl -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH · CH ₂ - CH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$		HCL	134-136 ^o
28	4 - Cl -	H	H	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ -	-CH ₂ · CH ₂ -	-N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	155-160 ^o (0,07 mm)	HCL	156-158 ^o



29	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	135-141 ^g (0,001 mm)	HCl	93- 98 ^g	
30	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH}_2 \quad \text{OH}_2 \end{array}$	149-153 ^g (0,001 mm)	HCl	141-143 ^g	
31	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH}_2 \quad \text{OH}_2 \end{array}$	150-155 ^g (0,001 mm)	HCl	150-154 ^g	
32	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH}_2 \quad \text{OH}_2 \end{array}$	153-159 ^g (0,001 mm)	HCl	180-182 ^g	
33	4 -	CH ₃ O-	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	153-158 ^g (0,01 mm)	HCl	160-162 ^g
34	4 -	C ₂ H ₅ O-	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	150-155 ^g (0,009 mm)	HCl	165-167 ^g
35	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	129-135 ^g (0,01 mm)	HCl	120-123 ^g	
36	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH}_2 \quad \text{OH}_2 \end{array}$	150-156 ^g (0,001 mm)	HCl	158-161 ^g	
37	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	127-133 ^g (0,06 mm)	HCl	169-170 ^g	
38	4 -	Cl -	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	135-138 ^g (0,02 mm)	HCl	155-156 ^g



50	-H	H	$\text{CH}_3 \cdot \text{OH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	131-135 \varnothing (0,1 mm)	HCl	162-167 \varnothing
51	4 - Cl-	H	$\text{CH} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	155-162 \varnothing (0,05 mm)	HCl	172-174 \varnothing
52	4-Cl-	H	$\text{CH} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	165-170 \varnothing (0,09 mm)	HCl	147-152 \varnothing
53	4-Cl	H	$\text{CH}_3 \cdot \text{C} \equiv \text{C} -$	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	164-166 \varnothing (0,08 mm)	HCl	154-156 \varnothing
54	H	H	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \equiv \text{C}-$	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	145-148 \varnothing (0,2 mm)	HCl	160-153 \varnothing
55	H	H	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{C} \equiv \text{C}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	162-166 \varnothing (0,01 mm)	HCl	142-145 \varnothing





Los compuestos de amonio cuaternario fueron preparados por los métodos ya conocidos.

EJEMPLO 56

β -dimetilamino-etil-(α -butil-bencidrilo)-éter-clorometilato.

5 * 31,2 g de β -dimetilamino-etil-(α -butil-bencidrilo)-éter se disuelven en 100 ml de acetato de etilo y se deslien con 10 g de cloruro de metilo. Después de reposar 24 horas a temperatura ambiente en un frasco para presión se aspira la sustancia precipitada, y se la recristaliza a partir de acetona.

10

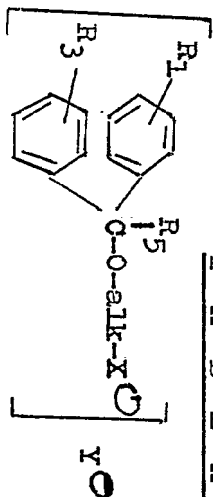
EJEMPLO 57

β -dimetilamino-etil-(α -butil-bencidrilo)-éter-etosulfato

15 * 31,2 g de β -dimetilamino-etil-(α -butil-bencidrilo)-éter se disuelven en 100 ml de acetato de etilo, se deslien con 17 g de dietilsulfato y se calienta 1 hora a ebullición. Después de enfriarse se aspira la sustancia precipitada y se recristaliza a partir de acetona.

Los compuestos indicados en la siguiente Tabla III fueron preparados en forma análoga. .

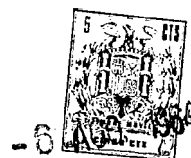
II A B I A III



Ejemplo No	R ₁	R ₃	R ₅	alk	X	Y	Punto de fusión
58	4-Cl-	H	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\ \\ \text{OH}_3 - \text{CH} - \\ \\ \text{OH}_3 \end{array}$	-CH ₂ -CH ₂	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{N} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-SO ₄ • C ₂ H ₅	80-86º
59	2-Cl	H	CH ₃ • (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\ \\ -\text{N} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{OH}_3 \end{array}$	- Br	207-210º
60	4-Cl	H	OH ₃ • (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -OH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	- Br	175-178º
61	H	H	Cl ₃ • (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	- J	242-247º



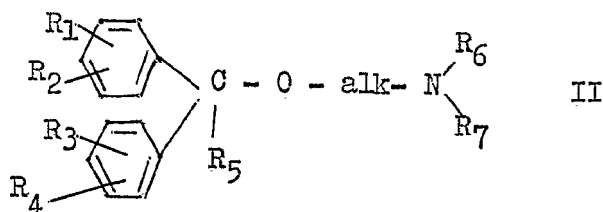
004071-6 AGO 1963



----- N O T A ----- 302877

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

5 1.- Procedimiento para la fabricación de compuestos vasodilatadores coronarios, caracterizado porque partiendo de la fórmula general II

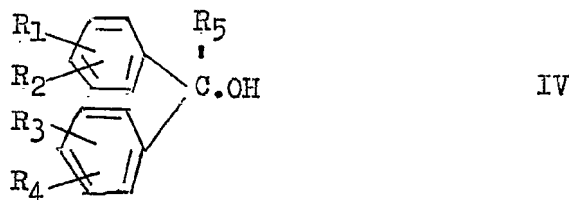


10 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, el grupo hidroxilo, un resto alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo alquimercapto inferior, R₅ es un grupo

15 alquilo, alqueniilo o alquinilo recto o ramificado con 3 a 7 átomos de carbono, -alk- una cadena alquilenos recta o ramificada con 2 a 5 átomos de carbono, R₆ un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido aromáticamente, R₇ hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R₆ y R₇ juntamente con el nitrógeno, con el que pueden estar combinados, un anillo heterocíclico,

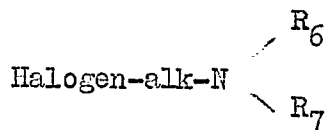
20

se establece que un bencidrol de la fórmula IV



25 en la que R₁ a R₅ tienen el mismo significado que en la fórmula II

es condensado con aminoalquilhalogenuro sustituido de la fórmula V

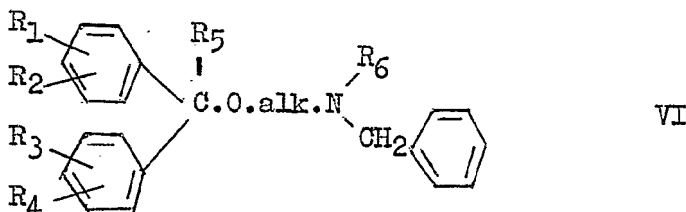


V
302877

5 en la que Halogen es un átomo de halógeno, de preferen-
cia cloro, y -alk-, R₆ y R₇ tienen el mismo significado
que en la fórmula II,

en presencia de un medio fijador de ácido en un disolvente inerte, ha
biéndose previsto también que a partir de un compuesto de la fórmu-
la general VI

10



15 en la que R₁ a R₆ y alk tienen el mismo significado que
en la fórmula II,

el resto bencilo se disocia como de costumbre haciendo uso de un
catalizador de metal noble, y en caso dado se alcoholiza el átomo de
nitrógeno sec. del compuesto obtenido, y las bases etéreas obte-
nidas se hacen reaccionar eventualmente con ácidos fisiológicamen-
te inocuos al estado de las sales correspondientes, o con alquil-
20 halogenuros inferiores o dialquilsulfatos inferiores al estado de
los correspondientes compuestos cuaternarios.

2.- Procedimiento, según lo reivindicado en el punto 1,
caracterizado porque R₁ es hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo
25 inferior con 1 a 2 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a
2 átomos de carbono, R₂, R₃ y R₄ hidrógeno, R₅ el grupo butilo nor-
mal, secundario o terciario, alk el grupo etileno o isopropileno



302877

y R₆ y R₇ un grupo metileno.

3.- Procedimiento según lo reindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como ácido fisiológicamente inocuo se emplea ácido clorhídrico.

5

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS VASODILADORES CORONARIOS.

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

Madrid, 6 AGO. 1964

Carlos J. J. J.