

P - 32.636

AA 2101 Spa/ih

Rehecha I



33

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N  
en  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años  
a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA, entidad sueca establecida en  
Södertälje, Suecia, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS N-ALCOHILAMINO-  
ALCOHILICOS DE ESPIRO-TETRALINOSUCCINIMIDAS Y SUS  
SALES"

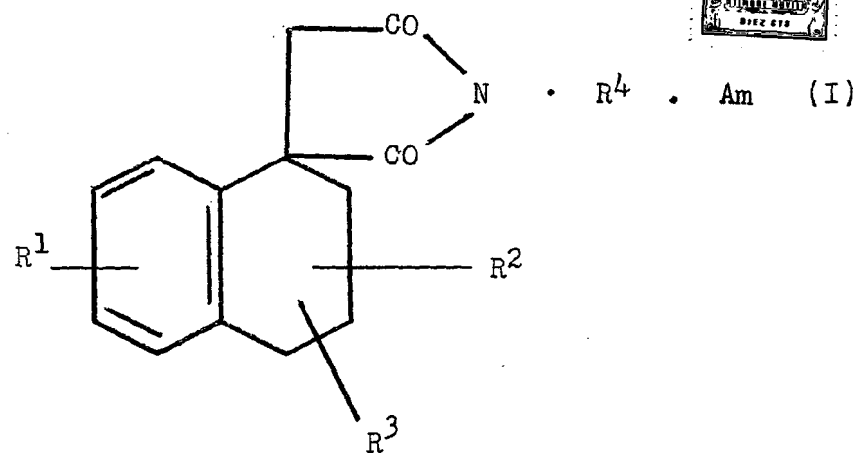
-----  
La presente invención se refiere a un procedi-  
miento de preparación de derivados N-alcoholaminoalcohólicos  
de espiro-tetralinosuccinimidas (STS) y sus sales.

Más en particular, la presente invención se  
refiere a compuestos de fórmula:

5



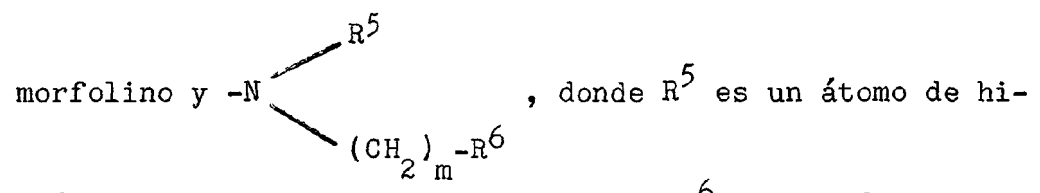
5



10

donde R<sup>1</sup> se elige del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se eligen del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; R<sup>4</sup> es un radical hidrocarbonado saturado bivalente, que contiene como máximo 6 átomos de carbono, y Am es un grupo amino elegido de la clase que consta de pirrolidino, piperidino,

20



25

de 1 a 4 en los casos en que R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, ó 2, 3 ó 4 en los casos en que R<sup>6</sup> es un grupo hidroxilo o alcoxi inferior, y a un procedimiento para su preparación.

30

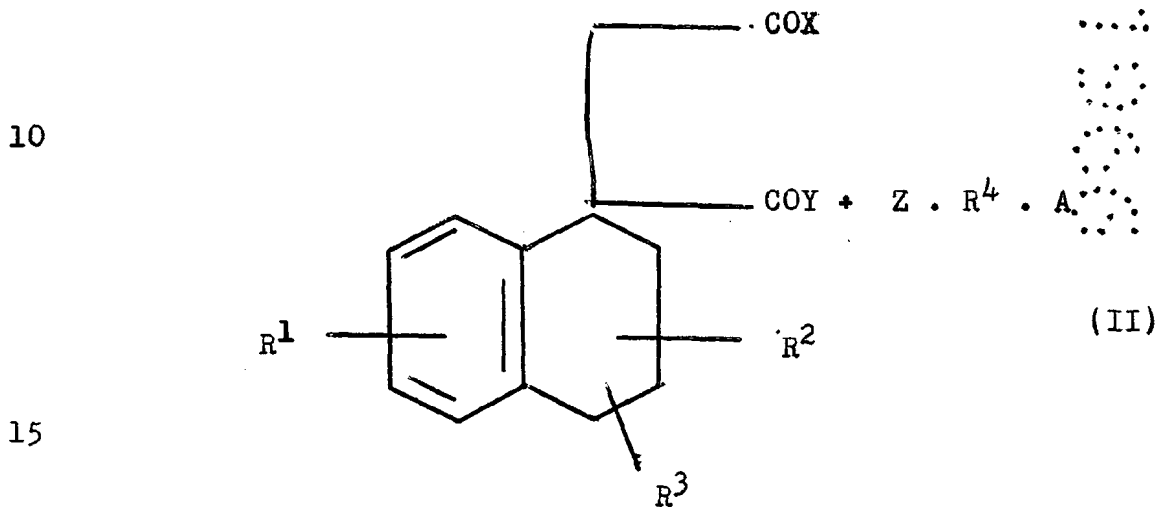
Un objeto de la presente invención trata de la formación de derivados alcoholaminoalcohólicos de STS, y sus sales. Estos nuevos derivados son estables, y poseen propiedades farmacológicas valiosas; especialmente, son útiles como productos para anestesia local.

Otro objeto de la invención se refiere a

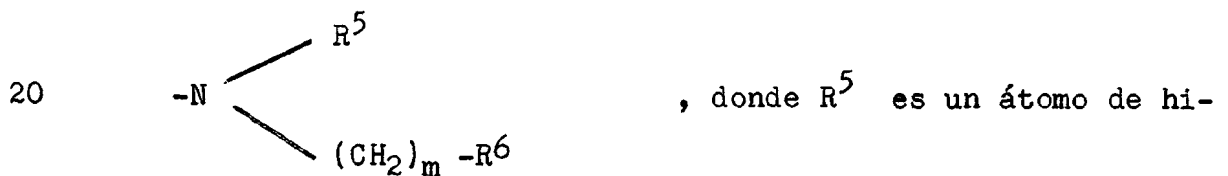


la preparación de composiciones adecuadas para la manuf-  
 actura, y que se han de administrar a animales, inclu-  
 yendo el hombre.

5 Para la preparación de los compuestos se-  
 gún la invención se puede usar la siguiente reacción ge-  
 neral:



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado antes des-  
 crito, y A es un grupo amino elegido de la clase que consta  
 de pirrolidino, piperidino, morfolino y

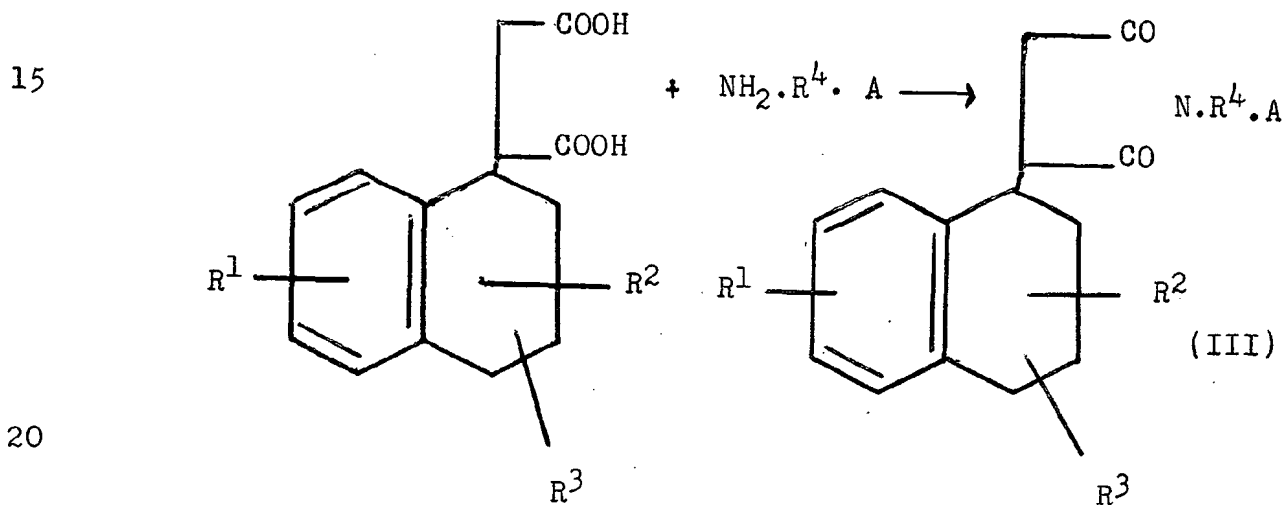


drógeno o grupo alcoholo inferior,  $R^6$  es un átomo de hidró-  
 geno, o un grupo hidroxilo inferior, y  $m$  es de 1 a 4  
 en los casos en que  $R^6$  es un átomo de hidrógeno, ó 2, 3  
 25 ó 4 en los casos en que  $R^6$  es un grupo hidroxilo inferior,  
 el cual grupo amino puede estar presente en la  
 reacción, o puede ser introducido después de forma  
 conocida per se, y donde X, Y y Z son miembros del  
 grupo consistente en OH, O-alc., Hal,  $NH_2$ , -O-to-  
 silo, y que son capaces de reaccionar en orden arbi-  
 30 trario entre sí, con formación de un puente de -N-, tras



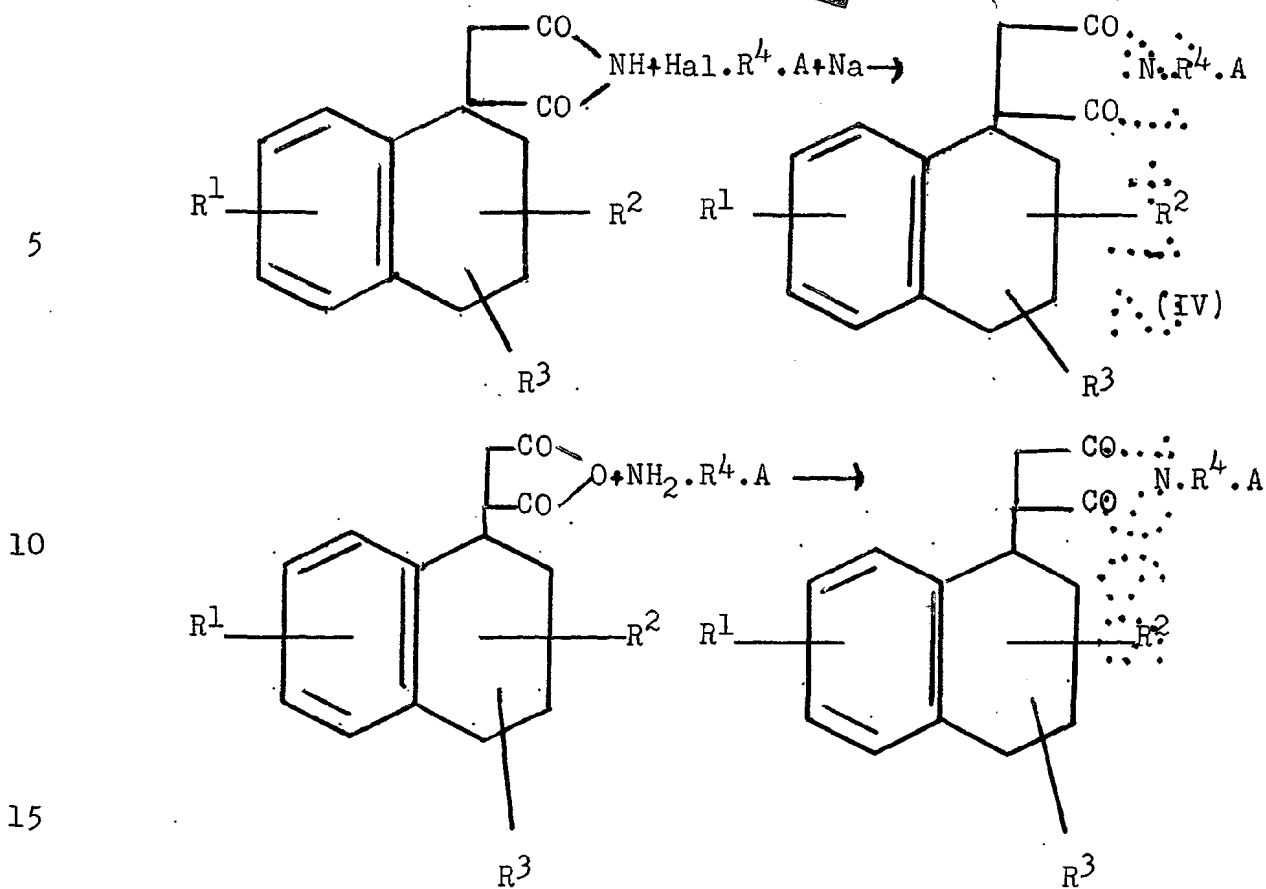
lo cual A, en los casos en que A no es igual a Am, es transferida a Am, de forma conocida per se. Así, por ejemplo, primero pueden reaccionar X e Y entre sí, con formación de un puente de -O- (se forma un anhídrido) o un puente de -NH- (se forma una imida cíclica). Esto se ilustrará más en los ejemplos que se presentan más adelante.

El mejor método para preparar los compuestos según la invención consiste en hacer reaccionar preferiblemente una cantidad equivalente de un ácido dicarboxílico con una alquiléndiamina, según el esquema general:



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y A tienen los significados antes indicados.

Otros métodos para preparar los compuestos según la invención se pueden representar por los siguientes esquemas de reacción:



La elección entre los diferentes métodos de preparación está afectada por la estructura del compuesto a preparar, es decir por que se haya de preparar un derivado de mono- o dialcoholamino.

Los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisómeras, o incluso en pares de enantiomorfos. Ello es debido a la presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos en la molécula. La presente invención comprende las formas ópticamente puras, así como mezclas de ellas.

Se ha hallado ahora que los compuestos según la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas, especialmente dado que son activos como productos



para anestesia local. Algunos de los compuestos se pueden usar para anestesia tópica, mientras que otros se pueden usar favorablemente para anestesia por infiltración, a menudo con un efecto que dura largo tiempo.

5

Estas ventajas se obtienen usando uno o más compuestos elegidos del grupo que consta de derivados alcohilaminoalcohólicos de STS, y sus sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se reconoce en la técnica para designar una sal de adición de ácido que sea fisiológicamente inocua cuando se administra con dosis y a intervalos (es decir, frecuencia de administración) que sean eficaces para el uso terapéutico indicado del compuesto original.

10

15

Entre las sales típicas de adición, terapéuticamente aceptables, de la STS, según la presente invención, se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las sales de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, glicólico, láctico, levulínico, cítrico, fumárico, maleico, succínico, tartárico, benzoico, y cinámico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y sulfámico.

20

25

En la terapia, los compuestos según el método se administran en forma de solución en un vehículo farmacéutico. La concentración no es importante, y son terapéuticamente eficaces unas concentraciones que varían mucho. Típicamente, las soluciones pueden contener de aproximadamente 0,02 hasta tanto como aproximadamente 10% en peso. Los compuestos según la

30



5 invención se pueden administrar en forma de otras preparaciones farmacéuticas, tales como suspensiones, jaleas, ungüentos o bases. En estas preparaciones, los compuestos se pueden usar en forma de base libre, o como sales de adición, o en ambas formas.

10 Como es bien sabido en la técnica, las soluciones de anestésicos locales se pueden hacer isotónicas por adición de, entre otros, cloruro sódico. Además, es sabido en la técnica de los anestésicos locales que la eficacia de la anestesia se puede perfeccionar por adición de un vasoconstrictor tal como adrenalina, noradrenalina u octapresina.

15 La cantidad de anestésico local que se puede usar varía mucho, y es bien conocida, dependiendo de la localización y tipo de anestesia requerida. Según la presente invención, el efecto de anestesia es inducido por aplicación de una cantidad de una solución del derivado de espirotetralinosuccinimida, que sea eficaz para producir la anestesia deseada.

20 Si se desea, se pueden hacer repetidas aplicaciones a intervalos terapéuticamente eficaces, para obtener un efecto de anestesia prolongada.

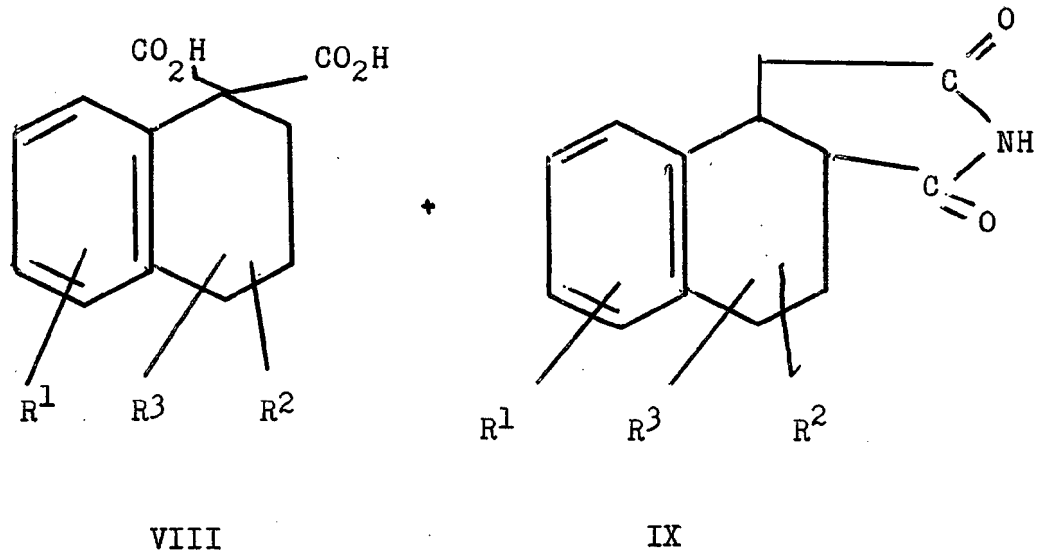
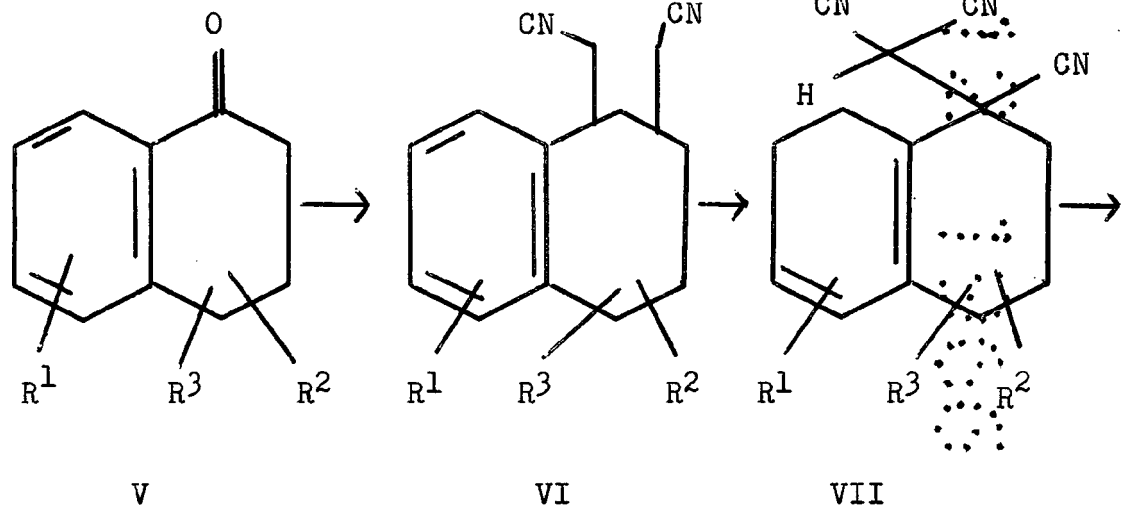
Para comprender mejor la invención, se puede hacer referencia a los siguientes ejemplos.

25 Ejemplo 1.- Preparación de ácidos 1-carboxi-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-acéticos.

La preparación de los ácidos 1-carboxi-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-acéticos, que se usaron como



materiales de partida, se hizo según el siguiente esquema de reacción:



Las operaciones individuales se describen a continuación:

1-Tetrahidronaftilidénmalononitrilos (VI).-

La condensación de Knoevenagel de las tetralonas V con malononitrilo se efectuó según Mowry (J. Am. Chem. Soc., 67, 1050, 1945). En la Tabla I se indican los rendimientos, puntos de fusión y análisis de los malononitrilos preparados.

Tabla I

1-tetrahidronaftilidénmalononitrilos (VI)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	Rendimiento, %	P.f., °C.	Fórmula	Calc., %			Análisis		
					H	N	Hallado, %	C	H	N
7-CH <sub>3</sub>	H	60	88-90	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	80,74	5,81	13,45	80,6	5,82	13,6
7-Cl	H	55	110-112	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> Cl	68,28	3,97	12,25	68,2	4,00	12,2
6-CH <sub>3</sub> O	H	80	117-119	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O			12,49			12,5
H	4,4-diCH <sub>3</sub>	60	120-121	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	81,05	6,35	12,61	81,0	6,22	12,7
7-CH <sub>3</sub> O	H	83	97,5-99,5	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	74,99	5,38	12,49	75,0	5,57	12,4



1-ciano-1-tetrahidronaftilmalononitrilos (VII).-

Las dos soluciones obtenidas disolviendo 0,1 moles de VI en 50 ml. de etanol seco y, 0,2 moles (9,8 g.) de cianuro sódico en 50 ml. de agua, respectivamente, se mezclaron rápidamente, y se agitó enérgicamente la mezcla. Al cabo de pocos minutos se obtuvo una solución homogénea, que se calentó en un baño de agua durante 4 min. Con agitación y enfriamiento exterior, se añadieron 200 ml. de agua de hielo seguidos por 25 ml. de ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado cristaliza pronto.

Tabla 2

1-ciano-1-tetrahidronaftilmalononitrilos VII

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	Rendimiento, %	p. f., °C.	Fórmula	Análisis					
					Calc., %		Hallado, %			
					C	H	N	C	H	N
7-CH <sub>3</sub>	H	64	89,91	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	76,57	5,57	17,86	76,3	5,38	18,1
7-Cl	H	99	142-145	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> Cl	65,76	3,94	16,43	65,8	4,07	16,2
6-CH <sub>3</sub> O	H	-	152-154	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O			16,75			16,7
H	4,4-diCH <sub>3</sub>	99	104-106	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	77,08	6,07	16,85	77,0	6,15	17,2
7-CH <sub>3</sub> O	H	93	133-136	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	71,69	5,21	16,72	71,7	5,25	16,9





Acidos 1-carboxi-1-tetrahidronaftilacéticos (VIII) y  
espiro-succinimidas (IX).-

5 Los nitrilos VII se hidrolizaron con  
descarboxilación, por tratamiento a reflujo durante 40  
horas en una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico conc. y  
ácido acético (1000 ml/mol). Se evaporó el disolvente,  
y el residuo se trató con amoníaco diluído. La imida no  
10 disuelta (IX) se filtró por succión, se secó y se re-  
cristalizó. El filtrado alcalino se acidificó, y el derivado  
de ácido succínico precipitado (VIII) se separó filtración  
y se recristalizó con agua, añadiendo de cuando en cuando  
algo de ácido fórmico. El ácido y la imida se obtuvieron  
generalmente en relación 3:1.

15 La hidrólisis de 7-metoxi-1-ciano-1-tetra-  
hidronaftilmalonitrilo produce solo el ácido desmetilado,  
ácido 7-hidroxi-1-carboxi-1-tetrahidronaftilacético.

20 El ácido 7-metoxi- se preparó metilando el  
ácido 7-hidroxi, con sulfato de dimetilo, en solución acuo-  
sa alcalina, durante 1 hora (reflujo). El ácido se re-  
cristalizó con agua.

25 Se preparó ácido 7-isopropoxi-1-carboxi-1-  
tetrahidronaftilacético, a partir del ácido 7-hidroxi (1 mol),  
mediante etóxido sódico (3 moles) y bromuro de isopropi-  
lo (3 moles) en solución etanólica. Tiempo de reacción  
(reflujo), 8 horas. El ácido se recristalizó con agua-  
ácido fórmico.

Tabla 3

Acidos 1-carboxi-1-tetrahidronaftilacéticos (VIII)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	Rendimiento %	P.f., °C.	Fórmula	C	Análisis				
						Calce, % H	O	Hallado, % H		
H	H	81 <sup>1)</sup>	175-7	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	66,65	6,02	27,32	66,4	5,99	27,4
7-CH <sub>3</sub>	H	70 <sup>1)</sup>	185-9	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	67,73	6,50	25,78	67,3	6,56	25,6
7-Cl	H	68 <sup>1)</sup>	193-6	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> Cl	58,11	4,88	23,82	58,6	4,88	23,9
6-CH <sub>3</sub> O	H	32,5 <sup>2)</sup>	163,5-5,5	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	63,62	6,10	30,27	63,3	5,86	30,6
H	4,4-diCH <sub>3</sub>	62 <sup>1)</sup>	151-3	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	68,69	6,92	24,40	68,4	7,09	24,4
7-HO-	H	56 <sup>3)</sup>	195-9	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	62,39	5,65	31,97	62,5	5,78	31,7
7-CH <sub>3</sub> O	H	85 <sup>4)</sup>	163-5	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	63,62	6,10	30,27	63,4	5,90	30,3
7-i-Pr-O-	H	58 <sup>4)</sup>	169,5-171,5	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	65,74	6,90	27,37	65,6	7,15	27,6

1) Incl. imida hidrolizada

3) A partir de 7-metoxi-1-ciano-1-tetrahidro-

naftilmalononitrilo

2) Calc. sobre VI

4) A partir del ácido 7-hidroxi



Tabla 4.

tetrahidronaftalino-1-espiro-tetralinosuccinimidas (IX)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	p.f. °C.	Fórmula	Calc., %			Análisis			Hallado, %		
					C	H	N	C	H	N	C	H	N
H	H	H	155-7	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	72,54	6,09	6,51	72,5	5,93	6,52	72,5	5,93	6,52
7-CH <sub>3</sub>	H	H	142-4	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	73,34	6,59	6,11	73,4	6,50	6,08	73,4	6,50	6,08
7-Cl	H	H	218-20	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Cl	62,53	4,85	5,61	62,2	4,80	5,53	62,2	4,80	5,53
6-CH <sub>3</sub> O	H	H	163,5-5	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	68,55	6,16	5,71	68,4	6,11	5,67	68,4	6,11	5,67
H	4,4-di-CH <sub>3</sub>	H	174,5-7	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	74,05	7,04	5,76	73,6	6,86	5,82	73,6	6,86	5,82



5051242



Ejemplo 2.- N-(gamma-dietilaminopropil)-STS

Se mezclaron y calentaron durante 1 hora a 160°C. cantidades equimoleculares del anhídrido del compuesto VIII, preparado a partir de VIII ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ) por tratamiento a reflujo durante 1 hora en tetracloroetano bajo un separador de agua (p.f., 98°C.), y dietilaminopropilamina. Después de enfriar, el producto se disolvió en ácido clorhídrico diluido. La solución se lavó con éter, y luego se hizo la solución alcalina por adición de solución diluida de hidróxido sódico. La base precipitada se recogió en éter, se secó y se convirtió en su clorhidrato; p.f., 175-177°C. (de dioxano); rendimiento, 62%.

Calc.: N, 7,68; Cl, 9,72. Hallado: N, 7,7; Cl, 9,70%.

15 Ejemplo 3.- N-(alfa-etil-beta-dimetilaminoetil)-STS

A. Sustituyendo la amina del ejemplo anterior por 2-amino-1-dimetilaminobutano (1,15 g.) se obtienen 2,5 g. de clorhidrato crudo. Este clorhidrato se recrystalizó con metanol (dos veces), produciendo 1,5 g. con p.f. de 250-254°C.

Calc.: N, 7,98; Cl, 10,11. Hallado: N, 7,9; Cl, 10,1%

B. Las aguas madres de la primera recrystalización se evaporaron a sequedad, y el residuo se recrystalizó con metanol-acetato de etilo, produciendo 1,2 g. de p.f. igual a 218-220°C.

Calc. N, 7,98; Cl, 10,11. Hallado: N, 7,9; Cl, 10,2%.

25 Ejemplo 4.- N-(gamma-etilhidroxietilaminopropil)-STS

Preparada sustituyendo la amina del Ejemplo 2 por 3-etilhidroxietilaminopropilamina, y destilando el producto; p.eb., 185°C/0,005 mm. Hg.

30



Calc.: N, 8,13; O, 13,9. Hallado, N, 8,24%; O, 14,1%

Ejemplo 5.- N-(gamma-metilmetoxietilaminopropil)-STS

5 Preparada sustituyendo la amina del Ejemplo 4 por gamma-metilmetoxietilaminopropilamina; p.eb.; 135°C/0,005mm. Hg.

Calculado: N, 8,13%; peso eq., 344,5.

Hallado: N, 7,9%; peso eq., 344.

10 Ejemplo 6.- N-(epsilon-dimetilaminobutil)-4,4-dimetil-STS

Preparada a partir de ácido 1-carboxi-4,4-dimetiltetrahidronaftilacético y 4-dimetilaminobutilamina, de la misma forma que en los ejemplos 2 y 3. Rendimiento, 59% de clorhidrato, con p.f. de 180,5-183,5°C.

15 Calc.: N, 7,39; Cl, 9,36. Hallado: N, 7,4; Cl, 9,4%

Ejemplo 7.- N-(gamma-dietilaminopropil)-7-metil-STS

20 Preparada a partir de ácido 1-carboxi-7-metiltetrahidronaftilacético y 3-metiletilaminopropilamina. Rendimiento, 60% con p.eb. de 175-180°C/0,05 mm. Hg.

Calculado: N, 8,18%; peso eq., 342,5. Hallado: N, 8,2%; peso eq., 343.

25 Ejemplo 8.- N-(gamma-dimetilaminopropil)-6-metoxi-STS

Preparada a partir de ácido 1-carboxi-6-metoxitetrahidronaftilacético y 3-dimetilaminopropilamina, por calentamiento a 180°C. durante 2 horas Clorhidrato, p.f. de 158-160°C.

30 Calc.: N, 7,63; Cl, 9,66. Hallado: N, 7,5; Cl, 9,4%.



Ejemplo 9.- N-(beta-metilaminoetil)-7-Cl-STS

Preparada a partir de ácido l-carboxi-7-clorotetrahidronaftilacético y metilaminoetilamina, por calentamiento a 180°C. durante 1 hora. Clorhidrato, p.f. 261-264°C.

Calc.: N, 8,16; Cl, 20,66. Hallado: N, 7,8; Cl, 20,9%

Ejemplo 10.- N-(gamma-dietilaminopropil)-7-hidroxi-STS

Preparada a partir de ácido l-carboxi-7-hidroxi-1-tetrahidronaftilacético y 3-dietilaminopropilamina, por calentamiento a 180°C. durante 2 horas. Clorhidrato, p.f. de 190-192,5°C.

Calc.: N, 7,36; Cl, 9,32. Hallado: N, 7,27; Cl, 9,29.

Ejemplo 11.- N-(delta-dietilaminobutil)-7-metoxi-STS

Preparada a partir de ácido l-carboxi-7-metoxi-1-tetrahidronaftilacético y 4-dietilaminobutilamina, por calentamiento a 180°C. durante 2 horas; p.f., 51-53,5°C. Calc.: N, 7,52; O, 12,9. Hallado: N, 7,60; O, 13,3%

Ejemplo 12.- N-(gamma-dimetilaminopropil)-7-isopropoxi-STS.

Preparada a partir de ácido l-carboxi-7-isopropoxi-1-tetrahidronaftilacético y dimetilaminopropilamina, por calentamiento a 170°C. durante 2 horas. Clorhidrato, p.f. , 162-164°C.

Calc.: N, 7,09; Cl, 8,98. Hallado: N, 7,03; Cl, 8,94%

Ejemplos 13 a 54

Los compuestos de fórmula I de la Tabla 5

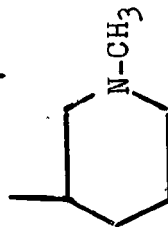

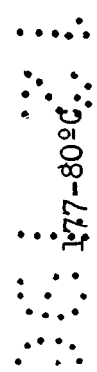


(donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $A_m$  tienen el significado especificado) se obtuvieron de forma análoga a la descrita en los ejemplos 6 a 12.



Tabla 5

Espiro-tetralinosuccinimidas (I)


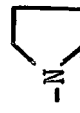
Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Am	p.f. del clorhidrato o p.eb. de la base libre	Calc., %		Análisis Hallado, %	
						N	Cl	N	Cl
13	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	196-8°C	8,68	10,98	8,7	10,9
14			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	"	204-6°C	8,32	10,53	8,4	10,6
15			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	"	246-9°C (d)	8,32	10,52	8,3	10,6
16			$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	"		7,98	10,11	7,8	10,0
17					250-60°C.	8,03	10,16	7,9	10,3
18			-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		125-7,5°C (base)	8,53	328,4*	8,6	326*
19A			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		7,68	9,72	7,6	9,7





Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Am	p.f. del clorhidrato o p.eb. de la base libre	Análisis			
						Calc., %		Hallado, %	
						N	Cl	N	Cl
19B			-"-	-"-	223-5,5°C.	7,68	9,72	7,6	9,8
20			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	180-6°C.	7,68	9,72	7,7	9,6
21A	H		$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	200-3°C.	7,39	9,37	7,3	9,4
21B			-"-	-"-	161-5-5°C.	7,39	9,37	7,3	9,4
22			$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	-"-	164,-5°C.	7,39	9,37	7,3	9,5
23			-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	144-6°C.	8,32	10,53	8,1	10,5
24A			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	-"-	191,3°C.	7,98	10,11	7,8	9,8
24B			-"-	-"-	171-3°C.	7,98	10,11	7,9	10,0





Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Am	p.f. del clorhidrato o p.eb. de la base libre	Análisis		Cl	
						Calc., %	Hallado, %		
25			CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	144,5-7,5°C	7,98	10,11	7,7	10,0
26			- " -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{n-C}_3\text{H}_7 \end{array}$	147-9°C	7,68	9,72	7,8	10,0
27	H	H	- " -		178,5-80,5°C	7,72	9,77	7,7	9,7
28	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		216,8°C	7,43	9,41	7,4	9,4
29			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{145°C/0,02 mm. Hg.} \\ \text{144,5°C/0,02 mm. Hg.} \end{array}$	8,91	11,44*	8,8	315*

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Am	p.f. del clorhidrato o p.eb. de la base libre	Análisis			
						Calc. % N	Hallado. % N		
30			-"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	121-4°C.	7,68	9,72	7,5	9,7
31			-"	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	160°C/0,03 mm.Hg.	8,18	342,5*	8,0	343*
32			-"		176,5-8,5°C.	7,43	9,41	7,4	9,4
33			-"		165-7,5°C.	7,16	9,09	6,9	9,1
34			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	139-41°C.	7,68	9,72	7,3	9,7
35			-"	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	149-51°C.	7,14	9,29	6,9	9,2
36			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-CH <sub>3</sub>	218-20°C.	9,08	11,48	9,0	11,5
37			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	161-3,5°C.	8,30	10,50	8,3	10,5



Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Am	p.f. del clorhidrato o p.eb. de la base libre	Análisis			
						Calc. %	Hallado, %	N	Cl
38			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-NH-CH <sub>3</sub>	140°C/0,003 mm.Hg.	9,33	300,4*	9,2	298*
39	H	H	"	-NH-n-Pr	160°C/0,005 mm.Hg.	8,53	328,5*	8,5	330*
40	7-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	102,5-3,5°C. (base)	8,73	11,05	8,7	11,0
41	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	178,5-80,5°C.	7,02	17,76	7,0	18,1
42	6-CH <sub>3</sub>	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	176,5-8°C.	7,94	10,04	7,8	9,8
43	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	215-7°C.	7,09	8,98	7,0	8,9
44A	6-CH <sub>3</sub>	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	"	246, -8°C.	6,85	8,67	6,8	8,6
44B	"	H	"	"	188-92°C.	6,85	8,67	6,9	8,6
45	H	4,4-diCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	155-7,5°C.	7,39	9,36	7,2	9,3



Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Am	p.f. del clorhidrato o p.eb. de la base libre	Analisis		Hallado % Cl	
						Calc., % N	Cl		
46	H	-"	-"	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	140-2º	7,13	9,02	7,0	9,0
47	7-CH <sub>3</sub>	H	-"	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	175-80ºC/0,05 mm.Hg.	8,91	314,4*	8,8	315*
48	7-HO	-"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-"	174-7ºC.	7,62	9,65	7,5	9,6
49	-"	-"	-"	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	184-6ºC.	7,09	8,98	6,9	8,9
50	7-CH <sub>3</sub>	H	-"	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	62-3,5ºC.(base)	8,13	344,5*	8,2	340*
51	7-i-PrO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	164-6,5ºC.	6,62	8,38	6,6	8,5
52	H	-"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-} \\   \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3 \end{array}$	133,5-137ºC	7,35	9,31	7,3	9,4
53	-"	-"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-"	150ºC/0,005 mm.Kg.	7,81	358,5*	7,7	360







Ejemplo 55.- N-(beta-metilhidroxietilaminoetil)-STS.

Se añadió gota a gota 1,0 g. (50% de exceso) de óxido de etileno recientemente destilado, en 25  
5 ml. de metanol, a 4,2 g. del compuesto preparado según el  
Ejemplo 36, disuelto en 30 ml. de metanol. Se abandonó la  
mezcla durante media hora a temperatura ambiente, y luego  
se calentó a 40°C. durante 2 horas. Se evaporó el disol-  
vente, y el residuo se elaboró como se describe en el Ejem-  
10 plo 2, salvo en que la base cruda no se convirtió en  
clorhidrato, sino que se destiló.

Rendimiento, 3,5 g. que hierven a 180-190°C/0,03 mm. Hg.

Calc.: N, 8,86; O, 15,2. Hallado: N, 9,01; O, 15,2%.

15 Ejemplo 56.- N-(delta-metilhidroxietilaminobutil)-STS

De forma análoga al Ejemplo 55, se preparó  
N-(delta-metilhidroxietilaminobutil)-STS a partir de óxi-  
dos de etileno y el compuesto preparado según el Ejem-  
20 plo 38. Hierve a 180-190°C/0,01 mm. Hg.

Calc.: N, 8,13%; peso eq., 344,5. Hallado N, 8,26%;  
peso eq., 349,6.

Ejemplo 57.- N-(gamma-dietilaminopropil)-STS.

25 Se calentaron juntas, a 200°C. durante 8  
horas, cantidades equimoleculares de 1,2,3,4-tetrahidronaf-  
talino-1-espiro-3',2',5'-pirrolidindión (IX, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> =  
R<sup>3</sup> = H) y dietilaminopropilamina. La mezcla resultante  
se elaboró como se describe en el Ejemplo 2. Rendimien-  
30 to 21% de producto, p.f., de 175-177°C., idéntico al



compuesto obtenido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 58.- N-(beta-dietilaminoetil)-STS

5 A una solución de 0,46 g. (0,02 moles) de sodio en 40 ml. de metanol se añadieron 2,14 g. (0,01 moles de IX ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ), seguido por una solución de 1,97 g. (0,01 moles) de bromhidrato de bromuro de beta-dietilaminoetilo en 15 ml. de metanol. Después de tratar a reflujo durante 9 horas, se evaporó el disolvente y se elaboró el residuo como antes. Rendimiento de clorhidrato, 1,7 g. (49%); p.f., 193-195°C. Calc.: N, 7,98; Cl, 10,11. Hallado: N, 8,0; Cl, 10,0%.

10

Ejemplo 59.- N-(beta-dietilaminoetil)-STS.

15 Una mezcla de 10 ml. de alcohol dietilamino-etílico y 2,14 g. de IX ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ) se calentó lentamente a 180°C., y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Después de calentar a 220°C. durante otras 2 horas, se destiló el producto. La fracción que hervía a aproximadamente 160°C. a 0,2 mm. Hg. se convirtió en clorhidrato, y se recristalizó con acetato de etilometanol. Rendimiento, 1,1 g. con p.f. de 192,5-195°C., que no disminuyó por mezcla con el compuesto preparado en el Ejemplo 58.

20

Ejemplo 60.- N-(beta-aminoetil)-STS.

25 Se añadieron a 20 ml. de etiléndiamina, en pequeñas porciones, 4,3 g. del anhídrido de VIII ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ). Luego se trató la mezcla a reflujo durante 2 horas. El exceso de etiléndiamina se

30



destiló a 10 mm. Hg., y el residuo se fraccionó a 0,2 mm. Hg. Se obtuvieron 3 g. de producto, en el intervalo de 150-170°C. Este producto se convirtió en clorhidrato. Rendimiento, 1,4 g.; p.f., 243-245°C. (con metanol-acetato de etilo).

Calc.: N, 9,51; Cl, 12,03. Hallado: N, 9,4; Cl, 11,9%.

Ejemplo 61.- N-(beta-n-butilaminoetil)-STS.

A una solución fría de 3,9 g. de la amina obtenida según el Ejemplo 60, en 75 ml. de etanol, se añadieron continuamente 1,3 g. de butiraldehído. La mezcla se hidrogenó sobre 0,5 g. de Pt. en un aparato Parr (4 kg/cm<sup>2</sup>). El producto se aisló en forma de clorhidrato. Rendimiento, 2,7 g.; p.f., 158-160,5°C. (con acetato de etilo-metanol).

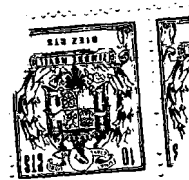
Calc. N, 7,98; Cl, 10,11. Hallado: N, 7,9; Cl, 10,1%.

Ejemplo 62.- N-gamma-metil-gamma-dietilaminopropil)-STS.

A. Una solución de 1,4 (0,01 moles) de beta-dietilaminobutironitrilo y 4,3 g. (0,02 moles) del anhídrido de VIII (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H) en 50 ml. de dioxano, se hidrogenó sobre 0,5 g. de óxido de platino en un aparato Parr a 60°C., durante 12 horas. Se filtró la mezcla de reacción, y se evaporó el disolvente a 160°C. durante 1 hora. El residuo se elaboró de la forma usual. El clorhidrato crudo se recristalizó repetidamente con acetato de etilo-metanol, produciendo 0,55 g. de producto, p.f. de 230-233°C.

Calc.: N, 7,39; Cl, 9,37. Hallado: N, 7,3; Cl, 9,3%.

B. Las aguas madres de la primera recristalización se evaporaron hasta la mitad de su volúmen,



y el clorhidrato obtenido se recrystalizó con el mismo disolvente, dando 0,6 g. de producto, p.f., de 184-188°C. Calc.: N, 7,39; Cl, 9,37. Hallado: N, 7,3; Cl, 9,3%.

5 Ejemplo 63.- N-(beta-n-butilaminoetil)-STS

10 A. A una solución de 0,23 g. de sodio en 20 ml. de etanol se añadieron 2,14 g. de imida IX ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ), seguida por 10 ml. de 1,2-dibromoetano. La mezcla se trató a reflujo durante la noche, se filtró, se evaporó el disolvente, y se destiló el residuo, dando 2,5 g. de producto; p. eb., 150°C/0,01 mm. Hg.

15 B. 2 g. del compuesto bromado así obtenido se trataron a reflujo durante la noche, con una cantidad igual de n-butilamina, en 10 ml. de tolueno. El producto se aisló como clorhidrato. Rendimiento, 0,6 g.; p.f., 156-159°C. (con acetato de etilo-metanol), no disminuído por mezcla con el compuesto preparado según el  
20 Ejemplo 61.

Ejemplo 64

A. N-(gamma-hidroxiopropil)-STS.

25 Se calentaron a 200°C. durante 2 horas 12,9 g. del anhídrido de VIII ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ) y 25 ml. de 3-aminopropanol. El producto se destiló con fraccionamiento, produciendo 12,2 g.; p. eb., 165°C./0,01 mm. Hg.

Calc.: N, 5,17. Hallado: N, 5,3%.

B. N-(gamma-tosiloxiopropil)-STS.

30 El anterior alcohol (12,1 g.) se tosiló de





Ejemplo 65

Tabla 6

Actividad de anestesia local de las espiro-tetralinosuccini-  
midas

Compuesto según el Ejemplo nº	Córnea de co-nejo(1)	Bloque de nervio ciático aislado de rana (2)	Toxicidad, valor LD <sub>50</sub> , mg/kg., ratón blanco
2	1,2	1,0	21
3B	1,5	0,6	35
4	1,5	0,3	32
5	1,6	0,8	24
7	4,0	0,6	18
8	0,8	0,5	68
9	0,8	0,4	29
10	1,7	≥ 1	16
11	2,6	0,9	22
12	2,5	0,8	24
13	0,7	0,3	38
14	1,2	1,0	23
15	0,9	1,0	24
17	0,5	0,5	15
18	0,6	0,1	68
19A	1,5	1,0	15
19B	1,7	0,8	17
20	2,9	0,6	21
21A	1,0	0,8	22
21B	1,0	1,0	19
22	1,7	1,0	23
23	1,0	0,4	31



Compuesto según el Ejemplo nº	Córnea de conejo(1)	Bloque de nervio ciático aislado de rana (2)	Toxicidad, valor LD <sub>50</sub> , mg/kg., ratón blanco
24A	2,5	0,6	25
24B	1,7	1,0	17
25	1,7	0,8	27
26	1,9	0,8	23
27	1,0	0,9	19
29	0,7	0,3	39
30	0,9	0,5	27
31	1,4	0,5	21
32	1,5	0,6	24
33	1,3	1,0	19
34	1,3	0,5	32
35	1,4	0,6	24
36	0,2	0,1	59
37	1,2	0,5	24
38	0	0,4	55
39	2	0,6	26
40	0,8	0,2	37
41	4,4	0,3	15
42	0,5	0,5	50
43	0,9	0,6	41
44A	0,9	0,4	26
44B	3,8	0,4	23



Compuesto según el Ejemplo nº	Córnea de conejo (1)	Bloque de nervio ciático aislado de rana (2)	Toxicidad, valor LD <sub>50</sub> , mg/kg., ratón blanco
45	0,8	0,5	32
46	1,3	0,7	35
47	0,9	0,3	32
48	1	0,7	30
49	1,7	0,7	20
50	1	0,4	29
51	4	0,6	14
52	0,5	1	28
53	3,3	-1	17
54	4	-1	13
55	0,7	0,9	51
56	1,4	1	40
58	0,7	0,4	22
61	-	0,6	24
62A	2,9	1,0	10
62B	5,7	1,0	7,4
64	1,7	0,9	20

1) Wiedling, S., Acta Pharmacol. et. toxicol, 8, 117, 1952.

2) Manro, A., Truant, A.P. y Mc. Cawley, E.L., Yale J. Biol, Med., 21, 113, 1948.



Algunos Ejemplos se señalan con A y B.

Esto se refiere a aquellos casos en que se han separado los dos epímeros de una mezcla, como se describe en los ejemplos 3 y 62.

5 Los enantiómeros de las imidas racémicas se pueden separar de dos formas, ya sea por separación directa, mediante un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido canfor-sulfónico, etc., o separando primero el ácido succínico, 10 que luego se copula con la amina apropiada. Este último método se ilustra para la preparación de los antípodos del compuesto cuya modificación racémica se describe en el Ejemplo 2.

15 Ejemplo 66.- Separación de ácido 1-carboxi-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-acético

A. Se añadieron 260,5 g. de cinconidina a una solución caliente de 207,1 g. del ácido en 2200 ml. 20 de alcohol del 90%. Se filtró la solución, y luego se añadieron 1750 ml. de agua. Se dejó que se enfriase la solución hasta la temperatura ambiente, y luego se situó en una nevera durante 24 horas. Se obtuvieron 385 g. de sal, que se recristalizó dos veces con alcohol del 25 90% (4 y 2 litros). Se liberó el ácido de la sal restante (142,5 g.), y se recristalizó con agua-ácido

fórmico, produciendo 56,5 g.  $[\alpha]_D^{20} = + 103^\circ$ .

B.- Las aguas madres de las dos primeras 30 recristalizaciones se combinaron, y se liberó el ácido, produciendo 123 g. Este ácido se disolvió en alcohol



del 90% hirviendo, y se trató con 208,7 g. de nitrato de estricnina. La sal obtenida, que es muy ligeramente soluble, se recristalizó dos veces con el mismo disolvente (volúmenes finales, 3 y 2 litros) produciendo 172,5 g. Se liberó el ácido de la sal, y se recristalizó con agua-ácido fórmico, produciendo 61,5 g.

$$[\alpha]_D^{20} = -103^\circ.$$

10 Ejemplo 67.- Enantiómeros de N-(gamma-dietilaminopropil)-STS.

---

Se calentaron juntas a 180°C. durante 2 horas cantidades equimoleculares de ácido (+) ó (-)-1-carboxi-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-acético y gamma-dietilaminopropilamina. La mezcla de reacción se elaboró como se describe en el Ejemplo 2. El clorhidrato se recristalizó dos veces con acetato de etilo-metanol; rendimiento, aproximadamente 60%.; p.f., 172-174°C.

$$20 \quad [\alpha]_D^{20} = +2,55^\circ.$$

Ejemplo 68

25 Tabla 7

Actividad de anestesia local de los enantiómeros de  
N-(gamma-dietilaminopropil)-STS

30 La actividad se examinó por los métodos indicados en el Ejemplo 65.



	Compuesto	Córnea de Conejo	Bloque de Toxicidad, va- nervio ciálor LD <sub>50</sub> , mg/kg, tico ais- ratón blanco lado de rana	
5	(+)	7	1	13
	(-)	1,6	0,4	28

10 Ejemplo 69.- Solución inyectable que contiene N-(gamma-  
dietilaminopropil)-STS

15 Se añadieron 0,1 g. de p-hidroxibenzoato de  
metilo a 100 ml. de agua esterilizada caliente, con agi-  
tación y calentamiento. Cuando se disolvió todo el ben-  
zoato, se añadieron 2 g. de clorhidrato de N-(gamma-  
dietilaminopropil)-STS y 0,6 g. de cloruro sódico, con  
agitación. Se ajustó el pH a 7, añadiendo hidróxido só-  
dico, y se añadió agua esterilizada hasta 100 ml.

20 Ejemplo 70.- Solución inyectable que contiene N-(gamma-  
dietilaminopropil)-STS y un vasoconstric-  
tor.

25 Se añadieron 0,1 g. de p-hidroxibenzoato  
de metilo, 2 g. de clorhidrato de N-(gamma-dietilamino-  
propil)-STS y 0,6 g. de cloruro sódico a 100 ml. de agua  
esterilizada caliente, de la misma forma descrita en el  
Ejemplo 9, pero la solución se protegió del oxígeno del  
aire, trabajando en atmósfera de nitrógeno. Luego se di-  
solvieron 0,05 g. de piro-sulfito sódico, tras lo cual se  
30 añadió 1 mg. de adrenalina. Se ajustó el pH a 4, por adi



ción de hidróxido sódico, y se añadió agua esterilizada hasta 100 ml.

Ejemplo 71.- Jalea farmacéutica que contiene N-(gamma-  
dietilaminopropil)-STS

5

Se añadieron 0,5 g. de clorhidrato de N-(gamma-dietilaminopropil)-STS a 80 ml. de agua destilada. A esta solución se añadieron 4 g. de metilcelulosa, con agitación, y cuando se hubo disuelto toda la metilcelulosa se añadió una solución de 50 mg. de digliconato de clorhexidina en 10 ml. de agua, y se ajustó el volumen a 100 ml., por adición de agua destilada.

10

Ejemplo 72.- Ungüento farmacéutico que contiene N-(gamma-dietilaminopropil)-STS

15

Se fundieron juntas cantidades iguales (27 g. de cada uno) de polietilenglicol 300 y polietilenglicol 1540, con 19 g. de polietilenglicol 3000, a 60°C. Luego se añadieron 25 g. de propilenglicol, y finalmente 2 g. de N-(gamma-dietilaminopropil)-STS, y se homogeneizó el ungüento.

20

Se entenderá que los anteriores ejemplos se presentan solamente para fines de ejemplificación, y que en la presente invención se incluyen muchas modificaciones no ilustradas específicamente. Por tanto, el ámbito de la invención no se ha de limitar, salvo en lo que sea compatible con las reivindicaciones adjuntas.

25

En la Memoria y reivindicaciones, la expresión "grupos alcoholo inferior y alcoxi inferior" se refiere a los grupos que no contienen más de 4 átomos de

30



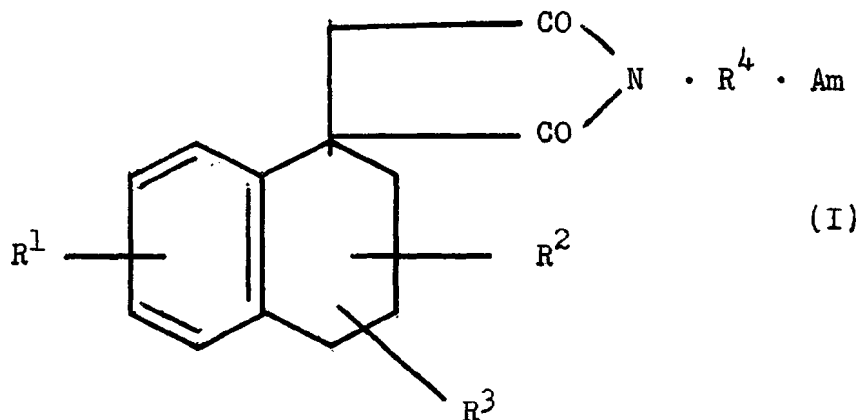
carbono.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suecia el día 17 de septiembre de 1965, bajo el núm. 12164/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

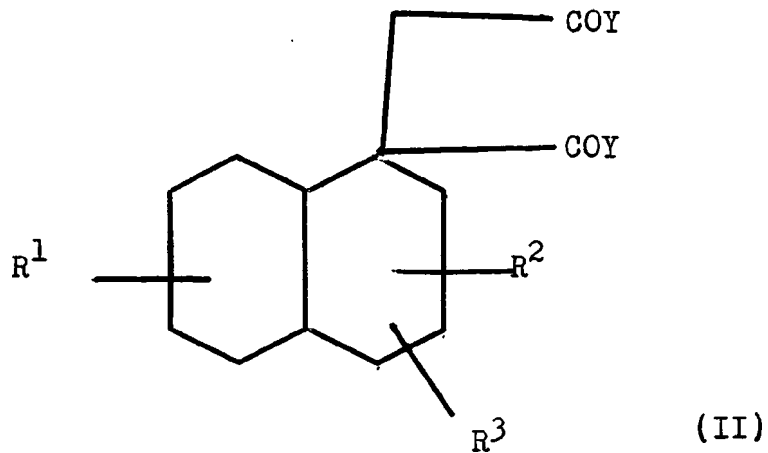
- N O T A -

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

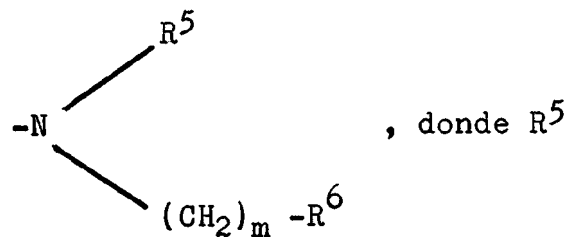
1.- Procedimiento para preparar compuestos de fórmula



25 y sus sales de adición de ácido, consistente esencialmente en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula Z. R<sup>4</sup>. A, en las cuales fórmulas R<sup>1</sup> se elige del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se eligen del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; R<sup>4</sup> es un radical hidrocarbónico saturado bivalente que contiene como máximo 6 átomos de carbono; y A es un grupo amino elegido de la clase que consta de pirrolidino, piperidino, morfolino y



es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi inferior, y m es de 1 a 4 en los casos en que R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, ó 2, 3 ó 4 en los casos en que R<sup>6</sup> es un grupo hidroxilo o alcoxi inferior, y la cual agrupación atómica puede estar presente en la reacción, o se puede introducir más tarde, de forma conocida per se, y donde X, Y y Z son miembros del grupo que consta de hidroxilo,



alcoxi, halógeno, amino y-O-tosilo, y que son capaces de reaccionar entre sí, en orden arbitrario, con formación de un puente de -N-, tras lo cual A, en los casos en que A no es igual a Am, es transferida a Am, de forma conocida per se.

2.- Procedimiento según el punto 1, en el que X e Y son grupos hidróxilo, y Z es un grupo amino.

3.- Procedimiento según el punto 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.

4.- Procedimiento para preparar derivados N-alcoholaminoalcoholicos de espiro-tetralinosuccinamidas y sus sales.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Alberto de...  
Esp.

fb.