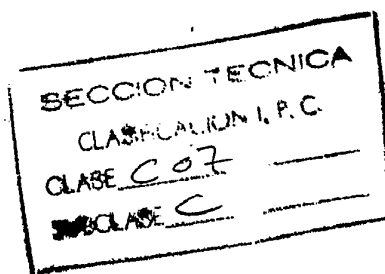


384112



384112

Ref. V. 342.390
DB. 29.134



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

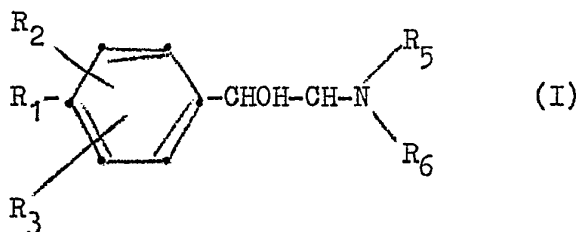
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOALCOHOLES"
a favor de la sociedad anónima belga "CONTINENTAL PHARMA"
residente en Ixelles (Bélgica) 2, rue du Buisson.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de nuevos aminoalcoholes y de sus sales, lo mismo que a su empleo en terapéutica. Los nuevos aminoalcoholes de este invento están representados por la fórmula:

5.



10.

en la que



R_1 representa un grupo RS, RSO o RSO_2 (donde R es un grupo alquílico lineal o ramificado de C_1-C_{10} , un radical acetílico o hidrógeno);

R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes,

5. representan un átomo de halógeno o un radical de alquilo (C_1-C_3), amino-alquilamino (C_1-C_4), acilamino, nitro, carboxilo, carboalcoxilo, trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) o alquiltio (C_1-C_4);

10. R_4 representa hidrógeno o un radical alquílico lineal o ramificado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, repre-

15. sentan un átomo de hidrógeno, un radical alquílico (C_1-C_{16}) lineal o ramificado, substituido o insubstituido, un radical cicloalquílico (C_5-C_6), alquinílico (C_3-C_4), alquenílico (C_3-C_4) o heterocíclico, del tipo de la piperidina, la morfolina, la piridina o la pirimidina; y pueden también formar,
20. con el átomo de nitrógeno vecino, un radical heterocíclico substituido o insubstituido;

y uno de los radicales R_2 y R_3 pueden ser también un átomo de hidrógeno, con la condición de que R no es un radical alquilo inferior de C_1-C_3 en el grupo

25. RS si simultáneamente R_4 y R_5 son hidrógenos y R_6 es



un radical isopropilo o butilo terciario o, con la condición de que R no es un radical metilo en el grupo RSO_2 si simultáneamente R_4 y R_5 son hidrógenos y R_6 es un radical isopropilo;

5. R_2 y R_3 pueden ser ambos átomos de hidrógeno.

Cuando R_5 y R_6 representan un alquilo, éste puede estar substituido por grupos de amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenoxilo, fenoxilo substituido, fenilo o fenilo substituido o por grupos heterocíclicos, como piperidino o morfolino.

10.

Ejemplos de aminoalcoholes correspondientes a la fórmula I anterior, son:

- el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilamino-etanol
 el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-ciclopentilamino-etanol
 15. el 1-(3-etil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol
 el 1-(3-etil-4-metiltiofenil)-2-secubutilaminoetanol
 el 1-(2-cloro-4-metiltiofenil)-2-tercibutilaminoetanol
 el 1-(3-cloro-5-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol
 20. el 1-(4-isobutiltio-3-metilfenil)-2-piperidinoetanol
 el 1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-(3-metoxipropilamino-etanol
 el 1-(3-metil-4-n-octiltiofenil)-2-piperidinoetanol
 el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-n-octilaminoetanol
 25. el 1-(4-isopropiltio-3-metilfenil)-2-n-octilaminoetanol

384112

30 SEP



- el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-(alfa-metil-3,4-diclorofeniletilamino)-etanol
- el 1-(2-metil-4-metil-fenil)-2-n-octilaminoetanol
- el 1-(4-n-hexiltio-3-metilfenil)-2-n-butilamino-
5. etanol
- el 1-(3-metil-4-metilsulfonilfenil)-2-isopropilamino-
etanol
- el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-[4-(p-clorofenil)-
piperacino]-etanol
- 10. el 1-(3-metil-4-metilsulfonilfenil)-2-tercibutyla-
minoetanol
- el 1-(3-metoxi-4-metiltiofenil)-2-piperidinoetanol
- el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-(4-hidroxipiperidino)-
etanol
- 15. el 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-(N,N-dietilaminoetila-
mino)-etanol
- el 1-(4-metiltiofenil)-2-n-octilaminoetanol
- el 1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-diciclohexila-
minoetanol
- 20. el 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-(3-hidroxipropilamino)-
etanol
- el 1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-alilaminoetanol
- el 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-N-(1-fenil-2-aminopropanol)-
etanol
- el 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-(3-N-morfolinopro-
25. pilamino)-etanol

10.7.74

= 5 =



384112

- el 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-(1-metil-2-fenoxi-
etilamino)-etanol
- el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-N-imidazoliletanol
- el 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-N-(4-bencilpiperidino)-
5. etanol
- el 1-(4-metiltio-3-nitrofenil)-2-isopropilaminoetanol
- el 1-(3,4-dimetiltiofenil)-2-tercibutilaminoetanol
- el 1-(3-fluoro-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol
- el 1-(4-metiltio-3-trifluorometilfenil)-2-isopropila-
10. minoetanol
- el 1-(4-acetiltio-3-metilfenil)-2-tercibutilaminoetanol
- el 1-(3-carboxi-4-metiltiofenil)-2-piperidinoetanol
- el 1-(3-metil-4-metilsulfinil)-2-isopropilaminooctanol
- el 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-secubutilaminoetanol
- 15. el 1-(2-cloro-4-metiltiofenil)-2-secubutilaminoetanol
- el 1-(4-isopropiltio-3-metilfenil)-2-n-butylaminoetanol
- el 1-(4-N-butiltio-3-metilfenil)-2-(4-metilpiperidino)-
etanol
- el 1-(4-isopropiltio-3-metilfenil)-2-tercibutilaminoetanol
- 20. el 1-(4-n-amiltio-3-metilfenil)-2-n-butylaminoetanol
- el 1-(4-isopropiltio-3-metilfenil)-2-ciclohexil-aminoetanol.

Este invento incluye asimismo la preparación de las sales atóxicas de los aminoalcoholes de la fórmula I, como los clorhidratos, los bromhidratos, los fosfatos, los sulfatos,
25. los oxalatos, los lactatos, los tartratos, los acetatos,

= 6 =

384112



los citratos, los maleatos, etcétera.

- Los compuestos de este invento contienen uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden por lo tanto existir en forma de isómeros ópticamente activos, de racematos y de diastereoisómeros. Todas estas diversas formas se reivindican en virtud de este invento.
- 5.

- Así, en la fórmula general I, si R_4 , R_5 y R_6 no presentan centro de asimetría, se obtiene una mezcla racémica de enantiómeros, mezcla que puede resolverse por procedimientos bien conocidos, como, por ejemplo, formación de una sal con un ácido ópticamente activo y separación de la mezcla de sales diastereoisoméricas mediante cristalización fraccionada, cromatografía o destilación. En concepto de agente resolutor se utilizan, por ejemplo, las formas ópticamente activas de los ácidos tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluiltartárico, canfosulfónico, bromocanfosulfónico, málico o mandélico. Si en la fórmula I uno o varios de los símbolos R_4 , R_5 y R_6 presentan un elemento de asimetría, se obtienen dos o más mezclas diastereoisoméricas. Estas mezclas diastereoisoméricas podrán muy fácilmente separarse mediante cristalización fraccionada, por ejemplo, y los racematos resolverse por los procedimientos clásicos ya citados antes.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se sabe que los derivados de 1-aril-2-aminoetanol tienen ^{la} propiedad de bloquear los receptores beta-adrenérgicos.
- 25.

384112



5. Se ha descubierti que si bien los compuestos de la fórmula general I tienen siempre esta propiedad, al mismo tiempo que carecen de efectos simpáticomiméticos, están además dotados de otras actividades farmacológicas, que los diferencian de los compuestos conocidos.

Así, los productos de este invento tienen actividad vasodilatadora periférica marcada, que se manifiesta con dosis muy débiles.

10. Asimismo se ha comprobado que estos productos pueden aportar un ahorro de oxígeno al nivel del miocardio.

15. Dado que los agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos se suelen administrar en los casos de deficiencia de oxigenación cardíaca (angina de pecho), la asociación con esta acción beta-lítica de una actividad que permita aumentar la eficacia energética del corazón tienen interés terapéutico evidente.

20. Los productos de este invento están además dotados de actividad antiaritmica e hipotensora. Las características farmacológicas de estos productos han de permitir su empleo en el tratamiento y la profilaxis de las afecciones de los vasos coronarios, en el tratamiento de las arritmias cardíacas, como vasodilatadores periféricos y como antihipertensores.

25. Su actividad bloqueadora de los receptores beta-adrenérgicos permite actuar sobre los efectos metabólicos



- de las aminas adrenérgicas y más particularmente sobre la movilización de la glucosa de los ácidos grasos libres. Por otra parte, estos compuestos manifiestan escasa toxicidad, lo que permite una terapéutica prolongada con absoluta seguridad. Este invento reivindica asimismo composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, a lo menos un compuesto de la fórmula general I y/o una sal con un excipiente farmacéutico. Estas composiciones se presentan para poder ser administradas por vía oral, rectal o parenteral.
- 5.
10. Así, por ejemplo, las composiciones para administración por vía oral pueden ser líquidas o sólidas y presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes o suspensiones; tales composiciones comprenden los aditivos y los excipientes de utilización general en farmacia galénica, diluentes inertes, agentes de desintegración, agentes ligantes y agentes lubricantes, como lactosa, almidón, talco, gelatina, ácido esteárico, ácido silícico, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, fosfato de calcio, carbonato de calcio, etcétera.
- 15.
20. Estas preparaciones pueden efectuarse de manera que se prolongue la desintegración y, por consiguiente, el tiempo de acción del principio activo.
- Las suspensiones acuosas, las emulsiones y las soluciones oleosas se hacen en presencia de agentes edulcorantes, como dextrosa o glicerol, agentes perfumantes,
- 25.

18-7-74

384112

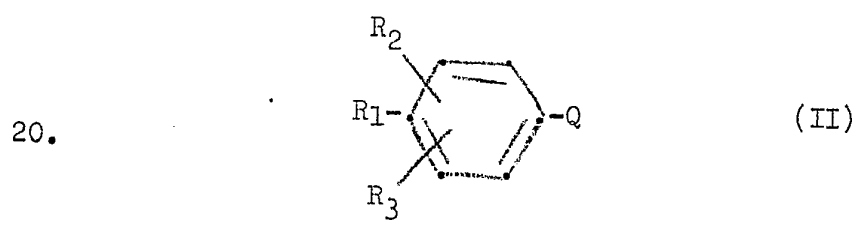


como la vainillina por ejemplo, y pueden contener también agentes espesantes, agentes humectantes y agentes de preservacion.

- 5. Las emulsiones y soluciones oleosas se hacen en un aceite de origen vegetal o animal y pueden contener agentes emulgentes, perfumantes, dispersantes, edulcorantes y antioxidantes. Para la administración parenteral se utilizan como vehículo agua estéril, solución acuosa de polivinilpirrolidona, aceite de cacahuete, oleato de etilo, etcétera.
- 10. Estas soluciones inyectables, acuosas u oleosas, pueden contener agentes espesantes, humectantes, dispersantes y gelificantes.

- 15. Los nuevos compuestos de acuerdo con este invento se preparan por el procedimiento general que constituye el objeto de este invento y que se define así:

Los nuevos aminoalcoholes y sus sales se preparan a partir de un compuesto correspondiente a la fórmula:



o eventualmente, según el valor de Q, a partir de una sal de un compuesto correspondiente a esta fórmula, en la cual

384112 30

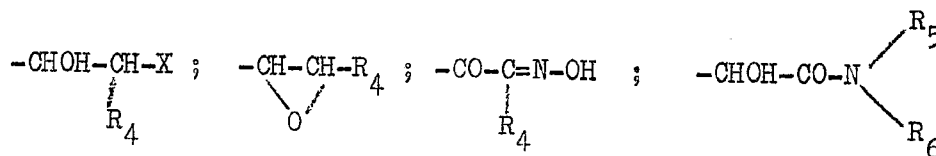
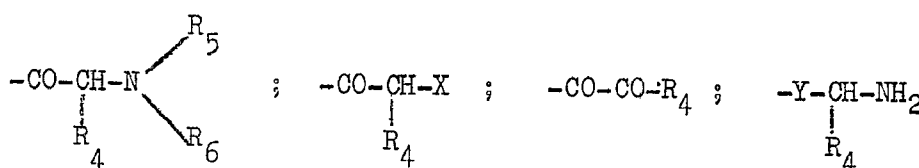


R₁, R₂ y R₃ tienen el significado que se ha expuesto antes,

mientras que

Q representa uno de los grupos siguientes:

5.



10. en estos grupos:

R₄, R₅ y R₆ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

mientras que

Y representa un radical -CO- o -CHOH- y

15.

X representa un átomo de halógeno.

Este procedimiento general puede efectuarse según diversas modalidades, que están determinadas fundamentalmente por el producto de partida, o sea por el valor de Q en la fórmula II.

20.

Estas diversas modalidades de preparación son las que seguidamente se describen y que, para mayor facilidad, se definen sucesivamente como procedimientos A a E.

384112

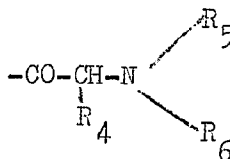


1970

Procedimiento A

Según esta modalidad de procedimiento, se reduce una alfa-aminocetona correspondiente a la fórmula (II) en la que Q representa el grupo

5.



y R₁ hasta R₆ tienen el significado que se ha expuesto antes.

10.

Esta reducción puede efectuarse de la manera ordinaria, por ejemplo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador (como carbón paladiado, níquel de Raney o platino), en presencia de un disolvente (como metanol o etanol) y con presión normal o elevada; o aún

15.

mediante la acción de hidruros de metales alcalinos, como el borohidruro sódico en un disolvente como el metanol o etanol, de preferencia a temperatura baja, o el hidruro de aluminio y de litio en éter o tetrahidrofurano, de preferencia a temperatura baja, o también mediante la

20.

adición de un alcoholato de aluminio (como el isopropilato de aluminio) en un disolvente (como el isopropanol), lo más ventajosamente a la temperatura de reflujo de éste. Cabe señalar que la reducción puede efectuarse eventualmente sobre una sal del compuesto II (clorhidrato, oxalato,

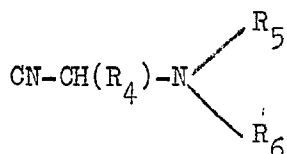


384112

etcétera) en el caso de prepararse una sal de un aminoalcohol.

Los compuestos de partida de la fórmula general II en la que Q tiene el significado que se ha expuesto antes son asequibles con facilidad por ejemplo mediante la

5. acción de una amina R_5R_6NH sobre una alfa-halogenocetona en disolventes inertes, como éter, benceno, cloroformo, dioxano, un alcohol inferior como el metanol, el etanol o el isopropanol o aún acetonitrilo, lo más cómodamente a
10. la temperatura ordinaria o en frío. También pueden obtenerse dichos compuestos de partida por reacción de Houben-Hoesch a partir de aminoalquilonitrilo del tipo



y de compuestos bencénicos apropiada-

15. mente substituidos.

H.D. Moed Rec.Trav.Chim. 71, 933 (1952).

Procedimiento B

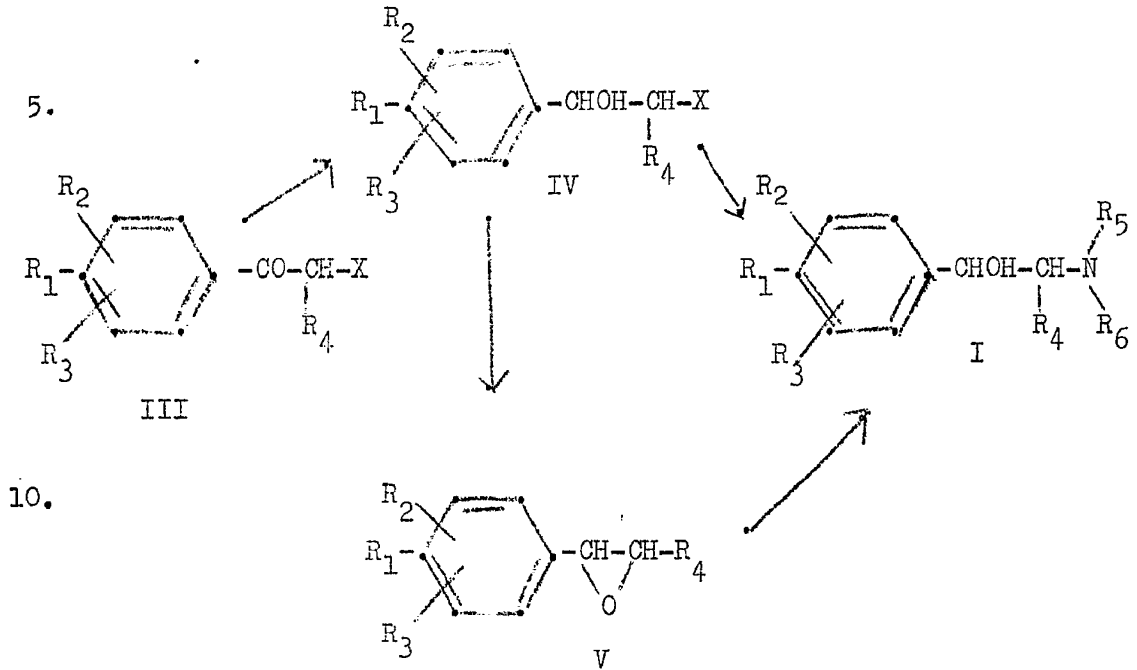
20. Según esta otra modalidad de preparación, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en la que Q representa uno de los grupos $\begin{matrix} -CH-CH-R_4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \end{matrix}$ o $\begin{matrix} CHOH-CH-X \\ | \\ R_4 \end{matrix}$

- con una amina del tipo R_5R_6NH , fórmulas en las que R_1 hasta R_6 tienen el significado que se ha expuesto
25. antes, mientras que X representa un átomo de halógeno.

384112



Esta modalidad particular de preparación puede representarse más completamente con el esquema siguiente:



15.

20.

La reducción de los compuestos III se efectúa por los procedimientos clásicos que ya se han descrito antes; es bien sabido por la literatura que se puede obtener tanto el compuesto IV como una mezcla de los compuestos IV y V, y eso sobre todo en las reducciones efectuadas por medio de hidruros metálicos. Cualquiera de estos dos compuestos o la mezcla puede ponerse en reacción directamente con un derivado aminado R_5R_6NH . Se sabe también por la literatura que la acción de una amina sobre un

30 SEP



384112

compuesto del tipo IV para obtener el compuesto I pasa por un epóxido intermedio del tipo V; sin embargo, por motivos prácticos, es a veces más cómodo formar cuantitativamente el epóxido V tratando el producto IV por medio de un agente básico, como la sosa la potasa o un alcoholato sódico.

5.

La abertura del epóxido por la amina R_5R_6NH se hace en un disolvente como el metanol, el etanol, el isopropanol, el dioxano, el benceno o la dimetilformamida o aún sin disolvente, en presencia de un exceso de derivado aminado, y ello a temperatura comprendida entre la temperatura ordinaria y la temperatura de reflujo del disolvente elegido. La reacción puede efectuarse también con provecho bajo presión, en autoclave y utilizando un agente de condensación (como hidróxido o acetato de sodio).

10.

15.

Los compuestos I pueden obtenerse también partiendo del compuesto IV por acción de una amina R_5R_6NH en un disolvente (como dioxano, cloroformo, etanol, isopropanol o diglima) y ello lo más cómodamente a la temperatura de reflujo del disolvente elegido; esta reacción puede efectuarse en presencia de un producto que fije el hidrácido halogenado que se desprende, por ejemplo en presencia de una base mineral o de un exceso de la amina utilizada.

20.

25.

Los productos de partida III se obtienen con la mayor comodidad por halogenación de la acetona correspondiente o bien por reacción de Friedel-Craft a partir



384 112

30 SEP 1970

del compuesto bencénico apropiadamente substituido y de un haluro de ácido del tipo $X-CH(R_4)-COX$ (donde $X =$ halógeno).

Un epóxido del tipo V puede obtenerse a partir de un aldehído benzoico apropiadamente substituido, por acción de metilida de dimetilsulfoxonio/dimetilsulfonio.

5.

[E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965)]

[A.Z. Britten, Chem & Ind. 771 (1968)]

Procedimiento C

10. Por esta modalidad de procedimiento, los nuevos aminoalcoholes de este invento se preparan transformando un compuesto dicarbonilado correspondiente a la fórmula II en la que Q representa el grupo $-CO-CO-R_4$ (donde R_4 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes), por acción simultánea de una amina R_5-R_6NH o de una hidroxilamina R_5-R_6NOH y un agente reductor (R_1 a R_5 tienen aquí el mismo significado que antes, mientras que R_6 representa hidrógeno).

15.

La reducción se efectúa mediante hidrogenación catalítica en presencia de platino o de níquel de Raney, por ejemplo, y en un disolvente como el metanol o el etanol, con presión atmosférica o con presión más alta. Se la puede efectuar también por medio de un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, borohidruro sódico) en un disolvente (como el metanol) y ello de preferencia a temperatura baja.

20.

25. Cabe señalar que la reducción puede efectuarse sobre los derivados bisulfíticos, los hidratos o los ace-



384112

- tales derivados del compuesto dicarbonilado que se ha citado antes. Este compuesto se obtiene con la mayor facilidad, cuando R_4 es igual a H, partiendo de la acetofenona correspondiente y por acción de un agente de oxidación
5. (como el dióxido de selenio) en un disolvente (como el dioxano o el agua) o por acción de sulfóxido de dimetilo sobre una alfa-halogenoacetofenona del tipo correspondiente a la fórmula III [N.Kornblun, J.Am.Chem. Soc. 79, 6562 (1957)]; o bien a partir de la alfa-dihalogenoacetofenonas
10. [F. Venien, C.R.Acad. Sci. 266 1650 (1968)]; o aún por otros métodos clásicos, bien conocidos en la literatura (Org. Synth. II 511 y 48 109).

Procedimiento D

- Según esta otra modalidad de preparación, los
15. nuevos aminoalcoholes de este invento se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de partida de la fórmula III en el que Q representa el grupo $-Y-\underset{\substack{| \\ R_4}}{\text{CH}}-\text{NH}_2$, (donde Y designa o bien el radical $-\text{CO}-$ o bien el radical $-\text{CHOH}-$ y R_4 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes), en condiciones reductoras, con un compuesto carbonilado del tipo $R_5R_6\text{C}=\text{O}$, (donde R_5 representa hidrógeno, un radical alquílico lineal o ramificado, alquénílico, alquínílico o alquinílico substituido y R_6 representa un radical alquílico lineal o
20. ramificado o un radical alquílico substituido; R_5 y R_6 pueden
- 25.



384112

formar con la función cetónica un sistema alicíclico o heterocíclico; y los radicales alquílicos substituidos en R_5 y R_6 lo son por grupos anínicos, alquilamínicos, hidroxílicos, fenoxílicos, fenoxílicos substituidos, fenílicos, fenílicos substituidos y heterocíclicos).

5.

La alquilación reductora de un compuesto de partida del tipo citado antes se efectua en presencia de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación (como el platino, el óxido de platino o el carbón paladiado), en

10.

un disolvente (como el metanol, el etanol, el acetato de etilo o el ácido acético glacial) y a la presión ordinaria o, más ventajosamente, con presión más alta; o bien mediante un hidruro de metal alcalino, como el borohidruro sódico, en un disolvente como el metanol, o mediante hidruro de

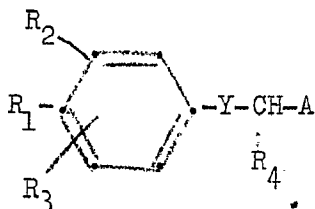
15.

aluminio y de litio en un disolvente como el éter o el tetrahidrofurano; cuando el compuesto $R_5R_6C=O$ es una cetona, se podrá actuar sin disolventes y en presencia de un exceso de compuesto cetónico.

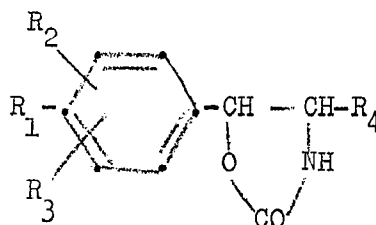
20.

Dicho compuesto de partida puede formarse in situ a partir de compuestos de los tipos VI y VII espuestos a continuación

25.



VI



VII

384112

30 SEP



- Las alfa-cianofenilcetonas (VI : Y = CO, A = CN) se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de un cloruro de benzoilo, apropiadamente substituido, con cianuro cuproso [G. Zölls, Sci. Pharm. 32, 76 (1964)]; las alfa-ácido- y alfa-diazo alquilcetonas (VI : Y = CO, A = N₃ y =N₂) se preparan por procedimientos bien conocidos en la literatura (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie "Stickstoff Verbindungen" I, vol. 10/3); las isonitrosocetonas (VI : Y = CO, A = NOH) se obtienen, por ejemplo, a partir de acetofenonas (R₄ = H), propiofenonas (R₄ = CH₃), etcétera, apropiadamente substituidas, por acción de un nitrito de alquilo, como el nitrito de metilo, de butilo o de amilo, en medio ácido o básico; los 1-fenil-2-nitroalcanoles (VI : Y = CHOH, A = -NO₂) se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de un aldehído benzoico, apropiadamente substituido, con un nitroalcano (nitrometano o nitroetano); las cianhidrinas (VI : Y = CHOH; A = CN) se obtienen a partir de un aldehído benzoico, apropiadamente substituido, y de ácido cianhídrico o una de sus sales con un metal alcalino; los 1-fenil-2-acidoalcanoles (VI : Y = CHOH; A = N₃) se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de un epóxido del tipo V con aciduro de sodio [C.A. Vanderwerf, J.An.Chem.Soc. 76, 1231 (1954)]; y se obtiene, por ejemplo, una oxazolidinona del tipo VII a partir de compuestos del tipo Ar-CHOH-CH-CON₃ mediante reordenación de Curtius.
- R₄

384112



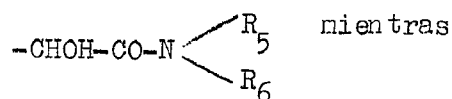
Dicho compuesto de partida puede obtenerse todavía a partir de una halogenocetona del tipo III por acción de ftalimida, de hexametilentetranina o de amoníaco; y asimismo a partir de un epóxido del tipo V, por acción de amoníaco.

También puede utilizarse un haluro del tipo R'X, donde X representa un halógeno y R' representa un radical alquílico, alquílico substituido, cicloalquílico, alquenílico o alquinílico.

10. Procedimiento E

Según esta otra modalidad de realización, los aminoalcoholes de este invento se obtienen mediante reducción de un compuesto de partida correspondiente a la fórmula II en la que Q representa el grupo

15.



que R₅ y R₆ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

20.

La reducción de un compuesto de partida de este tipo se efectúa de la manera más cómoda por medio de un hidruro de metal alcalino (como el hidruro de litio y aluminio) en un disolvente (como el éter dietílico o el tetrahidrofurano) y ello en frío o, más ventajosamente, a la temperatura de reflujo del disolvente elegido.

25.

Las sales de los aminoalcoholes pueden formarse de acuerdo con el invento, como se ha señalado antes, por

384112

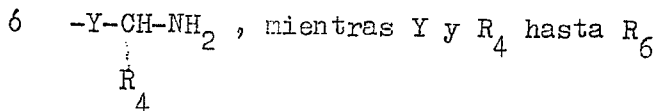
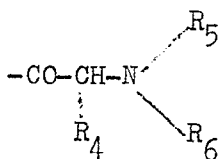


el procedimiento general que ya se ha descrito.

Este procedimiento comprende diversas variantes. En términos generales, estas sales pueden formarse por métodos bien conocidos del procedimiento general en

5. cuestión, como, por ejemplo, la reacción, en cantidad equimolecular, del aminoalcohol con un ácido en un disolvente adecuado (como un alcohol, por ejemplo) y luego precipitación de la sal por adición de otro disolvente miscible con el primero y en el cual la sal sea insoluble (éter, por ejemplo); o bien mediante neutralización
10. de una solución etérea del ácido o de la base por la base o el ácido. Los ácidos utilizados son ácidos inorgánicos u orgánicos. En calidad de ácidos inorgánicos se utilizan de preferencia el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico,
15. el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido perclórico, etcétera. Los ácidos orgánicos son, o bien ácidos carboxílicos, o bien ácidos sulfónicos, como los ácidos fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, cítrico, ascórbico, fumárico, maleico, pantoico, succínico, tartárico, fenilacético, benzoico, para-aminobenzoico, antranílico,
20. para-hidroxibenzoico, salicílico, metansulfónico, etandisulfónico, etcétera. Otra variante del procedimiento general para la preparación de dichas sales, en el caso en que, en la fórmula (II), Q represente uno de los grupos

384112



tengan el significado que se les ha atribuido antes, consisten en efectuar directamente la reducción sobre una sal de este compuesto de partida, para obtener una sal respectiva de un aminoalcohol correspondiente a la fórmula (I).

- 5.
- Cada una de estas diversas variantes del procedimiento según el invento se ilustran a continuación por medio de ejemplos de preparación, relativamente detallados, de una serie de compuestos; a estos compuestos sigue una tabla que muestra las características de un grupo importante de compuestos que se han preparado según estas modalidades de preparación.
- 10.
15. Los compuestos que, en esta tabla, no presentan al lado de su fórmula bruta un asterisco (*) se han preparado según una a lo menos de las cinco variantes del procedimiento de acuerdo con el invento, mientras que los compuestos que presentan un asterisco (*) se han preparado únicamente según una a lo menos de las variantes definidas antes como procedimientos A, B y E.
- 20.

384112



I.- Ejemplos de preparación por el procedimiento A

Ejemplo 1

1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-tercibutilaminobutanol

5. a) A 160 g de cloruro de aluminio en 650 cc de cloroformo se añaden 128 g de cloruro de butirilo y luego, despacio y a temperatura de 0 a 5° C, se agregan 138 g de 1-metil-2-metiltiobenceno. Se agita la mezcla por dos horas a la temperatura ordinaria y luego se la vierte en hielo y ácido clorhídrico. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato de magnesio y, después de evaporar el disolvente, se destila el residuo en vacío.
- 10.

Se obtienen 166 g de 3-metil-4-metiltiobutirofenona. Punto de ebullición (Eb) = 132-137 (0,1 mm); punto de fusión (P.F.): 45-46° C; rendimiento (Rdt): 80 %.

15. b) A 165 g de 3-metil-4-metiltiobutirofenona en 500 cc de éter anhidro se añaden despacio y agitando 128 g de bromo, mientras se mantiene la temperatura a 10° C. Después de la adición, se deja volver la mezcla a la temperatura ordinaria y se la trata por medio de una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 %, hasta decoloración de la fase orgánica. Se seca ésta sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 160 g de 3-metil-4-metil-
- 20.

384112

384112



tio-alfa-bromobutiropfenona. Punto de fusión: 86,5-88,5° C; rendimiento: 71 %.

5. c) A 8,64 g de 3-metil-4-metiltio-alfa-bromobutiropfenona en 100 cc de acetonitrilo anhidro se añaden 8,76 g de tercibutilamina y se agita durante 24 horas a la temperatura ordinaria. Se agregan luego 200 cc de éter, se filtra el bromhidrato de tercibutilamina y se lava éste con éter.

10. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato magnésico y luego se la evapora en vacío. El aceite rojo residual, cuya homogeneidad se verifica por cromatografía de capa delgada, se utiliza tal cual está para la operación siguiente.

15. d) Al producto obtenido en la operación anterior y 100 cc de metanol se añaden despacio 2,3 g de borohidruro sódico, mientras se agita y se mantiene la temperatura a 10° C. Se agita todavía por 2 horas a la temperatura ordinaria y luego se evapora el disolvente en vacío. Se recoge en agua el residuo y se le extrae con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se obtiene el clorhidrato por paso de una corriente seca de ácido clorhídrico gaseoso. Resultan 4,9 g de producto. Rendimiento global de las etapas c y d: 51 %.

Se recritaliza varias veces en una mezcla de metanol

384112



y éter una muestra analítica. Punto de fusión: 235-237° C.

Análisis centesimal:

‰ calculado: C : 60,45 H : 8,88 N : 4,41
‰ hallado : C : 60,25 H : 8,80 N : 4,21

5. Ejemplo 2

1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-N-(4-bencilpiperi-
dino)-etanol

10. a) A 116 g de cloruro de aluminio en 17 cc de cloro-
formo se añaden 65 g de cloruro de acetilo y luego, poco
a poco y a temperatura de 0 a 5° C, se añaden 105 g de
1-metil-2-metiltio-benceno. Se agita la mezcla por 2 1/2
horas a la temperatura ordinaria y luego se la vierte en
hielo y ácido clorhídrico. Se extrae con éter, se seca so-
bre sulfato magnésico y, después de evaporar el disolvente,
15. se destila el residuo en vacío.

Se obtienen 109 g de 3-metil-4-metiltioacetofenona.
Punto de ebullición: 125° (1 mm); n_D^{25} (índice de refracción)
= 1,6120; rendimiento: 80 %.

20. b) Se tratan a gotas con 169 cc (3,3 moles) de bromo.
y 100 g (3,3 moles) de 3-metil-4-metiltioacetofenona en
2000 cc de éter anhidro. Después de la adición, se agita
todavía por 1 1/2 horas a la temperatura ordinaria y luego
se trata la mezcla con 500 cc de una solución de bicarbo-

10774

84112



nato al 10 %. Se separa la fase orgánica, que luego se seca sobre sulfato magnésico y se evapora hasta el tercio del volumen inicial. Se añaden 300 cc de éter de petróleo y se filtra el precipitado obtenido.

5. Se obtienen 790 g de 3-metil-4-metiltio-alfa-bromoacetofenona. Punto de fusión: 66-68° C; rendimiento: 92 %.
- c) A 13,5 g (0,05 moles) de 3-metil-4-metiltio-alfa-bromoacetofenona en 100 cc de éter anhidro se añaden 17,5 g (0,1 mol) de 4-bencilpiperidina y se agita por una noche a la temperatura ordinaria. Luego se filtra para separar el bromhidrato de la amina de partida y se elimina el disolvente en vacío. El producto resultante pasa directamente a la operación siguiente.
- d) A 16 g de 3-metil-4-metiltio-alfa-N-(4-bencilpiperidino)-acetofenona en 75 cc de metanol y 6 cc de sosa 0,02-n se añaden despacio y refrigerando por medio de un baño de hielo 1,5 g de borohidruro sódico. Se agita por 90 minutos a la temperatura ordinaria, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n, se diluye con un volumen igual de agua y se lava la fase acuosa con éter. Luego se basifica con NaOH al 20 % y se extrae con éter, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se obtiene el clorhidrato por paso de una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. Resultan 14 g de producto (rendimiento: 87 %). Para análisis, se recristaliza
10. 15. 20.

384112



una muestra en una mezcla de metanol y éter.

Punto de fusión: 234-235° C.

Análisis centesimal:

	% calculado:	C: 67,40	H: 7,71	N: 3,57
5.	% hallado :	C: 67,47	H: 7,55	N: 3,55

Ejemplo 3

1-(3-carbometoxi-4-metiltiofenil)-2-N-puperi-
dinoetanol

a) 3-carbometoxi-4-metiltioacetofenona

10. Se obtiene este producto por reacción de Friedel-Craft a partir de 1-carbometoxi-2-metiltiobenceno (CH_3COCl , CS_2 y AlCl_3 ; cuatro horas de reflujo en baño de María).

Rendimiento: 43 %; punto de fusión:
99-102° C (isopropanol).

15. b) 3-carbometoxi-4-metiltio-alfa-bromoacetofenona

Se obtiene por bromación del producto anterior con bromo (disolvente: éter-dioxano 2/1; temperatura ordinaria).

20. Rendimiento: 73 %; punto de fusión: 145 - 146° C
(benceno/acetato de etilo).

384112



Análisis centesimal:

% calculado: C: 43,58 H: 3,66

% hallado : C: 43,71 H: 3,85

c) 3-carbometoxi-4-metiltio-alfa-N-piperidinoacetofenona

5. Se obtiene por acción de piperidina sobre el producto anterior (disolvente : acetonitrilo; 24 horas a la temperatura ordinaria). El producto no está purificado; su homogeneidad se verifica por cromatografía en capa delgada.

10. d) 1-(3-carbometoxi-4-metiltiofenil)-2-N-piperidinoetanol

Se obtiene por reducción con borohidruro sódico del producto anterior (disolvente : metanol; temperatura: 10° C),

15. Rendimiento: 63 %; punto de fusión:
199,5-201,5° C (metanol / éter).

La preparación del clorhidrato respectivo se efectúa como en los ejemplos anteriores:

Análisis centesimal:

20. % calculado: C: 55,56 H: 6,99 N: 4,05
% hallado : C: 55,40 H: 6,90 N: 3,90

384112

30



Ejemplo 4

1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-piperidinoetanol

5. a) A una mezcla, bien agitada, de 283 g de cloruro de aluminio en 1150 cc de cloroformo anhidro se añaden despacio 180 g de cloruro de acetilo, a temperatura de 0 a 10°, y luego 520 g de 4-n-butiltio-3-metilbenceno. Se deja volver la mezcla a la temperatura ordinaria y entonces se la hidroliza por adición de hielo y ácido clorhídrico. Después del tratamiento ordinario, se obtienen 324 g de 4-n-butiltio-3-metilacetofenona.
- 10.

Punto de ebullición: 164-166 (2 mm);
 $n_D^{25} = 1,5763$; rendimiento: 82 %.

15. b) Por bromación del producto anterior con bromo en éter anhidro se obtiene la 4-n-butiltio-3-metil-alfa-bromoacetofenona.

Punto de fusión: 59,5-60,5° C (isoPROH).

20. c) El producto obtenido en la operación anterior se trata con 2 equivalentes de piperidina (disolvente; éter anhidro; 18 horas a la temperatura ordinaria). Se filtra el bromhidrato de piperidina y se le lava con éter; después de la evaporación del disolvente, se verifica por cromatografía en capa delgada la homogeneidad de la alfa-piperidino-4-n-butilo-3-metilacetofenona obtenida y se la pasa tal como

384112



está a la operación siguiente:

d) La reducción del producto anterior con borohidruro sódico y metanol, a 0° C, proporciona el 1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-piperidinoetanol.

5. Punto de fusión: 157-159° C (MeOH - éter)

Análisis centesimal:

% calculado:	C : 62,86	H : 8,79	N : 4,07
% hallado :	C : 62,98	H : 8,77	N : 3,90

Ejemplo 5.

10. 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol

Manteniendo la temperatura a 0-10°, se tratan con 3,8 g (0,2 moles) de NaBH₄ 11,8 g (0,05 moles) de alfa-isopropilamino-3-metil-4-metil-tioacetofenona en 100 cc de metanol. Se agita a dicha temperatura por una hora todavía y luego se evapora el disolvente en vacío, se trata con agua y a continuación se extrae con éter. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se la evapora. Se obtienen 9,6 g (rendimiento: 81,3 %) de base libre, que puede recristalizarse en una mezcla de éter de petróleo. Punto de fusión:

20. 89,5-90,5°. El clorhidrato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol se obtiene por paso de HCl gaseoso, seco, por una solución etérea de la base libre y recristalización

384112



en una mezcla de metanol / éter. Punto de fusión:
154,5-155,5° C.

Análisis:

5.	% calculado:	C: 56,58;	H: 8,04;	N: 5,08
	% hallado :	C: 56,52;	H: 8,04	N: 5,28

Ejemplo 6

1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-ciclohexila-
minoetanol

10. A temperatura de 0 a 10°, se añaden despacio 1,2 g de NaBH₄ a 5,7 g (0,0158 moles) de clorhidrato de alfa-ciclohexilamino-4-n-butiltio-3-metilacetofenona en 50 cc de metanol. Se agita a la temperatura ordinaria por 2 horas todavía y luego se evapora el disolvente en vacío, se añade agua y se extrae con éter. Se seca la fase etérea sobre 15. NgSO₄ W, después de filtración y paso de HCl gaseoso seco, se obtienen 4,2 g de clorhidrato de 1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-ciclohexilaminoetanol, que se recristalizan en acetato de etilo. Punto de fusión: 135,5-136,5° C.

Análisis:

20.	% calculado:	C: 63,75;	H: 9,01;	N: 3,91
	% hallado:	C: 63,78;	H: 8,90	N: 3,83

100774

384112



II.- Ejemplos de preparación por el procedimiento B

=====

Ejemplo 7

1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-N,N-dipropilaminoetanol

5. a) Se someten a reflujo por separado 55 g de 3-metil-4-metiltio-alfa-bromoacetofenona en 200 cc de isopropanol y 125 g de isopropilato de aluminio en 300 cc de isopropanol.

10. Se mezclan ambas soluciones y se prosigue el reflujo durante 15 minutos. Luego se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico al 50 %, en presencia de hielo. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua. Después de secar, se obtienen 50,8 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-bromoetanol. Punto de fusión: 74-76° C; rendimiento: 92 %. Se puede recristalizar el producto en ciclohexano. Punto de fusión: 78-79° C.

15. Análisis centesimal:

% calculado: C: 45,99 H: 5,02

% hallado : C: 45,95 H: 5,05

20. b) Se añaden 4,2 g de KOH en 25 cc de etanol a 13 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-bromoetanol en 50 cc de etanol. Se agita la mezcla por 30 minutos a la temperatura ordinaria y luego se filtra la sal formada.

Se diluye con un volumen igual de agua y se extrae

384112 30



con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y luego se la evapora. El residuo oleoso pasa tal cual está a la operación siguiente.

5. c) Se añaden 15 g de di-n-propilamina a 6,5 g de óxido de 3-metil-4-metiltiofeniletieno en 50 cc de etanol y se somete la mezcla a reflujo por una noche.

Luego se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de amina, se recoge con éter el residuo oleoso y se le trata con HCl gaseoso seco.

10. El aceite resultante se trata con acetona y luego con acetato de etilo y el producto obtenido se recristaliza en isopropanol. Punto de fusión: 161-162° C.

Análisis centesimal:

	% calculado:	C : 60,44	H : 3,83	N : 4,41
15.	% hallado :	C : 60,30	H : 8,85	N : 4,28

Ejemplo 8

1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-(alfa,alfa-dimetil-feniletilamino)-etanol

20. a) Se tratan con 1,5 equivalentes de NaOH en 30 cc de metanol 20 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-bromoe-tanol en 100 cc de metanol. Se agita por 30 minutos a la temperatura ordinaria y luego se diluye con agua. Se extrae con éter, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en

10774

384112



vacío. El epóxido obtenido, cuya homogeneidad se verifica por cromatografía en capa delgada, se utiliza tal cual está para la operación siguiente.

- b) Se someten a reflujo por 48 horas el aceite obtenido en la operación anterior, 50 cc de metanol y 20 g de alfa, alfa-dimetilfeniletamina, se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de amina, se recoge con éter el residuo oleoso y se extrae con HCl al 20 %. Se basifica la fase acuosa con NaOH al 50 % y se extrae con éter. Se seca sobre MgSO₄ la base etérea y luego se la evapora. El aceite residual cristaliza en el refrigerador; se le trata con éter diisopropílico y se aíslan 5 g de producto. Punto de fusión: 99-100° C; punto de fusión del clorhidrato: 144-145,5° C.

- 15. Análisis centesimal: (base libre)

% calculado:	C : 72,90	H : 8,26	N : 4,25
% hallado :	C : 72,70	H : 8,30	N : 4,05

Ejemplo 9

- 20. Clorhidrato de 1-(4-etiltio-3-metilfenil)-2-ciclo-pentilaminoetanol

a) Por los procedimientos que ya se han descrito se prepara, mediante acción de cloruro de acetilo y cloruro de aluminio en cloroformo sobre 1-etiltio-2-metilbenceno, 4-etiltio-3-metilacetofenona.

384112



Punto de ebullición: 117-119° C (0,25 mm).

b) Por bromación del producto anterior con bromo en éter anhidro, se obtiene 4-etiltio-3-metil-alfa-bromoacetofenona.

5. Punto de fusión: 72-73° C.

c) Por reducción del producto anterior con isopropóxido de aluminio en isopropanol, se obtiene 1-(4-etiltio-3-metilfenil)-2-bromoetanol.

Punto de fusión: 74-75° C.

10. d) Se disuelven en 100 cc de etanol absoluto 5,5 g (0,02 moles) de 1-(4-etiltio-3-metilfenil)-2-bromoetanol y 13,2 g (0,12 moles) de ciclopentilamina. Se mantiene la solución en reflujo por 24 horas, se la concentra hasta la cuarta parte del volumen inicial y se la vierte en una solución de ácido clorhídrico 1-n. Luego se extrae la fase acuosa con éter (3 x 15 cc), se la alcaliniza con una solución saturada de bicarbonato sódico y se la vuelve a extraer con éter (3 x 30 cc).

20. Se seca la fase éterea sobre $MgSO_4$ y se la evapora hasta sequedad. Se expulsa el exceso de ciclopentilamina bajo presión reducida y se recoge el residuo en éter anhidro. Por paso de una corriente de ácido clorhídrico anhidro se obtienen 4,5 g de clorhidrato de 1-(4-etiltio-3-me-

10774

384112 30 SEP 1970



tilfenil)-2-ciclopentilaminoetanol.

Rendimiento: 75 %; punto de fusión: 123-124° C.

Este derivado se cristaliza en metanol/éter.

Análisis centesimal:

5.	% calculado:	C : 60,80	H : 8,30	N : 4,40
	% hallado :	C : 60,60	H : 8,15	N : 4,30

Ejemplo 10

1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol

10. 1.) Se someten a reflujo por separado 13,9 g (0,05 moles) de alfa-bromo-3-cloro-4-metiltioacetofenona en 150 cc de isopropanol y 30,6 g (0,15 moles) de isopropóxido de aluminio en 200 cc de isopropanol. Se mezclan ambas soluciones y se prosigue el reflujo por 30 minutos. Después del enfriamiento, se vierte en una mezcla de agua y hielo y se acidifica con ácido clorhídrico al 20 %. Se filtra el sólido y se le seca. Se obtienen 10 g de 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-bromoetanol. Rendimiento: 71,4 %; punto de fusión: 86-87° C.

20. 2.) Se tratan con 1,4 g (0,035 moles) de sosa 7 g (0,025 moles) de 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-bromoetanol en 50 cc de etanol. Se agita por 10 minutos y se diluye con agua. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato de magnesio, se

384112 30



- evapora el disolvente en vacío y se trata el aceite residual con 100 cc de EtOH y 5,9 g (0,1 mol) de isopropilamina. Se mantiene la mezcla en agitación a 50° C por una noche y se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de isopropilamina. El aceite resultante cristaliza al cabo de algún tiempo (punto de fusión: 111-112° C después de recristalización en ciclohexano). Se disuelven la base libre en éter y, por paso de ácido clorhídrico gaseoso seco, se obtienen 4,88 g del clorhidrato de 1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol, que se recristalizan en una mezcla de metanol y éter. Punto de fusión: 139-141° C.
- 5.
- 10.

Análisis:

- | | | | | |
|-----|--------------|------------|-----------|----------|
| | % calculado: | C : 55,48; | H : 6,98; | N : 5,39 |
| 15. | % hallado : | C : 55,47; | H : 6,91; | N : 5,27 |

Ejemplo 11

1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol

- 1.) A 26,1 g (0,1 mol) de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-bromoetanol en 150 cc de etanol se añaden 7,8 g (0,15 moles) de potasa en 100 cc de etanol. Se agita la mezcla durante 15 minutos a la temperatura ordinaria y se filtra la sal formada. Luego se diluye la mezcla con agua y se la extrae varias veces con éter. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. El aceite
- 20.
- 25.

10:47:44

384112



amarillo resultante pasa directamente a la operación siguiente.

- 2.) A 5,7 g de óxido de 3-metil-4-metiltiofeniletileno en 30 cc de isopropanol se añaden 7,6 g de isopropilamina y se somete la solución a reflujo por una noche. Se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de amina, con lo cual el aceite obtenido cristaliza poco después. Se obtienen 12,1 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol (rendimiento: 61 %), que se recristalizan en ciclohexano. Punto de fusión: 89,5-90,5°. Se recristaliza en una mezcla de metanol / éter el clorhidrato; punto de fusión; 154-155,5° C.

Análisis:

	% calculado:	C :	56,58;	H :	8,04;	N :	5,08
15.	% hallado :	C :	56,52;	H :	8,04;	N :	5,28

III. Ejemplos de preparación por el procedimiento C

=====

Ejemplo 12

Clorhidrato de 1-(3-metil-4-isopropiltiofenil)-2-n-octilaminoetanol

- 20. a) Por acción de cloruro de acetilo y de cloruro de aluminio en cloroformo sobre 1-metil-2-isopropiltiobenceno se obtiene, siguiendo un procedimiento clásico que ya se ha



384112

descrito antes, 3-metil-4-isopropiltioacetofenona.

Punto de ebullición: 111-114° C (0,5 mm).

- b) Por bromación del producto anterior con tribromuro de trimetilanilina en tetrahidrofurano, a 0° C, se obtiene 3-metil-4-isopropiltio-alfa-bromoacetofenona.
- 5.

Punto de fusión: 40-41° C.

Análisis centesimal:

% calculado: C : 50,20 H : 5,25

% hallado : C : 50,05 H : 5,15

10. c) Por acción de sulfóxido de dimetilo sobre el producto anterior (36 horas a la temperatura ordinaria) se obtiene 3-metil-4-isopropiltiofenilglioxal. Se verifica su homogeneidad por cromatografía en capa delgada y se le pasa a la operación siguiente.
15. d) Se agitan por media hora a la temperatura ordinaria 240 g (1 mol) del 3-metil-4-isopropiltiofenilglioxal, 780 g (6 moles) de n-octilamina y 1 litro de metanol anhidro.

20. Se enfría la solución hasta 0° C y se le añaden en media hora 114 g (3 moles) de borohidruro sódico. Luego se mantiene la solución a 20° C por tres horas.

Se concentra la solución hasta la décima parte del

10:37:44

384112



volumen inicial y se la vierte en una solución de ácido clorhídrico 1-n. Se extrae con éter la fase acuosa (3 x 40 cc), se la alcaliniza con una solución de sosa cáustica 1-n y se la vuelve a extraer con éter (3 x 60 cc).

5. Se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio y se la evapora hasta sequedad. Luego se elimina bajo presión reducida el exceso de n-octilamina y se recoge el residuo en éter anhidro. Por paso de una corriente gaseosa y seca de ácido clorhídrico, se obtienen 153 g de clorhidrato de 1-(3-metil-4-isopropiltiofenil)-2-n-octilaminoetanol.
- 10.

Rendimiento: 40 %; punto de fusión: 169° C.

Análisis centesimal:

15. % calculado: C : 64,30 H : 9,70 N : 3,75
% hallado : C : 64,20 H : 9,70 N : 3,60

Ejemplo 13

Clorhidrato de 1-(3-metoxi-4-metiltiofenil)-2-tercibutilaminoetanol

20. a) Por acción de cloruro de acetilo y cloruro de aluminio sobre 1-metoxi-2-metiltiobenceno (disolvente: CHCl₃; 2 horas a la temperatura ordinaria) se obtiene 3-metoxi-4-metiltioacetofenona.

384112



Punto de ebullición: 160° (2 mm).

Análisis centesimal:

% calculado : C : 61,20 H : 6,15

% hallado : C : 60,90 H : 5,95

5. La posición de acetilación se verifica por el examen del espectro de resonancia magnética nuclear.

b) Por bromación del producto anterior en éter se obtiene, siguiendo una técnica ya descrita, 3-metoxi-4-metiltio-alfa-bromoacetofenona.

10. Punto de fusión: 67-68° C.

Análisis centesimal:

% calculado: C : 43,65 H : 4,05

% hallado : C : 43,45 H : 3,95

15. c) For acción de sulfóxido de dimetilo sobre el producto anterior (48 horas a la temperatura ordinaria) se obtiene 3-metoxi-4-metiltiofenilgloxal. Se verifica la pureza del producto por cromatografía en capa delgada y se le pasa tal cual está a la operación siguiente.

20. d) Se agitan por media hora a la temperatura ordinaria 13,2 g (0,06 moles) de 3-metoxi-4-metiltiofenilgloxal, 27 g (0,36 moles) de tercibutilamina y 50 cc de metanol anhidro, se enfría la solución hasta 0° C y se le añade una pequeña porción de 6,8 g (0,18 moles) de borohidruro sódico.

38411230



Luego se lleva la solución a la temperatura ordinaria y se la mantiene a este nivel por dos horas, se la concentra hasta la décima parte del volumen inicial y se la vierte en una solución de ácido clorhídrico 1-n.

5. Se extrae con éter (3 x 15 cc) la fase acuosa, se la alcaliniza con una solución de sosa cáustica 1-n y se la vuelve a extraer con éter (3 x 35 cc). Se seca sobre sulfato de magnesio la fase etérea y se la evapora hasta sequedad. Luego se disuelve el residuo en éter anhidro y, por
10. paso de una corriente de ácido clorhídrico anhidro, se obtienen 12,3 g del clorhidrato de 1-(3-metoxi-4-metiltiofenil)-2-tercibutilaminoetanol que se recristalizan en una mezcla de metanol y éter.

Rendimiento: 60 %; punto de fusión: 192-193° C.

15. Análisis centesimal:

% calculado:	C : 54,95	H : 7,90	N : 4,55
% hallado :	C : 54,90	H : 7,85	N : 4,45

Ejemplo 14

20. 1-(3-metil-4-metilsulfonilfenil)-2-isopropilamino-etanol

a) 3-metil-4-metilsulfonilacetofenona

Se obtiene este producto por oxidación de 3-metil-4-metiltioacetofenona con agua oxigenada en ácido acético.

384112



Rendimiento: 90 %; punto de fusión: 67-68° C
(ciclohexano).

b) 3-metil-4-metilsulfonil-alfa-bromoacetofenona

5. Se obtiene por bromación del producto anterior con bromo en ácido acético. Rendimiento: 88 %; punto de fusión: 102-104° C (benceno).

c) 3-metil-4-metilsulfonilfenilglioxal

10. Se obtiene por acción de sulfóxido de dimetilo sobre el producto anterior (48 horas a la temperatura ordinaria). La homogeneidad del producto se verifica por cromatografía en capa delgada.

d) 1-(3-metil-4-metilsulfonilfenil)-2-isopropilamino-
etanol

15. A 7 g (0,03 moles) del producto anterior y 10,8 g (0,18 moles) de isopropilamina en 100 cc de metanol se añaden, despacio, a temperatura de 0 a 10° C y agitando, 3 g de borohidruro sódico. Se agita a dicha temperatura por tres horas todavía y luego se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de amina. Se trata el residuo con agua
20. y se le extrae con éter. Se seca sobre MgSO₄ la fase orgánica y, por paso de ácido clorhídrico gaseoso seco, se obtienen 3,2 g de producto, el cual se purifica por recristalización en isopropanol.

384112



Punto de fusión: 182-183^o C.

Análisis centesimal:

% calculado: C : 50,72 H : 7,20 N : 4,55
% hallado : C : 50,55 H : 7,30 N : 4,35

5.

Ejemplo 15

1-(3-cloro-4-metiltiofenil)-2-N-(1-fenil-2-aminopropanol)-etanol

10. a) A 93 g de cloruro de aluminio en 380 cc de cloroformo anhidro se añaden 60 g de cloruro de acetilo y luego, poco a poco, 92 g de o-clorotioanisol, mientras se mantiene la temperatura a 10^o. Se agita por 2 horas todavía, a la temperatura ordinaria, y luego se obtienen, por el tratamiento usual, 97,2 g de 3-cloro-4-metiltioacetofenona. Punto de ebullición: 142-146 (0,7 mm); punto de fusión: 49,5-50,5^o C; rendimiento: 33,6 %.

20. b) A 52 g de 3-cloro-4-metiltioacetofenona en 250 cc de éter anhidro se añaden 41,6 g de bromo mientras se mantiene la temperatura a 20^o C y se hace pasar una ligera corriente de nitrógeno por la solución. Se agregan luego 200 cc de éter de petróleo, se filtra la materia sólida obtenida y se la lava con una solución acuosa de bicarbonato al 10 %.

Después de secar, se obtienen 60,4 g de 3-cloro-4-me-

384112



tiltio-alfa-bromoacetofenona. Punto de fusión: 84-86° C;
rendimiento: 83,5 %.

5. c) Se agita por 36 horas a la temperatura ordinaria 28 g de la 3-cloro-4-metiltio-alfa-bromoacetofenona y 215 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vierte la solución en hielo y se la extrae con éter. Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y luego se evapora el disolvente en vacío. Resultan 22,1 g de un aceite amarillo, que cristaliza rápidamente.

10. El 3-cloro-4-metiltiofenilgloxal, cuya homogeneidad se verifica por cromatografía en capa delgada, pasa tal cual está a la operación siguiente.

15. d) Agitando y refrigerando en baño de hielo, se añaden a 7 g (0,033 moles) del 3-cloro-4-metiltiofenilgloxal en 50 cc de etanol 37,4 g (0,2 moles) de clorhidrato de 1-fenil-2-aminopropanol y luego, poco a poco, 4,4 g de borohidruro sódico. Se agita por una noche todavía, a la temperatura ordinaria, y luego se evaporan en vacío el alcohol y el exceso de amina. Se recoge con agua el residuo y se le extrae con éter. Se lava con agua la fase orgánica y luego
20. se la seca sobre $MgSO_4$. Por paso de una corriente gaseosa de HCl, seco, se obtienen 2,7 g de clorhidrato. Rendimiento: 33 %. Se recristaliza en una mezcla de metanol y éter una muestra analítica.

Punto de fusión: 212,5-213,5° C.

1847474

384112



Análisis centesimal:

‰ calculado: C : 55,67 H : 5,97 N : 3,61

‰ hallado : C : 55,85 H : 5,75 N : 3,45

Ejemplo 16

5. 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-secubutilaminoetanol

A 12,7 g (0,06 moles) de 3-metil-4-metiltiofenil-glioxal y 21,9 g de secubutilamina en 100 cc de metanol enfriado hasta 10° C, se añaden despacio 6,8 g de borohidruro sódico. Luego se lleva la solución a la temperatura ordinaria y se la mantiene a este nivel por 2 horas. Se concentra la solución hasta la cuarta parte del volumen inicial, se la acidifica con ácido clorhídrico 1-n, se lava la fase acuosa con éter y luego se la alcaliniza con Na₂CO₃ al 20 ‰. Se extrae con éter, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo oleoso se recoge con éter anhidro y, por paso de una corriente de HCl gaseoso seco, se obtiene el clorhidrato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-secubutilaminoetanol.

Punto de fusión: 123-124° C (MeOH/éter).

20. Análisis centesimal:

‰ calculado: C : 58,00; H : 8,20; N : 4,65

‰ hallado : C : 57,90; H : 8,20; N : 4,55

384112



Ejemplo 17

1-(3-etil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol

5. Se hidrogenan en presencia de 0,1 g de óxido de platino (a la presión y la temperatura ordinarias) 20,6 g (0,1 mol) de 3-etil-4-metiltiofenilgloxal y 17,7 g de isopropilamina en 100 cc de metanol. Se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de amina, se recoge el residuo en éter anhidro y se obtiene el clorhidrato por paso de HCl gaseoso seco.

10. Punto de fusión: 109-110° C (MeOH/éter).

Análisis centesimal:

% calculado: C : 58,05; H : 8,35; N : 4,80;
% hallado : C : 58,05; H : 8,40; N : 4,75.

Ejemplo 18

15. 1-(3-etil-4-metiltiofenil)-2-secubutilaminoetanol

20. Se hidrogenan a la presión y la temperatura ordinaria, en presencia de 0,1 g de óxido de platino, 10,3 g (0,05 moles) de 3-etil-4-metiltiofenilgloxal y 10,95 g de secubutilamina en 100 cc de etanol absoluto. Se evaporan en vacío el disolvente y el exceso de amina, se recoge el residuo en éter anhidro, y por paso de HCl, se obtienen 10,6 g de clorhidrato (rendimiento: 71 %). Punto de fusión: 108-109° C (MeOH / éter).

384112



Análisis centesimal:

% calculado:	C : 59,30;	H : 8,60;	N : 4,60.
% hallado :	C : 59,15;	H : 8,65;	N : 4,50.

Ejemplo 19

5. 1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-(3-metoxipropilamino)-etanol

Se añaden despacio, a temperatura de 0 a 5°C, 4,8 g de borohidruro sódico a 11,8 g (0,05 moles) de 4-n-butiltio-3-metilfenilgloxal y 26,5 g de 3-metoxipropilamina en 80 cc de metanol. Después de la adición, se deja volver la temperatura al nivel de la del ambiente y se agita por 2 horas todavía. El aislamiento del producto se realiza de la manera que ya se ha descrito antes. Se obtienen 10,4 g de clorhidrato. (Rendimiento: 62 %).

Punto de fusión: 109-110° C (benceno / éter de petróleo).

Análisis centesimal:

% calculado:	C : 58,87;	H : 8,69;	N : 4,02.
% hallado :	C : 58,59;	H : 8,55;	N : 3,95

384112



IV.- Ejemplos de preparación por el procedimiento D

=====

Ejemplo 20

Clorhidrato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-(1,2-dimetilpropilamino)-etanol

5. a) Se disuelven 259 g (1 mol) de alfa-bromo-3-metil-4-metiltioacetofenona en 1500 cc de cloroformo, se añaden 140 g (1 mol) de hexametilentetramina y se mantiene la solución por 2 horas en agitación a la temperatura ordinaria. Filtrando el producto de adición y lavándolo con agua y luego con acetona, se obtienen 248 g. Rendimiento: 60 %.
10. b) Se disuelven en 900 cc de etanol que contienen 450 cc de ácido clorhídrico concentrado 411 g (1 mol) del producto de adición anterior. Se agita la solución por una noche a la temperatura ordinaria, se separa por filtración el cloruro amónico, se le lava con alcohol etílico y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se aíslan 136 g de clorhidrato de alfa-amino-3-metil-4-metiltioacetofenona (rendimiento: 80 %), que se recristalizan en una mezcla de metanol y éter.
15. c) Se disuelven en 1 litro de metanol 116 g (0,5 moles) de clorhidrato de alfa-amino-3-metil-4-metiltioacetofenona, se enfría la solución hasta 0° C y se añaden en 15
- 20.

384112



5. minutos 39 g (1 mol) de borohidruro sódico. Se lleva la solución a la temperatura ordinaria y se la agita por dos horas. Luego se concentra la solución hasta la décima parte del volumen inicial, se la vierte en agua, se la alcaliniza con una solución 1-n de hidróxido sódico y se la extrae con éter.

10. Después de secar la fase etérea sobre MeSO_4 y evaporarla hasta sequedad, se aíslan 54 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-aminoetanol. El clorhidrato se obtiene por paso de ácido clorhídrico, gaseoso y seco, por una solución etérea de la base; se le recristaliza en una mezcla de metanol y éter.

Punto de fusión: 187-188° C.

Análisis centesimal:

15. % calculado: C : 51,40 H : 6,90 N : 6,00
 % hallado : C : 51,30 H : 6,85 N : 5,80

20. d) Se disuelven en 50 cc de metilisopropilcetona 19,7 g (0,1 mol) de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-aminoetanol y se somete la solución a reflujo por 5 horas. Se destila el exceso de cetona y se disuelve el residuo en 30 cc de metanol. A esta solución, enfriada hasta 0° C, se añaden 0,8 g (0,2 moles) de borohidruro sódico en 15 minutos. Se lleva la solución a la temperatura ordinaria y, al cabo de 2 horas, se la concentra hasta la cuarta parte del volu-



384112

- men inicial y se vierte el residuo en agua. Luego se alcaliniza por medio de una solución de NaOH al 20 % y se extrae con éter. Se seca la fase etérea sobre $MgSO_4$ y, por paso de una corriente de HCl gaseoso y seco, se obtienen 15 g
5. de clorhidrato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-(1,2-dimetilpropilamino)-etanol.

Punto de fusión: 177-178° C (metanol/éter).

Análisis centesimal:

	% calculado:	C : 59,30	H : 8,60	N : 4,60
10.	% hallado :	C : 59,00	H : 8,45	N : 4,45

Ejemplo 21

Clorhidrato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol

- Se disuelven en 50 cc de acetona 19,7 g (0,1 mol)
15. de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-aminoetanol y se somete la solución a reflujo por 5 horas. Se destila la acetona y se disuelve el residuo en 30 cc de metanol. A esta solución enfriada hasta 0° C, se añaden en 15 minutos 0,8 g (0,2 moles) de borohidruro sódico. Se lleva la solución a la
20. temperatura ordinaria y se la mantiene a este nivel por dos horas. Luego se concentra la solución hasta la cuarta parte del volumen inicial y se la vierte en agua. Se alcaliniza la fase acuosa con una solución de hidróxido sódico,

16-7-74



384112

se la extrae con éter y se seca la fase etérea sobre $MgSO_4$. Por paso de una corriente de ácido clorhídrico gaseoso seco, se obtienen 11 g de clorhidrato de 1-(3-metil-4-metil-tiofenil)-2-isopropilaminoetanol.

5. Rendimiento: 40 %; punto de fusión: 154,5-155,5° C.

Análisis centesimal:

% calculado:	C : 56,58;	H : 8,04;	N : 5,08
% hallado :	C : 56,60;	H : 8,10;	N : 5,10

V.- Ejemplo de preparación por el procedimiento E



10.

Ejemplo 22

1-(4-n-butiltio-3-metilfenil)-2-N,N-dipropilaminoetanol

A 3,8 g (0,1 mol) de hidruro de litio y aluminio en 50 cc de éter anhidro se añaden, despacio y agitando, 3,37 g (0,1 mol) de N,N-dipropil-4-n-butiltio-3-metilmandelamida en 50 cc de éter anhidro. Después de la adición, se agita por 30 minutos todavía a la temperatura ordinaria y luego se añaden despacio 3,3 cc de agua y 3,3 cc de una solución acuosa de sosa al 15 % y a continuación 10 cc de agua. Después de filtrar, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y, por paso de una corriente de ácido clorhídrico gaseoso y seco se obtienen 2,44 g de clorhidrato de 1-(4-

15.

20.



384112

-n-butiltio-3-metil-fenil)-2-N,N-dipropilaminoetanol. Rendimiento: 72 %.

Punto de fusión: 144-145° C, (acetona / éter de petróleo).

5. Análisis centesimal:

% calculado: C : 63,39 H : 9,52 N : 3,89

% hallado : C : 63,21 H : 9,62 N : 3,67

VI.-Ejemplos particulares de la preparación de sales de aminoalcoholes

=====

10. Ejemplo 23

Oxalato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol

15. A 1,20 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol en 40 cc de éter se añaden, a gotas y agitando, 0,45 g de ácido oxálico en 50 cc de éter. Se filtra el precipitado y luego se lava con éter y se le cristaliza en una mezcla de metanol y éter.

Punto de fusión: 165,5-167,5° C.

384112



Gluconato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropi-
laminoetanol

5. A 1,20 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol en 40 cc de agua se añaden 1,96 cc de una solución de ácido glucónico al 50 %. Se calienta la mezcla en baño de María, a 70° y durante una hora, y luego se liofiliza la solución (2,18 g de la sal obtenida son solubles en 5 cc de agua y dan un pH de 4,6).

Ejemplo 24

10. Lactato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropila-
minoetanol

15. A 1,20 g de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol en 32 cc de agua se añaden 0,53 cc de una solución acuosa de ácido láctico al 85 %. Se calienta la mezcla en baño de María, a 50° y por 2 horas, y luego se liofiliza la solución.

(1,55 g de la sal obtenida son solubles en 5 cc de agua).

20. La tabla que se ha expuesto antes, referente a compuestos preparados de la misma manera que los compuestos de los ejemplos detallados que se han presentado anteriormente se continua aquí como tablas I y II.

384112



La tabla I agrupa los compuestos que presentan, en la fórmula general I, un átomo de hidrógeno para R_3 y R_4 , mientras que la tabla II atañe a los compuestos en los que R_3 y/o R_4 no son hidrógeno.

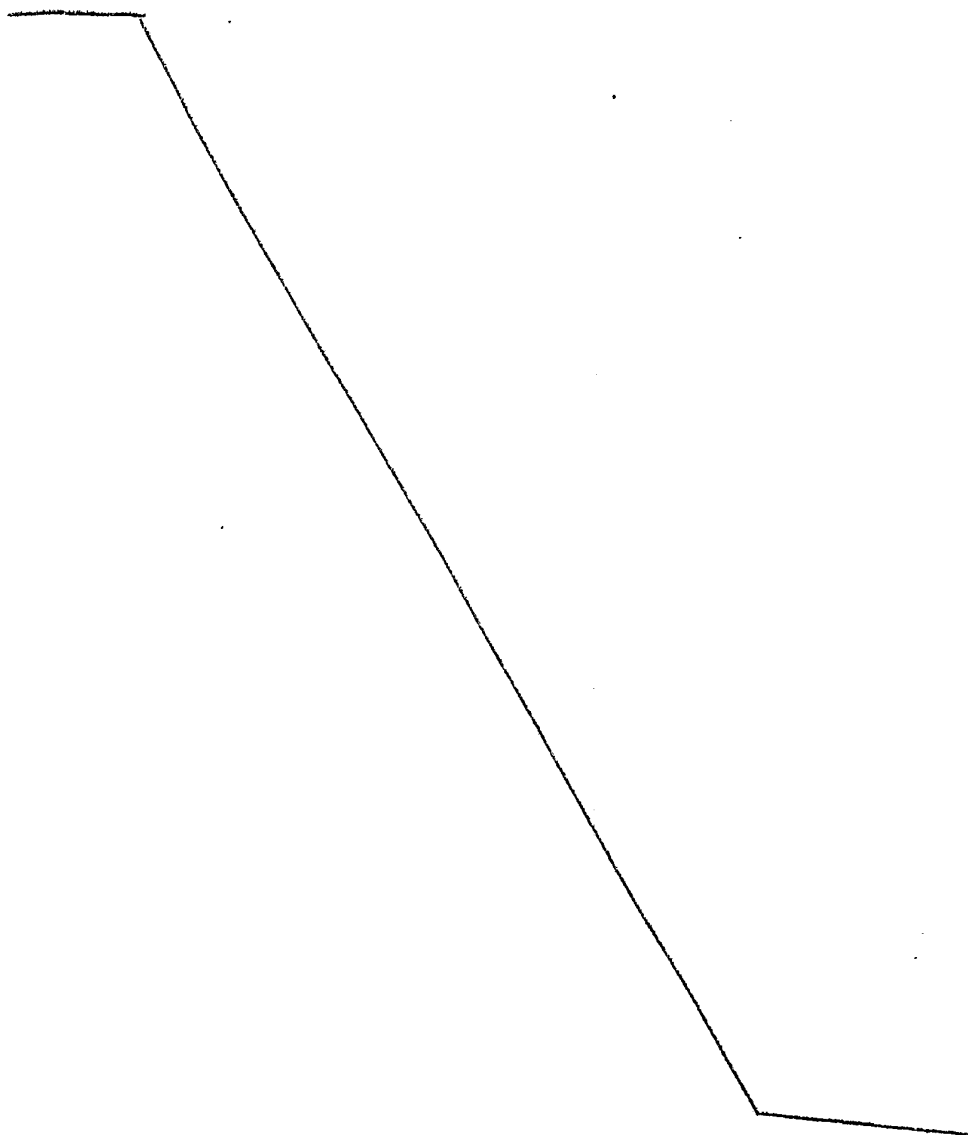
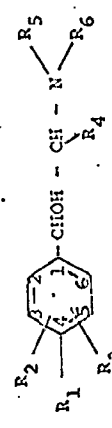




TABLA I



N°	R		Fórmula bruta	Punto de fusión °C (l)	Análisis centesimal					
	R ₁	R ₂			C, %	H, %	N, %	Cl, %		
1	3C ₄ H ₉ S-	3CH ₃	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	126-128 (acetona)	60,83	60,90	8,29	8,30	4,43	4,22
2	CH ₃ S-	3Cl	-NH-(CH ₂) ₃ OCH ₃	124-126 (MeOH-éter)	47,85	47,80	6,49	6,30	4,29	4,15
3	CH ₃ S-	3Cl	-NH-(CH ₂) ₃ -	251,5-252,5 (MeOH)	45,99	45,95	6,51	6,45	6,70	6,85
4	CH ₃ S-	3Cl	-NH-(CH ₂) ₃ OH	94-95 (acetona)	52,26	52,05	6,58	6,70	5,08	4,85
5	CH ₃ S	3Cl	-NH-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	176,5-178 (MeOH-éter)	46,21	45,99	6,98	6,80	7,18	7,10
6	CH ₃ S	3CH ₃	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -	132-133 (acetona)	62,02	61,89	7,12	7,25	3,80	3,72
7	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	158-159 (MeOH-éter)	65,65	65,50	7,70	7,65	3,80	3,69
8	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -	157-158,5 (MeOH-éter)	64,85	64,55	9,30	9,40	4,05	4,05
9	CH ₃ S-	3F	-NH ₂ OC ₃ H ₇	124-125 (MeOH-éter)	51,50	51,30	6,85	6,90	5,00	5,00
10	3C ₄ H ₉ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ OCH ₃	109-110 (C ₆ H ₆ -éter de p.)	58,87	58,59	8,69	8,55	4,02	3,95
11	3C ₄ H ₉ S-	3CH ₃	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -	158-159 (Acetona)	64,45	64,25	7,87	7,65	3,42	3,15
12	3C ₄ H ₉ S-	3CH ₃	-NH ₂ OC ₃ H ₇	123-125 (acetona)	60,45	60,50	8,85	8,90	4,41	4,35

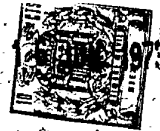
POOR QUALITY

Nº	R ₁	R ₂	-N $\begin{matrix} \swarrow \\ \searrow \end{matrix}$ RS R ₆	Punto de fusión °C (l)	Fórmula bruta	Análisis centesimal				
						C, %	H, %	N, %	Calcu- lado	Halla- do
13	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	175-177 (acetona)	C ₂₁ H ₃₇ NOS.HCl	65,00	9,87	9,75	3,61	3,50
14	nc ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	129-130 (MeOH-éter)	C ₁₈ H ₃₁ NOS.HCl	62,49	62,40	9,32	9,20	4,05
15	nc ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	192-195 (acetona)	C ₁₈ H ₃₁ NOS.HCl	62,49	62,50	9,32	9,55	4,05
16	nc ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	-NH-isoc ₃ H ₇	109-110 (MeOH-éter)	C ₁₈ H ₃₁ NOS.HCl	61,89	61,72	8,55	8,65	4,24
17	nc ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	205-207 (acetona)	C ₁₉ H ₃₃ NOS.HCl	63,74	63,50	9,01	9,07	3,91
18	nc ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	178-179 (acetona)	C ₁₈ H ₃₁ NOS.HCl	62,86	63,02	8,79	8,81	4,07
19	nc ₆ H ₁₇ S-	3CH ₃	-NH-isoc ₃ H ₇	114-116 (acetona)	C ₂₀ H ₃₅ NOS.HCl	64,22	64,45	9,70	9,85	3,71
20	nc ₆ H ₁₇ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	201,5-203 (acetona)	C ₂₁ H ₃₇ NOS.HCl	65,00	65,15	9,87	9,80	3,61
21	nc ₆ H ₁₇ S-	3CH ₃	-NH-isoc ₄ H ₉	76,5-78 (acetona)	C ₂₁ H ₃₇ NOS.HCl	65,00	64,85	9,87	9,75	3,61
22	nc ₆ H ₁₇ S-	3CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	107-108,5 (MeOH-éter)	C ₂₁ H ₃₇ NOS.HCl	65,00	64,88	9,87	10,08	3,61
23	nc ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	107-109 (Ac. etílico)	C ₂₃ H ₄₁ NOS.HCl	66,39	66,45	10,17	10,30	3,37
24	nc ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	-NH-isoc ₄ H ₉	70-72,5 (Ac. etílico)	C ₂₃ H ₄₁ NOS.HCl	66,39	66,35	10,17	10,00	3,37
25	nc ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	-NH-isoc ₃ H ₇	116-118 (Ac. etílico)	C ₂₂ H ₃₉ NOS.HCl	65,72	65,65	10,03	10,05	3,48
26	nc ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	168-171 (acetona)	C ₂₇ H ₃₉ NOS.HCl	68,68	68,65	10,67	10,70	2,87
27	CH ₃ S-	2Cl	-NH-isoc ₃ H ₇	182-184 (MeOH-éter)	C ₁₂ H ₁₈ ClNOS.HCl	55,47	55,27	6,93	6,79	5,39

384112






384112



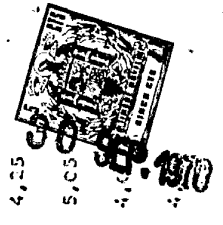
Análisis confidencial

1 57 1

No.	R ₁	R ₂	R ₃	-N<R ₅ R ₆	Punto de fusión, °C (i)	Fórmula Bruta	Análisis confidencial					
							Calor. Hielo	Calor. Hielo	Calor. Hielo	Calor. Hielo		
28	CH ₃ -	2Cl		-NHsecC ₄ H ₉	150-152 (acetona)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ NOS.HCl	50,32	50,35	6,82	6,75	4,51	4,55
29	CH ₃ -	2Cl		-NH-C(CH ₃) ₃	146,5-147,5 (acetona)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ NOS.HCl	50,32	50,20	6,82	6,80	4,51	4,40
30	CH ₃ SO ₂	3CH ₃		-NH-C(CH ₃) ₃	140-241,5 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ S.HCl	52,24	52,15	7,51	7,30	4,35	4,15
31	HC ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NHsecC ₄ H ₉	145,5-100 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,30	59,15	8,60	8,60	4,60	4,60
32	HC ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	192-193 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	60,45	60,30	8,90	8,95	4,40	4,20
33	HC ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NHsecC ₄ H ₉	106-107 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	60,45	60,25	8,50	9,05	4,40	4,35
34	HC ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	184-186 (MeOH-éter)	C ₂₀ H ₃₃ NOS.HCl	64,20	64,05	9,70	9,70	3,75	3,70
35	Isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NH-  -CH ₃	156-157 (MeOH-éter)	C ₁₈ H ₂₉ NOS.HCl	62,85	62,45	8,60	8,55	4,05	4,00
36	Isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	198-199 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	60,45	60,40	8,90	8,90	4,40	4,30
37	Isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NHsecC ₄ H ₉	141-142 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	60,45	60,20	8,50	8,50	4,40	4,40
38	Isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NH-(CH ₂) ₆ -CH ₃	195-186 (MeOH-éter)	C ₁₉ H ₃₃ NOS.HCl	63,40	63,15	9,50	9,35	3,50	3,75
39	Isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃		-NH-CH ₂ -CH ₂ - 	185,5-186,5 (MeOH-éter)	C ₂₀ H ₃₃ NOS.HCl	65,65	65,60	7,70	7,55	3,90	3,55
40	C ₂ H ₅ -	3CH ₃		-NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	142-144 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	58,60	57,80	8,00	8,10	4,20	4,60
41	C ₂ H ₅ -	3CH ₃		-NH-CH ₂ -CH ₂ - 	135-136 (C ₆ H ₆)	C ₂₀ H ₃₃ NOS.HCl	64,65	64,70	7,70	7,60	4,50	4,95
42	C ₂ H ₅ -	3CH ₃		-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	180-183 (C ₆ H ₆ -CHCl ₃)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,30	59,15	6,00	6,55	4,60	4,40

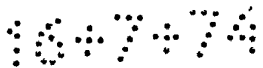
POOR QUALITY

384112



Nº	Análisis elemental			Fórmula bruta	Punto de fusión, °C (1)	C, %			H, %			Cloruro de Calcio		
	R ₁	R ₂	-N ⁺ < R ₁ R ₂ >			Calculado		Hallado		Calculado			Hallado	
						do	do	do	do	do	do			
43	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	-NH-CH-CH ₂ -	C ₂₀ H ₂₇ NOS.HCl	125-126 (MeOH-éter)	65,65	65,70	7,70	7,80	3,60	3,70	3,60		
44	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	C ₁₉ H ₃₃ NOS.HCl	186-188 (MeOH-éter)	63,40	63,25	9,50	9,35	3,90	3,60	3,60		
45	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	200-201 (MeOH-éter)	59,30	59,50	8,60	8,30	4,60	4,45	4,45		
46	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	C ₂₀ H ₃₅ NOS.HCl	179-180 (MeOH-éter)	64,20	64,15	9,70	9,70	3,70	3,60	3,60		
47	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₆ -CH ₃	C ₁₇ H ₂₉ NOS.HCl	199-200 (MeOH-éter)	61,50	61,15	9,10	9,20	4,20	4,05	4,05		
48	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-CH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	164-165 (MeOH-éter)	60,45	60,00	8,90	8,80	4,40	4,30	4,30		
49	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	C ₂₁ H ₃₇ NOS.HCl	141-142 (MeOH-éter)	65,00	64,85	9,85	9,90	3,60	3,80	3,80		
50	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-CH-CH ₂ -	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ NOS.HCl	177-178 (MeOH-éter)	54,20	54,35	5,75	5,75	3,30	3,20	3,20		
51	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-CH-CH ₂ -	C ₂₀ H ₂₇ NOS.HCl	158-159 (MeOH-éter)	65,65	65,75	7,70	7,70	3,80	3,70	3,70		
52	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-CH-CH ₂ -	C ₁₉ H ₂₉ Cl ₂ NOS.HCl	167-168 (MeOH-éter)	59,05	58,90	6,50	6,50	3,60	3,60	3,60		
53	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -	C ₁₉ H ₂₅ NOS.HCl	180-182 (MeOH-éter)	64,85	64,95	7,45	7,40	4,00	4,05	4,05		
54	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-CH ₂ -	C ₁₇ H ₂₁ NOS.HCl	204-205 (MeOH-éter)	63,00	62,95	6,80	6,60	4,30	4,25	4,25		
55	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	C ₁₃ H ₂₁ NOS.HCl	130-131 (C ₆ H ₆ -CHCl ₃)	56,60	56,30	8,10	8,05	5,10	5,05	5,05		
56	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	C ₁₈ H ₃₁ NOS.HCl	207,5-208,5 (MeOH-éter)	62,50	62,40	9,30	9,40	4,05	4,05	4,05		
57	Cl ₃ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -	C ₁₈ H ₂₃ NOS.HCl	153-154 (MeOH-éter)	64,00	64,10	7,15	7,20	4,15	4,15	4,15		

POOR QUALITY



N°	R ₁	R ₂	-N<R ₅ R ₆	Punto de fusión 9C (1)	Fórmula bruta	Análisis centesimal					
						C, %	H, %	N, %	H, %		
58	CH ₃ -	3CH ₃	-NHsecC ₄ H ₉	123-121 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	58,00	57,90	8,20	4,65	4,55	
59	CH ₃ -	3C ₂ H ₅	-NHsecC ₃ H ₇	109-110 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	58,05	58,05	8,35	8,40	4,80	4,75
60	CH ₃ -	3C ₂ H ₅	-NHsecC ₄ H ₉	108-109 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,30	59,15	8,60	8,65	4,60	4,50
61	CH ₃ -	3C ₂ H ₅	-NH-C(CH ₃) ₃	112-113 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,30	59,30	8,60	8,55	4,40	4,50
62	CH ₃ -	3C ₂ H ₅	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	140-141 (MeOH-éter)	C ₁₉ H ₃₃ NOS.HCl	63,40	63,20	9,50	9,60	3,90	4,05
63	CH ₃ -	3F	-NHsecC ₃ H ₇	124-125 (MeOH-éter)	C ₁₂ H ₁₈ FNOS.HCl	51,50	51,25	6,85	6,85	5,00	5,00
64	CH ₃ -	3F	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	159-160 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ FNOS.HCl	53,10	53,10	7,20	7,30	4,75	4,85
65	CH ₃ -	3F	-NH-secC ₄ H ₉	109-110 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ FNOS.HCl	53,10	52,85	7,20	7,05	4,75	4,85
66	CH ₃ -	3F	-NH-C(CH ₃) ₃	204-205 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ FNOS.HCl	53,10	52,95	7,20	7,05	4,75	4,80
67	CH ₃ -	3F	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	236-238 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₈ FNOS.HCl	58,35	58,05	8,35	8,40	5,00	4,85
68	isoc ₃ H ₇ -	2CH ₃	-NHsecC ₃ H ₇	140 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,05	59,30	8,45	8,55	4,40	4,50
69	isoc ₃ H ₇ -	2CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	205-207 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	60,40	60,10	8,90	8,60	4,40	4,30
70	CH ₃ -	2CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	210-212 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₉ NOS.HCl	59,00	57,85	8,35	8,40	4,80	4,60
71	CH ₃ -	2CH ₃	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	189-190 (MeOH-éter)	C ₁₉ H ₃₁ NOS.HCl	62,50	62,50	9,30	9,20	4,05	3,95
72	CH ₃ -	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	187-188 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₉ NOS.HCl	61,50	61,30	9,10	9,15	4,20	4,10

POOR QUALITY

384112



SEP. 1970

Análisis centesimal

Fórmula bruta	C, %			H, %		
	Calculado	Halla- do	Calculado	Halla- do	Calculado	Halla- do
C ₂₁ H ₃₃ NOS.HCl x	65,68	65,85	8,92	8,90	3,65	3,55
C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ x	62,87	62,60	6,49	6,50	11,28	10,95
C ₁₄ H ₂₀ ClNOS.HCl x	52,17	52,30	6,57	6,70	4,35	4,15
C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ .2HCl x	64,20	64,05	7,45	7,35	7,10	6,90
C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₅ .HCl x	67,08	67,05	6,97	6,95	3,72	3,75
C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₅ .HCl x	61,91	61,95	8,55	8,60	4,24	4,14
C ₁₅ H ₂₅ N ₂ O ₅ .HCl	59,28	59,02	8,62	8,55	4,61	4,68
C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₅ .S.HCl x	56,65	56,45	7,60	7,60	4,40	4,30
C ₂₄ H ₃₃ N ₂ O ₅ .HCl x	68,62	68,40	6,15	6,05	3,33	3,20
C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ .HCl x	63,22	62,93	8,25	8,15	4,09	4,00
C ₁₉ H ₃₁ N ₂ O ₅ .HCl x	63,75	63,65	9,01	9,10	3,91	3,80
C ₁₆ H ₂₉ N ₂ O ₅ .HCl x	62,65	62,25	8,79	8,90	4,07	3,80
C ₁₉ H ₃₁ N ₂ O ₅ .HCl x	63,75	63,72	9,01	9,20	3,91	3,65
C ₂₀ H ₃₃ N ₂ O ₅ .HCl x	64,75	64,65	8,96	9,25	3,77	3,70

Punto de fusión, °C (l)

Fórmula bruta

Análisis centesimal

Nº	R ₁	R ₂	Chemical Structure	Formula	Fusion Point (°C)
73	n-C ₄ H ₉ -	3CH ₃		C ₂₁ H ₃₃ NOS.HCl x	210-214 (MeOH-éter)
74	CH ₃ -	3CH ₃		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ x	138-139 (isoPrOH-éter)
75	CH ₃ -	2Cl		C ₁₄ H ₂₀ ClNOS.HCl x	218-219 (acetona)
76	CH ₃ -	3CH ₃		C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ .2HCl x	238-240 (MeOH)
77	CH ₃ -	3CH ₃		C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₅ .HCl x	219-220 (MeOH-éter)
78	CH ₃ -	3CH ₃		C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₅ .HCl x	143-144 (acetona)
79	n-C ₄ H ₉ -	H		C ₁₅ H ₂₅ N ₂ O ₅ .HCl	97,5-98,5 (MeOH-éter)
80	CH ₃ -	3CH ₃		C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₅ .S.HCl x	141-142 (acetona)
81	CH ₃ -	3CH ₃		C ₂₄ H ₃₃ N ₂ O ₅ .HCl x	198-199 (acetona)
82	n-C ₄ H ₉ -	3CH ₃		C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ .HCl x	138-140 (acetona)
83	n-C ₄ H ₉ -	3CH ₃		C ₁₉ H ₃₁ N ₂ O ₅ .HCl x	180-182 (acetona)
84	isoc ₄ H ₉ -	3CH ₃		C ₁₆ H ₂₉ N ₂ O ₅ .HCl x	165-167 (acetona)
85	n-C ₅ H ₁₁ -	3CH ₃		C ₁₉ H ₃₁ N ₂ O ₅ .HCl x	150-152 (acetona)
86	n-C ₅ H ₁₁ -	3CH ₃		C ₂₀ H ₃₃ N ₂ O ₅ .HCl x	182-184 (acetona)

384112

N°	R ₁	R ₂	$\begin{matrix} R_5 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_6 \end{matrix}$	Punto de fusión °C (l)	Fórmula bruta	Análisis centesimal					
						Calcu- do	Halla- do	Calcu- do	Halla- do		
87	$nC_8H_{17}S-$	3CH ₃		189-192 (MeOH-éter)	C ₂₉ H ₃₉ NOS.HCl x	66,71	66,28	9,71	9,90	3,38	3,35
88	$nC_8H_{17}S-$	3CH ₃		144,5-145,5 (MeOH-éter)	C ₂₂ H ₃₃ NOS.HCl x	66,05	66,05	9,57	9,75	3,50	3,30
89	$nC_{10}H_{21}S-$	3CH ₃		141,5-143,5 (MeOH-éter)	C ₂₄ H ₄₁ NOS.HCl x	67,33	67,25	9,89	9,90	3,27	3,05
90	$nC_{10}H_{21}S-$	3CH ₃		196-200 (acetona)	C ₂₅ H ₄₃ NOS.HCl x	67,91	67,80	10,03	9,90	3,17	3,95
91	CH ₃ S-	3Cl		250-252,5 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₂ ClNOS.HCl	53,74	53,55	6,89	6,85	4,16	3,98
92	CH ₃ S-	2Cl		184-186,5 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₂ Cl ₂ NOS.HCl x	53,57	53,75	6,89	6,90	4,16	4,20
93	CH ₃ SO ₂	3CH ₃		204-205 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃ S.HCl x	53,96	53,86	7,25	7,20	4,20	4,25
94	CH ₃ S-	3CH ₃		192-193 (MeOH-éter)	C ₂₁ H ₂₈ NOS.2HCl x	64,20	63,85	7,45	7,50	7,10	7,05
95	CH ₃ S-	3CH ₃		212-213 (isoproH)	C ₂₂ H ₃₅ NOS.HCl x	66,38	66,35	9,12	9,95	3,52	3,40
96	nC_4H_9S-	3CH ₃		163-164 (C ₆ H ₆ -éter de p.)	C ₂₅ H ₄₁ NOS.HCl x	68,22	68,40	9,52	9,55	3,18	2,95
97	nC_4H_9S-	3CH ₃		144-145 acetona-éter de p.)	C ₁₉ H ₃₃ NOS.HCl x	63,39	63,21	9,52	9,62	3,89	3,67
98	CH ₃ S-	3CH ₃		177 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,30	59,00	8,60	8,45	4,60	4,45
99	iC_3H_7S-	3CH ₃		210-211 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₉ NOS.HCl x	62,85	62,90	8,80	8,85	4,05	3,80
100	CH ₃ S-	3F		194 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₀ FNOS.HCl x	55,50	55,40	6,90	6,93	4,60	4,55

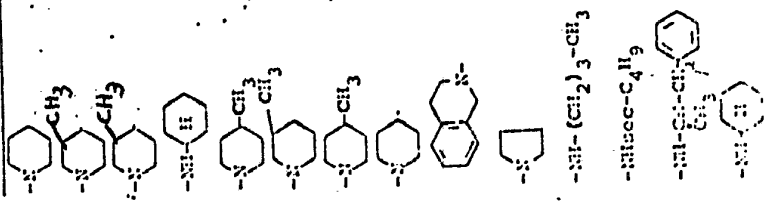
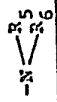


384112 16



Amfipris centesimal

N°	R ₁	R ₂	Punto de fusión °C (l)	Fórmula bruta	C, H, N					
					Calc. I	Calc. II	Calc. III	Calc. IV		
101	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	205-206 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₅ NOS.HCl x	60,80	60,65	8,30	8,30	4,40	4,40
102	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	215-217 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₇ NOS.HCl x	61,90	62,05	8,55	8,45	4,20	4,05
103	CH ₃ S-	2CH ₃	226-229 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₅ NOS.HCl x	60,80	60,55	8,30	8,35	4,40	4,20
104	CH ₃ S-	3CH ₃	183-184 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₅ NOS.HCl	60,80	60,70	8,30	8,15	4,25	4,25
105	CH ₃ S-	3CH ₃	234-235 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₅ NOS.HCl x	60,80	60,50	8,30	8,30	4,40	4,20
106	CH ₃ S-	3CH ₃	198-199 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₅ NOS.HCl x	60,80	60,70	8,30	8,15	4,40	4,25
107	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	223, 5-224, 5 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₇ NOS.HCl x	61,90	61,60	8,55	8,45	4,25	4,00
108	C ₃ H ₇ S-	3CH ₃	260-261 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₇ NOS.HCl x	61,90	61,55	8,55	8,30	4,25	4,05
109	CH ₃ S-	3CH ₃	228-230 (isoPrOH-éter)	C ₁₉ H ₂₃ NOS.HCl x	65,22	65,10	6,92	6,85	4,00	3,55
110	CH ₃ S-	3CH ₃	173-174 (isoPrOH)	C ₁₄ H ₂₁ NOS.HCl x	58,42	58,35	7,70	7,60	4,87	4,65
111	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	138-139 (acetona)	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ S.HCl	52,21	52,45	7,52	7,50	4,35	4,25
112	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	164, 5-265, 5 (isoPrOH)	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ S.HCl	52,24	51,95	7,52	7,60	4,35	4,05
113	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	210-212 (isoPrOH)	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₃ S.HCl	59,44	59,60	6,93	6,70	3,85	3,25
114	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	197, 5-199 (MeOH-éter)	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₃ S.HCl	59,40	59,35	7,26	7,12	4,05	3,60



384112



Nº	R ₁	R ₂	-N<R ₅ R ₆	Punto de fusión °C (l)	Fórmula bruta	Análisis centesimal					
						C, %	H, %	N, %	Cloro- do	Halla- do	Calcua- do
115	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	<chem>CN(C)C</chem>	233-254 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₃ S.HCl x	54,50	54,29	7,60	7,63	3,65	3,47
116	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	<chem>CN(C)C</chem>	149-250 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ C ₂ S ₂ .2HCl x	45,70	45,92	6,65	6,73	6,85	6,72
117	CH ₃ S-	3COCH ₃	<chem>CN1CCCC1</chem>	231-252 (H ₂ O)	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S.HCl x	60,99	60,82	7,17	7,02	4,74	4,50
118	C ₂ H ₅ S-	3NO ₂	<chem>CN1CCCC1</chem>	151-152 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ S.HCl x	51,94	52,03	6,68	6,51	8,06	8,12
119	C ₂ H ₅ S-	3NO ₂	<chem>CN1CCCC1</chem>	203-204 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ S.HCl	48,67	48,83	6,60	6,48	8,73	8,88
120	CH ₃ S-	3CH ₃ S	<chem>CN1CCCC1</chem>	173-175 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ S.HCl	50,71	50,79	7,20	6,99	4,55	4,43
121	CH ₃ S-	3CH ₃ S	<chem>CN1CCCC1</chem>	153-155 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃ S.HCl	48,38	48,50	8,12	8,16	4,70	4,72
122	CH ₃ S-	3CH ₃	<chem>CN1CCCC1</chem>	225-226 (MeOH-éter)	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₃ S.HCl	60,23	60,22	8,70	8,69	7,89	7,93
123	CH ₃ S	3MeCOCH ₃	<chem>CN1CCCC1</chem>	193-194 (acetona)	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ S.HCl	52,75	52,63	7,27	7,17	9,79	9,91
124	CH ₃ SO	3CH ₃	<chem>CN1CCCC1</chem>	111-113 (CHCl ₃ -éter)	C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ S.HCl	61,14	60,92	8,29	8,13	5,48	5,35
125	CH ₃ S-	3CH ₃	<chem>CN1CCCC1</chem>	154 (isoPrOH)	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₃ S x	70,75	70,55	7,90	7,90	7,85	7,70
126	CH ₃ S-	3CH ₃	<chem>CN1CCCC1</chem>	168-168,5 (MeOH-éter)	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ S.HCl x	53,40	53,15	6,05	6,05	6,20	6,00
127	CH ₃ COO-	H	<chem>CN1CCCC1</chem>	142-144 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₃ S.HCl	53,87	53,69	6,96	6,85	4,83	4,72
128	CH ₃ COO-	3CH ₃	<chem>CN1CCCC1</chem>	182-183 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃ S.HCl	55,24	55,28	7,30	7,32	4,61	4,48

1 63 1

POOR QUALITY


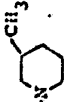


Amínia contida

Nº	R ₁	R ₂	-N<R ₃ R ₆	Punto de fusión, °C (1)	Fórmula bruta	C, %			H, %		
						Calc. do	Hall. do	Calc. do	Hall. do	Calc. do	Hall. do
129	CH ₃ S-	3NH ₂	-NHisoC ₃ H ₇	212-213 (isoPrOH-éter)	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ .2HCl	46,00	45,68	7,08	7,12	8,94	8,63
130	CH ₃ S-	3CH ₃ O	-N<C ₆ H ₁₁	198-200 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₂ .HCl x	56,65	56,35	7,60	7,60	4,40	4,15
131	CH ₃ S-	3Cl	-NH<C ₆ H ₁₁	172-173 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₃ NOS.HCl	56,04	55,91	7,17	7,32	3,84	3,91
132	-SH	H	-NHisoC ₃ H ₇	176-177 (isoPrOH-éter)	C ₁₁ H ₁₈ NOS ₂ .HCl	53,22	52,88	7,32	7,52	5,65	5,75
133	-SH	3CH ₃	-NH-t(CH ₃) ₃	181-182 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₂ NOS ₂ .HCl	56,61	56,33	8,04	8,21	5,08	5,33
134	isoC ₃ H ₇ SO ₂ -	3CH ₃	-N<C ₆ H ₁₁	213-214 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₃ .HCl x	56,60	56,55	7,60	7,90	3,55	4,00
135	CH ₃ S-	3CH ₃	-N<C ₆ H ₁₁	165-166 (MeOH-éter)	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ .HCl x	61,65	61,55	7,15	7,10	6,25	6,49
136	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	179-180 (MeOH-éter)	C ₁₉ H ₂₅ NOS ₂ .HCl	64,85	64,45	7,45	7,45	4,00	3,55
137	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	202-204,5 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₁₉ NOS ₂ .HCl	61,51	61,66	9,11	9,17	4,22	4,16
138	CH ₃ S-	3Cl	-NH-secC ₄ H ₉	74-75 (C ₆ H ₁₂)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₃ NOS	57,02	56,97	7,36	7,32	5,11	4,92

384112



N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Punto de fusão (°C)	Fórmula bruta	Análisis centesimal					
									Calc. do lado	Calc. do lado	Calc. do lado			
139	CH ₃ -	3Cl				-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	175-177 (MeOH-éter)	C ₁₂ H ₁₈ Cl ₃ NOS.HCl	48,65	49,07	6,47	6,58	4,73	4,56
140	nC ₄ H ₉ -	3CH ₃				-NH-C(CH ₃) ₃	119-120 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₉ NOS.HCl	61,51	61,45	9,11	9,05	4,22	4,16
142	nC ₆ H ₁₃ -	3CH ₃				-NH-C(CH ₃) ₃	129-132 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₃₁ NOS.HCl	63,75	63,38	9,01	9,23	3,91	3,65
143	CH ₃ -	3Cl				-NH-C(CH ₃) ₃	224,5-225,5 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₃₃ NiS.HCl	50,32	50,18	6,62	6,72	4,51	4,40
144	CH ₃ -	3Cl				-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	195-197,5 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₃ NOS.HCl	50,32	50,36	6,82	6,76	4,52	4,40
145	nC ₄ H ₉ -	3CH ₃				-NHOC ₃ H ₇	125,5-127 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	60,45	60,59	8,88	8,94	4,40	4,30
146	CH ₃ -	3Cl				-NH-CH-CH ₂ -C ₆ H ₅ CH ₃	139-141,4 (IsoPrOH)	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₃ NOS.HCl	58,06	57,92	6,23	6,18	3,76	3,75
147	nC ₄ H ₉ -	3CH ₃				-NH- 	111-112,5 (Ac-Et)	C ₁₅ H ₂₉ NOS.HCl	62,85	62,90	8,79	8,68	4,07	3,96
148	nC ₄ H ₉ -	3CH ₃				-N- 	156-157 (MeOH-éter) * C ₁₉ H ₂₈ NOS.HCl	C ₁₉ H ₂₈ NOS.HCl	63,75	63,36	9,01	8,96	3,91	3,78

POOR QUALITY

384112



N°	R ₁	R ₂	-N< ^{R₅} _{R₆}	Punto de fusión, °C (l)	Fórmula bruta	Análisis centesimal				
						C, %	H, %	N, %		
150	CH ₃ S-	3Cl	-N(CH ₃) ₂	180,5-182,5 (MeOH-éter)	* C ₁₁ H ₁₆ ClNOS.HCl	46,81	6,07	6,14	4,96	4,96
151	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	-N(CH ₃) ₂	108-109 (MeOH-éter)	* C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,29	8,62	8,96	4,61	4,54
152	CH ₃ S-	3Cl	-N<O>	172-174 (MeOH-éter)	* C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂ S.HCl	48,15	5,91	5,92	4,32	4,25
153	CH ₃ S-	3Cl	-N<O>	226,5-228,5 (MeOH-éter)	* C ₁₄ H ₂₀ ClNOS.HCl	52,17	6,57	6,62	4,35	4,34
154	CH ₃ S-	3CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	220-222 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	58,00	8,35	8,40	4,80	4,80
155	CH ₃ S-	3CH ₃	-N<O>	197-198 (MeOH-éter)	* C ₁₅ H ₂₂ NOS.HCl	59,70	8,00	8,25	4,60	4,35
156	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	-NHisoC ₃ H ₇	128-129 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	58,00	8,35	8,10	4,60	4,60
157	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	-N<O>	192,5-193,5 (MeOH-éter)	* C ₁₆ H ₂₅ NOS.HCl	60,60	8,30	8,25	4,40	4,05
158	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	-NHisoC ₃ H ₇	133-134 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₄ NOS.HCl	59,30	8,60	8,70	4,60	4,70
159	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	182-183 (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₆ NOS.HCl	60,45	8,90	8,80	4,40	4,30

384112



No	R ₁	R ₂	R ₃ R ₅ R ₆	Fuente de fusión (1)	Fórmula bruta	Análisis elemental					
						Calcu- do	Halla- do	Calcu- do			
160	iso-C ₃ H ₇ S-	3CH ₃		177-179 (MeOH-éter)	* C ₁₇ H ₂₇ NOS.HCl	61,00	61,50	8,55	6,60	4,25	4,15
161	iso-C ₃ H ₇ S-	3CH ₃		192-193 (MeOH-éter)	* C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ S.HCl	57,90	57,60	7,90	7,90	4,20	4,10
162	nc-C ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃		157, 5-159 (MeOH-éter)	* C ₁₉ H ₃₁ NO ₂ S.HCl	61,34	61,79	8,13	8,22	3,76	3,43
163	nc-C ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃		146-147 (MeOH-éter)	* C ₂₀ H ₃₃ NOS.HCl	64,92	65,25	8,72	9,01	3,78	3,40
165	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃		127-130 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₃ NOS.HCl	59,70	59,80	8,00	8,20	4,70	4,40
166	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃		99-101 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,30	59,10	8,60	8,50	4,60	4,40
167	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃		157-159 (MeOH-éter)	* C ₁₅ H ₂₃ NO ₂ S.HCl	56,70	57,00	7,60	7,70	4,40	4,55
168	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃		153-156 (MeOH-éter)	C ₁₇ H ₂₇ NOS.HCl	61,90	61,62	3,55	3,40	4,25	4,10
169	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃		180-182 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	58,00	57,90	8,35	8,20	4,80	4,75

(1) El disolvente de recristalización se indica entre paréntesis.

POOR QUALITY

384112

30



TABLA II




Nº	Punto de fusión, °C (i)				Fórmula bruta	Análisis centesimal						
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		C, %	H, %	N, %	O, %			
1	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-Miscoc ₄ H ₉ (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₂ Cl ₃ NOS.HCl	51,85	51,85	7,15	7,25	4,32	4,20
2	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-Miscoc ₃ H ₇ (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₃ NOS.HCl	50,32	50,40	6,82	6,50	4,51	4,45
3	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-MI-C(CH ₃) ₃ (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₂ Cl ₃ NOS.HCl	51,85	51,65	7,15	7,20	4,32	4,25
4	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-MI-(CH ₂) ₇ -CH ₃ (acetona)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₃ NOS.HCl	56,93	56,75	8,21	8,30	8,08	9,60
5	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-MI-sec ₄ H ₉ (isoPrOH)	C ₁₆ H ₂₆ Cl ₃ NOS.HCl	54,34	54,51	7,72	7,75	3,93	3,82
6	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-Miscoc ₄ H ₉ (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl x	60,45	60,20	8,68	8,80	4,41	4,25
7	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-MI C(CH ₃) ₃ (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₇ NOS.HCl	60,45	60,25	8,68	8,60	4,41	4,15
8	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-MI-(CH ₂) ₇ -CH ₃ (acetona)	C ₂₂ H ₃₉ NOS.HCl	65,72	65,60	10,03	10,00	3,45	3,35
9	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-MI-(CH ₂) ₇ -CH ₃ (isoPrOH)	C ₁₉ H ₃₇ NOS.HCl	64,99	65,10	9,87	9,95	3,01	3,55
10	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-MI(CH ₃) ₂ (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₃ NOS.HCl x	50,32	50,12	6,82	6,70	4,51	4,43
11	CH ₃ S-	2Cl	H	H	-MI-  (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₂ Cl ₂ NOS.HCl x	51,14	50,94	6,58	6,43	3,93	3,88
12	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-MI-  (MeOH-éter)	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₃ NOS.HCl x	54,85	54,65	7,19	7,60	4,00	3,92
13	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-MI-(CH ₂) ₇ -CH ₃ (acetona)	C ₁₉ H ₃₂ Cl ₃ NOS.HCl	57,96	57,69	9,43	8,50	3,55	3,40
14	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-MI-  (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₂ Cl ₃ NOS.HCl x	52,57	53,71	6,89	7,05	4,16	4,00



TABLA II

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	-N ⁺ R ₅ R ₆	Función de fusión SC (1)	Fórmula bruta	Análisis centesimal					
								Calc. C, %	Hallado C, %	Calc. H, %	Hallado H, %		
15	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅	-NH ₂ OC ₃ H ₇	241,5-243,5 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₂ Cl ₃ NOS.HCl	51,05	52,00	7,15	7,07	4,32	4,10
16	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅	-NH-C(CH ₃) ₃	240,5-243 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₃ Cl ₃ NOS.HCl	53,25	53,41	7,45	7,47	4,14	4,08
17	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	214-216 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,24	59,05	8,62	8,59	4,61	4,32
18	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	-NH ₂ OC ₃ H ₇	224-225 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	56,01	57,96	8,35	8,35	4,83	4,73
19	CH ₃ S-	3CH ₃	H	C ₂	-NH ₂ OC ₄ H ₉	166-168 (MeOH-éter)	C ₁₅ H ₂₅ NOS.HCl	59,29	59,11	8,62	8,52	4,61	4,32
20	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	211-212 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₃ NOS.HCl	58,01	57,88	8,35	8,27	4,83	4,76
21	CH ₃ S-	3Cl	H	CH ₃	-NH ₂ OC ₃ H ₇	260-262 (MeOH-éter)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₃ NOS.HCl	50,32	50,35	6,82	6,75	4,51	4,42
22	CH ₃ S-	3Cl	H	CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	219-222 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₂ Cl ₃ NOS.HCl	51,84	51,84	7,15	7,16	4,32	4,24
23	CH ₃ S-	3Cl	H	CH ₃	-NH ₂ OC ₄ H ₉	189-190 (MeOH-éter)	C ₁₄ H ₂₂ Cl ₃ NOS.HCl	51,84	51,84	7,15	7,08	4,32	4,17
24	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	194-195 (MeOH-éter)	* C ₁₃ H ₂₁ NOS.HCl	56,60	56,46	8,04	8,05	5,03	5,12

POOR QUALITY



TABLA II

No.	C, H, N				Fórmula bruta	Punto de fusión eq (1)	Análisis centesimal		
	Calcd	Halla-do	Calcu-la	Halla-do					
27	Cl ₃ S-	3Cl ₃	H	Cl ₃	<chem>C1CCN(C1)C2=CC=CC=C2</chem>	199-200 (MeOH-éter)	56,68 56,42	7,60 7,45	4,40 4,23
28	Cl ₃ S-	3Cl ₃	H	Cl ₃	<chem>C1CCN(C1)C2=CC=C(C)C=C2</chem>	228-229 (MeOH-éter)	61,98 61,75	6,56 6,55	4,25 4,22
29	Cl ₃ S-	3Cl ₃	H	Cl ₃	<chem>C1CCN(C1)C2=CC=C(C)C=C2</chem>	227,5-230,5 (MeOH-éter)	60,63 60,94	8,30 8,31	4,43 4,43

(1) El disolvente de recristalización se indica entre paréntesis.

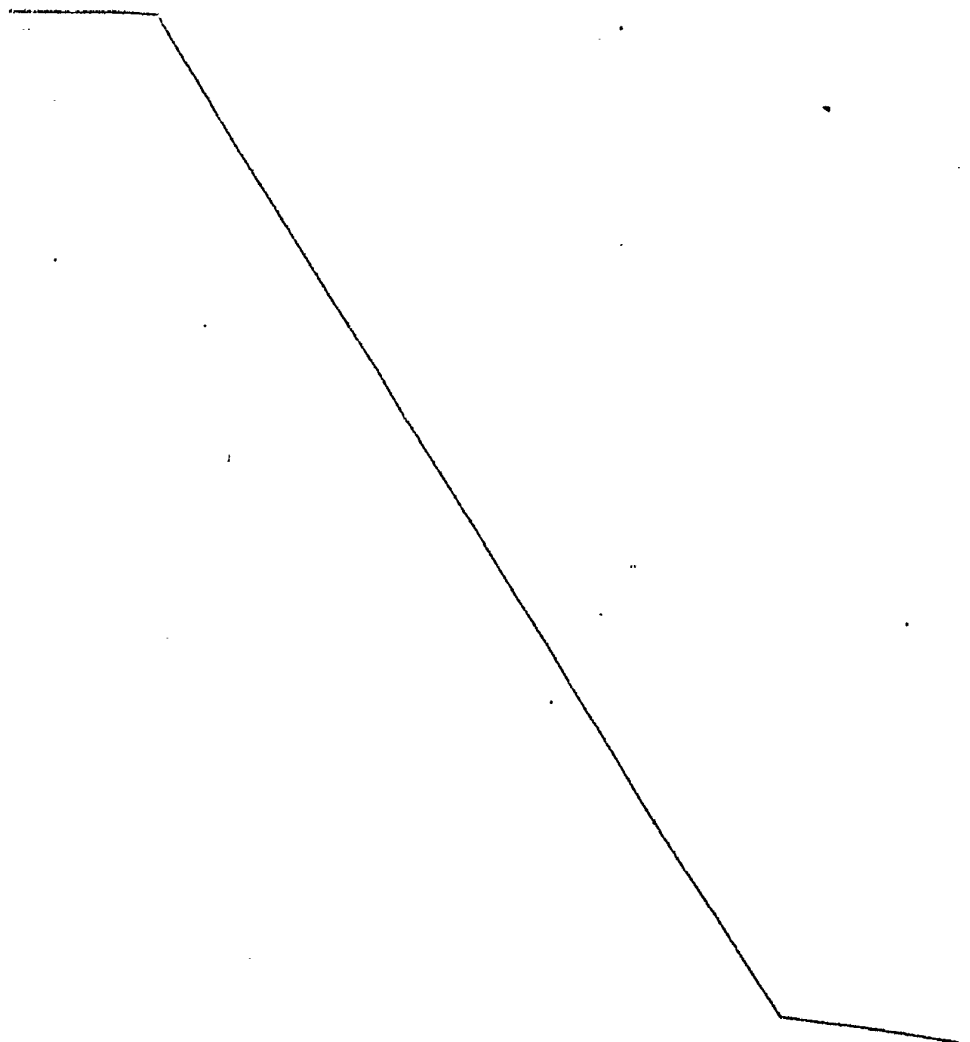
POOR QUALITY

384112

30



A continuación se exponen los resultados farmacológicos de cierto número de productos según este invento, comparándolos con productos conocidos. El valor DL_{50} se obtuvo por la técnica de Campbell y Richter 5. (Acta pharmacol. et toxicol, 1967, 25, 345).



384112



TABLA III

N°	CCMPUESTOS						DL ₅₀ intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobayo (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	-N<sup>R ₅ R ₆				
1	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	150	++	+++
2	CH ₃ S-	3Cl	H	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	-	++	++
3	CH ₃ S-	3Cl	H	CH ₃	CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	440	++	+++
4	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	-NH-CH(CH ₃) ₂	300	++	+++
5	CH ₃ S-	3 CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	182	+	++++
6	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	220	+	++
7	CH ₃ S-	3Cl	H	CH ₃	CH ₃	-NH-CH(CH ₃) ₂	-	+	++
8	CH ₃ S-	3Cl	H	CH ₃	CH ₃	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	150	+	+++
9	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	150	++	+++
10	CH ₃ S-	3Cl	H	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	75	++	+++
11	CH ₃ S-	3Cl	H	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	150	++	+++
12	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	182	+	++++

38411230



TABLA III (continuación)

Nº	COMPUESTOS						DL ₅₀ intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobayo (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆	-N			
13	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H			364	0	++
14	CH ₃ S-	3Cl	H	H		-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	75	++	+++
15	CH ₃ S-	3Cl	H	H		-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	110	++	++++
16	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅		-NH-CH(CH ₃) ₂	-	0	++
17	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅		-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	364	++	+++
18	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅		-NH-C(CH ₃) ₃	728	0	++
19	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃			-	0	++
20	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃			91	0	++++
21	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃		-N(CH ₃) ₂	182	++	+++
22	CH ₃ S-	3Cl	H	H		-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -	55	0	+++
23	CH ₃ S-	3Cl	H	H			723	+	+
24	CH ₃ S-	3Cl	H	H			364	0	+++
25	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃			-	+	++++
26	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H			600	0	++

POOR
QUALITY

384112



Tabla III (continuación)

N°	COMPUESTOS							DL50 Intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobayo (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆					
27	CH ₃ -	3Cl	H	C ₂ H ₅	-N(CH ₃) ₂			0	+++	
28	CH ₃ -	3Cl	H	C ₂ H ₅				0	++	
29	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-			++	++++	
30	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	NH-(CH ₂) ₃ CH ₃			++	++++	
31	CH ₃ -	3CH ₃	H	H				++	++++	
32	CH ₃ -	3Cl	H	C ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₇ -CH ₃			0	++++	
33	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃			++	+++	
34	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-			++	++++	
35	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₂			0	++	
36	CH ₃ -	3CH ₃	H	C ₂ H ₅	-NH-CH(CH ₃) ₂			0	+++	
37	CH ₃ -	3CH ₃	H	C ₂ H ₅	-NH-C(CH ₃) ₃			0	+++	
38	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH(CH ₂) ₃ -CH ₃			0	+++	
39	CH ₃ -	3CH ₃	H	C ₂ H ₅	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃			0	+++	
40	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃			91	+++	

384112



TABLA III (continuación)

COMPUESTOS							Actividad (2) periférica vasodilatadora
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ < R ₆	DE ₅₀ intraperitoneal en el raton, en mg/kg	
41	CH ₃ -S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	150	0
42	CH ₃ -S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	91	+++
43	CH ₃ -S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	150	++++
44	CH ₃ -S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	75	++++
45	CH ₃ -S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	75	++++
46	CH ₃ -S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+++
47	CH ₃ -S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-	+++
48	CH ₃ -S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-	+++
49	CH ₃ -S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	91	++++
50	CH ₃ -S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	150	+++
51	CH ₃ -S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	-	+++

CCOMPUESTOS

DE₅₀
intraperitoneal en el
raton, en mg/kg

Aurícula de
cobayo
(1)

Actividad (2)
periférica
vasodilatadora

384112

30



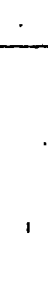




TABLA III (Continuación)

N°	C O M P U E S T O S							DF ₅₀ intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobayo (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆					
52	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-N(CH ₂) ₃ -CH ₃			+	++++	
53	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅			+	++++	
54	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₆ -CH ₃			+	+++	
55	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃			+	++++	
56	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₅			+	++	
57	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CCH ₃			++	+	
58	CH ₃ S-	3F	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂			++	+	
59	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃			++	+	
60	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅			++	+	
61	CH ₃ S-	2CH ₃	H	H	-N(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₃			+	+++	
62	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-N(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₃		220	+	+++	
63	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-N(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₃			+	+++	
64	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-NH-CH(CH ₃) ₂		182	++	+++	
65	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-NH-C(CH ₃) ₃			0	+++	
66	CH ₃ S-	2CH ₃	H	H	-N(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₃			0	---	

384112 30 SEP.



TABLA III (continuación)

N°	COMPUESTOS						DL ₅₀ intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobaño (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ -N< R ₆	R ₆			
67	CH ₃ S-	2CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	++	++++	
68	CH ₃ S-	3Cl	5CH ₃	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+	++++	
69	CH ₃ S-	2Cl	H	H		-	+	+++	
70	CH ₃ S-	2Cl	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	-	++	+	
71	CH ₃ S-	2Cl	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-	++	+	
72	CH ₃ SO ₂ -	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	728	+	+	
73	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	220	++	++++	
74	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	150	++	+++	
75	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H		182	0	++++	
76	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-	+	+++	
77	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H		91	+	++++	
78	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H		-	0	+++	
79	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H		91	++	+++	
80	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	110	++	+++	

38411230



TABLA III (continuación)

COMPUESTOS							DL ₅₀ intrapertoral en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobayo (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ -N< R ₆				
81	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -	75	0	+++
82	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-	0	+++
83	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-CH-CH ₂ - CH ₃	110	+	++++
84	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	H	-N<-CH ₃	-	+	+++
85	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-N<-CH ₃	162	++	++++
86	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-N<-CH ₃	110	++	+++
87	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-isoc ₃ H ₇	-	+	+++
88	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+	+++
89	nc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-NHisc ₃ H ₇	-	+	+++
90	nc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	91	0	++++
91	nc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-	46	+	++++
92	nc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-NH-	162	+	++++
93	nc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-N<-	162	++	++++
94	nc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-N(CH ₃) ₂	150	0	++
95	nc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	H	-N<-	150	++	+++

384112



TABLA III (continuación)

COMPUESTOS							DL50 intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobayo (1)	Actividad (2) veriférica vasoilitisora
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	$\begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ R_6 \end{matrix}$				
95	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H			182	++	++++
97	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		$-NH-(CH_2)_3-CH_3$	110	0	++++
98	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H			-	++	+++
99	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H			-	+	+++
100	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		$-NH-(CH_2)_3-OCH_3$	-	++	+
101	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		$-NH-CH_2-Cl=CH_2$	-	++	++
102	nC ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	H	H		$-NH-C(CH_3)_3$	91	0	+++
103	nC ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	H	H			880	++	++
104	nC ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	H	H		$-NH-(CH_2)_3-CH_3$	75	0	++++
105	nC ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	H	H			-	+	++++
106	nC ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	H	H		$-NH-CH-(CH_3)_2$	-	0	++++
107	nC ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	H	H		$-NH-C(CH_3)_3$	110	0	++++
108	nC ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	H	H			182	+	++++
109	nC ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	H	H			600	+	++++
110	nC ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	H	H		$-N(CH_3)_2$	-	0	++

POOR QUALITY

384112

30



TABLA III (continuación)

COMPUESTOS							DL ₅₀ intrapertoneal en el ratón, en mg/kg	Aurifoula de cobaño (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ -N< R ₆				
111	C ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	H	H		-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	-	+	++++
112	C ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	H	H		-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	364	+	++
113	C ₅ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H		-NH-CH-(CH ₃) ₂	-	++	+++
114	C ₈ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H		-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-	++	++++
115	C ₆ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H			-	+	++
116	C ₈ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H			-	++	+
117	C ₈ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H		-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-	++	+
118	C ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	H	H			-	+	++
119	C ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	H	H		-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-	0	++
120	C ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	H	H		-NH-C(CH ₃) ₃	-	0	++
121	C ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	H	H			-	0	++
122	C ₁₀ H ₂₁ S-	3CH ₃	H	H		-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	0	++++

384112



TABLA III (continuación)

COMPUESTOS							DL ₅₀ intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobaño (1)	Actividad (2) periférica vasodilatadora
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆				
123	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	H	H	-N(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	0	++++	
124	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H		150	++	++++	
125	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	150	0	++++	
126	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H		440	0	++	
127	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₃	182	++	++++	
128	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-	+	++++	
129	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	46	++	++++	
130	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H		75	0	++++	
131	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	86	0	++++	
132	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₂ -	110	+	++++	
133	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H		110	+	+++	
134	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-	+	+++	
135	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	-	+	+++	
136	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-	++	++	

384112



SEP. 1970

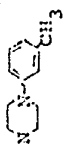


TABLA III (continuación)

COMPUESTOS										Actividad (2) Periférica vasodilatadora
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆	D ₅₀ intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Arfcula de cobaño (1)			
137	CH ₃ S-	3Cl.	H	H	-N-CH-CHOH- CH ₃	-	+	++		
138	CH ₃ S-	3F	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	-	+	++		
139	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N(nC ₃ H ₇) ₂	-	0	++		
140	CH ₃ S-	3F	H	H	-NH(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+	++++		
141	CH ₃ S-	H	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+	++++		
142	CH ₃ S-	3F	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-	+	++		
143	CH ₃ S-	3F	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-	0	++		
144	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N(cycloC ₆ H ₁₁) ₂	-	+	++		
145	CH ₃ S-	3COOCH ₃	H	H	-N-	-	+	++		
146	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	-	+	++		
147	N ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N-CH ₂ -OH	-	+	++		
148	N ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N-CH ₂ - C ₂ H ₅	-	+	+++		
149	CH ₃ S-	3CH ₃ O	H	H	-N-CH ₂ - C ₂ H ₅	-	+	++		
150	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N-CH ₂ - C ₂ H ₅	-	+	++		

384119⁰



TABLA III (continuación)

Nº	COMPUESTOS								DL ₅₀ intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurícula de cobre (1.)	Actividad (2) Periférica vasodilatadora
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆						
151	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N- 	-	+	-	+	++	
152	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	-	+	-	+	+++	
153	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	NH-CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	-	+	-	+	++++	
154	CH ₃ S-	2Cl	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-	+	-	+	++	
155	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	H	H		-	+	-	+	++	
156	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	C ₂ H ₅	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+	-	+	++++	
157	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₆ -CH ₃	-	+	-	+	++++	
157a	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+	-	+	++++	
158	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-	+	-	+	+++	
159	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	+	-	+	++++	
160	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	-	+	-	+	+++	
161	isoc ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH(OH)- 	-	+	-	+	++++	

POOR
QUALITY

38411230



TABLA III (continuación)

Nº	COMPUESTOS						DL50 intraperitoneal en el ratón, en mg/kg	Aurifolia de cabezo (1)	Actividad (2) periférica vacuoladora
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	-N R ₅ R ₆				
							110	++	+++
							300	0	+++
	Propranolol Papaverina								

(1) 0 = inactivo; + = actividad escasa; ++ = actividad importante

(2) 0 = inactivo; + = actividad escasa; ++ = actividad mediana; +++ = actividad superior a la de la papaverina (dosis = 30 mg/kg, intrarterial); ++++ = actividad superior a la de la papaverina.

TABLA IV

Nº	COMPUESTOS						Actividad (3) anestésica local	Actividad (4) anti-arrítmica
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆			
1	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	4,5 (3,5-5,9)	12/20	
2	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	-	1/10	
3	CH ₃ S-	3Cl	H	CH ₃	-NH-C(CH ₃) ₃	>5	1/10	
4	CH ₃ S-	3CH ₃	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	>5	-	
5	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	>5	-	
6	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	>5	11/20	
7	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	4 (2,2-7,6)	-	
8	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-N ₂ Cyclohexane ring	1,6 (1, -2,4)	2/10	
9	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	>5	-	
10	CH ₃ S-	3Cl	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	>5	-	
11	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅	-NH-CH(CH ₃) ₂	>5	-	
12	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅	-NH-CH-CH ₂ CH ₃ CH ₃	>5	0/10	
13	CH ₃ S-	3Cl	H	C ₂ H ₅	-NH-C(CH ₃) ₃	>5	-	

384112



384112



TABLA IV (anterior)

C O M P U E S T O S							Actividad (3) anestésica local	Actividad (4) anti-aritmica
N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆			
14	CH ₃ -	3CH ₃	H	CH ₃	-N(CH ₂) ₂ -CH ₃	2,9 (2-4,2)	2/10	
15	CH ₃ -	3CH ₃	H	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	> 5	1/10	
16	CH ₃ -	3Cl	H	H	-N(CH ₂) ₂ -O	-	2/10	
17	CH ₃ -	3Cl	H	H	-N(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂	-	2/10	
18	CH ₃ -	3CH ₃	H	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	> 5	1/10	
19	CH ₃ -	3Cl	H	C ₂ H ₅	-N(CH ₃) ₂	> 5	-	
20	CH ₃ -	3Cl	H	C ₂ H ₅	-N(CH ₂) ₂ -O	> 5	-	
21	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	3,4 (2,1-5,6)	-	
22	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	> 5	-	
23	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	> 5	4/10	
24	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	> 5	4/10	
25	CH ₃ -	3CH ₃	H	C ₂ H ₅	-NH-CH(CH ₃) ₂	> 5	2/10	
26	CH ₃ -	3CH ₃	H	C ₂ H ₅	-NH-C(CH ₃) ₃	> 5	-	
27	CH ₃ -	3CH ₃	H	H	-N(CH ₂) ₂ -CH ₃	> 5	2/10	

384112



1970

TABLA IV (continuación)

N°	COMPUESTOS							Actividad (3) anestésica local	Actividad (4) anti-arrítmica
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆				
28	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	> 5	-		
29	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	H	H		> 5	4/10		
30	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-	13/20		
31	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	H	H		> 5	-		
32	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -	-	-		
33	CH ₃ S-	3CH ₃ O	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	-	2/10		
34	CH ₃ S-	3CH ₃	H	H		5	-		
35	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	> 5	5/10		
36	CH ₃ S-	3C ₂ H ₅	H	H	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	> 5	6/10		
37	CH ₃ S-	3:1	H	H		> 5	1/10		
38	CH ₃ S-	3:1	H	H	-NH-(CH ₂) ₅ OCH ₃	> 5	-		
39	CH ₃ S-	3:1	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	> 5	2/10		
40	CH ₃ S-	3:1	H	nc ₃ H ₇	-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	5	-		

POOR QUALITY

384112 30 SR



TABLA IV (anterior)

N°	COMPUESTOS						Actividad (3) antiespásica local	Actividad (4) anti-arrítmica
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆			
41	CH ₃ -	3COOCH ₃	H	H	-N<	> 5	-	
42	CH ₃ -	2CH ₃	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	± 7	-	
43	CH ₃ -	3Cl	5CH ₃	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	4,1(2,5-6,9)	-	
44	CH ₃ -	2Cl	H	H	-N<-CH ₃	4,15(2-8,6)	1/10	
45	CH ₃ -	2Cl	H	H	-N<	> 5	-	
46	CH ₃ -	2Cl	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	-	3/10	
47	CH ₃ SO ₂	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	> 5	13/20	
48	C ₂ H ₅ -	3CH ₃	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	± 5	-	
49	C ₂ H ₅ -	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	> 10	2/10	
50	C ₂ H ₅ -	3CH ₃	H	H	-N<	-	-	
51	C ₂ H ₅ -	2CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	> 5	-	
52	C ₂ H ₅ -	2CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	> 5	3/10	
53	C ₂ H ₅ -	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	> 5	-	
54	C ₂ H ₅ -	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	> 5	-	
55	C ₂ H ₅ -	2CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂ -CH ₃	> 5	-	

384112



TABLA IV (anterior)

N°	COMPUESTOS						Actividad (3) anestésica local	Actividad (4) anti-arrítmica
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆			
56	C ₂ H ₅ S-	3CH ₃	-H	H		> 5	-	
57	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		> 5	3/10	
58	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	-NH-isoc ₃ H ₇	> 5	-	
59	isoc ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	3/10	
60	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	-NHisoc ₃ H ₇	-	1/10	
61	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		1,9(1,4-2,7)	5/10	
62	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		> 5	-	
63	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		4,1(3-5,6)	2/10	
64	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ OCH ₃	-	4/10	
65	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	-	1/10	
66	nC ₄ H ₉ S-	3CH ₃	H	H		-	2/10	
67	nC ₅ H ₁₁ S-	3CH ₃	H	H		> 5	-	
68	nC ₆ H ₁₃ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂	> 5	1/10	

384112

30 SEP 1961



TABLA IV (continuación)

N°	COMPUESTOS						Actividad (3) muest/ensa local	Actividad (4) anti-arrítmica
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ R ₆			
69	nC ₈ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H	-N-CH-(CH ₃) ₂	5	-	
70	nC ₉ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H		5	3/10	
71	nC ₈ H ₁₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-	3/10	
72	nC ₁₀ H ₂₁ S-	3-CH ₃	H	H		5	-	
73	nC ₁₀ H ₂₁ S-	3-CH ₃	H	H	-NH-CH-(CH ₃) ₂	5	-	
74	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H		3,5(2,5-4,9)	-	
75	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-C(CH ₃) ₃	5	4/10	
76	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₃	2,35(1,7-3,2)	10/20	
77	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	3/10	
78	isoC ₃ H ₇ S-	3CH ₃	H	H	-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-	2/10	
79	isoC ₃ H ₇ S-	2CH ₃	H	H	-NH-CH(CH ₃) ₂	5	1/10	

384112



TABLA IV (continuación)

Nº	COMPUERTOS						Actividad (3) Investigación local	Actividad (4) Administración
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	-N R ₅ R ₆			
	Propranolol Papaverina Procaina Quinidina						1, 4(0, 9-2, 2) - 1, 8(0, 79-4, 15) -	20/20 - - 4/20

(3) ED₅₀ (mgr/kg)

(4) Número de ratones protegidos respecto al número de ratones ensayados (dosis = 100 mg/kg per os; registro a los 30 minutos de la administración)

POOR QUALITY



TABLA V

Protección contra la anoxia (aurículas aisladas de cobayo)

$R_3=R_4 = H$

5.	R_1	R_2	$\begin{array}{c} R_5 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_6 \end{array}$	Actividad (1)
	CH_3S-	$3CH_3$	$-NHisoC_3H_7$	++
	CH_3S-	$3Cl$	$-NHisoC_3H_7$	++
10.	CH_3S-	$3CH_3$		+
	CH_3S-	$3CH_3$	$-NH-C(CH_3)_3$	+
	CH_3S-	$3CH_3$		++
15.	CH_3S-	$3C_2H_5$	$-NHisoC_3H_7$	++
		Propranolol		0
		Papeverina		0

20. (1) + indica la presencia de actividad protectora mediana
 ++ indica la presencia de fuerte actividad protectora
 (Dosis: $1 \cdot 10^{-6}$ g/cc de baño).

384112



Los productos de este invento pueden presentarse en diversas formas. Los ejemplos que siguen no son limitativos.

- Solución inyectable:

- 5. 5 mg de clorhidrato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol
41,7 mg de cloruro sódico
5 cc de agua,
Esterilización a 120°.

10. - Comprimido:

- 10 mg de clorhidrato de 1-(3-metil-4-metiltiofenil)-2-isopropilaminoetanol
70 mg de lactosa
1 mg de ácido esteárico
- 15. 2 mg de gelatina
15 mg de almidón.

Las dosis diarias de los derivados de este invento preconizadas para el hombre son, en la administración por vía oral, del orden de 4 a 100 mg y, por inyección, del orden de 5 a 20 mg.

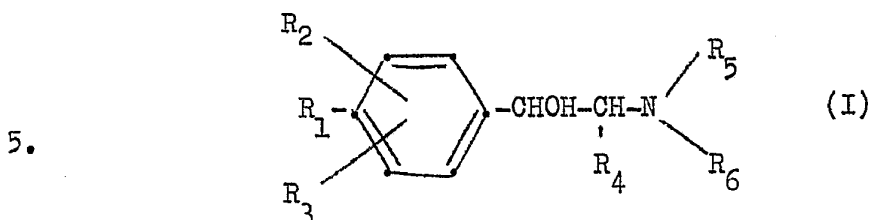
= .. =

N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente belga nº 739.678 (nº PV. 79.767) del 1.10.69 y solicitud de patente belga nº PV: 93.537 del 3.9.70.
- 25.



1. Procedimiento para la preparación de aminoalcoholes correspondientes a la fórmula (1):



en la que

10. R_1 representa un grupo RS, RSO o RSO₂ (donde R es un grupo alquílico lineal o ramificado de C₁-C₁₀, un radical acetílico o hidrógeno);
15. R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de halógeno o un radical de alquilo (C₁-C₃), amino, alquilamino (C₁-C₄), acilamino, nitro, carboxilo, carboalcoxilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquiltio (C₁-C₄);
20. R_4 representa hidrógeno o un radical alquílico lineal o ramificado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;
25. R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquílico (C₁-C₁₆) lineal o ramificado, substituido o insubstituido, un radical cicloalquílico (C₅-C₆), alquénico (C₃-C₄), alquínico (C₃-C₄) o heterocíclico, del tipo de la piperidina, la morfolina, la piridina o la pirimidina; y pueden también formar, con el átomo de nitrógeno vecino, un radical heterocíclico substituido o insubstituido

Rg

384112



y uno de los radicales

R₂ y R₃ pueden ser también los dos un átomo de hidrógeno, con la condición de que R no sea un radical alquilo inferior

de C₁-C₃ en el grupo RS si simultáneamente R₄ y R₅

5.

representan hidrógeno y R₆ es un radical isopropilo o

butilo terciario o, con la condición de que R no sea un

radical metilo en el grupo RSO₂ si simultáneamente R₄

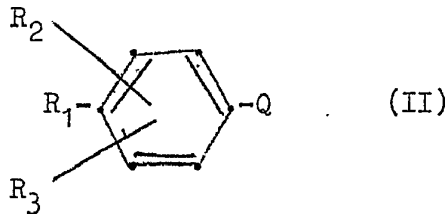
y R₅ son hidrógeno y R₆ es un radical isopropilo;

R₂ ó R₃ pueden ser un átomo de hidrógeno,

10.

y de las sales de estos compuestos, caracterizado porque

un compuesto de la fórmula (II)



15.

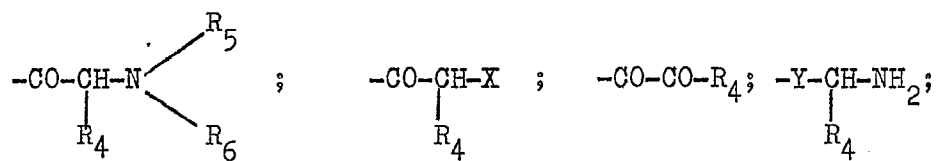
o una de sus sales correspondientes a la sal del aminoalcohol

(I) seleccionada, en cuya fórmula (II) R₁, R₂ y R₃ tienen

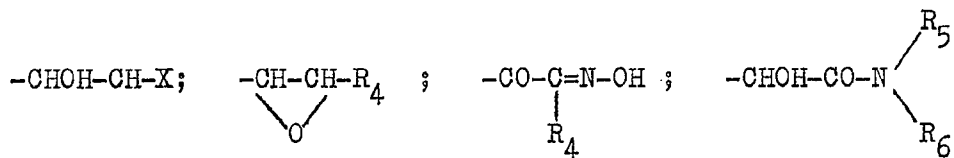
el mismo significado que se les ha atribuido antes y Q re-

20.

presenta uno de los grupos siguientes:



25.



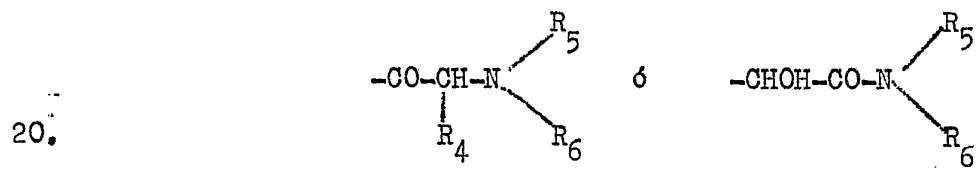
en cuyos grupos, R₄, R₅ y R₆ tienen igualmente el mismo

384112



5. significado que se les ha atribuido antes, mientras que Y representa un radical -CO- o -CHOH- y X representa un átomo de halógeno, se somete a un tratamiento reductor, con aminación simultánea si el citado radical Q no presenta el grupo nitrogenado correspondiente, o bien solamente aminación en ausencia del grupo carbonílico, y, eventualmente introducción de un radical alifático o cicloalifático por tratamiento con haluro de alquilo o cicloalquilo; obteniéndose, opcionalmente, las sales de los aminoalcoholes de la fórmula (I) a partir de los productos resultantes de los citados tratamientos por reacción con un ácido orgánico o inorgánico.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, cuando en el producto de partida de la fórmula (II) Q representa uno de los radicales carbonílico-nitrogenados, que, según el significado parcial dado en la reivindicación 1 presentan la estructura



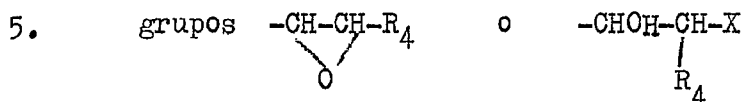
25. en las que R₄ a R₆ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, se somete este compuesto a un tratamiento de reducción o bien, si al radical Q corresponde el grupo -CO-CO-R₄, se somete a dicha reducción con aminación simultánea por medio de una amina NHR₅R₆ o de una hidroxilamina R₅R₆NOH, en las que R₄ y R₅ tienen el mismo significado que antes, mientras que R₆ representa un átomo de hi-

B



drógeno.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, según la variante de aminación solamente cuando Q representa, en la fórmula (II), uno de los



se hace reaccionar este compuesto con una amina del tipo NHR_5R_6 ; en cuyas fórmulas, R_4 hasta R_6 y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la reivindicación

10. 1.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, según otra de las variantes indicadas en la preparación, cuando en la fórmula (II) Q presenta el grupo amínico solamente y no el grupo carbonilo, teniendo la estructura $\begin{array}{c} \text{-Y-CH-NH}_2 \\ | \\ \text{R}_4 \end{array}$, en el que R_4 e Y tienen

15.

el mismo significado que se les dió en la reivindicación 1, se introduce el grupo carbonílico por reacción de este compuesto, en condiciones simultáneamente reductoras, con

20.

un compuesto carbonilado de la fórmula $\text{R}_5\text{R}_6\text{C=O}$, en la que R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquílico lineal o ramificado, un radical alquénfílico, un radical alquínfílico o un radical alquílico substituido y R_6 es un radical alquílico lineal o ramificado o un radical

25.

alquílico substituido, además de que R_5 y R_6 pueden formar con la función cetónica un sistema alicíclico o heterocíclico; y los radicales alquílicos substituidos en R_5 y R_6

R₅



5. lo serán por grupos amínicos, alquilamínicos, hidroxílicos, alcoxílicos, fenoxílicos substituidos, fenílicos, fenílicos substituidos o heterocíclicos, o bien, opcionalmente, se hace reaccionar este compuesto con un haluro de la fórmula R'X en la que X representa un halógeno y R' representa un radical alquílico, alquílico substituido, cicloalquílico, alquenílico o alquinílico.

10. 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en todos los casos cuando en el compuesto de partida de fórmula (II) R₅ y R₆ representan alquilo, éste puede eventualmente estar substituido por grupos amínicos, alquilamínicos, hidroxílicos, alcoxílicos, fenoxílicos, fenoxílicos substituidos, fenílicos, fenílicos substituidos o heterocíclicos, como piperidino o morfolino.

15. 6. Procedimiento para la preparación de aminoalcoholes.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 98 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Septiembre de 1970

p.a.

Kg *J. J. J.*