



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	453389	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	17 Nov. 1976	

Réf. V. 344798 DB. 31724

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
75.35217	18 Noviembre 1975	Francia

37 FECHA DE PUBLICIDAD	35 CLASIFICACION INTERNACIONAL	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D;AG1K	

34 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de derivados de amino-alcoholes"

71 SOLICITANTE (S)
La sociedad anonima belga "CONTINENTAL PHARMA"

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
135, avenue Louise, Bruxelles, BELGICA

72 INVENTOR (ES)	
Georges LAMBELIN Joseph ROBA	Claude GILLET Roméo RONCUCCI

73 TITULAR (ES)
La sociedad anonima belga "CONTINENTAL PHARMA"

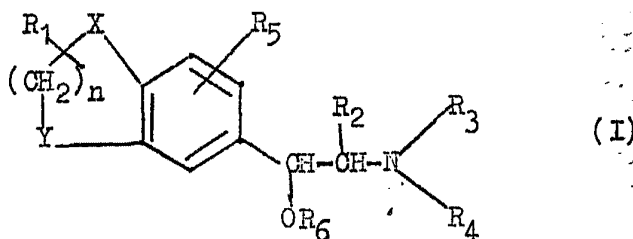
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a los derivados de aminoalcoholes heterocíclicos que comprende aminoalcoholes substituidos, ésteres de estos aminoalcoholes y sales de los mismos, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de estos derivados, así como su método de utilización.

Los derivados de conformidad con la invención, corresponden a la fórmula general siguiente :

10.



15.

en la cual

- a) R_1 representa hidrógeno, uno o dos radicales alquílicos ($C_1 - C_3$) lineales o ramificados, un radical fenílico o un radical carboxílico;
20. b) R_2 representa un radical alquílico ($C_1 - C_3$) lineal o ramificado;
- c) R_3 representa :
- un radical alquénfílico ($C_3 - C_{18}$) mono o poliinsaturado;
 - un radical alquénfílico ($C_3 - C_{12}$) mono o poliinsaturado
25. substituído por el oxígeno, azufre o un radical fenílico;
- un radical alquínfílico ($C_3 - C_{18}$) mono o poliinsaturado;
 - un radical alquínfílico ($C_3 - C_{12}$) mono o poliinsaturado substituído por oxígeno, azufre o un radical fenílico;

- un radical cicloalquílico ($C_3 - C_{10}$);
 - un radical alquílico ($C_2 - C_{20}$) lineal o ramificado;
 - un radical alquílico ($C_2 - C_{18}$) lineal o ramificado sustituido al menos por un átomo y/o un radical elegido entre el grupo formado por :
- 5.
- (1) oxígeno o azufre,
 - (2) los radicales alcoxicarbonílicos ($C_1 - C_3$), de la pirrolidina, pirrolidinona o imidazolidona,
 - (3) radicales fenílico, fenoxílico, feniltiónico, benzílico, indaniloxílico o naftiloxílico,
- 10.
- (4) radicales fenílico, fenoxílico, feniltiónico y benzílico substituidos por uno o dos radicales alquílicos ($C_1 - C_4$) o alcoxicílicos ($C_1 - C_4$), por uno o dos átomos de halógeno, un radical nitrílico, hidroxílico, amínico, alcanóilico ($C_2 - C_6$), acilamínico ($C_2 - C_4$), aloxicarbonílico ($C_1 - C_4$) o alquilsulfonamídico ($C_1 - C_4$),
- 15.
- d) R_4 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_3 y el átomo de nitrógeno próximo, un radical de la morfina, pirrolidina, piperidina, piperidina substituida por uno o dos radicales alquílicos ($C_1 - C_4$), fenílicos o fenilalquílicos ($C_1 - C_4$), o un radical de la piperacina substituida en posición 4 por un radical fenílico o un radical fenílico substituido (1) por uno o
- 20.
- dos radicales alquílicos ($C_1 - C_4$) o alcoxicílicos ($C_1 - C_4$), (2) por uno o dos átomos de halógeno o (3) por un radical trifluorometílico;
- 25.
- e) R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquílico ($C_1 - C_3$);

- f) R_6 representa hidrógeno o un radical alcanófilico ($C_1 - C_{10}$) lineal o ramificado o bien un radical cicloalcanófilico ($C_3 - C_8$);
- g) n vale 1, 2 ó 3;
- 5. h) X representa azufre, oxígeno, un radical CH_2 ó un radical NH;
- i) Y representa un radical CH_2 o azufre;
- j) cuando simultáneamente X es oxígeno, Y un grupo CH_2 , n vale 2; R_1 y R_5 son hidrógeno, R_2 un radical metílico y R_6 es hidrógeno o un radical alcanófilico, R_4 no forma con R_3 y el átomo de nitrógeno próximo un radical piperacínico sustituido.
- 10.

La presente invención abarca con ventaja los derivados que corresponden a la fórmula I en la que :

- 15 a) R_1 representa hidrógeno, o bien uno o dos radicales alquílicos ($C_1 - C_3$);
- b) R_2 representa un radical alquílico ($C_1 - C_3$);
- c) R_3 representa :
 - un radical alquénfilico ($C_3 - C_{18}$) mono o poliinsaturado;
 - 20. - un radical alquínfilico ($C_3 - C_{18}$) mono o poliinsaturado;
 - un radical cicloalquílico ($C_3 - C_8$);
 - un radical alquílico ($C_2 - C_{18}$);
 - 25. - un radical alquílico ($C_2 - C_{16}$) sustituido (1) por un radical feniltiónico, un radical alcofílico ($C_1 - C_6$), un radical alquiltiónico ($C_1 - C_6$), un radical fenoxílico, un radical benzofílico, uno o dos radicales fenílicos, (2) por un radical fenílico, ben-

zoílico, feniltiónico o fenoxílico sustituido cada uno de ellos por un alquilo ($C_1 - C_3$) o un halógeno, (3) por un radical fenoxílico sustituido por un nitrilo o un alcanóilo ($C_2 - C_3$);

5. d) R_4 representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R_3 y el átomo de nitrógeno próximo (1) un radical de la piperacina sustituido por un radical fenílico sustituido a su vez por un radical alquílico ($C_1 - C_3$), (2) un radical piperidínico sustituido por un radical alquílico ($C_1 - C_3$), sustituido a su vez por un radical fenílico ;
10. e) R_5 representa hidrógeno o un radical alquílico ($C_1 - C_3$);
- f) R_6 representa hidrógeno, un radical alcanóilico lineal o ramificado ($C_1 - C_8$) o un radical cicloalcanóilico ($C_3 - C_6$);
15. g) n vale 1, 2 ó 3;
- h) X representa azufre, oxígeno, un radical CH_2 o un radical NH;
20. i) Y representa un radical CH_2 o azufre.

Una clase preferida de compuestos de la fórmula I es aquélla en la cual R_1 representa hidrógeno o un radical metílico; R_2 representa un radical metílico o etílico; R_3 representa un radical alquílico ($C_2 - C_{18}$), un radical alquílico ($C_2 - C_{10}$) sustituido (1) por un radical fenílico, feniltiónico, fenoxílico o benzoílico, ó (2) por un radical fenílico, feniltiónico, fenoxílico o benzoílico sustituido cada uno de ellos por uno o dos radicales alquílicos ($C_1 - C_3$) o por un halógeno; R_4 y R_5 representan hi-

25.

drógeno; R_G representa hidrógeno, un radical alcanofílico (C₁ - C₄) o un radical cicloalcanofílico (C₃ - C₆), n vale 1, 2 ó 3; siendo X un átomo de azufre e Y un radical CH₂.

Los ejemplos de los derivados de conformidad con

5. la invención son :
- 1-(6-tiocromanil)-2-n. octilamino-1-propanol
1-(6-tiocromanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol
1-(6-tiocromanil)-2-[2-(fenoxi)etilamino]-1-propanol
1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil-2-n. octilamino-1-propanol
10. 1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol
1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-[4-(p. clorofenil)-butil-amino]-1-propanol
1-(2-metil-2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil-2-(4-fenilbutil-amino)-1-propanol
15. 1-(2-metil-2,3-dihidro-5-benzo[b]furanil-2-n. octilamino-1-propanol
1-(2,3,4,5-tetrahidrobenceno[b]tiepin-7-il)-2-(4-fenilbutil-amino)-1-propanol
20. 1-(2,3-dihidro-5-indolil)-2-n. octilamino-1-propanol
1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propioniloxi propano
1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-ciclohexanoiloxipropano
25. 1-(5-indanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol
1-(5-indanil)-2-[2-(4-clorofenoxi)etilamino]-1-propanol
1-(5-indanil)-2-[2-(4-fluorobenzoil)propilamino]-1-propanol

Los derivados que corresponden a la fórmula I que pueden presentarse en forma de sales, son especialmente sales de ácidos inorgánicos, como los clorhidratos,

te bromhidratos, fosfatos, sulfatos o bien ácidos orgánicos, por ejemplo, oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, citratos, maleatos, gluconatos y glucoronatos.

- Con los productos más activos de la invención,
5. que poseen dos centros de asimetría, se pueden obtener dos racematos que corresponden, respectivamente, a las formas eritro y treo, pudiéndose resolver estos dos racematos por medio de procedimientos clásicos, por ejemplo, mediante la formación de sales diaestereoisómeras por la acción de ácidos ópticamente activos, como los ácidos tartárico, diacetiltartárico, tartranílico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y separación de la mezcla de diaestereoisómeros mediante cristalización, destilación y cromatografía; después de liberadas las bases ópticamente activas partiendo
10. de estas sales.
- 15.

Se pueden utilizar los mismos procedimientos si los compuestos de la invención contienen más de dos centros de asimetría.

- Se pueden emplear, por consiguiente, los derivados más activos de la invención como racematos de forma eritro o treo, o bien como una mezcla de estas dos formas o bien como compuestos ópticamente activos de cada una de estas dos formas.
- 20.

- Los derivados de aminoalcoholes de la invención poseen en general actividad sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, actividad antihipertensiva y/o antiespasmódica, vasodilatadora periférica, protectora contra la anoxia del miocardio, hipolipidemiante, antitrombótica, beta-lítica, inhibidora de la agregación de plaquetas y/o
- 25.

actividad sobre el sistema nervioso central, por ejemplo, como tranquilizantes.

5 Estas propiedades permiten enfocar el empleo de los productos de la invención hacia el tratamiento de la hipertensión y afecciones cardiovasculares, como la arteriosclerosis.

10. Más concretamente, se ha descubierto que los derivados de conformidad con la invención, entre otras propiedades, poseen una importante actividad antihipertensiva, hipolipidemiante y antitrombótica.

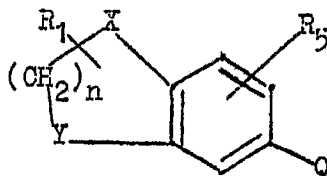
Se pueden administrar los compuestos activos de la invención con diversos excipientes farmacéuticos, por vía oral o parenteral.

15. En la administración oral se emplearán las formas, granulados, comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones que contengan aditivos o excipientes clásicos de la farmacia galénica. Se emplea agua estéril o bien un aceite, como aceite de cacahuete u oleato de etilo, para la administración parenteral.

20. Se pueden utilizar estos compuestos activos solos o combinados con otros productos activos que tengan una actividad parecida o distinta.

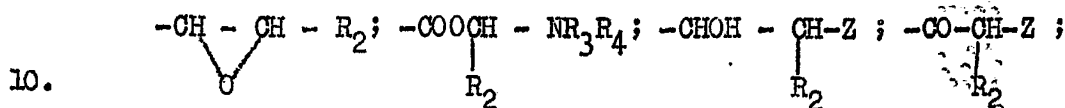
25 Se preparan los nuevos compuestos de la invención siguiendo el procedimiento general, objeto de la misma, y que se describe así :

Se preparan los nuevos derivados partiendo de un compuesto que corresponde a la fórmula (II) :



(II)

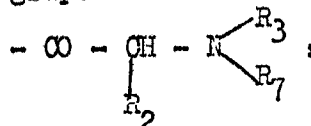
5. o eventualmente, según sea el valor de Q, a partir de una sal de un compuesto que corresponda a esta fórmula en la cual R_1 , R_5 , Y, X y n tienen el significado señalado antes y Q representa uno de los grupos siguientes :



teniendo estos grupos R_2 , R_3 y R_4 asimismo el significado que se señaló antes, en tanto que Z representa un átomo de halógeno, como Cl ó Br.

15. Se puede ejecutar este procedimiento general siguiendo dos caminos determinados esencialmente por el producto inicial, es decir, por el valor de Q en la fórmula (II).

20. Según el primer camino de preparación, se reduce una alfa-aminocetona que corresponde a la fórmula (II) en la cual Q representa un grupo



25. significando R_2 y R_3 lo señalado anteriormente, y teniendo R_7 el significado de R_4 que se indicará después o bien es grupo protector eliminable posteriormente por hidrólisis o hidrogenolisis, como los grupos benzílico, tritílico, acetílico, formílico y bencidrílico.

Se puede llevar a cabo la reducción del modo co-

- rriente; por ejemplo, con mayor facilidad mediante la acción de hidruros de los metales alcalinos, como el boro - hidruro sódico, en un disolvente como metanol o etanol, preferiblemente a baja temperatura, o hidruro de aluminio y de litio en un disolvente como éter dietílico, o tetrahidrofurano, o también por medio de la acción de un alcoholato de aluminio, como el isopropilato aluminico, en un disolvente como isopropanol y, más conveniente, a reflujo de este último. Se puede efectuar también la reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador, como paladio sobre carbono, níquel de Rancy, óxido de platino en un disolvente, verbigracia, metanol, etanol, dioxano y ácido acético.

- Tal como se señaló, los productos más interesantes de la invención pueden tener dos formas, eritro y treo. La elección de la aminocetona inicial y las condiciones de reducción, permiten obtener una u otra de estas dos formas de una manera estereoselectiva. Así, la reducción de una aminocetona en la cual $Q = \text{CO}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}-\text{NR}_3\text{R}_4$ y en

- la que $\text{R}_4 = \text{hidrógeno}$, conduce a un compuesto de forma eritro en las condiciones generales descritas.

- Para obtener un compuesto de forma treo se efectúa la reducción de una aminocetona en la cual $Q = \text{CO}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}-\text{NR}_3\text{R}_7$ y en la que R_2 y R_3 valen lo que se ha indi-

- R_2
cado anteriormente y R_7 es un grupo protector eliminable después por hidrólisis o hidrogenólisis, como por ejemplo, los grupos bencílico, tritílico, acetílico, formili-

co y bencidrílico, efectuándose preferentemente la reducción por medio de la acción de hidruros de metales alcalinos, como el borohidruro sódico o el hidruro de aluminio y de litio.

5. Las aminocetonas iniciales se pueden conseguir fácilmente, por ejemplo, mediante la acción de una amina R_3R_4NH sobre una alfa-halogenocetona en disolventes como éter, benceno, cloroformo, dioxano, metanol, isopropanol o acetonitrilo.
10. Sin embargo, se sabe perfectamente en la literatura que una reacción de este tipo en general da escaso rendimiento, debido a la formación de numerosos productos secundarios y a la inestabilidad de las alfa-aminocetonas. El Peticionario ha realizado un método de síntesis que permite obtener los aminoalcoholes de estructura general (I) con un rendimiento excelente y sin aislar la aminocetona intermedia, habiéndose demostrado que un alcohol, como el metanol, etanol o isopropanol, es un disolvente de elección para este tipo de reacciones. A este respecto y de conformidad con la invención, se hace reaccionar una alfa-halogenocetona de fórmula (II) en la que $Q = \text{CO}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}-\text{Z}$ con una amina R_3R_4NH de manera que se obtiene una aminocetona que corresponde a la fórmula (II)
15. en la cual $Q = \text{CO}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}-\text{NR}_3-\text{R}_4$, sometiéndose esta aminocetona a la citada reducción sin aislarla previamente. De conformidad con un segundo modo de preparación, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II) en la que
- 20.
- 25.

Q representa un grupo $-\text{CHOH}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}-\text{Z}$, con una amina del tipo

$\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$ en cuyas fórmulas R_2 a R_4 y Z significan lo señalado anteriormente.

5. Esta reacción se efectúa en un disolvente como alcohol, cloroformo, dioxano, tetracloruro de carbono y con mayor facilidad, en presencia de un producto que fija el hidrácido halogenado formado, así como las bases minerales u orgánicas terciarias, o también en presencia de un exceso de amina. Se sabe muy bien que el grupo
10. $-\text{CHOH}-\text{CH}-\text{Z}$ en estos casos da primeramente un oxirano del tipo:

R_2

$-\text{CH}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{R}_2$ el cual reacciona con el compuesto aminado.

15. Este procedimiento, por consiguiente, comprende también la preparación de aminoalcoholes a partir de oxiranos, pudiéndose emplear este procedimiento con ventaja para la preparación de derivados de aminoalcoholes de la forma tres.

20. De conformidad con la invención, las sales de aminoalcoholes correspondientes a la fórmula (I), pueden formarse como se ha señalado antes, siguiendo el procedimiento general descrito.

25. Este procedimiento comprende diversas variantes. Estas sales pueden formarse en general, siguiendo los métodos conocidos del procedimiento general mencionado, como por ejemplo, la reacción en cantidades equimoleculares del aminoalcohol con un ácido en un disolvente adecuado, como puede ser un alcohol, posterior precipita-

ción de la sal mediante la adición de otro disolvente miscible en el primer disolvente y en el que la sal es insoluble, verbigracia, el éter; también por neutralización de una solución etérea del ácido o la base con la base o el ácido. Se pueden emplear ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Se emplea el ácido clorhídrico con preferencia como ácido inorgánico, también el ácido bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, perclórico, etc.

Los ácidos orgánicos son ácidos carboxílicos o bien ácidos sulfónicos, como el fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, cítrico, ascórbico, fumárico, maleico, pamoico, succínico, tartárico, fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, glucorónico, etc.

Los ésteres de aminoalcoholes de fórmula general I en los que R_G es un radical alcanófilico o cicloalcanófilico, se preparan haciendo reaccionar un aminoalcohol o una de sus sales con un exceso de cloruro de ácido o del anhídrido adecuado y, preferentemente, a una temperatura comprendida entre los 50°C y la temperatura de reflujo del cloruro de ácido o del anhídrido.

De conformidad con otro procedimiento, se hace reaccionar una aminoalcohol o una de sus sales con una cantidad equimolecular o un ligero exceso del cloruro de ácido o del anhídrido adecuado en un disolvente como, por ejemplo, acetonitrilo, benceno y tolueno.

Seguidamente se dan ejemplos detallados sobre la preparación de algunos derivados de aminoalcoholes de

conformidad con la invención. Estos ejemplos tienen sobre todo la finalidad de ilustrar más las características particulares del procedimiento de conformidad con la invención.

5.

EJEMPLO 1

1-(6-tiocromanil)-2-n. octilamino-1-propanol

- a) Se adicionan 19,7 ml de cloruro de propionilo a 35 g de cloruro de aluminio en 500 ml de 1,2-dicloroetileno y después, lentamente con agitación, 36,5 g de tiocromo en 150 ml de 1,2-dicloroetileno, manteniéndose la temperatura alrededor de 10°C. Se agita la mezcla durante 3 horas, después de la adición a la temperatura ambiente y se descompone luego por medio de la adición de hielo con ácido clorhídrico.
- 10.
15. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 1,2-dicloroetileno. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtra y evapora el disolvente al vacío. Se solidifica el residuo obtenido añadiendo éter de petróleo, obteniéndose así 32,5 g de 6-propionil-tiocromano.
20. p.f. (°C): 63-65. Rendimiento: 69% (pf = punto de fusión).
- b) Se añaden gota a gota 8 ml de bromo a una solución de 32 g de 6-propionil-tiocromato en 400 ml de éter anhidro, manteniéndose la temperatura a $\pm 5^\circ C$. Después de la adición, se agita 2 a 3 horas más a la temperatura ambiente, después se añade poco a poco una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de éter, se secan las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtran y se evapora el disolvente al va-
- 25.

cio. Se trata el residuo obtenido con 100 ml de éter de petróleo, obteniéndose 38 g de alfa-bromo-6-propionil-tiocromano.

Pf. (20) : 71-73 Rendimiento: 86 %.

5. c) Se hacen refluir durante 4 horas 15 ml de n-octilamina y 200 ml de etanol. Se enfría la mezcla a $\pm 5^{\circ}\text{C}$ y se añaden lentamente 5,2 g de borohidruro sódico. Después de la adición, se agita una o dos horas más a la temperatura ambiente y después se evapora el disolvente al vacío. Se trata el residuo con 200 ml de agua y se extrae 3 veces con 100 ml de cloroformo. Se lavan con agua las fases orgánicas combinadas, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evapora el disolvente al vacío. Se recrystaliza el residuo obtenido con acetona. Se obtienen 13,3 g de 1-(6-tiocromanil)-2-n-octilamino-1-propanol.
10. Se trata el residuo con 200 ml de agua y se extrae 3 veces con 100 ml de cloroformo. Se lavan con agua las fases orgánicas combinadas, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evapora el disolvente al vacío. Se recrystaliza el residuo obtenido con acetona. Se obtienen 13,3 g de 1-(6-tiocromanil)-2-n-octilamino-1-propanol.
15. Se obtienen 13,3 g de 1-(6-tiocromanil)-2-n-octilamino-1-propanol.

Pf. (20) : 115 - 116. Rendimiento : 60%

Análisis centesimal	C	H	N
% calculado	71,58	9,91	4,17
% hallado	71,70	9,85	4,05

20

EJEMPLO 2

1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tifenil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol.

- a) Se añaden 0,21 M de cloruro de propionilo a 0,3 M de cloruro de aluminio en 500 ml de 1,2-dicloroetileno, y después lentamente con agitación, se adicionan 0,2 M de 2,3-dihidrobenczo [b] tiofeno, manteniéndose la temperatura alrededor de 10°C . Seguidamente se agita 3 h más a la temperatura ordinaria y después se descompono con una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Se separa la fase orgánica y se
- 25.

- extrae la fase acuosa con 1,2-dicloroetileno. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, se filtra y se evapora el disolvente al vacío. Se solidifica el residuo obtenido mediante la adición de éter de petróleo y se obtienen de esta manera 25 g de 5-propionil-2,3-dihidrobenczo [b] tiofeno.
5. Pf (20) : 50 - 52. Rendimiento: 55 %
- b) Se añaden gota a gota con agitación 3,3 ml de bromo a una temperatura de $\pm 10^{\circ}C$ a 12,5 g del producto anterior en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita 1 hora más a la temperatura ordinaria y después se adicionan 50 ml de una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10%. Se separa la fase orgánica, se seca y evapora. Se solidifica el residuo oleoso obtenido adicionando éter de petróleo y se obtienen
10. 30 g de 5-(alfa-bromopropionil)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno.
15. Pf. (20) : 64 - 66.
- c) Se hacen refluir durante 3 horas 15 g de 5-(alfa-bromopropionil)-2,3-dihidrobenczo [b] tiofeno, 16 g de 4-fenilbutilamina y 150 ml de metanol. Se enfria la solución a $\pm 5^{\circ}C$ y se añaden lentamente 5 g de borohidruro sódico. Se agita de 3 a 4 horas más a la temperatura ambiente, después de la adición, y se evapora el disolvente al vacío. Se trata el residuo con 200 ml de agua y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora al vacío. Se recristaliza el residuo sólido con acetona. Se obtienen así 9,9 g.
20. Pf (20) : 113-115. Rendimiento : 55 %
- 25.

Análisis centesimal	C	H	N
% calculado	73,85	7,97	4,10
% hallado	73,50	7,95	3,90

EJEMPLO 3

5. 1-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b] tiepina-7-il)-2-(4-fenil-butilamino)-1-propanol.
- a) Se añaden 0,25 m de cloruro de propionilo a 0,27 m de cloruro de aluminio en 500 ml de 1,2-dicloroetileno, después lentamente y agitando, 0,25 m de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepina, manteniéndose la temperatura alrededor de los 10°C. Seguidamente se agita 3 a 4 horas a la temperatura ordinaria y después se descompone con una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 1,2-dicloroetileno.
10. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtra y evapora el disolvente al vacío. Se destila el residuo también al vacío. Se obtienen 30 g de un aceite denso. Rendimiento: 60%; punto de ebullición: Eb: 130-135 (0,4 mm). El espectro RMN (resonancia magnética nuclear)
15. es correcto para la estructura 7-propionil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b]tiepina.
- b) Se añaden gota a gota 2,6 ml de bromo a la temperatura de ± 10°C a 11 g del producto anterior en 150 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro. Después se agita 1 hora
20. más a la temperatura ordinaria y se adicionan 30 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ al 10%. Se separa la fase orgánica, se seca y evapora. Se obtienen de esta manera 13,2 g de 7-(alfa-bromopropionil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiepina (aceite amarillo fluido) cuyo carácter homogéneo se
- 25.

comprueba por CCF (cromatografía en capa fina).

5. c) Se hacen refluir durante 4 horas 10 g de 7-(alfa-bromopropionil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiopina, 150 ml de metanol y 10 g de 4-fenilbutilamina. Seguidamente se enfría la solución hasta $\pm 5^{\circ}\text{C}$ y se añaden lentamente, agitando, 4 g de borohidruro sódico. Después de la adición, se deja la mezcla una noche a la temperatura ambiente y se evapora el disolvente al vacío. Se trata el residuo oleoso que se ha obtenido con 200 ml de agua y se extrae con cloroformo. Se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente al vacío. Se recristaliza el residuo obtenido con acetona. Se obtienen 7,5 g.
10. Pf. ($^{\circ}\text{C}$) : 87 - 89. Rendimiento: 53 %

15. Análisis centesimal

	C	H	N
% calculado	74,74	8,45	3,79
% hallado	74,85	8,65	3,70

EJEMPLO 4

20. 1-(2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tifenil)-2-[2-(p-clorofenoxi)etilamino]-1-propanol.
- a) Se añade poco a poco 0,1 m de 2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]-tiofeno (preparado siguiendo el método de Petropoulos, J. Am. Chem. Soc., 75, 1130, 1953), a 0,15 m de cloruro de aluminio, 0,11 m de cloruro de propionilo y 150 ml de 1,2-dicloroetileno, manteniéndose la temperatura a $\pm 10^{\circ}\text{C}$. Después de la adición se agita 3 horas más a la temperatura ordinaria y posteriormente se añade una mezcla de hielo con ácido clorhídrico. Se extrae con 1,2-dicloroetileno, se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disol -
- 25.

vente. Se rectifica al vacío el residuo oleoso.

Así se obtienen 14 g de 5-propionil-2-metil-2,3-dihidrobenczo[b]-tiofeno.

Eb. (0,2 mm) : 110-115°. Rendimiento : 70%.

5. El espectro de RMN está de acuerdo con su estructura.

b) Se añaden gota a gota 1,8 ml de bromo a 7 g del producto anterior disueltos en 100 ml de THF anhidro, agitando y manteniendo la temperatura a 10°C aproximadamente.

10. Después de la adición, se agita 1 hora más a la temperatura ordinaria y después se añade una solución acuosa de NaHCO_3 . Se separa la fase orgánica, se seca y evapora. Se obtienen 8,5 g de 5-(alfa-bromopropionil)-2-metil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno.

15. Pf. (20) : 52-54. Rendimiento : 88 %.

El espectro de RMN está de acuerdo con su estructura y el producto aparece homogéneo en CCF (silica gel - C_6H_6).

20. c) Se hacen refluir durante 3 horas 16 g del producto anterior, 12 g de 2-(p. clorofenoxi)etilamina y 200 ml de etanol. Se enfría la solución a $\pm 5^\circ\text{C}$ y se añaden lentamente 5 g de NaBH_4 . Después de la adición, se agita 2 a 3 horas más a la temperatura ordinaria, se evapora el disolvente y se extrae el residuo con CHCl_3 . Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra, evapora y se recristaliza el residuo obtenido con acetona.

25. De esta manera se obtienen 5,5 g de producto .
PF (20) : 108-109.

Análisis centesimal	C	H	N
% calculado	63,56	6,40	3,70
% hallado	63,70	6,45	3,85

5. La estructura del producto es confirmada mediante los espectros de masa, RMN o IR.

EJEMPLO 5

1-(3-metil-6-tiocromanil)-2-[2-(fenoxi)etilamino]-1-propanol.

10. a) Se añade gota a gota 0,1 m (16,4 g) de 3-metil-tiocromano a 0,13 m de $AlCl_3$, 0,12 m de cloruro de propionilo en 150 ml de 1,2-dicloroetileno, a $\pm 5^\circ C$ de temperatura. Una vez que se ha agitado la mezcla durante 3 horas a la temperatura ordinaria, se adiciona una mezcla de hielo con HCl y se extrae con $CHCl_3$. Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtra y evapora.

15. Así se obtienen 17,3 g de 6-propionil-3-metil-tiocromano, comprobándose la homogeneidad del mismo mediante CCF y su estructura con el espectro RMN.

20. b) Se añaden 5,2 ml de bromo gota a gota a 22 g del producto anterior en 150 ml de THF, agitando a $\pm 5^\circ C$. La solución se trata de la manera que se ha descrito.

Se obtienen 26 g de 6-(alfa-bromopropionil)-3-metil-tiocromano.

Pf ($^\circ C$) : 60-63 (MeOH). Rendimiento : 85 %

25. El espectro de RMN está de acuerdo con su estructura.

c) Se hacen refluir 2 horas, 11 g del producto anterior 15 g de 2-fenoxietilamina y 150 ml de etanol. Se enfría a $\pm 5^\circ C$ y se van adicionan poco a poco 6 g de $NaBH_4$. Se

trata la solución del modo descrito anteriormente. Se obtiene 5 g del producto, después de recristalizar con acetona.

Pf (°C) : 85 - 87.

5.	Análisis centesimal	C	H	N
	% calculado	70,54	7,61	3,91
	% hallado	70,42	7,60	3,90

Los espectros RMN, IR y de masa están de acuerdo con su estructura.

10.

EJEMPLO 6

1-(8-metil-6-tiocromanil)-2-n.octilamino-1-propanol

a) Se tratan 165 g de 8-metil-tiocromano con cloruro de propionilo en presencia de $AlCl_3$ en 1,2-dicloroetileno de la manera descrita en los ejemplos anteriores.

15.

Así se obtienen 107,4 g de producto.

Eb.: 140-155 (0,50 mm). El producto se solidifica.

Pf (°C) : 48-51 Rendimiento : 50 %

El espectro de RMN está de acuerdo con su estructura.

20.

b) Se broman con 25 ml de bromo 107,4 g del producto anterior en 800 ml de THF, siguiendo el procedimiento descrito antes.

Se obtienen 91,7 g de 6-(alfa-bromopropionil)-8-metil-tiocromano.

25.

Pf (°C) : 79-80 (éter de petróleo). Rendimiento : 63 %

El espectro de RMN está de acuerdo con su estructura.

c) Se hacen refluir durante 4 horas, 20 g del producto anterior, 20 g de n.octilamina y 300 ml de metanol. Se en-

fría a $+ 0^{\circ}\text{C}$ y se añaden lentamente 9,5 g de NaBH_4 . Después del tratamiento corriente, se obtienen 14 g del producto.

Pf ($^{\circ}\text{C}$) : 129-130 (CHCl_3)

5.	Análisis centesimal	C	H	N
	% calculado	72,15	10,09	4,01
	% hallado	72,05	9,75	3,85

Los espectros de RMN, masa e IR están de acuerdo con su estructura.

10. EJEMPLO 7

1-(2-metil-2,3-dihidro-5-benzo[b]furanil)-2-[4-(p-clorofenil)-butilamino]-1-propanol.

a) Se añaden 100 g (0,75 moles) de 2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furano, a 10°C y con agitación, a una mezcla formada por adiciones sucesivas de 108 g (0,8 moles) de cloruro de aluminio y 71,6 g (0,75 moles) de cloruro de propionilo a 1000 ml de diclorometano. Al final de la adición, la temperatura se mantiene durante 3 horas a la temperatura ambiente.

15. Se vierte con precaución el medio final sobre hielo mezclado con un poco de ácido clorhídrico concentrado. Se decanta la fase orgánica, se seca y finalmente se evapora a sequedad. Se destila el residuo oleoso. Se recogen 91,3 g (0,48 moles: 64%) del derivado cetónico.

20. Eb, $119^{\circ}\text{C}/0,5$ Torr. El espectro de resonancia magnética nuclear está conforme con su estructura.

b) Se añaden trazas de peróxido de benzoilo a una solución de 57 g (0,3 moles) de 2-metil-5-propionil-2,3-dihidrobenzo[b]furano en 600 ml de éter dietílico, mante -

- niéndose la temperatura a 10°C, y después se adicionan 47,9 g (0,3 moles) de bromo. Seguidamente se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se lava el medio final con una solución acuosa al 10% de carbonato ácido de sodio y después con agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo, sólido, se recristaliza con una mezcla de hexano/ciclohexano 1:1.

De esta manera se obtienen 67,3 g (0,25 moles; 83% de cetona bromada.

10. Pf. (20) 79,6. El espectro de resonancia magnética nuclear confirma la estructura.
- c) Se agita y se calienta a reflujo una solución de 8,2 g (45 moles) de p. clorofenilbutilamina en 100 ml. de acetonitrilo. Se le añaden 12,4 g (90 moles) de carbonato potásico y, cuando ha transcurrido una hora, una solución de 12 g (45 moles) de la cetona bromada anterior en 80 ml de acetonitrilo. Una vez que la adición ha concluido, se mantiene el reflujo durante 1,5 horas. Cuando el medio vuelve a estar a la temperatura ambiente, se la adiciona gota a gota una solución de 1,8 g (48 moles) de borohidruro sódico en 10 ml de agua alcalinizada con una gota de hidróxido sódico acuoso al 40%. El sólido se filtra y se extrae el filtrado con cloroformo. Se seca y después se evapora a sequedad el extracto. El residuo es sólido. Este es recristalizado con el primero, en una mezcla hexano/ciclohexano 1:1. Se obtienen 5,1 g (14 moles; 31 %) de producto cuyo punto de fusión es 107,8°C.

El espectro de RMN confirma la estructura de -
seada.

Análisis centesimal,	C	H	N
% calculado	70,70	7,60	3,72
% hallado	70,40	7,60	3,60

EJEMPLO 8

5. 1-(2-metil-6-tiocromanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propa - nol.
- a) Se tratan 83 g (0,5 moles) de 2-metil-tiocromano con 43,2 ml de cloruro de propionilo (0,5 M) en presencia de 73 g de $AlCl_3$ (0,55 M) en 750 ml. de 1,2-dicloroetileno, de la manera ya descrita en los ejemplos anteriores. Se obtienen 64 g de 2-metil-6-propionil-tiocromano.
- PF (°C) : 65-66 (éter de petróleo) Rendimiento: 58 %
- El espectro de RMN está de acuerdo con su es - tructura.
15. b) Se tratan 64 g del producto anterior en 500 ml de metanol anhidro con 14,9 ml de bromo, según el procedimiento descrito.
- Se obtienen 82 g de 6-(alfa-bromopropionil)-2-metil-tiocromano.
20. PF (°C) : 78-79. Rendimiento : 95 %
- El espectro de RMN está de acuerdo con su es - tructura.
- c) Se hacen refluir 4 h, 15 g del producto anterior 9 g de 4-fenilbutilamina y 200 ml de metanol. Se enfría a \pm 0°C y se añaden lentamente 4 g de $NaBH_4$. Se obtienen 6 g de 1-(2-metil-6-tiocromanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol.
25. Pf. (°C) : 118 - 119 Rendimiento : 35 %
- Análisis centesimal,

	C	H	N
% calculado	74,74	8,45	3,79
% hallado	74,80	8,45	3,70

Los espectros de RMN, masa e IR están de acuerdo con su estructura.

5.

EJEMPLO 9

1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]furanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol.

10. a) Se tratan 8,8 g de 2,3-dihidro-6-propionilbenzo[b]furano en 50 ml de THF anhidro con 2,6 ml de bromo, siguiendo el procedimiento descrito. Se recristaliza el producto obtenido con metanol, obteniéndose 8 g de 6-(alfa-bromopropionil)-2,3-dihidrobenczo[b]furano.

PF (°C) : 65-66. Rendimiento: 40 %.

15. b) Se hacen refluir durante 3 h, 10 g del producto anterior, 6 g de 4-fenilbutilamina y 100 ml de metanol. Se enfria a \pm 0°C y se adicionan poco a poco 4 g de Na BH₄. Se obtienen 7,7 g del producto, después del tratamiento corriente y recristalización con acetona.

PF (°C) : 131-133. Rendimiento : 50 %

20. Análisis centesimal,

	C	H	N
% calculado	77,49	8,36	4,30
% hallado	77,25	8,25	4,10

Los espectros de RMN, masa e IR están de acuerdo con su estructura.

25.

EJEMPLO 10

1-[(1,4-benzoditieno)-6-yl]-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol.

a) Se añaden 0,12 M de cloruro de propionilo a 0,12 M de cloruro de aluminio en 250 ml de 1,2-dicloroetileno,

- después lentamente con agitación y a la temperatura de \pm 15°C, 0,1 M de 1,4-benzoditieno en 100 ml de 1,2-dicloro-etileno. Después de la adición, se agita la mezcla 1 h a la temperatura ambiente y se descompone con una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Se obtienen 12 g de 6-propionil-1,4-benzoditieno, después del tratamiento corriente. Eb.: 145-150 (0,2 mm). Rendimiento: 60%.
5. b) Se añaden gota a gota con agitación y a una temperatura de \pm 10°C, 2,3 ml de bromo a 10 del producto anterior disuelto en 100 ml de THF anhidro. Después del tratamiento corriente, se obtienen 11 g de 6-(alfa-bromopropionil)-1,4-benzoditieno.
10. Pf (20) : 72 - 73. Rendimiento : 80 %.
- c) Se hacen refluir durante 3 horas, 10 g del producto anterior, 100 ml de metanol y 10 g de 4-fenilbutilamina. Se enfría la solución a \pm 5°C y se añaden 7 g de Na BH₄. Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con agua y se extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y evapora. Se recrystaliza el sólido obtenido con metanol. De esta manera se obtienen 7,5 g del producto final.
15. 20.

Pf (20) : 138-140 Rendimiento : 55 %

Análisis centesimal,	C	H	N
% calculado	67,50	7,28	3,75
% hallado	67,25	7,45	4,00

25

EJEMPLO 11

1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol (forma treo).

Se hacen refluir durante 5 horas, 4 g de 1-(2,3-

-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-bromo-1-propanol, 100 ml de etanol y 20 g de 4-fenilbutilamina. Se evaporan al vacío el disolvente y el exceso de amina y se trata el residuo obtenido con éter.

5. Se recristaliza el sólido con una mezcla de metanol y éter, obteniéndose la base libre correspondiente tratando con una solución diluida de sosa y recristalizando con acetona. De esta manera se obtienen 1,05 g del producto final.

10. P.f. (20) : 85-87

Análisis centesimal	C	H	N
% calculado	73,80	7,95	4,10
% hallado	73,40	7,90	4,20

15. La forma trefe del producto se confirma por medio del examen del espectro RMN ($J_{H_1, H_2} = 9\text{cps}$; $\delta_{H_1} = 4,04\text{ ppm}$; $\text{CDCl}_3 - 1\% \text{ TMS}$).

EJEMPLO 12

1-(5-indanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol.

20. a) Se añaden gota a gota 5,12 ml de bromo (a $\pm 10^\circ\text{C}$) a 17,4 g de 5-propionil-lindano en 100 ml de THF anhidro. Se agita 1 hora más a la temperatura ordinaria y después se adicionan 100 ml de una solución acuosa de NaHCO_3 .

25. Se seca la fase orgánica separada sobre MgSO_4 , se filtra y evapora. Se obtienen así 13 g de un aceite fluido, comprobándose la homogeneidad con CCF y la estructura mediante el espectro de RMN.

b) Se hacen refluir durante 3 horas, 13 g del producto anterior, 10 g de 4-fenilbutilamina y 100 ml de metanol. Se enfría la solución a $\pm 5^\circ\text{C}$ y se adicionan 6 g de NaBH_4 ,

lentamente con agitación.

Se evapora el disolvente, se diluye con H₂O y se extrae con CHCl₃. Se seca la fase orgánica, se filtra y evapora, recristalizándose el residuo con acetona. Se

5. obtienen de esta manera 4 g del producto.

Pf (°C) : 108-110

Análisis centesimal,	C	H	N
% calculado	81,65	9,05	4,35
% hallado	81,40	9,05	4,60

10. Se confirma la estructura del producto con los espectros de masa, RMN e IR.

EJEMPLO 13

1-[6-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)]-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol.

15. Se calienta a reflujo durante 3 horas, una mezcla de 21,4 g de 6-(2-bromopropionil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (obtenido mediante una reacción de acilación de tetralina con bromuro de 2-bromopropionilo, (Pf. (°C):

20. 60,4), 15 g de 4-fenilbutilamina y 160 ml de metanol. Se adicionan 12 g de NaBH₄ a la solución enfriada a [±] 5°C. Seguidamente se aísla y purifica el aminoalcohol, como se describe en el ejemplo 12, Peso : 5,3 g. Pf. (°C): 99,7.

Análisis centesimal,	C	H	N
% calculado	81,9	9,3	4,2
% hallado	81,7	9,3	3,9

25.

Se confirma la estructura del producto con los espectros de masa, RMN e IR.

EJEMPLO 14

1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tionil)-2-(4-fenilbutilamino)-

-1-propioniloxipropano.

5. Se calienta durante 3 horas a la temperatura de reflujo una mezcla constituida por 7 ml (7,4 g; 80 moles) de cloruro de propionilo, 10 g de clorhidrato de 1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol y 10 ml de tolueno. Se evapora el medio final a sequedad bajo presión reducida y se recristaliza el residuo con acetnitrilo.

10. Se obtienen de esta manera 5,9 g del producto final cuya estructura se confirma por medio de un examen de los espectros RMN e IR.

Pf. (°C) : 169,9

Análisis centesimal,	C	H	N
% calculado	66,40	7,40	3,20
15. % hallado	66,50	7,60	3,40

EJEMPLO 15

20. Se disuelven 15 g de 1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol en 750 ml de tolueno y 150 ml de cloroformo, haciendo burbujear seguidamente una corriente de HCl gaseoso y seco durante 2 horas. Se agita 2 horas más a la temperatura ordinaria, se filtra el precipitado obtenido, se lava el mismo con pentano helado y se seca.

Se obtienen así 15 g del clorhidrato.

25. Pf. (°C) : 208 - 209.

Análisis centesimal,	C	H	N
% calculado	66,72	7,40	3,70
% hallado	66,70	7,50	3,65

EJEMPLO 16

Se disuelven 16 g de 1-(6-tiocromanil)-2-n.octilamino-1-propanol en 600 ml de tolueno y se hace pasar una corriente de HCl anhidro durante 1,5 horas. Se filtra el precipitado obtenido, se lava éste con pentano helado y se seca. Se obtienen 17 g del clorhidrato.

5.

Pf. (20) : 227

Análisis centesimal,	C	H	N
% calculado	64,60	9,15	3,77
% hallado	64,60	9,15	3,65

10.

EJEMPLO 17

Se disuelven 2 g de 1-(6-tiocromanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol en 100 ml de éter anhidro. Se hace pasar una corriente de HCl gaseoso seco durante 15 min., se filtra y se seca el precipitado obtenido, obteniéndose así 2,1 g del clorhidrato.

15.

Pf. (20) : 204-205.

EJEMPLO 18

Se disuelven 28 g (0,144 M) de ácido D-glucorónico en 340 ml de agua calentada a 50°C y se adicionan en pequeñas porciones 34,1 g (0,1 M) de 1-(2,3-dihidro-5-benzotiofionil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol, con agitación intensa. Se sigue agitando hasta que se disuelva completamente lo que exige unos 20 minutos. Se obtiene de esta manera una solución clara que puede diluirse a voluntad con agua destilada.

20.

25.

Los puntos de fusión de los compuestos que se han mencionado en estos ejemplos, así como los de otros compuestos preparados de conformidad con la invención, se reseñan en el cuadro I anexo.

En los cuadros II y III, también anexos, están los resultados farmacológicos de un gran número de compuestos de conformidad con la invocación. Deben interpretarse los resultados expresados en el cuadro II de la manera que se expone a continuación :

5.

(1) Se determina la toxicidad aguda con el ratón macho en ayunas.

10. Las sustancias ensayadas se administran por vía oral y las DL_{50} (dosis letal para el 50% de los animales) se calculan según el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther., 96 99-113, 1949). Se expresan estas DL_{50} en mg/kg y, siempre que se puede, se dan con sus límites de confianza para $p = 95 \%$.

15. (2) Se mide la actividad antihipertensiva con la rata sin anestésicar cuya presión es alta espontáneamente. Las sustancias ensayadas son administradas por vía oral a la dosis de 60 mg/kg. La presión arterial sistólica se mide cada 30 minutos, durante 2 horas antes y 3 horas después de la toma del producto ensayado. Los resultados se expresan del modo siguiente :

20.

0 : no hay reducción de la presión arterial
+ : reducción inferior a 10 mm Hg
++ : reducción de 10 a 20 mm Hg
+++ : reducción superior a 20 mm Hg

25.

(3) Se mide la actividad vasodilatadora a nivel de la arteria femoral con el perro anestesiado (técnica de la pata perfundida). Las sustancias ensayadas son administradas por vía intra-arterial a la dosis de 30 mg/kg. Los resultados se expresan en relación con la papave-

rina que se ensaya a las mismas dosis :

- 0 : no hay acción
- + : ligera actividad
- ++ : efecto igual a la mitad del efecto de la papaverina
- +++ : efecto igual al de la papaverina
- ++++ : efecto superior al de la papaverina

5.

(4) Se mide la actividad antiespasmódica "in

10.

vitro" con ileón de cobaya, provocándose las contracciones del mismo con histamina (Hist.), acetilcolina (Acol.) o cloruro bórico ($BaCl_2$). Se añaden los productos que se ensayan al baño de perfusión 15 minutos antes que los espasmógenos.

15.

Se administra la dosis en microgramos (μg) por ml de baño que provoca la inhibición del espasmo de un modo total.

Los resultados que se dan en el cuadro III deben interpretarse a base de las siguientes informaciones:

20.

(1) Se utiliza el método de Campbell y Richter. (Acta Pharmacol. Toxicol. 25, 345, 1967). Se administran las sustancias ensayadas por vía intraperitoneal al ratón macho de 25 g, 30 minutos antes de la observación.

25.

Esta prueba sirve para determinar la DL_{50} por vía intraperitoneal, definir las modificaciones en el comportamiento de los animales y determinar la dosis mínima activa (DMA). Las DL_{50} y DMA se expresan en mg/kg. Los principales síntomas observados en este caso, señalan una depresión del sistema nervioso central que es compara-

ble cualitativamente al efecto de los tranquilizantes.

En los cuadros II y III los números escritos en la columna 1 corresponden a los números de la columna 1 del cuadro I. Los mismos números se refieren a los mismos compuestos.

5.

Se pueden utilizar los productos de la invención de diversas maneras.

- Los ejemplos siguientes no son limitativos y se refieren a preparados galénicos que contienen, como producto activo que en lo sucesivo se designará con la referencia "A", uno de los compuestos que siguen: 1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]tienil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol; 1-(6-tiocromanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol; 1-(6-tiocromanil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol; 1-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiefin-7-il)-2-(4-fenilbutilamino)-1-propanol; 1-(2,3-dihidro-5-benzo[b]-tienil)-2-(4-fenilbutilamino)-1-ciclohexanoiloxipropano.

10.

15.

Inyección i. m.

A	100 mg
20. Miristato de isopropilo	0,75 ml
Accite de cacahuete c. s. p.	3 ml

A	50 mg
Alcohol etílico	0,50 ml
Policetilenglicol 400	0,25 ml
Propilenglicol	0,50 ml
25. Acido acético 10 %	1,125 ml
Sorbitol 70 %	0,75 ml
Agua destilada c. s. p.	3 ml

Solución para la administración por vía oral

A	5 ml
---	------

	Alcohol etílico	0,1	ml
	Propilenglicol	0,05	ml
	Acido acético 10 %	0,05	ml
	Jarabe simple (sacarosa 65%) c.s.p.	1	ml
5.	A	50	mg
	Aerosil	2,5	mg
	Almidón de maíz	25	mg
	Lecitina	1,5	mg
	Metocel	2,5	mg
10.	STA-RX	2	mg
	Avicol	6	mg
	A	50	mg
	Almidón de maíz	50	mg
	Acetato sódico	15	mg
15.	Estearato magnésico	2	mg
	Aerosil	3	mg
	Almidón STA-RX 1500	80	mg
	<u>Cápsulas</u>		
	A	50	mg
20.	Almidón STA-RX 1500	94	mg
	Estearato magnésico	1	mg
	Laurilsulfato sódico	5	mg
	A	50	mg
25.	Celulosa microcristalina	70	mg
	Almidón de maíz	30	mg
	Accite de cacahuete	0,01	mg
	Laurilsulfato sódico	5	mg

	A	50	mg
	Laurilsulfato sódico	5	mg
	Celulosa microcristalina	70	mg
	Oxido magnésico	20	mg
5.	A	50	mg
	Almidón STA-RX 1500	100	mg
	Estearato magnésico	1	mg
	Laurilsulfato sódico	10	mg
	Celulosa microcristalina	50	mg
10.	Aerosil	1	mg
	A	50	mg
	Aerosil	2,5	mg
	Almidón de maíz	25	mg
15.	Lecitina	1,5	mg
	Motocol	2,5	mg
	Almidón soluble	13	mg
	Talco	7	mg
20.	<u>Supositorios</u>		
	A	100	mg
	Whitepsol (triglicéridos) c.s.p.	2,3	g
	A	100	mg
	Syndermin GIC (triglicéridos)	200	mg
25.	Whitepsol c.s.p.	2,3	g
	A	100	mg
	Polietilenglicol 6000	1	mg
	Polietilenglicol 1540 c.s.p.	2,3	g

	A	100 mg
	Aceite de oliva	1,5 g
	Lecitina de soja	5 mg
	2-octildodecanol	5 mg
5.	Gelatina-glicorina c. s. p.	una cápsula
	<u>Comprimidos</u>	
	A	50 mg
	Lactosa	20 mg
	Aerosil	2 mg
10.	Almidón STA-RX 1500	13 mg
	Fosfato cálcico (CaHPO_2)	25 mg
	Celulosa microcristalina	100 mg
	Acetato sódico	15 mg
15.	A	50 mg
	Celulosa microcristalina	80 mg
	Acetato sódico	25 mg
	Auby-gel X 52	20 mg
	Almidón de maíz	50 mg
20.	A	50 mg
	Celulosa microcristalina	100 mg
	Almidón STA-RX 1500	99 mg
	Aerosil	1 mg
25.	A	50 mg
	Aerosil	2,5 mg
	Almidón de maíz	25 mg
	Lecitina	1,5 mg
	Metocol	2,5 mg

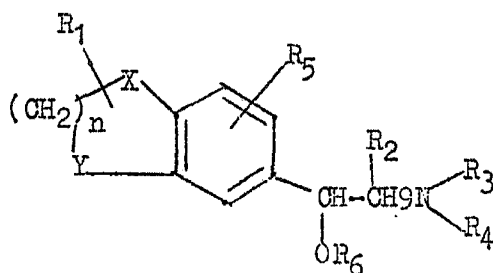
	STA-RX	2 mg
	Avicel	6 mg
	A	50 mg
5	Almidón de maíz	50 mg
	Acetato sódico	15 mg
	Estearato magnésico	2 mg
	Aerosil	3 mg
	Almidón STA-RX 1500	80 mg

10. Los compuestos de la invención dotados con actividad antihipertensiva, pueden aplicarse al hombre por vía oral y a dosis diarias de 50 a 3000 mgr.

15. Los efectos secundarios de estos compuestos observados en diversas especies estudiadas de animales, se caracterizan por su carácter sedante. Se obtiene éste con dosis mucho mayores que las terapéuticas; la relación entre dosis activa y sedante está claramente a favor de los productos de esta invención en comparación con lo observado en los productos de referencia como alfa-metildopa y propanolol.

20.

CUADRO I



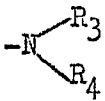






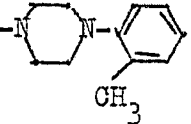


5.

10.

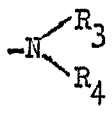

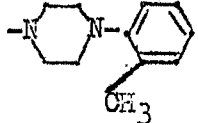
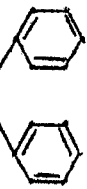




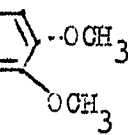
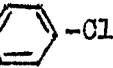


15.

20.

25.

Nº	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	Pf (°C) (1) (4)
1	S	CH ₂	2	H	CH ₃	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	115-116 acetona
2	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	131-133 acetona
3	S	"	1	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	118-120 acetona
4	S	"	2	2CH ₃	"	"	H	H	116-117 (CH ₃ OH)
5	S	"	2	"	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	118-119 (CH ₃ OH)
6	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ - 	H	H	134-137 acetona
7	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	113-115 acetona
8	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₅ - 	H	H	119-120 (CH ₃ OH)
9	S	"	2	2CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₂ - 	H	H	125-126 (CH ₃ OH)
10	S	"	2	"	"		H	H	149-151 acetona
11	S	"	3	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	221-223 (CH ₃ CH- -Et ₂ O) ⁽²⁾
12	S	"	3	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	87-89 acetona
13	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ - 	H	H	118-120 acetona

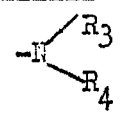


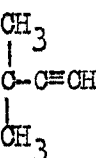







CUADRO I (Cont.)

Nº	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)	
									(1) (4)	
5	14	S	CH ₂	3	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ - 	H	H	115-117 acetona
	15	S	"	2	H	"		H	H	165-166 acetona
10.	16	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ -CH- 	H	H	119-120 acetona
	17	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ - 	H	H	110-111 (MeCH)
15.	18	S	"	1	2CH ₃	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	70-72 (MeCH)
	19	S	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	89-90 (MeCH)
	20	S	"	2	H	"	-NH-CH ₂ CH ₂ O- 	H	H	117-118 acetona
20.	21	S	"	2	H	"	-NHCH ₂ CH- 	H	H	119-121 (CH ₃ OH)
	22	S	"	2	H	"	-NHCH ₂ CH ₂ - 	H	H	131-133 acetona
25.	23	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	106-107 acetona
	24	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ O- 	H	H	141-144 (AcOEt)
	25	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ S- 	H	H	141-142 (CHCl ₃)















CUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂	$\begin{array}{c} R_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_4 \end{array}$	R ₅	R ₆	PF (°C)
									(1) (4)
5.									
26	S	CH ₂	2	H	CH ₃		H	H	126-127 acetona
27	S	"	2	H	"	-NHcicloC ₈ H ₁₅	H	H	88-89 (C ₆ H ₆ éter de petróleo)
10.						"	H	H	97-99 acetona
28	S	"	1	H	"	"	H	H	97-99 acetona
29	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ -	H	H	120-122 acetona
30	S	"	3	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ -	H	H	90-92 acetona
31	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ S-	H	H	146-148 (MeCH- -CHCl ₃)
15.									
32	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ -	H	H	128-130 (MeOH)
33	S	"	1	H	"	-NHisoC ₃ H ₇	H	H	127-129 acetona
34	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ -	H	H	126-127 (MeOH- -CHCl ₃)
20.									
35	Q	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ -	H	H	131-133 acetona
36	S	"	3	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O-	H	H	90-92 (MeOH)
37	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ S-	H	H	95-96 acetona
25.									
38	S	"	3	H	"	-NHisoC ₃ H ₇	H	H	107-109 acetona
39	S	"	3	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ S-	H	H	102-104 acetona
40	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O-	H	H	123-124 acetona

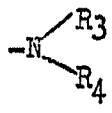

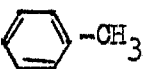

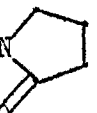
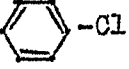
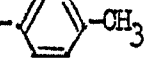

QUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)
									(1) (4)
5. 41	S	CH ₂	2	H	CH ₃	-NH- 	H	H	97-98 (hexano -Et ₂ O)
42	S	"	2	H	"	-NHCH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ - 	H	H	94-95 (Et ₂ O)
43	S	"	2	3CH ₃	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	70-72 acetona
10. 44	S	"	2	H	"		H	H	226-227 (Et ₂ O- MeOH)(2)
45	S	"	2	3CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	108-110 acetona
15. 46	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ OCH ₂ - 	H	H	96-98 acetona
47	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	131-132 acetona
48	S	"	2	3CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₃ - 	H	H	100-102 acetona
49	S	"	2	"	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	85-87 acetona
20. 50	S	"	2	H	"	-NH(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	89,0 (hexano)
51	S	"	2	H	"	-NHcicloC ₃ H ₅	H	H	96-97 acetona
52	S	"	2	H	"	-NHadamantilo-(1)	H	H	114-115 acetona
25. 53	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O-  -OCH ₃	H	H	109-110 acetona
54	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O-  -CH ₃	H	H	132-133 acetona
55	O	"	1	2CH ₃	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	94,5 acetoni trilo

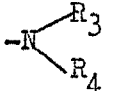
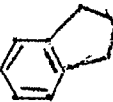
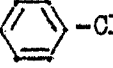
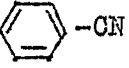
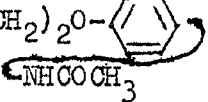


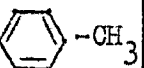
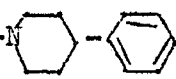


CUADRO I (Cont.)

Nº	X	Y	n	R ₁	R ₂	$\begin{array}{c} R_3 \\ \\ -N- \\ \\ R_4 \end{array}$	R ₅	R ₆	PF (°C)	
									(1) (4)	
5.										
56	S	CH ₂	2	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₃ -N 	H	H	101-102 acetona	
57	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ - 	H	H	128-129 acetona	
10.	58	S	"	1	2CH ₃	"	-NH(CH ₂) ₂ O-  -Cl	H	H	108-109 acetona
	59	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ -N 	H	H	258,5 (MeOH- Et ₂ O)(3)
	60	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ S- 	H	H	109-110 acetona
15.	61	S	"	1	2CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	109-111 (MeOH)
	62	O	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₃ -N 	H	H	250,8 (EtOH)(3)
	63	S	"	1	H	"	-NHCH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ - 	H	H	175-178 (MeOH- Et ₂ O)(2)
20.	64	S	"	1	2CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₃ O- 	H	H	177-179 (MeOH- Et ₂ O)(2)
	65	O	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₄ -  -Cl	H	H	107,8 (ciclo- hexano)
	66	S	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₂ O-  -OCH ₃	H	H	121-122 acetona
25.	67	S	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₃ - 	H	H	85-87 (Et ₂ O)
	68	S	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₄ -  -Cl	H	H	88-90 (Et ₂ O)
	69	O	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₃ - 	H	H	96,9 (isoPrCH -hexano)

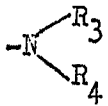







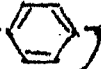
CUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)
									(1) (4)
5.									
70	O	CH ₂	1	2CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	110,7 (ciclohexano)
71	S	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	86-88 acetona
72	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ OnC ₄ H ₉	H	H	82,0 (penta-no-ciclohexano)
10.									
73	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₁₀ COOCH ₃	H	H	108-109 (MeOH)
74	O	"	1	2CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₃ O-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	152,3 (C ₆ H ₆ -ciclohexano) (2)
15.									
75	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ O- 	H	H	113-114 acetona
76	S	"	2	H	"	-NHnC ₁₄ H ₂₉	H	H	110-112 (MeOH)
77	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ -N 	H	H	102-104 acetona
20.									
78	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ - 	H	H	84-86 acetona
79	S	"	1	2CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	129-130 acetona
80	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	93,6 hexano
25.									
81	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	79,0 (ciclohexano)
82	O	"	1	2CH ₃	"	-NHCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ - 	H	H	195 (isoPrOH) (2)

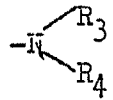
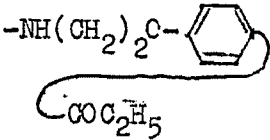
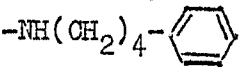
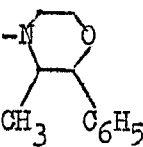
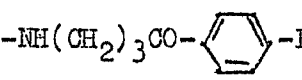
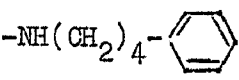
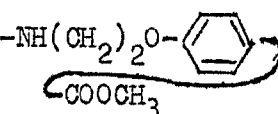
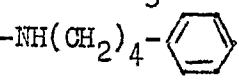
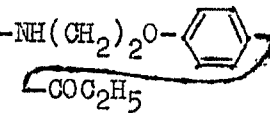
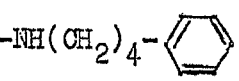
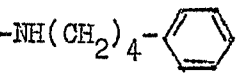
GUADRO I (cont.)

N ^o	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)		
									(1)	(4)	
5.											
83	S	CH ₂	2	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	208,9	(CH ₂ Cl ₂)	
84	O	"	1	2CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	74	(toluena-pentano)	
10.	85	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	86-88	acetona
86	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	119-121	(MeOH-acetona)	
87	S	"	2	H	"	"	H	H	120-121	(MeOH-Et ₂ O) (2)	
15.	88	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	185,4	(H ₂ O)
89	O	"	1	2CH ₃	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	99,1	(ciclohexano)	
90	O	"	1	"	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	108,9	(ciclohexano)	
20.	91	S	"	2	H	"		H	H	116,1	(ciclohexano)
92	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₉ -CH=CH ₂	H	H	107-109	metanol	
93	S	"	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	8CH ₃	H	129-130	(CHCl ₃)	
25.	94	S	"	2	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	"	H	131-132	(CHCl ₃)
95	S	"	2	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O- 	"	H	136-137	(CHCl ₃ -Et ₂ O)	

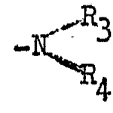





CUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)
									(1) (4)
5. 96	S	CH ₂	2	H	CH ₃	-NH(CH ₂) ₃ S- 	8CH ₃	H	121-122 (CHCl ₃ - Et ₂ O)
97	S	"	1	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	81-83 acetona (5)
10. 98	S	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	H	85-87 acetona (5)
99	S	"	1	H	"	"	H	COC(CH ₃) ₃	177-179 (isoPr OH) (2)
100	S	S	2	H	"	"	H	H	138-140 (MeOH)
15. 101	S	S	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	108-109 acetona
102	S	CH ₂	2	H	"	-NH(CH ₂) ₃ CO- 	H	H	181,6 (MeOH/ isoPrOH) (2)
20. 103	S	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O-  -NHSO ₂ CH ₃	H	H	160-161 (MeOH)
104	S	S	2	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O- 	H	H	130-132 (CHCl ₃)
105	O	CH ₂	1	2CH ₃	"	-NH(CH ₂) ₃ CO- 	H	H	184,9 (MeOH/ isoPrOH) (2)
25. 106	S	"	1	"	"	-NH(CH ₂) ₂ S- 	H	H	100-101 (MeOH)
107	S	"	2	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O-  -C(CH ₃) ₃	H	H	138,0 (hexano)

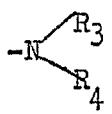



CUADRO I (Cont.)

Nº	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (ºC)
									(1) (4)
5.									
108	S	CH ₂	1	H	CH ₃		H	H	176-177 (MeOH- -Et ₂ O) (2)
109	S	"	1	3CH ₃	"		H	H	102-103 (MeOH)
10.									
110	S	"	2	H	"		H	H	200,3 (MeOH/ AcOEt)
111	S	"	1	H	"		H	H	178-179 (MeOH) (2)
15.									
112	S	"	1	H	"		H	COCH ₃	159,1 (aceto- nitrilo) (2)
113	S	"	1	H	"	"	H	"	179,1 (MeOH/ Et ₂ O) (5) (2)
20.									
114	S	"	2	H	"		H	H	113-115 acetona
115	S	"	1	H	C ₂ H ₅		H	H	72-73 (MeOH)
116	S	"	1	2CH ₃	CH ₃		H	H	191-192 (MeOH- -Et ₂ O) (2)
25.									
117	S	"	1	H	"		H	COCH (CH ₃) ₂	167,4 (aceto- nitrilo) (2)
118	S	"	1	H	"		H	(COC ₂ H ₅)	169,9 (aceto- nitrilo) (2)

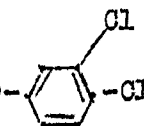


CUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)	
									(1)	(4)
5.	119	S	CH ₂	1	H	C ₂ H ₅	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	78-80 (MeOH)
	120	S	"	1	2CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ OCH ₂ - 	H	H	144-145 (MeOH- -Et ₂ O) (2)
10.	121	O	S	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	170-172 (MeOH) (2)
	122	O	S	2	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	H	95-97 (MeOH)
	123	O	S	2	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O- 	H	H	116-118 (MeOH)
15.	124	O	S	2	H	"	-NH(CH ₂) ₃ SnC ₄ H ₉	H	H	64-65 (Et ₂ O- hexano)
	125	S	CH ₂	1	H	"	"	H	H	196,2 (aceto- nitrilo) (2)
20.	126	S	"	1	H	C ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₂ O- 	H	H	86-88 acetona
	127	S	"	2	H	CH ₃	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	52-53 (hexano) (5)
	128	S	"	2	H	C ₂ H ₅	"	H	H	167-168 (Et ₂ O- -MeOH) (2)
25.	129	S	"	1	H	CH ₃	-NH(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	152,2 (aceto- nitrilo) (2)
	130	S	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	COnc ₃ H ₇	151,4 (aceto- nitrilo) (2)

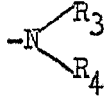
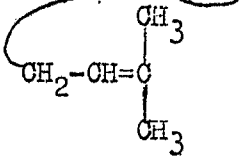





CUADRO I (Cont.)

Nº	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)	
									(1)	(4)
131	S	CH ₂	2	H	CH ₃	-NHnC ₈ H ₁₇	H	COC ₂ H ₅	139,4 (AcOEt) (2)	
132	S	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	COciclo C ₄ H ₇	131,7 (AcOEt) (2)	
133	S	"	1	H	"	"	H	COnC ₇ H ₁₅	145,2 (aceto- nitrilo) (2)	
134	S	"	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	COnC ₃ H ₇	156,2 (AcOEt) (2)	
135	S	"	2	H	C ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	H	72-73 (MeOH)	
136	S	"	2	H	CH ₃	-NHnC ₈ H ₁₇	H	COnC ₇ H ₁₅	151,1 (AcOEt) (2)	
137	S	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	COciclo C ₅ H ₉	158-160 (AcOEt) (2)	
138	S	"	1	H	"	"	H	COciclo C ₆ H ₁₁	148-150 (aceto- nitrilo) (2)	
139	S	"	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	COCH- (CH ₃) ₂	126,6 (AcOEt) (2)	
140	S	"	2	H	"	"	H	COCH ₃	148,5 (AcOEt) (2)	
141	S	"	2	H	"	-NH(CH ₂) ₈ CH=CH-nC ₈ H ₁₇	H	H	97-98 acetona	
142	S	"	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	COciclo C ₅ H ₉	156,5 (AcOEt) (2)	


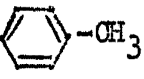
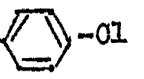

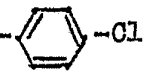

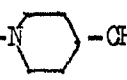

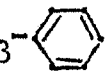
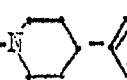

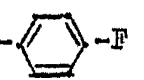
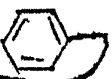
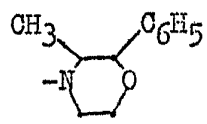
CUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂	$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$	R ₅	R ₆	PF (°C)	
									(1) (4)	
5.	143	S	CH ₂	2	H	CH ₃	$\text{-NHCH}_2\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{CH=}$ $\text{C(CH}_3\text{)}_2$	H	H	75-77 (Et ₂ O)
	144	S	"	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	COC (CH ₃) ₃	149,4 (AcOEt) (2)
10.	145	S	"	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	COCiclo C ₄ H ₇	144,6 (AcOEt) (2)
	146	S	"	2	H	"	"	H	COCiclo C ₆ H ₁₁	182,9 (AcOEt) (2)
15.	147	S	"	2	H	"	-NHnC ₁₈ H ₃₇	H	H	122-123 (CHCl ₃)
	148	S	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O- 	H	H	118,1 (isoPr OH-hexa no)
20.	149	S	"	2	H	"	-NHnC ₁₂ H ₂₅	H	H	93-101 (MeOH- -CHCl ₃)
	150	S	"	3	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	COC ₂ H ₅	150-152 (MeOH- -Et ₂ O) (2)
25.	151	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ O- $\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}$ -C≡CH	H	H	107,1 (hexano)
	152	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₆ C≡CH	H	H	105-107 (MeOH)
	153	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	128-130 (MeOH- -Et ₂ O) (2) (5)




QUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)	
									(1)	(4)
5.	154	NH	CH ₂	1	H	CH ₃	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	84-85 (acetona-H ₂ O)
	155	S	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₆ C≡CH	H	H	113-115 (MeOH)
10.	156	S	"	2	H	"	-NH(CH ₂ -CH=C-CH ₂) ₂ 	H	H	52-55 (Et ₂ O)
	157	S	"	2	2(CH ₃) ₂	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	121,8 (CH ₃ CN)
15.	158	S	"	2	"	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	125,5 (CH ₃ CN)
	159	NH	"	1	H	"	"	H	H	90-91 (CH ₃ CN-H ₂ O)
20.	160	"	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	78-80 (CH ₃ CN)
	161	S	"	2	2COOH	"	-NH-nC ₈ H ₁₇	H	H	125-127 (MeOH-Et ₂ O)
	162	S	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₆ C≡C-nC ₄ H ₉	H	H	86-88 (MeOH)
25.	163	CH ₂	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	108-110 acetona
	164	"	"	1	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	98-100 acetona
	165	"	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₃ - 	H	H	111,9 (acetone-nitrilo)

CUADRO I(Cont.)

Nº	X	Y	n	R ₁	R ₂		R ₅	R ₆	PF (°C)	
									(1) (4)	
5.	166	CH ₂	CH ₂	1	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	126,6 (hexano)
	167	"	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	109-110 acetona
10.	168	"	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	122,2 (hexano)
	169	"	"	1	H	"	-NH-(CH ₂) ₂ O- 	H	H	132,4 acetona
	170	"	"	2	H	"	-NHnC ₈ H ₁₇	H	H	97,2 acetona
15.	171	"	"	2	H	"	-NH-(CH ₂) ₄ - 	H	H	99,7
	172	"	"	1	H	"	-N  -CH ₂ - 	H	H	112,9 acetona
	173	"	"	1	H	"	-NH-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ - 	H	H	213 (isoPrOH) (2)
20.	174	"	"	1	H	"	-N  - 	H	H	210,8 (isoPrOH) (2)
	175	"	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₃ CO- 	H	H	180,7 (MeOH/ isoPrOH) (2)
25.	176	"	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O-  C(CH ₃) ₃	H	H	102,2 (hexano)
	177	"	"	1	H	"		H	H	177,1 (MeOH/ AcOEt) (2)

CUADRO I (Cont.)

No	X	Y	n	R ₁	R ₂	$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$	R ₅	R ₆	PF (gC)	
									(1) (4)	
5.	178	CH ₂	CH ₂	1	H	CH ₃	-NH(CH ₂) ₃ SnC ₄ H ₉	H	H	82,1 acetona
	179	"	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	134,9 (benzene- no. ciclo hexano) (2)
10.	180	"	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O- 	H	-COCH ₃	129-131 (aceto- nitrilo) (2)
	181	"	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₄ - 	H	-CO(CH ₂) ₆ CH ₃	aceite
15.	182	"	"	1	H	"	-NH(CH ₂) ₂ O- 	H	-COCH ₃	140-141 (aceto- nitrilo) (2) (5)

Notas correspondientes al Cuadro I

20. (1) - El disolvente de recristalización se indica entre paréntesis; el punto de fusión señalado es el que corresponde a la base libre, excepto si se indica lo contrario. Se han determinado los puntos de fusión con un aparato TOTTOLI o bien con un METTLER FP5.
- (2) - Punto de fusión del clorhidrato.
25. (3) - Punto de fusión del diclorhidrato.
- (4) - Se han realizado los análisis elementales de los elementos C, H y N, los cuales están de acuerdo con los valores teóricos.
- (5) - Forma treo.

CUADRO II

Nº	Toxicidad aguda (1)	Actividad antihiper- tensiva (2)	Actividad vasodila- tadora (3)	Actividad antiespasmódica (4)		
				Hist.	Acol.	BaCl ₂
5	1 >4000	++	++++	3,3	3,3	1,7
	2 >4000	+++	++++	1,7	8,3	16,7
	3 4450 (3903-5073)	+++	+++	8,3	16,7	8,3
	4 4000 (3138-4280)	0	+++			>16,7
	5 3600 (3068-4212)	++	++++		3,3	
10.	6 <500	+	+++		3,3	
	7 860 (754-980)	+++	++++	1,7	1,7	
	8	0	++++	0,8	1,7	0,8
	9 ± 2750	0	+++	3,3	3,3	0,8
	10 >4000	+++	++	0,33	16,7	8,3
15.	11 3300 (3113-3498)	±	+++	0,8	1,7	3,3
	12 5200 (2789-10880)	+++	++++	0,33	0,8	0,8
	13	0	++	3,3	0,8	3,3
	14	0	+++	1,7	3,3	1,7
	15	+++	+++	0,8	3,3	>16,7
20.	16 >4000	++	+++	0,3	0,8	0,33
	17 >4000	+++	+++	0,8	1,7	1,7
	18 3350 (2233-5025)	+++	++++	0,8	0,33	
	19 1550 (1130-2108)	+++	+++	0,8	1,7	0,8
	20 >4000	+++	+++	8,3	3,3	8,3
25.	21	0	+++	0,33	0,33	1,7
	22 3700 (3458-3959)	0		3,3	8,3	8,3
	23 ± 2100	+++	++++	0,8	1,7	0,8
	24 >4000	0	+++	0,33	1,7	1,7
	25 >4000	0		0,8	0,8	0,8

CUADRO II (Cont.)

Nº	Toxicidad aguda (1)	Actividad antihiper- tensiva (2)	Actividad vasodila- tadora (3)	Actividad antiespasmódica (4)		
				Hist.	Aool.	BaCl ₂
5.	26		+++			
	27		0	++		
	28	580 (411-818)	0	+		
	29	1750 (1336-2292)	+++	++		
	30		+++	+++		
10.	31	>4000	0			
	32	4000 (3419-4680)	+++			
	33	355 (317-398)	0	+++		
	34	± 4000	+++	+++		
	35	430 (187-989)	+++	++		
15.	36	>4000	+++	+++		
	37	>4000	+++	+++		
	38	240 (210-274)		++		
	39	>4000	++	+++		
	40	>4000	+++	+++		
20.	41		0			
	42		+++	+++		
	43	3300 (2062-5280)	0	+++		
	44		+++	++		
	45	>4000	+	+++		
25.	46	4000 (3418-4680)	0	+++		
	47	>4000	++	+++		
	48	>4000	++			
	49	± 3700	+++	+++		
	50	900 (818-990)	0	+++		

CUADRO II (Cont.)

Nº	Toxicidad aguda (1)	Actividad antihiper- tensiva (2)	Actividad vasodila- tadora (3)	Actividad antiespasmódica (4)		
				Hist.	Accl.	BaCl ₂
5.	51	0	++	8,3	16,7	
	52	0	+++	1,7	1,7	
	53	>4000	+++	3,3	1,7	
	54	>4000	++	3,3	3,3	
	55	350 (226-543)	+++	3,3	8,3	
10.	56		0	>16,7	>16,7	
	57	>2000	++	1,7	1,7	
	58	>4000	+++	1,7	1,7	
	59	1125 (986-1282)	0	3,3	3,3	
	60	>2000	+++	3,3	1,7	
15.	61	± 4000	+++	3,3	3,3	
	62	885 (799-991)	0	>16,7	>16,7	
	63	1850 (1480-2312)	±	0,8	0,8	
	64		+++	1,7	1,7	
	65	160 (124-206)	+++	0,8	1,7	
20.	66		0	1,7	3,3	
	67		+++	1,7	1,7	
	68	<500	+++	3,3	0,8	
	69		+++	8,3	16,7	
	70	285 (247-327)	+++	1,7	1,7	
25	71		+++	0,8	0,8	
	72	880 (628-1232)	0	1,7	1,7	
	73	>4000	0	3,3	1,7	
	74		+	8,3	8,3	
	75	>4000	+++	0,8	1,7	

CUADRO II (Cont.)

Nº	Toxicidad aguda (1)	Actividad antihipertensiva (2)	Actividad vasodilatadora (3)	Actividad antiespasmódica (4)		
				Hist.	Acol.	BaCl ₂
5.	76 >4000	+				
	77 235 (97-564)	0	0	0,8	1,7	
	78 725 (671-783)	+++	++++	0,8	1,7	
	79	0		1,7	0,8	
	80 5000 (4065-6150)	+++	++	0,8	1,7	
10.	81	+++	++	16,7	16,7	
	82	0	++	0,3	1,7	
	83 >4000	0	+++	1,7	0,8	
	84 1200 (952-1518)	+++	+++	8,3	3,3	
	85	+++	+++	8,3	16,7	
15.	86 1425 (1319-1539)	±	+++	1,7	16,7	
	87	0	+++	8,3	16,7	
	88 >4000	0	+++	1,7	1,7	
	89 550 (500-605)	+++	+++	8,3	8,3	
	90	+++	++++	0,8	1,7	
20.	91	±	+++	0,8	1,7	
	92 >4000	++		16,7	16,7	
	93 >4000	0		0,8	0,8	
	94 >4000	+++	+++	0,8	0,8	
	95 >4000	+++				
25.	96 >4000	+++		0,8	1,7	
	97	±				
	98	+				
	99	0		8,3	1,7	
	100 >2000	+++	++++	8,3	1,7	

CUADRO II (Cont)

Nº	Toxicidad aguda (1)	Actividad antihiper- tensiva (2)	Actividad vasodila- tadora (3)	Actividad antiespasmódica (4)		
				Hist.	Acol.	BaCl ₂
5.	101		++	+++	0,8	0,8
	102	> 4000	+++	+++	0,8	0,3
	103		0		3,3	16,7
	104	> 4000	+++		8,3	16,7
	105	± 360	+++	+++	3,3	3,3
10.	106	> 4000	++	+++	1,7	1,7
	107	> 4000	0	+++	0,8	0,8
	108	> 4000	++	+++	0,8	3,3
	109	± 2750	+++	+++	0,17	0,8
	110		+	0	0,8	3,3
15.	111	± 700	++	+++	0,3	0,8
	112		+++	+++	0,3	3,3
	113		+			
	114	> 2000	0	+++	0,8	3,3
	115	± 2500	+++	+++	0,8	1,7
20.	116	> 4000	++	++	0,17	3,3
	117	2200 (1294-3740)	+++	++++	1,7	0,8
	118	2020 (1897-2151)	+++	++	0,8	1,7
	119	1800 (1171-2790)	0	++++	0,3	
	120	± 1450	++	+++	0,8	
25.	121		0	+++	0,8	
	122	1650 (1375-1980)	+++	++++	0,3	
	123	> 4000	+++	++++	0,8	
	124		0	++	1,7	
	125	3400 (3063-3774)	0	++	1,7	

CUADRO II (Cont.)

	Nº	Toxicidad aguda (1)	Actividad antihiper- tensiva (2)	Actividad vasodila- tadora (3)	Actividad antiespasmódica (4)		
					Hist.	Accl.	BaCl ₂
5.	126	>4000	+++				
	127		0				
	128	>4000					
	129	250 (176-355)	+++				
	130	3700 (2242-6105)	+++				
10.	131	>4000	+				
	132	1900 (1496-2413)	+++				
	133	2600 (1926-3510)	+++				
	134	>4000	+++				
	135	>4000	+++				
15.	136	>4000	0				
	137	± 1750	+++				
	138	>4000	+++				
	139		+++				
	149		0				
20.	147		0				
	153		±				
	163	800 (533-1200)	+++	++	1,7	0,8	
	164	1750 (1129-2713)	++	+++	0,8	0,8	
	165	3800 (3699-3914)	+++	+++	1,7	1,7	
25.	166		++	+++	0,8	0,8	
	167	± 270	+++	+++	0,8	0,8	
	168	>2000	+++	++++	3,3	3,3	
	169	>4000	+++	+++	3,3	0,8	
	170	± 2300	0	+++	1,7	0,8	

CUADRO II (Cont.)

No	Toxicidad aguda (1)	Actividad antihipertensiva (2)	Actividad vasodilatadora (3)	Actividad antiespasmódica (4)		
				Hist.	Acol.	BaCl ₂
5. 171		+	+++	0,8	0,8	
172	1900 (1310-2755)	+++	++++	0,08	1,7	
173	2600 (1838-3692)	0	++	0,8	0,8	
174	2150 (1720-2687)	++2	+++	0,8		
175		+++	++	0,8	0,8	
10. 176	>4000	0	+++	0,17	0,8	
177		++	±	1,7	1,7	
178	870 (833-909)	++	++++	1,7		
179	250 (179-350)	+++				

15.

CUADRO III

No	Actividad sobre el sistema nervioso central	
	DL ₅₀ (1)	DMA
1	1780	200
2	2910	400
3	728	400
4	300	100
5	1600	100
6	110	50
7	880	100
8	>1600	800
9	>400	200
10	>1600	200
11	91	25
12	600	50
13	46	50

20.

25.

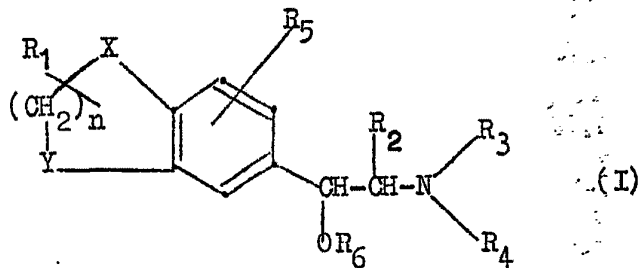
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se de -
claran nuevas y de propia invención las siguientes rei-
vindicações con prioridad de la solicitud de patente
francesa núm. 75.35217 de 18 de noviembre de 1975.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de deri-
vados de amino-alcoholes, de la fórmula general (I).

10.



15.

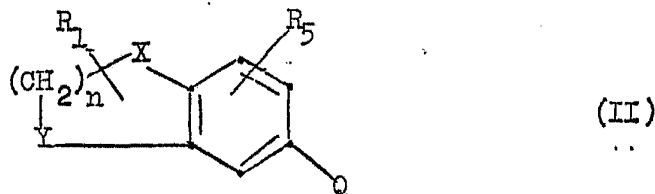
en la cual

- a) R_1 representa hidrógeno, uno o dos radicales alquíli-
cos (C_1-C_3) lineales o ramificados, un radical feníli-
co o un radical carboxílico;
- b) R_2 representa un radical alquílico (C_1-C_3) lineal o
ramificado;
- c) R_3 representa :
 - un radical alquénílico (C_3-C_{18}) mono o poliinsatu-
rado;
 - un radical alquénílico (C_3-C_{12}) mono o poliinsatu-
rado; sustituido por oxígeno, azufre o un radical
fenílico;
 - un radical alquínílico (C_3-C_{18}) mono o poliinsatu-
rado;
 - un radical alquínílico (C_3-C_{12}) mono o poliinsatu-

25.

- rado sustituido por oxígeno, azufre o un radical fenílico;
- un radical cicloalquílico (C_3-C_{10});
 - un radical alquílico (C_2-C_{20} lineal o ramificado;
5. - un radical alquílico (C_2-C_{18}) lineal o ramificado; sustituido al menos por un átomo y/o un radical elegido entre el grupo formado por:
- (1) oxígeno o azufre,
 - (2) radicales alcoxicarbonílicos (C_1-C_3), la piperidina, piperidinona o imidazolidina,
10. (3) los radicales fenílico, fenoxílico, feniltiónico, benzílico, indaniloalílico y naftiloalílico,
- (4) los radicales fenílico, fenoxílico, feniltiónico, benzílico sustituido por uno o dos radicales alquílicos (C_1-C_4) o alcoalílico (C_1-C_4)
15. por uno o dos átomos de halógeno, un radical nitrilo, hidroalílico, amínico, alcanóilico (C_2-C_6), acilamínico (C_2-C_4), alcoxicarbonílico (C_1-C_4) o alquilsulfonamídico (C_1-C_4).
20. d) R_4 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_3 y el átomo de nitrógeno próximo, un radical de la morfolina, piperidina, piperidina, piperidina sustituida por uno o dos radicales alquílicos (C_1-C_4), fenílicos o fenilalquílicos (C_1-C_4), o un radical de la piperacina sustituido en posición 4 por un radical
25. fenílico o por un radical fenílico sustituido (1) por uno o dos radicales alquílicos (C_1-C_4) o alcoalílicos (C_1-C_4), (2) por uno o dos átomos de halógeno o (3) por un radical trifluorometílico;

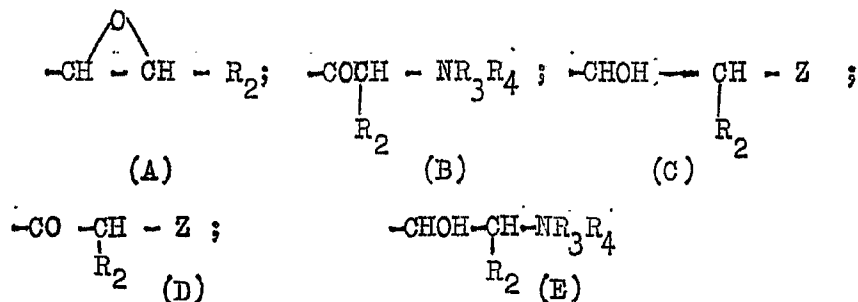
5. e) R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquílicos (C_1-C_3);
 f) R_6 representa hidrógeno o un radical alcanóilico (C_1-C_{10}) lineal o ramificado o bien un radical cicloalcanoílicoo (C_3-C_8);
 g) n vale 1, 2 ó 3;
 h) X representa azufre, oxígeno, un radical CH_2 ó un radical NH ;
 i) Y representa un radical CH_2 ó azufre;
 10. j) cuando simultaneamente X es oxígeno, Y un grupo CH_2 , n vale 2, R_1 y R_2 son hidrógeno, R_2 es un radical metílico y R_6 es hidrógeno o un radical alcanóilico, R_4 no forma con R_3 y el átomo de nitrógeno próximo un radical de la piperacina sustituido caracterizado
 15. porque en su realización se parte de un compuesto que corresponde a la fórmula (II):



20.

o bien eventualmente, según el valor de Q , a partir de una sal de un compuesto que posea esta fórmula, en la que R_1 , R_5 , X , Y y n indican lo que se ha señalado antes y Q representa uno de los grupos siguientes:

25.



5. significando asimismo R_2 , R_3 y R_4 lo señalado anteriormente, mientras que Z representa un átomo de halógeno, como el Cl o Br, sometiendo el compuesto de fórmula (II) a la acción de una amina R_3R_4NH cuando $Q=A$ ó C , a una reducción cuando $Q=B$, a una aminación reductora cuando $Q = D$ y a la acción de un agente de acilación cuando $Q=E$.

10. 2. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la mencionada reducción mediante la acción de los hidruros de metales alcalinos, como el borohidruro sódico, en un disolvente que puede ser metanol, etanol o isopropanol, o bien el hidruro de aluminio y de litio en un disolvente como éter dietílico o tetrahidrofurano, o también por medio de la acción de un alcoholato de aluminio, como el isopropilato de aluminio en un disolvente, por ejemplo, isopropanol y más convenientemente, operando a reflujo de este último.

20. 3. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una variante de su realización se efectúa la reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador, como paladio sobre carbono, níquel de Raney y el óxido de platino en un disolvente como metanol, etanol, dioxano y ácido acético.

25. 4. Procedimiento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en la variante de realización que consiste en hacer reaccionar previamente una alfa-halogenocetona de la fórmula (II) en la cual $Q = -CO-\underset{\substack{| \\ R_2}}{CH}-Z$, con una amina R_3R_4NH , de manera que se obtenga una aminocetona que corresponda a la

fórmula (II), en la cual $Q = \begin{matrix} -CH-CH-NR_3R_4 \\ | \\ R_2 \end{matrix}$, se somete esta a minocetona a la citada reducción sin aislarla previamente.

5. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque se forma previamente la mencionada aminocetona con un alcohol, como metanol, etanol o isopropanol.

10. 6. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la variante de realización que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la cual Q representa un grupo $\begin{matrix} -CHOH-CH-Z \\ | \\ R_2 \end{matrix}$

15. con una amina del tipo R_3R_4NH , se efectúa la mencionada reacción en presencia de un producto que fija el hidrácido formado, como una base mineral, orgánica o un exceso de amina.

20. 7. Procedimiento de conformidad con una u otra de las reivindicaciones 1 y 6, caracterizado porque en la variante de realización que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la cual Q representa un grupo $\begin{matrix} -CHOH-CH-Z \\ | \\ R_2 \end{matrix}$, con una amina del tipo R_3R_4NH , se efectúa

25. la citada reacción en un disolvente elegido entre el grupo que comprende los alcoholes, cloroformo, dioxano y tetracloruro de carbono.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se forma la sal del derivado que corresponde a la indicada fórmula (I), haciendo reaccionar

5. el citado derivado de fórmula (I) con un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, etc. o un ácido orgánico como pueden ser los ácidos carboxílicos o los ácidos sulfónicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, ascórbico, fumárico, maleico, pámico, succínico, tartárico, fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, glucorónico, etc. en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol y después se precipita la sal por medio de la adición de otro disolvente miscible en el primer disolvente y en el cual sea insoluble la sal, verbigracia el éter, o también por neutralización de una solución etérea del ácido o de la base con la base o el ácido.

10.

15.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque opcionalmente se hace reaccionar un aminoalcohol que corresponde a la fórmula (I), en la cual R_6 es hidrógeno o una de sus sales con una cantidad equimolecular o con un ligero exceso de cloruro de ácido o del anhídrido adecuado.

20.

10. Procedimiento para la preparación de derivados de amino-alcoholes.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 66 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

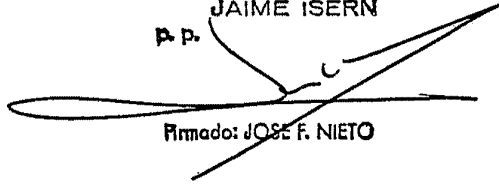
25.

Madrid, a

17 NOV. 1976

p. a.

P. P. JAIME ISERN

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JAIME ISERN', is written over a horizontal line. The signature is somewhat stylized and overlaps the line.

Firmado: JOSE F. NIETO