MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 JUL. 1978

(19) ES (11) (21) NUMERO 466598 (10) A 1

(22) FECHA DE PRESENTACION 03.FEB.1978

ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:

(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 09 645.7	9.3.76	Rep.Fed.Al.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	456.622

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HETEROCICLOS AMINOALCOHILICOS"

(71) SOLICITANTE (S)

C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/558-I)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Richard Reichl, Dr. Werner Traunecker y Dr. Wolfgang Hoefke

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.713)

UNE A-4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

IFG

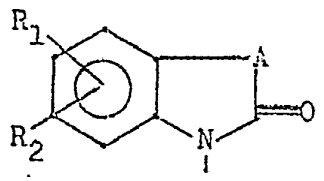
El invento concierne a nuevos heterociclos amino-alcohílicos de la fórmula

$$Q\text{-}C_nH_{2n}\text{-}NH\text{-}R \qquad (I),$$

eventualmente en forma de racematos o de antípodas ópticos individuales, así como las correspondientes sales, y además a su utilización como medicamentos o como productos intermedios, especialmente para la preparación de medicamentos.

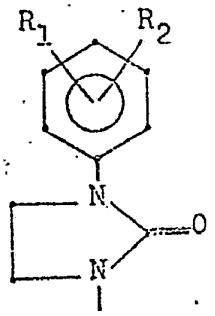
En la fórmula I y en lo que sigue:

Q representa uno de los radicales



(IIa)

o



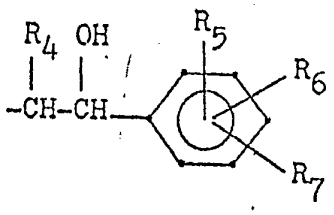
(IIb),

en los que

R_1 y R_2, que también pueden ser iguales, significan hidrógeno, halógeno, alcohilo, alcoxi, trifluorometilo o conjuntamente también metilendioxi o etilendioxi, R_1 representa también amino;

A significa un radical bivalente, NR_3 (con R_3

igual a hidrógeno o alcohilo), OCH_2 (en donde el oxígeno está unido con el anillo bencénico), -O- ó $-CH_2-CH_2-$;
n representa un número entero de 2 a 6, y
R representa el grupo



(III),

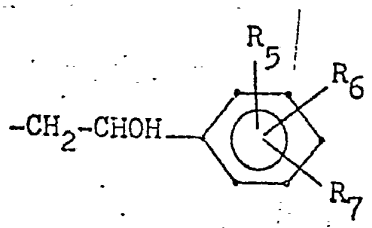
R_4 representa hidrógeno, metilo o etilo,
R_5, R_6 y R_7, que también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcohilo, alcoxi, nitro, nitrilo, $CONHR_3$, CONHOH, $COOR_3$, R_8O, metilsulfonilmetilo, además NR_3R_9, caso de que uno o dos de los sustituyentes R_5 hasta R_7 no representen halógeno o trifluorometilo,
R_5 y R_6 representan en común también uno de los radicales bivalentes, $-OCH_2O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, -CH=CH-CH=CH-, $-OCH_2-CONH-$, $-CH_2-CH_2-CO-NH-$ ó -O-CO-NH-;
R_8 representa hidrógeno, acilo, alcohilo, aralcohilo;
R_9 representa hidrógeno, acilo inferior, metanosulfonilo, carbamoílo, dimetilsulfamoílo o alcoxicarbonilo.

Los grupos alcohilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, y alqueniloxi mencionados en las definiciones, contienen hasta 4 átomos de carbono. R_8 en el significado de radical

acilo puede abarcar hasta 20 átomos de carbono, y por consiguiente, aparte de radicales acilo inferior, tales como formilo, acetilo, propionilo, puede significar también radicales como pivalilo, laurilo, palmitilo o estearilo. Los ésteres de los ácidos de cadena más larga pueden ser utilizados eventualmente para lograr un efecto de liberación retardada.

El grupo $-C_nH_{2n}-$ puede ser de cadena recta o ramificada.

Hay que hacer resaltar los compuestos de la fórmula I, en los cuales Q representa uno de los radicales IIa ó IIb, en donde R_1 representa hidrógeno, metoxi o amino; R_2 representa hidrógeno o metoxi, n significa un número entero de 3 a 6, R significa un radical



en donde

R_5 es hidrógeno, R_8O, R_9NH, hidroximetilo, CN, $CONHR_3$ ó halógeno; R_6 es hidrógeno, hidroxi, halógeno;

R_7 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi (con la condición de que R_5 no representa R_9NH cuando R_6 y/o R_7 representen átomos de halógeno);

R_8 es hidrógeno, bencilo, metilo, acilo y

R_9 es hidrógeno, formilo, acetilo, metilsulfonilo, carbamoílo, dimetilsulfamoílo.

Merecen interés especial los compuestos de la fórmula I en los cuales

R es un radical de la fórmula III,

R_1 y R_2 significan hidrógeno o metoxi, R_1 también significa amino;

R_5 significa hidrógeno o hidroxi;

R_6 significa hidrógeno, hidroxi, hidroximetilo, nitrilo, $CONHR_3$, R_8O, cloro;

R_5 y R_6 significan conjuntamente -CH=CH-CH=CH-, $-OCH_2-CONH-$, $-CH_2-CH_2-CO-NH-$, -O-CONH-;

R_7 significa hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxi o cloro;

R_8 significa hidrógeno, acilo o bencilo, representando acilo en R_8 principalmente radicales de ácidos carboxílicos saturados inferiores.

El grupo $-C_nH_{2n}$ en la fórmula I representa preferiblemente

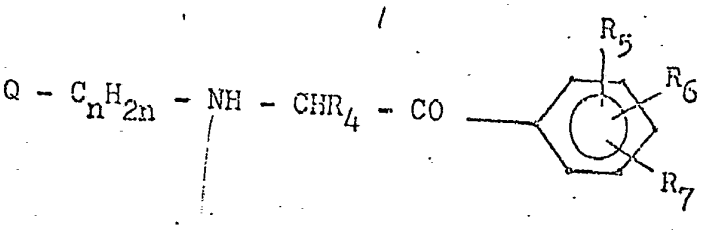
$$-CH_2-CH_2-,\quad -CH_2-CH_2-CH_2,\quad -CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}-$$

y sobre todo $$-CH_2-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}-$$

en donde el átomo de carbono terciario está unido con el

nitrógeno de la etanolamina.

Los nuevos compuestos son preparados de forma en sí conocida por reducción de un compuesto de la fórmula



(V)

La reducción se efectúa convenientemente con un hidruro complejo, especialmente borohidruro de sodio, o mediante hidrogenación catalítica con catalizadores de hidrogenación usuales, por ejemplo platino, paladio, níquel.

Si en el modo de procedimiento antedicho se obtienen racematos, éstos pueden ser desdoblados a continuación de modo usual en los antípodas ópticos. A partir de las sales obtenidas en el procedimiento se pueden preparar, de acuerdo con procedimientos usuales, las bases libres de la fórmula I, y a partir de las bases resultantes se pueden preparar sales por adición de ácido.

Las sustancias de partida para el procedimiento según el invento son obtenidas de acuerdo con métodos en sí conocidos.

Los compuestos según el invento son valiosos medicamentos y productos intermedios, especialmente para la síntesis de medicamentos. Hay que hacer resaltar el efecto

vasodilatador, que permite también la utilización de las sustancias como agentes antihipertónicos, broncolíticos y agentes activadores de la circulación sanguínea, y además el efecto sobre el sistema nervioso central, especialmente el efecto antidepresivo.

Se ha puesto de manifiesto que en los compuestos según el invento, la sustitución en el radical III favorece también el sentido preferido de efecto de los correspondientes compuestos.

Si R_5, R_6 y R_7 son radicales lipófilos o comunican al radical III carácter lipófilo (por ejemplo R_5, R_6, R_7 son iguales a hidrógeno, halógeno, alcoxi, amino, alcohilo, trifluorometilo, o R_7 significa hidrógeno, R_5 y R_6 significan conjuntamente etilendioxi o sobre todo metilendioxi), los correspondientes compuestos tienen preferiblemente efecto antidepresivo.

Si R_5, R_6 y R_7 representan OR_8, NH-acilo, amino, hidroximetilo (R_8 es hidrógeno, acilo, aralcohilo) o bien R_5 y R_6 representan uno de los radicales $-OCH_2-CONH-$, $-CH_2-CH_2-CONH-$, -O-CO-NH-, y al mismo tiempo R_7 representa hidroxi, en general predomina el efecto vasodilatador, por ejemplo broncólisis, vasodilatación periférica, etc.

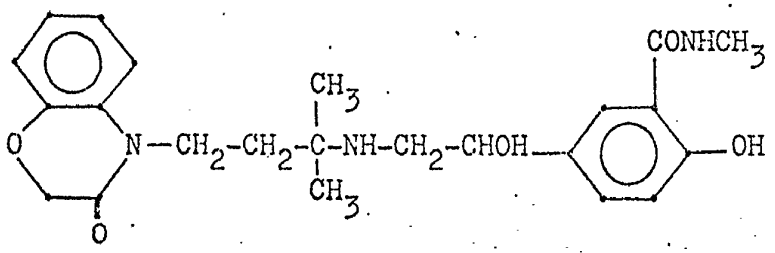
Si, por ejemplo, R_5 representa OR_8 (R_8 es H, acilo, aralcohilo), R_6 representa $CONHR_3$, y R_7 representa especialmente hidrógeno, se destaca en general el efecto anti-

hipertensivo.

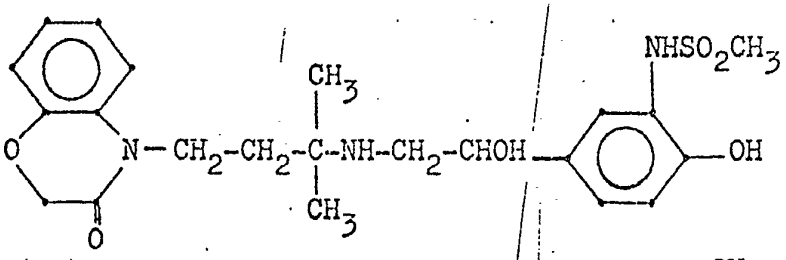
Para la utilización, las sustancias activas de acuerdo con el invento son transformadas, con las sustancias auxiliares usuales en la farmacia galénica, en formas medicamentosas habituales, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios, preparados para inhalación, etc.

La dosis individual se encuentra entre 1 y 500 mg, preferiblemente en 2-200 mg; dependiendo de la forma de administración, de la sustancia activa y del peso corporal de la persona a tratar. Las elevadas dosificaciones entran en consideración sobre todo para formas de liberación retardada.

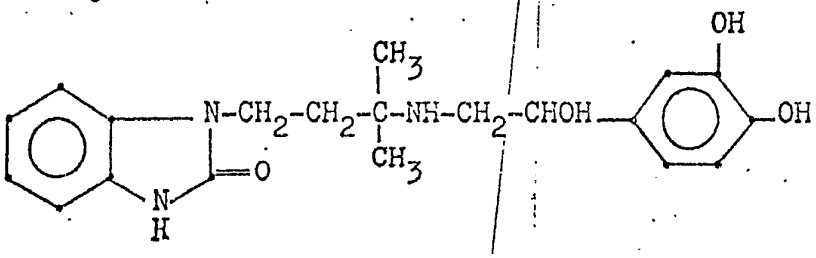
El buen efecto farmacológico de los compuestos según el invento se manifiesta, por ejemplo, en los siguientes datos:



(A)



(B)



(C)

En la vasodilatación periférica en el perro, el compuesto B muestra un tiempo de vida media 22 veces más largo y un efecto 18 veces más intenso que el del producto comercial Isoxsuprin. Se midió la circulación en la extremidad trasera izquierda después de administración por vía arterial. A proporciona en ratas despiertas, genéticamente hipertónicas, con una dosis de 30 mg/kg i.p. una disminución de la presión sanguínea de 85 mm de Hg. En el caso de C se determinó en el cobaya la DE_{50} broncolítica (por vía intravenosa) con un valor de 0,09 µg/kg, mientras que para el producto comercial intensamente activo, Isoproterenol, el co-

rrespondiente valor DE_{50} es de 3,0 µg/kg.

Seguidamente se indican ejemplos de preparados medicamentosos de acuerdo con el invento.

Tabletas:

Composición:

Sustancia activa según el invento	2 partes en peso
Acido esteárico	6 partes en peso
Glucosa	592 partes en peso

Los componentes son transformados de modo usual en tabletas de 600 mg de peso. En caso deseado, el contenido de sustancia activa puede ser aumentado o reducido, y correspondientemente se puede disminuir o aumentar la cantidad de glucosa.

Supositorios

Composición:

Sustancia activa de acuerdo con el invento	100 partes en peso
Lactosa, pulverizada	45 partes en peso
Manteca de cacao	1555 partes en peso

Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso.

Cápsulas:

Composición:

Sustancia activa de acuerdo con el invento	10 partes en peso
Lactosa	490 partes en peso
Fécula de maíz	400 partes en peso

Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla finamente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura.

Tabletas:

Composición:

Maleato de 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(bencimidazolidin-2-on-1-il)-propilamino]-etanol	2 partes en peso
Acido esteárico	6 partes en peso
Glucosa	592 partes en peso

Los componentes son transformados de modo usual en tabletas de 600 mg, que son utilizadas sobre todo como agentes antidepresivos.

Supositorios

Composición:

Clorhidrato de 1-(3-carboximetil-

-amido-4-hidroxigenil)-2-[1,1-
-dimetil-3-(3-metilbencimidazo
lidin-2-on-1-il)-propilamino]-
-etanol 10 partes en peso
Lactosa, pulverizada 90 partes en peso
Manteca de cacao 1600 partes en peso

Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso, y éstos son utilizados para disminuir la presión sanguínea.

Cápsulas:

Composición:
Clorhidrato de 1-(3-carboximetil-
amido-4-hidroxifenil)-2-[1,1-di-
metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroqui-
nol-2-on-1-il)-propilamino]-eta-
nol 200 partes en peso
Lactosa 440 partes en peso
Fécula de maíz 360 partes en peso

Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla finamente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura (agentes hipotensores).

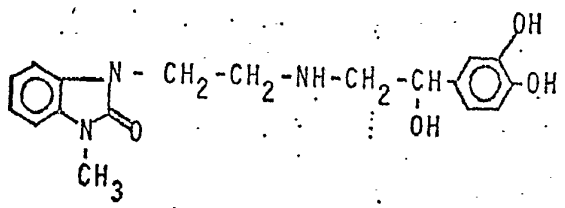
Tabletas:

Composición:

Clorhidrato de 1-(3-metansulfonamido-4-hidroxifenil)-2-{1,1-dimetil--3-[3-(3,4-dimetoxifenil)-imidazolidin-2-on-1-il]-propilamino}-etanol	10 partes en peso
Acido esteárico	6 partes en peso
Glucosa	584 partes en peso

Los componentes son transformados en tabletas de 600 mg de peso y éstas son utilizadas por ejemplo como agentes broncolíticos.

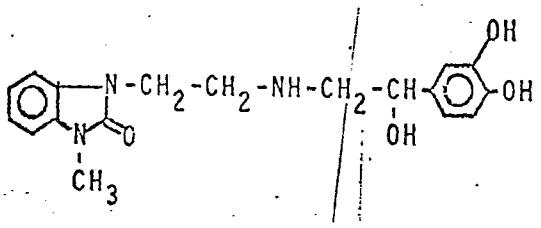
Ejemplo 1



42,5 g de 3,4-dibenciloxifenil-ω-bromoacetofenona y 29 g de N-metil-N'-(2-bencilamino)-etil-bencimidazolinona-(2) son puestos en ebullición a reflujo con 25 g de carbonato de sodio durante 2 horas en 600 ml de acetonitrilo. Tras separar por filtración los componentes inorgánicos, el disolvente es separado por destilación con el vacío de trompa de agua en el aparato Rotavapor, el residuo es recogido en 900 ml de metanol y, después de adición de 30 ml de ácido clorhídrico etéreo al 12% y 15 ml de una solución al

1% de cloruro de paladio en presencia de 2 g de carbón activo a 60ºC y 5 atmósferas manométricas, es hidrogenado hasta la absorción de 3 equivalentes de hidrógeno. Después de la separación del catalizador, el metanol es aislado por destilación hasta aproximadamente la mitad y la solución es mezclada con 500 ml de acetonitrilo. El clorhidrato de 1-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-[(3-metil)-bencimidazolinon-(2)-il]-etilaminoetano que se separa por cristalización (32 g) muestra, después de la recristalización en agua, el punto de fusión 250ºC. 8 gramos de esta aminocetona son hidrogenados en condiciones normales en 400 ml de metanol en presencia de 1 g de óxido de platino hasta la absorción de un equivalente molar de hidrógeno, y el compuesto arriba mencionado es aislado con un rendimiento de 88% en forma de clorhidrato (punto de fusión 185ºC).

Ejemplo 2

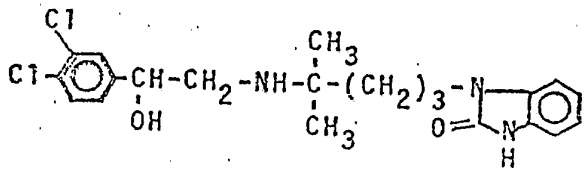
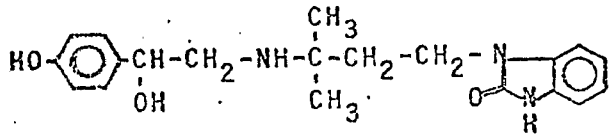
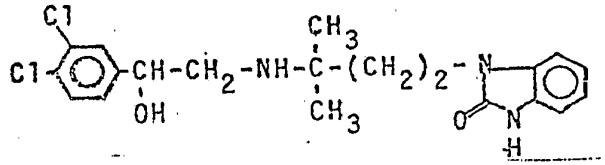
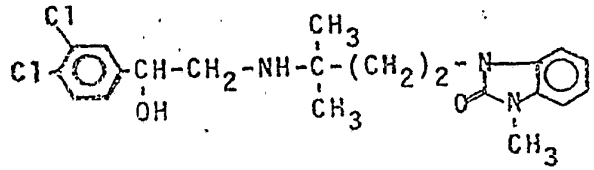


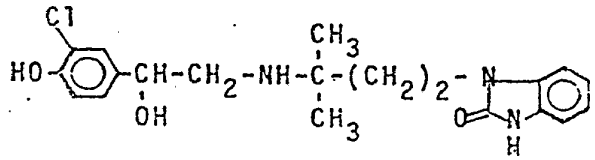
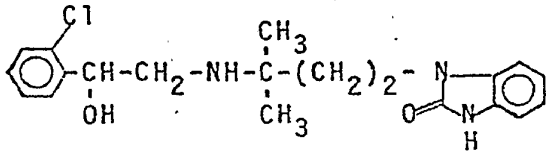
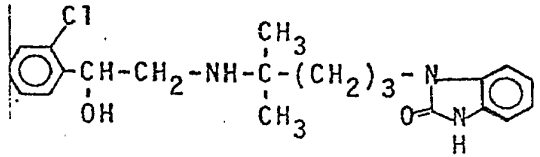
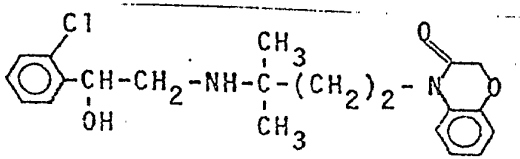
9,45 g de clorhidrato de 1-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-[(3-metil)-bencimidazolinon-(2)-il]-etilaminoetano (véase Ejemplo 1) en 150 ml de agua, haciendo pasar nitrógeno a través de la masa, son mezclados primero con 150

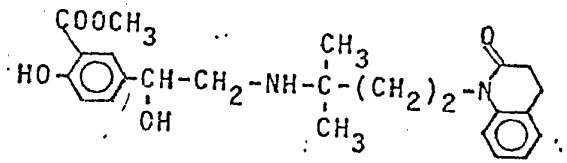
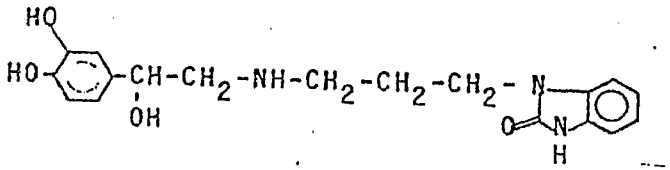
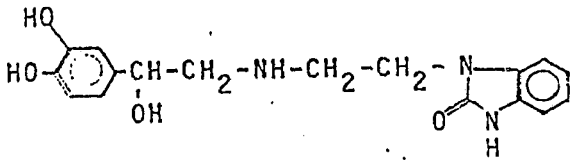
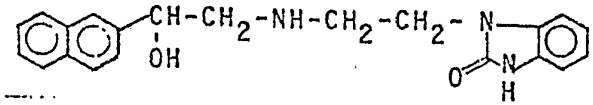
ml de lejía de sosa 1 N y luego a 20ºC con 1,9 g de borohidruro de sodio en porciones en un espacio de tiempo de aproximadamente 10 minutos. La solución permanece en reposo a la temperatura ambiente durante algún tiempo y luego es calentada a aproximadamente 50ºC. Después del enfriamiento se añade ácido clorhídrico hasta pH 4 y la solución es concentrada en el vacío de trompa de agua. El producto antes mencionado es aislado como clorhidrato (punto de fusión 185ºC) con un rendimiento de 91% de la teoría.

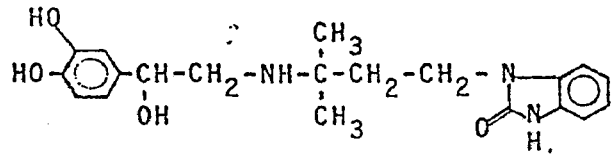
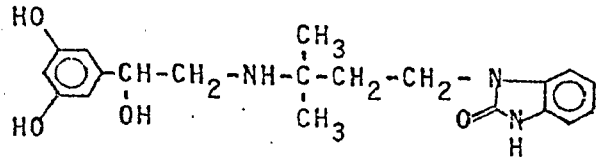
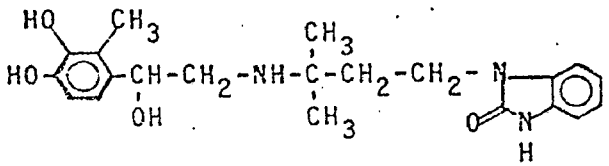
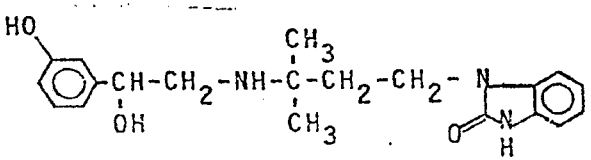
Análogamente a los Ejemplos 1 y 2 se preparan los compuestos de la tabla II:

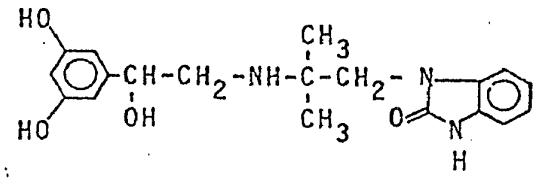
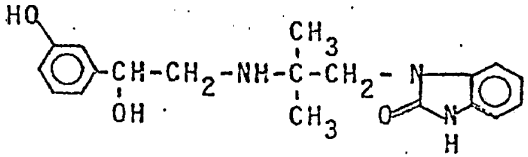
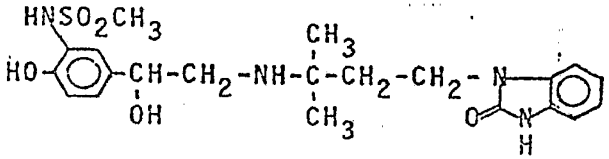
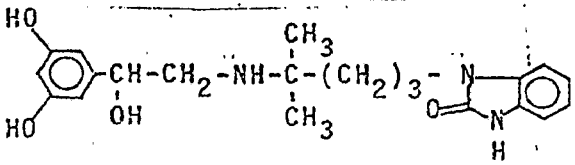
Tabla II

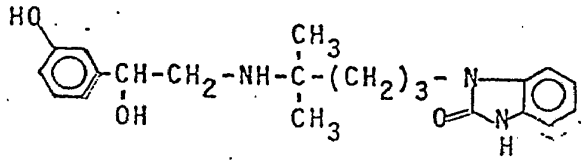
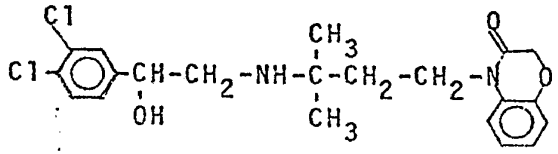
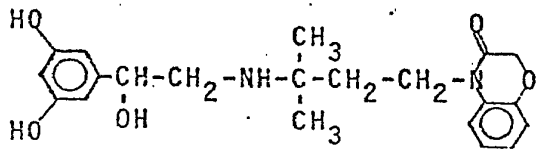
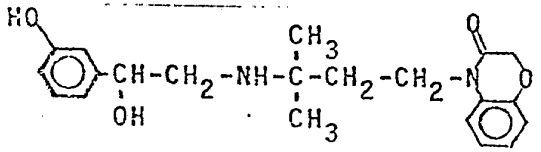
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
1		89		p-Aminobenzoato	161
2		92		Maleato	134
3		92		Maleato	209
4		93		Succinato	168

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
5		90		Maleato	168
6		96		Maleato	210
7		93		Clorhidrato	239
8		94		p-Aminobenzoato	159

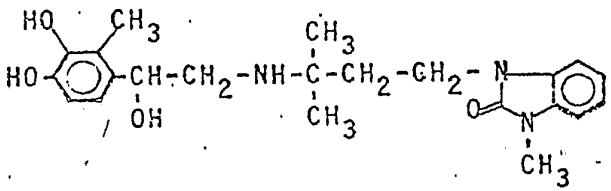
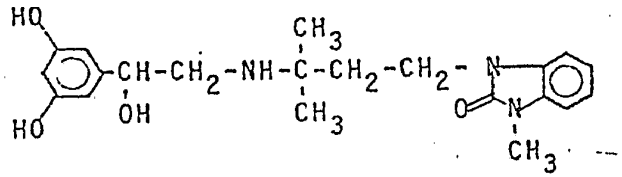
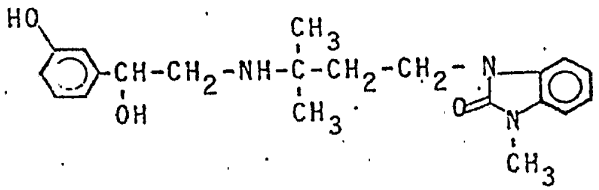
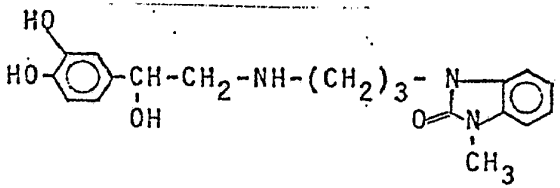
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
9		88		Clorhidrato	170
10		89		Succinato	204
11		78		Ciclamato	176
12		93	170	Metansulfonato	185

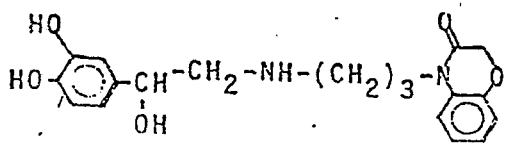
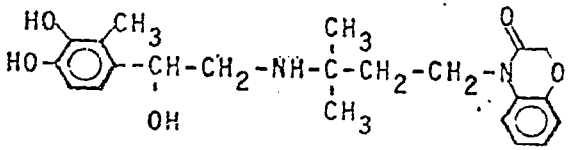
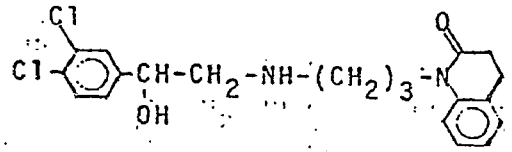
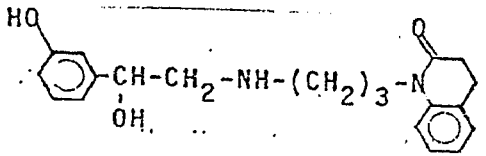
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
13		90		Maleato	138
14		94		Maleato · H_2O	180
15		85		Maleato	157
16		92		Maleato	180

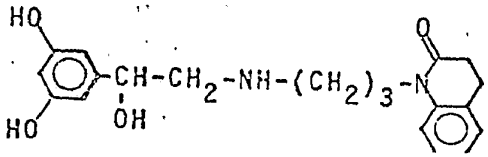
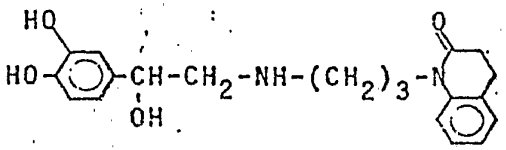
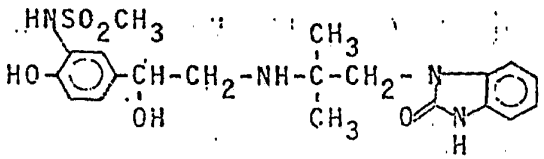
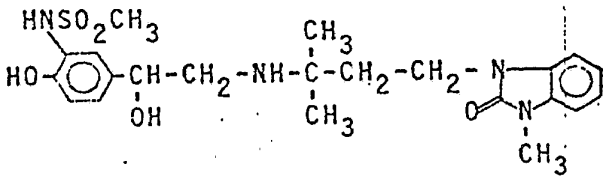
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
17		90		Clorhidrato $.2H_2O$	275
18		94		Clorhidrato	265
19		93		Clorhidrato	177
20		89		Succinato	215

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
21		92		Succinato · H_2O	128
22		94		p-Aminobenzoato	166
23		91		Succinato	169 – 71
24		90		p-Aminobenzoato	193

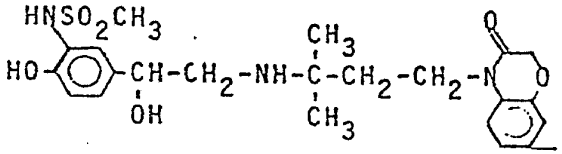
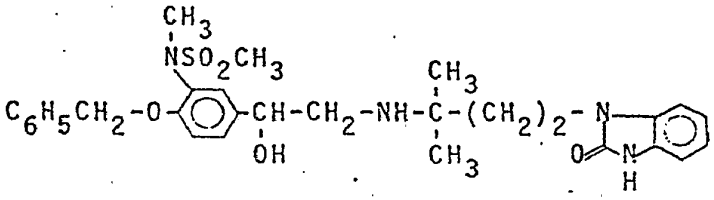
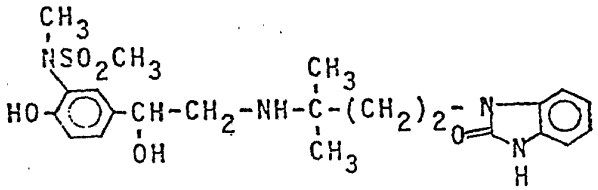
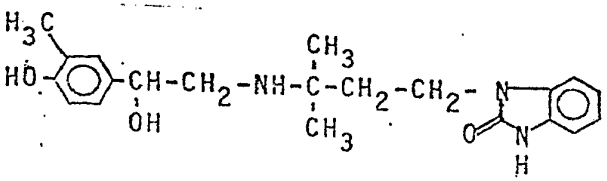
16018

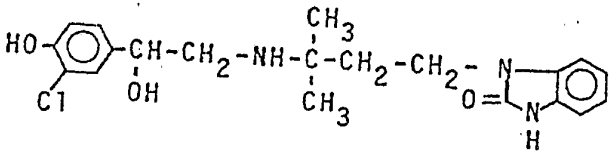
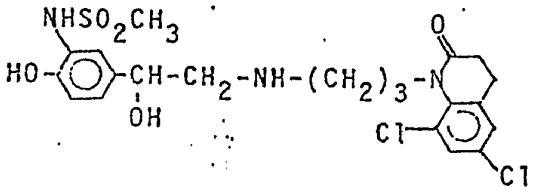
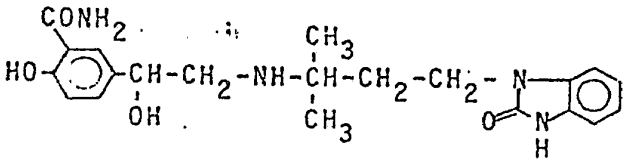
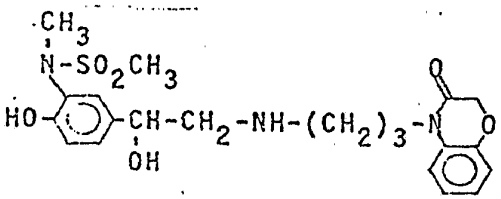
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
25		84		Succinato	176
26		90	212	P-Aminobenzoato	234
27		92	148	p-Aminobenzoato	191
28		90		Clorhidrato	190

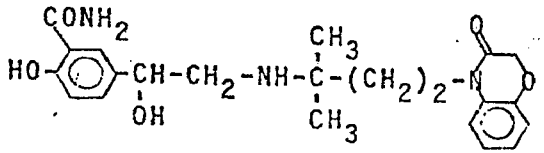
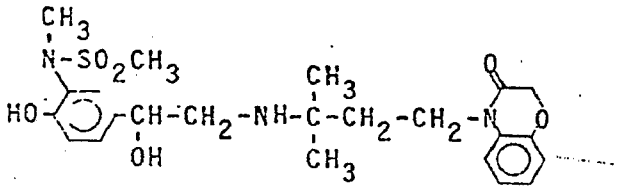
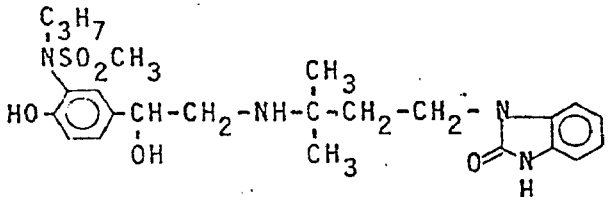
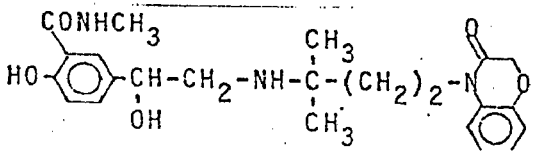
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
29		89		Succinato	189
30		90		Formiato . 1/2 CH_3CN	159
31		93	95	Clorhidrato	185
32		94		Clorhidrato	198

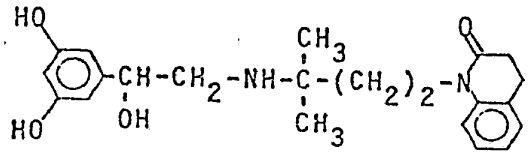
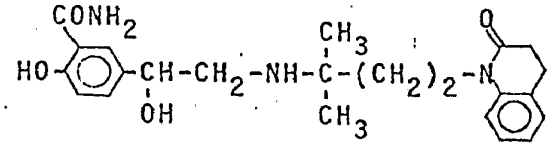
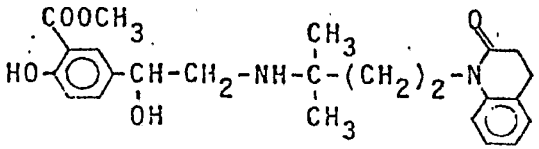
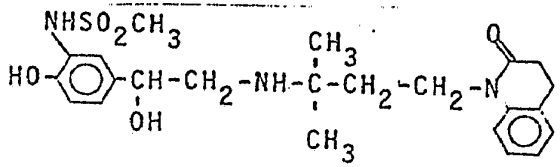
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
33		93		p-Aminobenzoato	199
34		90		Clorhidrato	175
35		91	206	Clorhidrato	169
36		94	200	Clorhidrato	201

16018

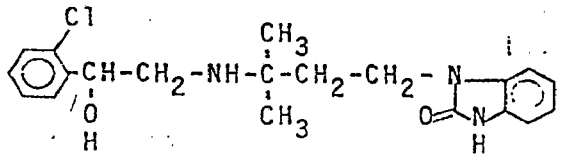
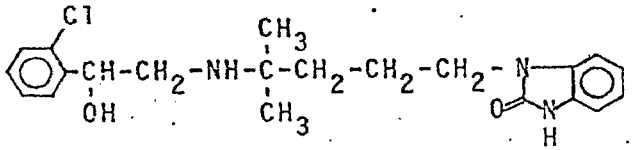
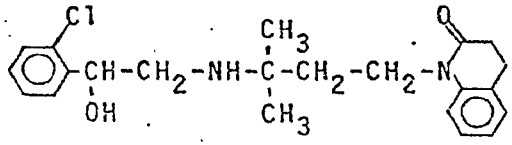
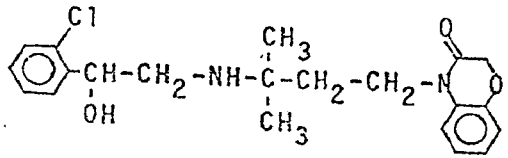
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
37		85	198	Clorhidrato	157
38		92		Succinato	198
39		89		Maleato ácido	202
40		97		Maleato ácido	180

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
41		92		Maleato ácido	168
42		89		Clorhidrato	230
43		94		Clorhidrato	252
44		90		Succinato	173

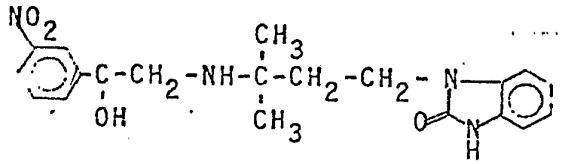
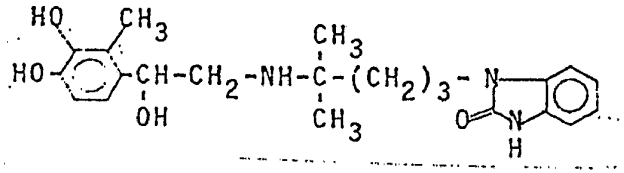
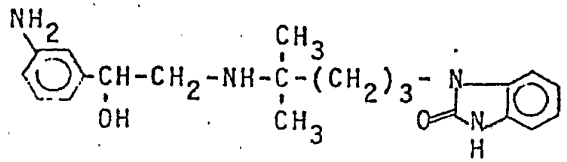
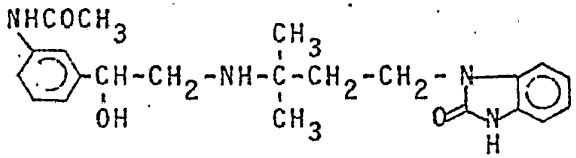
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
45		91	198	Clorhidrato	235
46		84		Succinato	212
47		89		Succinato	218
48		94	180	Clorhidrato	190

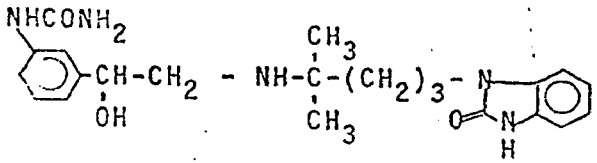
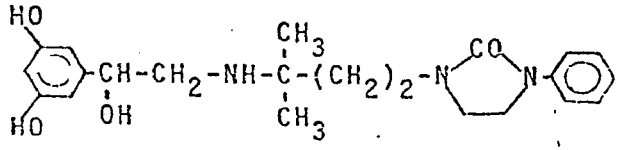
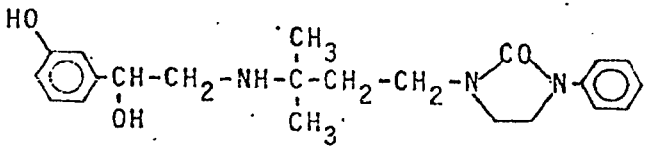
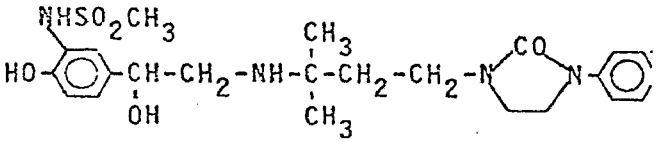
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
49		88		Formiato	214
50		92	190	Clorhidrato	225
51		87		Clorhidrato	170
52		90	193	Clorhidrato	196

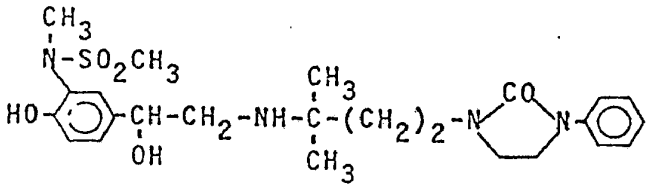
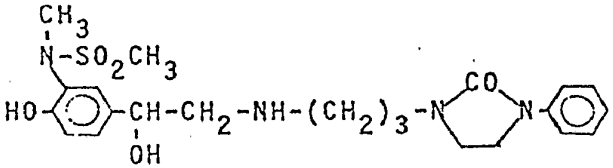
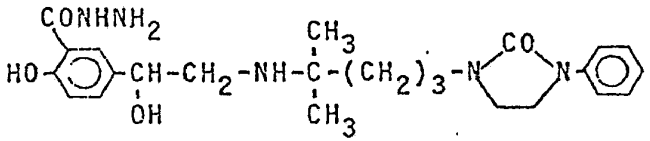
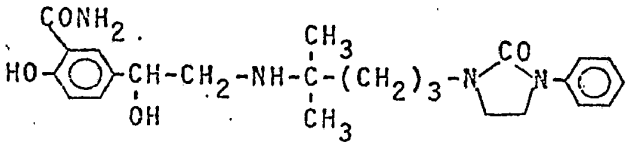
16018

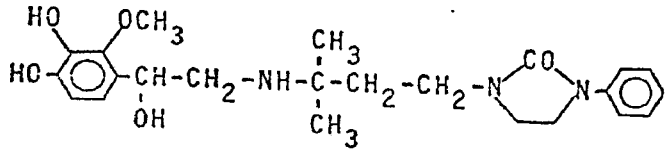
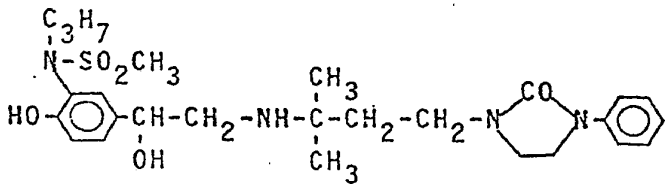
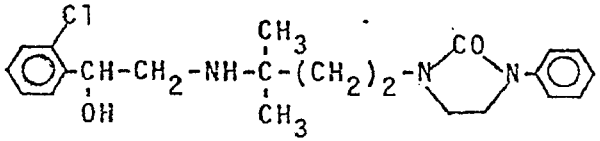
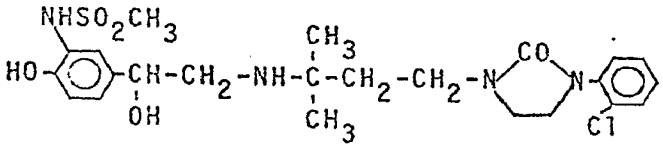
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
53		96		Maleato	210
54		96		Clorhidrato	239
55		93		p-Aminobenzoato	152,5
56		90		p-Aminobenzoato	159

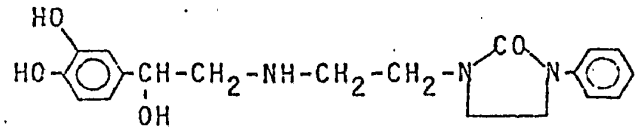
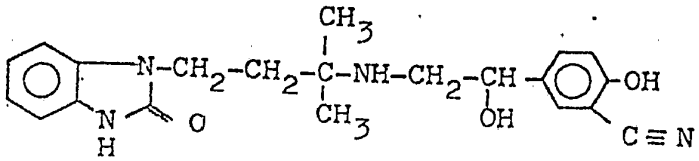
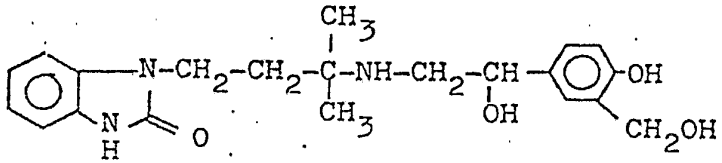
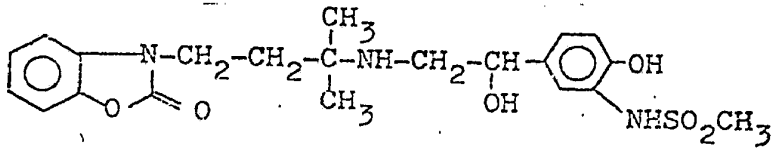
16018

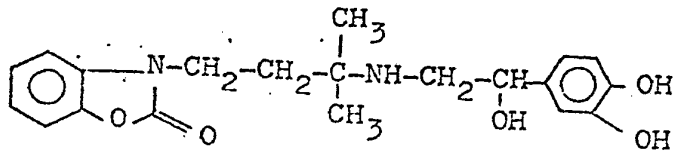
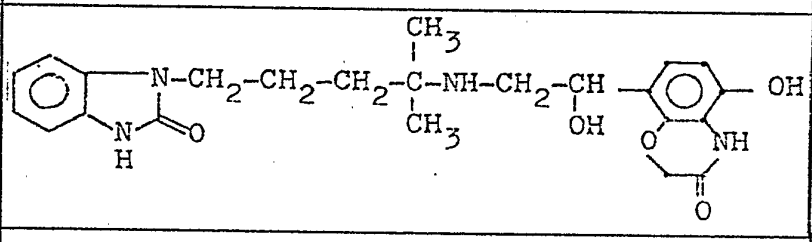
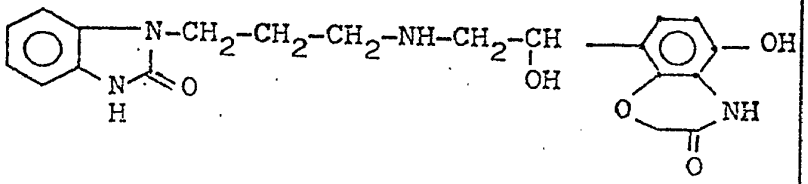
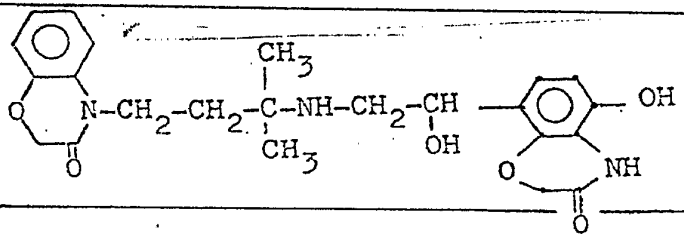
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
57		67	163	Clorhidrato	148
58		81		p-Aminobenzoato	190
59		79		Clorhidrato	262
60		84		Maleato	202

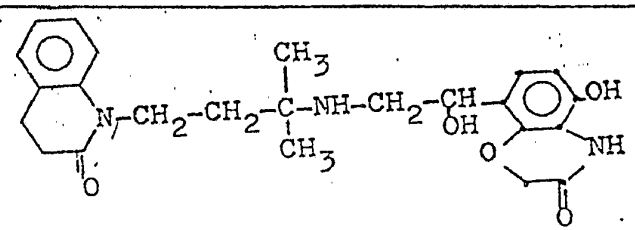
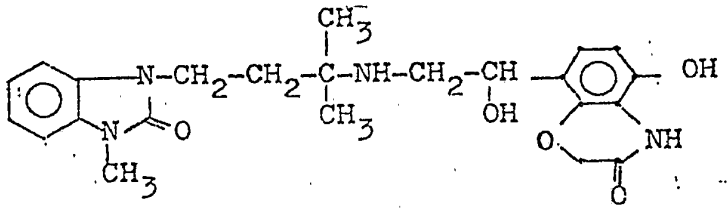
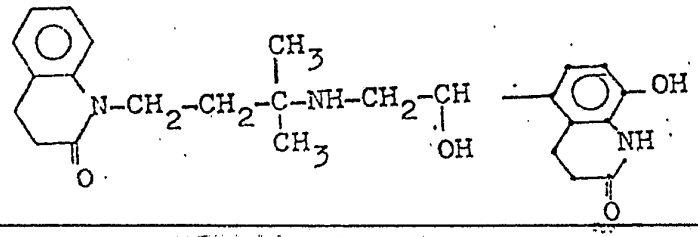
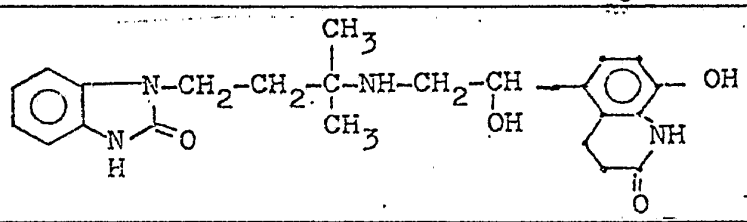
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
61		88		Maleato	202
62		85	180	Succinato	203
63		88		p-Aminobenzoato	196
64		90	180	Clorhidrato	193

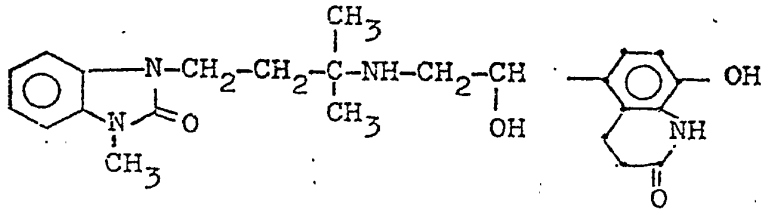
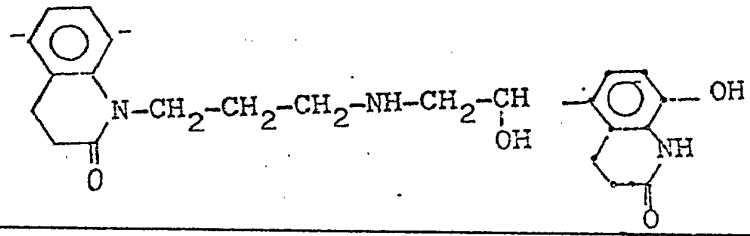
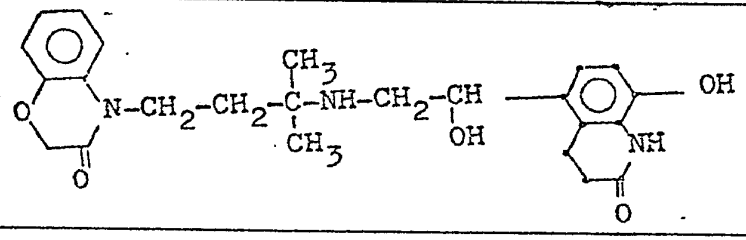
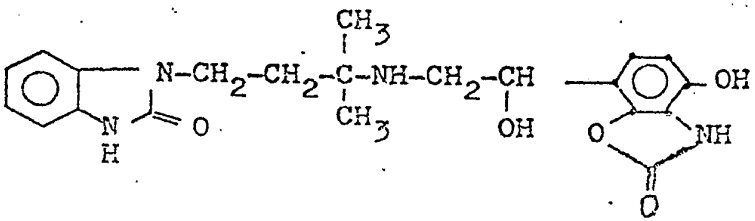
Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
65		72		Clorhidrato	212
66		69		Clorhidrato	182
67		76		Clorhidrato	221
68		82	113	Clorhidrato · H_2O	80 – 82

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
69		79		Formiato	138
70		72		Metansulfonato • H_2O	120
71		76		Clorhidrato	252
72		81		Sulfato	192

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
73		72		Clorhidrato	209
74				Clorhidrato x H_2O	173-176
75		83		Clorhidrato	amorfa
76		78	156	Clorhidrato	188

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
77		86		Maleato	176
78		62		Clorhidrato	Desc. >230
79		57		Metansulfonato	Desc. >230
80		67		Clorhidrato	Desc. >220

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
81		58		Sulfato	Desc. >240
82		71		Clorhidrato	Desc. >230
83		52		Clorhidrato	Desc. >230
84		67		Clorhidrato	Desc. >220

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (ºC)	Sal	Punto de fusión de la sal (ºC)
85		82		Metansulfonato	Desc. >240
86		54		Clorhidrato	Desc. >230
87		61		Clorhidrato	Desc. >240
88		69		Clorhidrato	Desc. >220

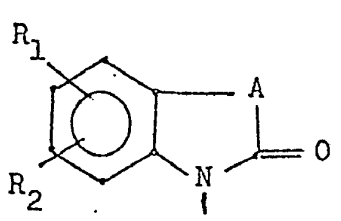
- REIVINDICACIONES -

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohílicos de la fórmula

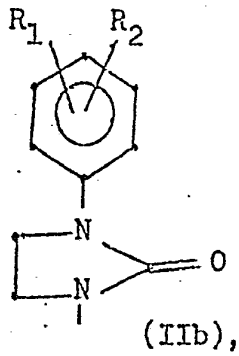
$$Q - C_nH_{2n} - NH - R \qquad (I),$$

en la que Q representa uno de los radicales



(IIa)

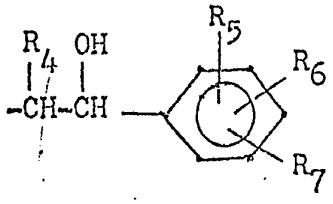
ó



(IIb),

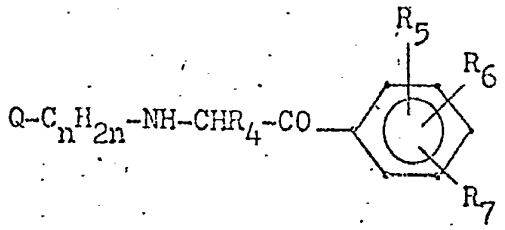
R_1 y R_2, que también pueden ser iguales, significan hidrógeno, halógeno, alcohilo, alcoxi, trifluorometilo o conjuntamente también metilendioxi o etilendioxi, R_1 representa

también amino; A representa un radical bivalente NR_3 (con R_3 igual a hidrógeno o alcohilo), OCH_2 estando el oxígeno unido con el anillo bencénico), -O- ó $-CH_2-CH_2-$; n representa un número entero de 2 a 6; R representa el grupo



(III),

R_4 representa oxígeno, metilo o etilo; R_5, R_6 y R_7, que también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcohilo, alcoxi, nitro, nitrilo, $CONHR_3$, CONHOH, $COOR_3$, R_8O, metilsulfonilmetilo, y además NR_3R_9, caso de que uno o dos de los sustituyentes R_5 hasta R_7 no representen halógeno o trifluorometilo; R_5 y R_6 representan también conjuntamente uno de los radicales bivalentes $-OCH_2O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, -CH=CH-CH=CH-, $-OCH_2-CONH-$, $-CH_2-CH_2-CO-NH-$ ó -O-CO-NH-; R_8 representa hidrógeno, acilo, alcohilo, aralcohilo; y R_9 representa hidrógeno, acilo inferior, metansulfonilo, carbamoílo, dimetilsulfamoílo o alcoxicarbonilo, eventualmente en forma de racematos o antípodas ópticos individuales, y las correspondientes sales, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula



(V)

y porque los compuestos obtenidos, si son racematos, son desdoblados, en caso deseado, en antípodas ópticos, bases obtenidas en primer término son transformadas eventualmente en sales; y sales obtenidas en primer término son transformadas en bases o sales de otros ácidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohílicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 03.FEB.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

D N M 25
16018
(MLF)