

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 469.953	19 A1
	21 FECHA DE PRESENTACION 17-5-78	

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:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
20660/77	17-5-77	GRAN BRETAÑA
40129/77	27-9-77	GRAN BRETAÑA
17444/78	3-5-78	GRAN BRETAÑA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; C07D; A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	----------------------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINOALQUILBENCENO.

71 SOLICITANTE (S) ALLEN & HANBURY'S LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Three Colts Lane, Bethnal Green.- LONDON E2 6LA.- GRAN BRETAÑA

72 INVENTOR (ES) Barry John Price; John Watson Clitherow; John Bradshaw y Michael Martin-Smith

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

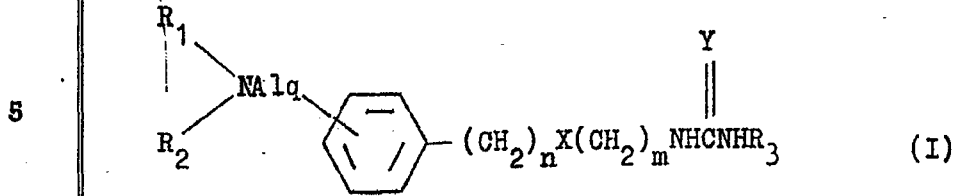
BAD ORIGINAL

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de amino-
alquilbenceno con acción selectiva sobre los receptores de
histamina, a procedimientos para su preparación, a composi-
5 ciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en tera-
péutica. También se refiere a nuevos intermediarios útiles
en los procedimientos citados.

 Hemos encontrado que ciertos nuevos derivados de amino-
alquilbenceno son antagonistas H_2 selectivos es decir, inhi-
ben la secreción de ácidos gástricos cuando ésta es estimula-
10 da a través de receptores de histamina H_2 (Ash y Schild -
Brit.J.Pharmacol.Chemother. 1966, 27, 427). Su capacidad de
impedir la secreción de jugos gástricos cuando es estimula-
da a través de receptores de histamina H_2 puede ser puesta
de manifiesto en el estómago perfundido de rata, utilizando
15 el método descrito por Ghosh y Schild, Brit.J.Pharmacol.
1958, 13, 54, modificado como se describe más adelante y en
perros conscientes equipados con bolsas Heidenhain, utilizan-
do el método de Black y colaboradores, Nature 1972, 236,
385. Los compuestos de esta invención no modifican las con-
20 tracciones inducidas por histamina del músculo liso gastro-
intestinal aislado.

 Los compuestos con actividad de bloqueo de la histamina
 H_2 pueden ser utilizados en el tratamiento de las condicio-
nes donde se produce una hipersecreción de ácidos gástricos,
25 por ejemplo en las úlceras gástricas y pépticas y en el tra-
tamiento de las condiciones alérgicas donde la histamina
es un mediador conocido. Pueden ser utilizados solos o en
combinación con otros ingredientes activos en el tratamiento
de las condiciones alérgicas e inflamatorias tales como la
30 urticaria.

1 Esta invención proporciona compuestos de fórmula ge-
neral (I):



10 y sales fisiológicamente aceptables, hidratos, N-óxidos y
bioprecursores de los mismos, donde los sustituyentes unidos
al anillo bencénico se encuentran en las posiciones orto,
meta o para uno con respecto a otro y R_1 y R_2 , que pueden
ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo
15 alquilo inferior, cicloalquilo, aralquilo o alquenilo infe-
rior o grupos alquilo inferior interrumpidos por un átomo
de oxígeno o por un grupo $-N-$, donde R_4 representa hidrógeno



o alquilo inferior; o bien R_1 y R_2 junto con el átomo de ni-
trógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico
que puede contener las heterofuncionas $-O-$ y $-N-$;



20 R_3 representa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo
inferior o alcoxialquilo;

X es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ o $-N-$ donde R_5 es hidrógeno o



25 alquilo inferior;

Y representa $=S$, $=O$, $=NR_6$ o $=CHR_7$, donde R_6 es hidróge-
no, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, arilsulfonilo o
alquilsulfonilo inferior y R_7 es nitro, alquilsulfonilo in-
ferior o arilsulfonilo;

30 m es un número entero de 2 a 4 inclusive;

1 n es 0, 1 o 2 y

Alq es una cadena alquilénica lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono.

5 El término "inferior" aplicado a "alquilo" significa que el grupo contiene un pequeño número de átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono y en particular 1 a 4 átomos de carbono y cuando se aplica a "alqueni-
10 lo", significa que el grupo contiene preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono. El término "arilo" significa preferiblemente fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo fenilo sustituido con uno o más grupos alquilo, alcoxi o halógeno.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar tautomerismo y la fórmula cubre todos los tautómeros. Cuando Alq es un grupo alquileno de cadena ramificada, pueden existir isómeros ópticos y la fórmula cubre todos los diastereoisómeros y enantiómeros ópticos.

20 Los compuestos preferidos son aquéllos donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno o alquilo inferior o junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; Alq representa una cadena alquilénica lineal de 1 a 3 átomos de carbono; n es 0 o 1; Y es =S, =O, =CHNO₂ o =NR₆, donde R₆ es hidrógeno, nitro, ciano o alquilsulfonilo; R₃ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo y m y X tienen los
25 significados dados anteriormente.

Son especialmente preferidos los compuestos donde las cadenas laterales se encuentran en posición meta una respecto a otra.

30 En una clase preferida de compuestos, R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno o metilo o junto con el

1 átomo de nitrógeno forman un anillo de pirrolidina; Alq
representa un grupo metileno; n es 0; Y es =CHNO₂ o =NR₆,
donde R₆ es nitro, ciano o metilsulfonilo; R₃ es hidrógeno
o metilo; m es 3 y X es oxígeno.

5 Son compuestos específicos especialmente preferidos los
siguientes:

N-metil-N'-[2-[[3-(N,N-dimetilaminometil) fenil] metiltio]
etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

10 N-metil-N'-[2-[[3-(N-metilaminometil) fenil]-metiltio] etil]-
2-nitro-1,1-etenodiamina

N-metil-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil) fenoxi] propil]-2-
nitro-1,1-etenodiamina

N-metil-N'-[3-[3-(N-metilaminometil) fenoxi] propil]-2-nitro-
1,1-etenodiamina

15 N-metil-N'-[3-[3-(1-pirrolidinilmetil) fenoxi] propil]-2-ni-
tro-1,1-etenodiamina

N-nitro-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil) fenoxi] propil]-gua-
nidina

20 N-ciano-N'-metil-N"-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil) fenoxi] pro-
pil]guanidina

N-metil-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminoetil) fenoxi] propil]-2-ni-
tro-1,1-etenodiamina

N-metanosulfonil-N'-metil-N"-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)-
fenoxi] propil]guanidina.

25 Los compuestos de fórmula (I) forman sales fisiológica-
mente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Son sa-
les especialmente útiles los hidroclozuros, hidrobromuros
y sulfatos así como los acetatos, maleatos y fumaratos. Los
compuestos también pueden formar hidratos.

30 Los compuestos de esta invención pueden ser administra-

1 dos por vía oral, tópica o parenteral o mediante suposito-
rios, siendo preferida la vía oral. Pueden ser utilizados en
forma de una base o como sal fisiológicamente aceptable. En
5 general van asociados a un vehículo o diluyente farmacéutica-
mente aceptable, para formar una composición farmacéutica.

Los compuestos de esta invención deben ser administrados
en combinación con otros ingredientes activos, por ejemplo
anti-histamínicos convencionales, si es necesario. Para admi-
nistración oral, la composición farmacéutica puede encontrar-
10 se convenientemente en forma de cápsulas o tabletas, que pue-
den ser tabletas de liberación lenta. La composición también
puede adoptar la forma de grageas o de jarabe. Los preparados
tópicos adecuados son los ungüentos, lociones, cremas, polvos
y pulverizaciones.

15 Una dosis diaria conveniente por la vía oral será del
orden de 10 mg a 2 g al día, en forma de dosis unitarias que
contienen de 2 mg a 200 mg por dosis.

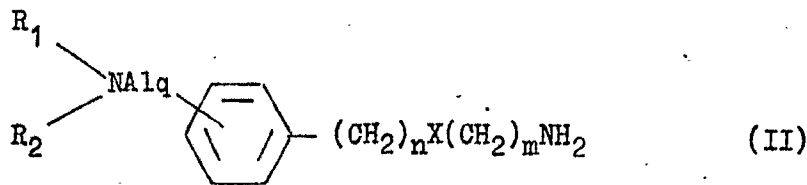
La administración parenteral puede realizarse por inyec-
ciones a intervalos o como infusión continuada. Las solucio-
20 nes para inyección pueden contener de 1 a 100 mg/ml de ingre-
diente activo.

Para aplicación tópica puede utilizarse una pulveriza-
ción, ungüento, crema o loción. Las composiciones pueden con-
tener una cantidad efectiva del ingrediente activo, por ejem-
25 plo del orden del 1,5 al 2 % del peso de la composición total.

Las composiciones anteriores pueden ser adecuadas para
uso humano o veterinario.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo
reaccionar una amina primaria de fórmula (II)

30



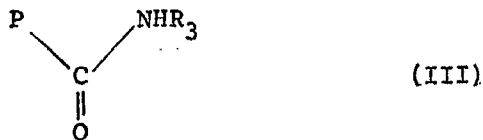
(donde R_1 , R_2 , Alq , n , X y m tienen los significados dados anteriormente), con un compuesto capaz de introducir el grupo $-CNHR_3$ donde R_3 e Y tienen los significados dados

10

aquí.

Los compuestos capaces de introducir el grupo $-CNHR_3$ son los isocianatos, R_3NCO , los isotiocianatos, R_3NCS o los compuestos de fórmula (III):

15



20

donde Q representa un grupo $=NR_6$ o $=CHR_7$ y P es un grupo saliente tal como halógeno, tiometilo, 3,5-dimetilpirazolilo o alcoxi, pero preferiblemente tiometilo.

25

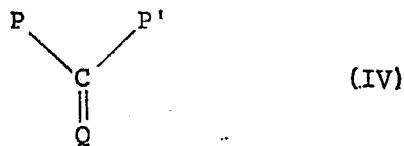
La reacción con el isocianato o el isotiocianato puede llevarse a cabo dejando la amina (II) y el isocianato en un disolvente como acetonitrilo. La reacción de la amina (II) con un compuesto de fórmula (III) puede efectuarse fundiendo las sustancias reaccionantes a temperatura elevada, por ejemplo 100-120°C. Cuando Q es $=NR_6$, la reacción entre la amina (II) del compuesto (III) también puede efectuarse en un disolvente, por ejemplo acetonitrilo o etanol, a temperaturas elevadas. Cuando Q es $=CHR_7$, la amina (II) y el compuesto (III) pueden agitarse en solución acuosa a la tempera-

30

1 ratura ambiente.

5 Cuando R₃ representa hidrógeno, pueden utilizarse cianatos y tiocianatos de metales alcalinos, efectuándose la reacción a temperatura elevada. Alternativamente, pueden utilizarse isocianatos e isotiocianatos orgánicos, por ejemplo carbono-isotiocianaturato de etilo, seguido de hidrólisis básica.

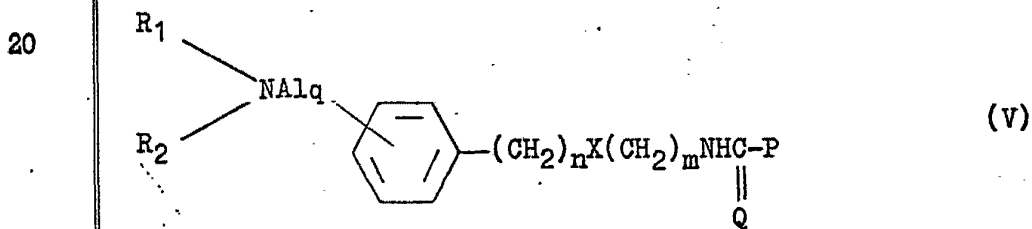
10 En otro procedimiento posible, la amina de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV):



15 donde P y Q son los definidos anteriormente y P' puede tener el mismo significado que P o, cuando Q representa =CHNO₂, puede ser un grupo -S-A, donde A representa un grupo alquilo

inferior, por ejemplo metilo.

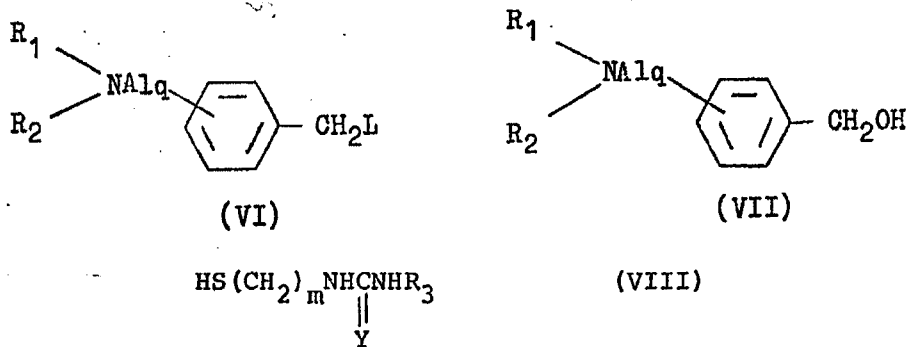
El compuesto resultante de fórmula (V)



25 puede hacerse reaccionar después con una amina R₃NH₂ para dar un compuesto de fórmula (I). Ambas etapas de la reacción pueden ser efectuadas en un disolvente, por ejemplo etanol o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo.

30 Los compuestos de la invención donde n es 1, X es azufre y los otros grupos tienen los significados dados, excep-

1 to que cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, Y es distinto de
=CHR₇, también pueden prepararse a partir del compuesto de
fórmulas (VI) o (VII) empleando un tiol de fórmula (VIII):

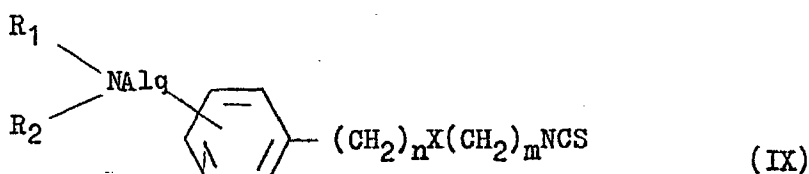


15 En la fórmula (VI) anterior, L representa un grupo sa-
liente, por ejemplo halógeno como bromo o un grupo aciloxi,
por ejemplo acetoxi. Cuando se están produciendo compuestos
donde R_1 y R_2 son hidrógeno, el grupo amino NR_1R_2 es prote-
gido en los compuestos de fórmula (VI) y (VII); por ejemplo,
20 en el caso de una amina primaria, en forma de grupo ftalimi-
do, en cuyo caso el grupo protector puede ser separado en
una fase apropiada de la reacción utilizando una amina pri-
maria o una hidrazina, por ejemplo metilamina o hidrato de
hidrazina.

25 La reacción entre un tiol (VIII) y un compuesto de fórmu-
la (VI) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una
base fuerte, por ejemplo hidruro sódico a la temperatura
ambiente, en un disolvente orgánico como dimetilformamida.
La reacción entre un tiol (VIII) y un compuesto de fórmula
(VII) se lleva a cabo preferiblemente a 0°C en un ácido mine-
ral, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado. Los materia-
les de partida de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de
alcoholes de fórmula (VII) por medios convencionales.

30 Otro procedimiento de preparación de los compuestos de

1 la invención donde Y es azufre y R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno implica el tratamiento de la amina (II) con disulfuro de carbono, seguido de reacción con un éster clorofórmico, por ejemplo cloroformiato de etilo, para formar un isotiocianato de fórmula (IX)



15 Cuando el compuesto resultante de fórmula (IX) se hace reaccionar con una amina R_3NH_2 , preferiblemente en un disolvente como acetonitrilo, el producto es un compuesto de fórmula (I) donde Y es azufre y R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno.

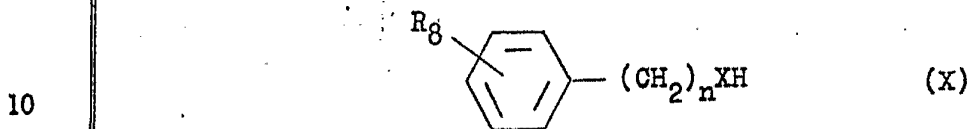
20 Los compuestos de fórmula (I) donde Y es un grupo $=NCN$ pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (I) donde Y es azufre, calentando estos últimos compuestos con una cianamida de metal pesado tal como la de plata, plomo, cadmio o mercurio, preferiblemente en solución acuosa.

25 Cuando los grupos R_1 y R_2 en los compuestos de fórmula (I) donde Y es distinto de $=S$ son hidrógeno, pueden convertirse en grupos alquilo o aralquilo por reacción por ejemplo con un haluro de alquilo o de aralquilo. Si se desean los compuestos donde R_1 y/o R_2 son grupos metilo, una alternativa consistiría en utilizar ácido fórmico y formaldehído como en la reacción de Eschweiler-Clarke.

30 En la discusión anterior de los procedimientos posibles para la producción de los compuestos de esta invención, se hace referencia a las aminas primarias de fórmula (II). Es-

1
tas aminas son compuestos nuevos y la invención incluye es-
tos compuestos y sus sales de adición con ácidos orgánicos
e inorgánicos. Estos intermediarios pueden prepararse por
diversos procedimientos que se describen a continuación.

5
Las aminas de fórmula (II) donde X es oxígeno o azufre
pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (X)



15
donde X es oxígeno o azufre y R_8 es el grupo R_1R_2NAlq o un
grupo convertible en este último, cuando resulte apropiado,
como se ha descrito aquí y n tiene los significados dados
anteriormente, por reacción en presencia de una base, por
ejemplo hidruro sódico, con compuestos de fórmula (XI)



20
donde L' tiene los significados dados para L y además puede
ser un grupo sulfoxilo, por ejemplo mesiloxi o tosiloxi;
m es el definido anteriormente y W es un grupo $-NH_2$ o un
grupo convertible en este último. Cuando W es un grupo ami-
no protegido, v.g. ftalimido, el grupo protector puede ser
posteriormente separado por los medios antes descritos.

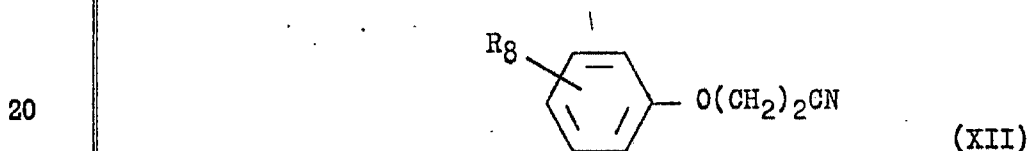
25
Los grupos convertibles en el grupo R_1R_2NAlq son alde-
hído, nitrilo, ácido carboxílico o amida y los grupos ftali-
mido. Por ejemplo, el grupo $-CHO$ puede convertirse por amina-
ción reductiva empleando una amina R_1R_2NH . Análogamente, un
grupo ácido carboxílico puede convertirse en el correspondien-
te haluro de ácido o un éster que después puede hacerse reac-
30
cionar con una amina R_1R_2NH , seguido de reducción de la ami-

1 da así formada, por ejemplo con hidruro de litio y alumi-
nio, para formar un grupo $R_1R_2NCH_2^-$.

5 Las aminas de fórmula (II) donde n es 1 y X es oxígeno
o azufre, pueden prepararse por reacción de un compuesto
de fórmula (VI) o (VII) con un compuesto capaz de introdu-
cir el grupo $-X(CH_2)_mNH_2$, donde X es oxígeno o azufre y
m tiene el significado dado anteriormente. Cuando se emplea
un compuesto de fórmula (VI), es conveniente la presencia
de una base. Cuando se emplea un compuesto de fórmula (VII),
10 la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas.

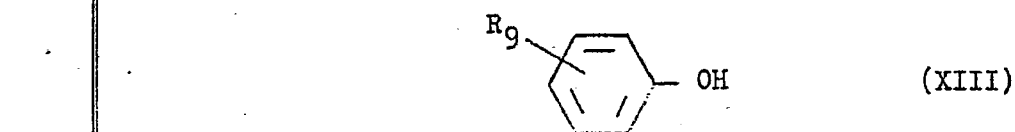
Las aminas de fórmula (II) donde n es 1, m es 2 y X es
oxígeno o azufre, pueden obtenerse por tratamiento de un
compuesto de fórmula (X) donde n es 1 y X es oxígeno o azu-
fre con etilenimina.

15 Las aminas de fórmula (II) donde n es 0, m es 3 y X es
oxígeno, pueden obtenerse a partir del correspondiente ni-
trilo de fórmula (XII)



por hidrogenación catalítica, por ejemplo empleando rodio
sobre óxido de aluminio.

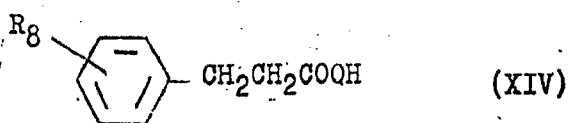
25 Un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse a partir
de un fenol de fórmula (XIII)



donde R_9 es un grupo convertible en R_1R_2NAlq , por ejemplo

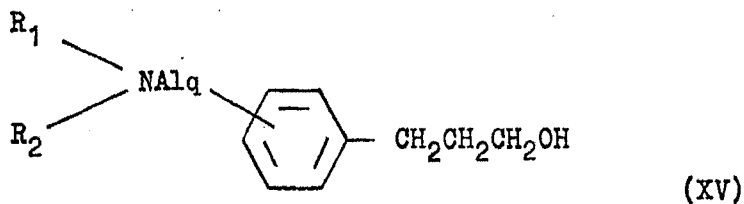
1 un aldehído, por reacción con acrilonitrilo en presencia de
una base, por ejemplo hidróxido de bencil-trimetilamonio
metanólico.

5 Las aminas de fórmula (II) donde X es un grupo metileno
pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV)

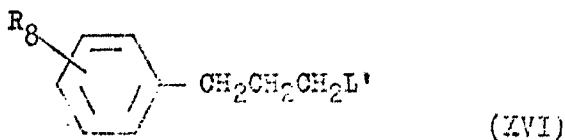


15 donde R_8 es, por ejemplo un grupo R_1R_2NAlq o un grupo carboxamida o nitrilo, por métodos habituales. Por ejemplo, la reacción del cloruro de ácido o del éster de un compuesto de fórmula (XIV) con amoníaco, seguido de reducción de la amina resultante, produce una amina de fórmula (II) donde X es $-CH_2-$, n es 0 y m es 2.

20 Alternativamente, la reducción de un compuesto de fórmula (XIV) donde R_8 es, por ejemplo, un grupo R_1R_2NAlq o un grupo carboxamido o nitrilo, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio, formaría un alcohol de fórmula (XV)



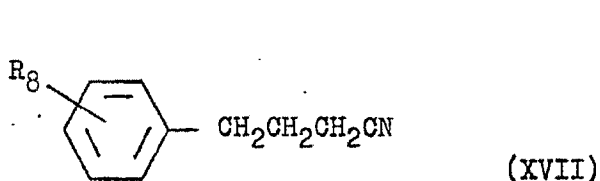
30 que puede ser convertido en un compuesto de fórmula (XVI)



1 donde R_8 es R_1R_2NALq y L' tiene los significados dados anteriormente.

Después los compuestos de fórmula (XVI) pueden hacerse reaccionar con amoníaco para formar una amina de fórmula (II) donde X es $-CH_2-$, n es 0 y m es 2. La reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con un cianuro metálico alcalino, por ejemplo cianuro potásico, daría un compuesto de fórmula (XVII)

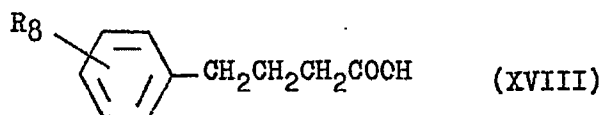
10



que después puede ser reducido, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio, para formar una amina de fórmula (II) donde X es $-CH_2-$ y la suma de $m + n$ es 3. Alternativamente, un compuesto de fórmula (XVII) puede ser hidrolizado a un compuesto de fórmula (XVIII)

15

20

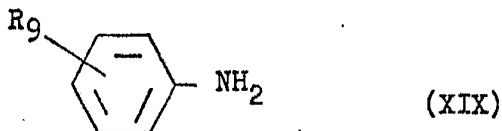


que después puede ser convertido en una amina de fórmula (II), donde X es $-CH_2-$ y la suma de $m + n$ es 3, por ejemplo por reacción de amoníaco con el derivado cloruro de ácido, seguido de reducción como se ha descrito anteriormente.

25

Las aminas de fórmula (II) donde n es 0 y X es un grupo $-NH-$, pueden ser preparadas a partir de materiales de fórmula (XIX)

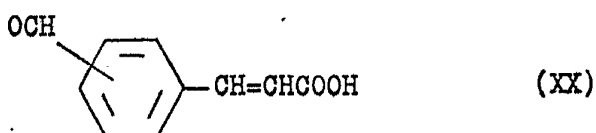
30



5 donde R_9 es un grupo convertible en un grupo R_1R_2NAlq , v.g.

$R_1R_2NC(=O)-$, por reacción con un compuesto de fórmula (XI), con la consiguiente eliminación de cualquier grupo protector y reducción de la función amida.

10 Los materiales de partida de fórmula (XIV) pueden obtenerse por ejemplo por reducción catalítica de compuestos de fórmula (XX), con la consiguiente o subsiguiente modificación de la función aldehído



20 Por ejemplo, cuando la reducción se efectúa en presencia de una amina, R_1R_2NH , el aldehído puede convertirse en un grupo $R_1R_2NCH_2$.

25 En las reacciones antes descritas para la preparación de las aminas de fórmula (II), habitualmente es preferible utilizar intermediarios que contengan el grupo R_1R_2NAlq deseado o una forma protegida del mismo, por ejemplo ftalimido. Sin embargo, pueden utilizarse intermediarios que contienen un grupo convertible en dicho R_1R_2NAlq y convertir este grupo en R_1R_2NAlq en cualquier etapa adecuada de la preparación general.

30 Cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno en los intermediarios a las aminas de fórmula (II), la función amino primario puede

1 estar protegida, por ejemplo como grupo ftalimido, en cual-
quiera de las reacciones anteriores, siendo separado el gru-
po protector en una fase adecuada por los medios aquí des-
critos.

5 Cuando R_1 y/o R_2 son hidrógeno en los intermediarios de
las aminas de fórmula (II), pueden ser convertidos cuando
sea apropiado en grupos alquilo o aralquilo, empleando por
ejemplo un haluro de alquilo o aralquilo. Cuando R_1 y/o R_2
son metilo, puede ser adecuada una reacción con formaldehído
10 y ácido fórmico en el procedimiento Eschweiler-Clarke.

15 Para que la invención sea comprendida mejor, se dan los
siguientes ejemplos a título ilustrativo solamente. Las Pre-
paraciones 1 a 6 describen la preparación de los materiales
de partida, los Ejemplos A a F la preparación de los inter-
mediarios de fórmula (II) y los Ejemplos 1 a 8 la preparación
de los compuestos de fórmula (V) y de fórmula (I). En estos
ejemplos:

- 20 i) las medidas de cromatografía en capa fina se realizaron
sobre placas de gel de sílice de 0,25 mm de espesor,
montadas en un soporte de plástico.
- ii) los datos de RMN están registrados en valores τ
- iii) las presiones de destilación se midieron en milímetros
de mercurio.

25 PREPARACION 1

3-(1-Pirrolidinilmetil)fenol

30 Se añaden 15,2 g de borohidruro sódico a una solución
de 48,8 g de 3-hidroxibenzaldehído y 65,4 ml de pirrolidina
en etanol. Al cabo de 18 horas se separa el etanol y el
aceite residual se acidula con ácido clorhídrico y se lava
con acetato de etilo. Después la solución acuosa se basifica

1 con amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Por evapora-
ción de los extractos orgánicos se obtienen 21,4 g del com-
puesto del título en forma de sólido blanquecino, p.f. 100-
5 102°. Cromatografía en capa fina (CCF) sílice; metanol/amo-
niaco 0,88 (80:1):Rf 0,48.

PREPARACION 2

(a) 3-(N,N-Dimetilaminometil)bencenometanol

(1) Ester metílico del ácido 3-(N,N-dimetilaminocarbonil)-
benzoico

10 Sa calienta a 100° durante hora y media una mezcla de
88 g de cloruro de tionilo y 33 g del éster monometílico del
ácido benceno-1,3-dicarboxílico. El exceso de cloruro de tio-
nilo se separa por destilación para dar un aceite que se uti-
liza sin purificar. El aceite en dioxano se agrega a 56 ml
15 de una solución fría de dimetilamina acuosa al 40 % en dio-
xano y se agita a 5° durante una hora. La mezcla de reacción
se vierte en ácido clorhídrico diluído y se extrae con clo-
roformo. La fase orgánica se seca y evapora para dar 36 g
de un aceite. CCF sílice; acetato de etilo: Rf 0,8. RMN
20 (CDCl₃): 1,8 m (2H), 2,2-2,7 m (2H), 6,1 s (3H), 6,95 s (6H)

(1) (b) Se repite el ejemplo anterior empleando 70 g del
éster y 118 ml de metilamina acuosa al 25 % para dar 54 g
del éster metílico del ácido 3-(N-metilaminocarbonil)benzoi-
co, p.f. 128-130°. CCF sílice; acetato de etilo: Rf 0,57.

25 (2) 3-(N,N-Dimetilaminometil)bencenometanol

30 Se añaden 36 g del éster metílico del ácido 3-(N,N-
dimetilaminocarbonil)benzoico en tetrahidrofurano seco a
16,6 g de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano
seco. La mezcla de reacción se calienta a 60° durante 3 ho-
ras, se enfría y se trata con agua. Se separa el disolvente

1 y el residuo se trata con ácido clorhídrico diluído. La mez-
cla se basifica con hidróxido sódico y se extrae con cloro-
5 formo. Los extractos orgánicos se secan y destilan para dar
16 g de un aceite, p.e. 95-100° (0,1 mm). CCF sílice; metanol
Rf 0,57.

(2) (b) Se repite el ejemplo anterior empleando 25 g de éster
de (b) para dar 9,2 g de 3-(N-metilaminometil)bencenometanol
p.e. 110-115° (0,02 mm). CCF sílice; metanol: Rf 0,36.

PREPARACION 3

10 (a) 2-[3-[3-(N,N-Dimetilaminometil)fenoxi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se agita a 5° durante 2 horas una mezcla de 2,2 g de hi-
15 druro sódico al 80 % y 6,95 g de 3-(N,N-dimetilaminometil)fe-
nol en dimetilformamida seca. Después se añaden 12,2 g de
N-(3-bromopropil)ftalimida y al cabo de 16 horas la mezcla
de reacción se trata con agua y se extrae con acetato de
20 etilo. Por evaporación de los extractos orgánicos secos se
obtienen 13 g del compuesto del título en forma de aceite
amarillo. CCF sílice; acetato de etilo: Rf 0,35; p.f. (oxalato)
204-207°.

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar
a partir del correspondiente fenol (A) y de la bromoalquil-
ftalimida (B) apropiada.

25 (b) A (14 g) + B (21,5 g) dan 21,4 g de 2-[3-[3-(1-pirrolidini-
nilmetil)fenoxi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (21,4 g)
CCF sílice; metanol/amoniaco 0,880 (80:1): Rf 0,46; p.f.
(oxalato) 167-9°.

30 (c) A (5 g) + B (9,3 g) dan 2-[4-[3-(N,N-dimetilaminometil)-
fenoxi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (8,7 g). CCF sílice;
metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,56; p.f. (oxalato)

1

169-70°.

(d) A (5 g) + B (8,1 g) dan 2-[3-[3-(N,N-dimetilaminoetil)fenoksi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, (5 g), p.f. 59-60°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,45.

5

(e) A (2,0 g) + B (3,4 g) dan 2-[4-[3-(N,N-dimetilaminoetil)fenoksi]butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,8 g), p.f. 52-3°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,55.

10

(f) A (2,2 g) + B (3,2 g) dan 2-[3-[3-(N,N-dimetilaminopropil)fenoksi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,5 g), p.e. 250° (0,1 mm). CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco (25:15:8:2): Rf 0,5.

15

(g) A (2,2 g) + B (3,4 g) dan 2-[4-[3-(N,N-dimetilaminopropil)fenoksi]butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,6 g) p.e. 225° (0,04 mm). CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88: Rf 0,5.

20

(h) A (7,0 g) + B (14,1 g) dan 2-[4-[4-(N,N-dimetilaminometil)fenoksi]butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, sal oxalato (3,8 g). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,5.

25

(i) A (5 g) + B (9,7 g) dan 2-[3-[4-(N,N-dimetilaminometil)fenoksi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7,1 g). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,5; p.f. (oxalato) 166-70°.

30

PREPARACION 4

(a) 2-[2-[3-(N,N-Dimetilaminometil)fenoksi]etil]-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona

Se calientan a 90° en dimetilformamida 5,0 g de 3-(N,N-dimetilaminometil)fenol, 1,2 g de hidruro sódico al

1 80 % y 13 g de 2-[2-(4-metilbencenosulfonil)etil]-1H-isoin-
dol-1,3(2H)-diona. Al cabo de 12 horas la mezcla de reacción
se enfría, se vierte en agua de hielo y se extrae con éter.
5 Por evaporación del disolvente orgánico se obtiene el pro-
ducto en forma de aceite amarillo viscoso (5,2 g). CCF sí-
lice; metanol/acetato de etilo (1:1): Rf 0,37; p.f. (oxala-
to) 166-7°.

Los siguientes compuestos se preparan de forma
similar a partir del correspondiente fenol (A) y 2-[2-(4-
10 metilbencenosulfonil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (C).

(b) A (5 g) + C (11,7 g) dan 2-[2-[3-(N,N-dimetilaminoetil)-
fenoxi]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,4 g), p.f.
84-5°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/am-
niaco 0,88: Rf 0,45.

15 (c) A (2,2 g) + C (4,2 g) dan 2-[2-[3-(N,N-dimetilaminopro-
pil)fenoxi]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,5 g).
CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco
0,880 (25:15:8:2): Rf 0,45.

PREPARACION 5

20 (a) 2-[3-[3-(N,N-Dimetilaminometil)fenoxi]propil]-1H-isoin-
dol-1,3(2H)-diona

(1) 2-[3-[3-(Formil)fenoxi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

25 Se agitan 0,61 g de 3-hidroxibenzaldehído, 1,31 g de 3-bro-
mopropilftalimida y carbonato potásico en dimetilformamida
durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se vierte en agua para precipitar 1,37 g del com-
puesto del título que se separa por filtración y se seca,
p.f. 102-4°. CCF sílice; metanol/tolueno (1:9): Rf 0,65.

30 Los siguientes compuestos se preparan de forma
similar.

1 (1) (b) 4-Hidroxibenzaldehido (5 g) y la ftalimida apropiada (10,4 g) dan 2-[2-[4-(formil)fenoxi]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,3 g), p.f. 131,5-133,5°. CCF etanol/cloroformo (1:100): Rf 0,5.

5 (1) (c) 2-hidroxibenzaldehido (6,1 g) y la ftalimida apropiada (12 g) dan 2-[4-[2-(formil)fenoxi]butil]-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona (12,2 g), p.f. 99,5-101°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,8.

10 (2) 2-[3-[3-(N,N-Dimetilaminometil)fenoxi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

15 Se hidrogenan a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica en etanol, sobre paladio al 10 % en carbón, 132 g de 2-[3-[3-(formil)fenoxi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 300 ml de dimetilamina etanólica al 33 %. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar 142 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. CCF sílice; acetato de etilo: Rf 0,35; p.f. (oxalato) 204-207°.

20 Los siguientes compuestos se preparan de forma similar a partir de dimetilamina etanólica al 33 % y la correspondiente ftalimida (P).

25 (2) (b) P (1,2 g) + dimetilamina etanólica al 33 % (20 ml) dan 2-[2-[4-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,3 g). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,3.

30 (2) (c) P (10 g) + dimetilamina etanólica al 33 % (50 ml) dan 2-[4-[2-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7 g). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,55; p.f. (oxalato) 162-3°

PREPARACION 6

2-[3-[[3-(N,N-Dimetilaminometil)fenil]tio]propil]-1H-iso-
indol-1,3(2H)-diona

(1) Ditio-bis-3,3'-N,N-dimetilbencenocarboxamida

Se añaden 57 ml de dimetilamina en tolueno, a 5°, sobre 46 g de 3,3'-ditio(clorocarbonil)benceno en tolueno. Al cabo de 4 horas se agrega agua y la solución se extrae con acetato de etilo. Por evaporación de los extractos se obtienen 49 g del producto en forma de aceite naranja. RMN (CDCl₃): 2,4-2,8 m (8H), 7,05 ancha (12H).

(2) Ditio-bis-3,3'-N,N-dimetilbencenometanamina

Se añaden 48 g de 3,3'-ditio-N,N-dimetilbencenocarboxamida en éter seco a 20 g de hidruro de litio y aluminio en éter seco. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente, se enfría, se trata con agua y se filtra. El filtrado se extrae con acetato de etilo y los extractos se secan y destilan para dar 8,8 g de un aceite incoloro, p.e. 250°(0,1 mm). RMN (CDCl₃): 2,5-2,9 m (8H), 6,66 s (4H), 7,8 s (6H).

(3) 2-[3-[[3-(N,N-Dimetilaminometil)fenil]tio]propil]-1H-
isoindol-1,3(2H)-diona

Se agitan a la temperatura ambiente 2,3 g de hidruro sódico al 80 % y 7,8 g de ditio-bis-3,3'-N,N-dimetilbencenometanamina en dimetilformamida seca, durante 24 horas. Después se añaden 12,6 g de N-(3-bromopropil)ftalimida. Al cabo de 24 horas la mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con acetato de etilo/metanol para dar 11,3 g del compuesto del título en forma de aceite naranja

1 R pálido. RMN (CDCl₃): 2,0-2,4 m (4H), 2,6-2,9 m (4H), 6,15 t (2H), 6,59 s (2H), 7,02 t (2H), 7,75 s (6H), 7,98 m (2H).

EJEMPLO A

Dioxalato de 3-(3-aminopropoxi)-N-metilbencenometanamina

5 (1) 3-[3-(Formil)fenoxi]propionitrilo

Se calienta a reflujo durante 20 horas una solución de 30,5 g de m-hidroxibenzaldehído en 265 ml de acetonitrilo y 5 ml de hidróxido de bencil-trimetilamonio metanólico al 40 %. La mezcla se diluye con 500 ml de éter y la solución se lava con hidróxido sódico al 5 % y agua. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío para dar 32 g de un aceite incoloro transparente. CCF sílice; cloroformo: Rf 0,4.

15 (2) Hidrocioruro de 3-(2-cianoetoxi)-N-metilbencenometanamina

Una solución de 8,75 g de 3-[3-(formil)fenoxi]propionitrilo en una mezcla de 50 ml de metilamina etanólica al 36 % y 200 ml de etanol se agita a la temperatura ambiente con 0,8 g de óxido de paladio al 5 % en carbón, bajo hidrógeno a 1 atmósfera. Cuando ha cesado la absorción de hidrógeno, la mezcla se filtra y el residuo se lava con etanol. El filtrado y las aguas de lavado etanólico se combinan, se reducen de volumen y se tratan con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El hidrocioruro precipitado se recristaliza en una mezcla de etanol y éter como placas incoloras (7,9 g), p.f. 125-128°.

Análisis para C₁₁H₁₅ClN₂O:

Encontrado : C, 58,1; H, 6,5; N, 12,3

Calculado : C, 58,3; H, 6,5; N, 12,35 %.

1 (3) Dioxalato de 3-(3-aminopropoxi)-N-metilbencenometanamina

Una solución de 5,39 g de hidrocloreuro de N-metil-[3-(2-cianoetoxi)] bencenometanamina en 50 ml de metanol se eluye a través de una columna cambiadora de ion básica (Amberlyst A-26) y el eluato se evapora para dar la base libre como aceite incoloro. La base libre se disuelve en 500 ml de etanol y 25 ml de solución de amoniaco 0,88 y se sacude con 2,5 g de rodio al 5 % en alúmina, a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 40 psi (2,8 kg/cm²), durante 6 horas. Se filtra la suspensión resultante, se evapora a vacío y el residuo se disuelve en etanol y se trata con un exceso de ácido oxálico etanólico. El dioxalato precipitado (6,56 g) se separa por filtración y se seca, p.f. 196-198°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (99:1): Rf 0,1.

15 EJEMPLO B

Dioxalato de 3-(3-aminopropoxi)-N-metilbencenometanamina

Se agitan 8,5 g de 2-[3-[3-(formil) fenoxi] propil]-1H-indol-1,3(2H)-diona y 300 ml de metilamina etanólica al 33 % durante una hora y después se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica en etanol sobre paladio al 10 % en carbón. Se filtra la solución, se evapora a sequedad a vacío y se disuelve en 50 ml de etanol. La solución etanólica se trata con un exceso de ácido oxálico etanólico y el precipitado resultante se recristaliza de etanol/agua para dar 3,9 g del compuesto del título en forma de granos incoloros, p.f. 196-198°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (20:1): Rf 0,1.

EJEMPLO C

30 (a) 3-(3-Aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina

Se tratan 25 g de 2-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil) fenoxi]

1 xi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona con 150 ml de metilamina etanólica al 30 %. Al cabo de 24 horas a la temperatura ambiente, se añaden 100 ml de éter y el sólido se separa por filtración. El filtrado se destila para dar 12,3 g del
5 compuesto del título en forma de aceite amarillo, p.e. 102-112°(0,2 mm). CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88: Rf 0,25.

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar a partir de la correspondiente ftalimida (C).

10 (b) C (5,4 g) da 3-(2-aminoetoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina (0,45 g). CCF sílice; metanol/amoniaco (80:1): Rf 0,04. RMN (CDCl₃): 2,8-3,1 m (4H), 6,05 t (2H), 6,55 s (2H), 6,98 t (2H), 7,80 s (6H), 8,4 s ancho (2H).

15 (c) C (2,9 g) da bis-oxalato de 4-(4-aminobutoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina (0,8 g). CCF sílice: metanol/amoniaco 0,88: Rf 0,17. RMN (D₂O): 2,5-2,9 m (4H), 5,7 s (2H), 5,8 m (2H), 6,85 m (2H), 7,12 s (6H), 8,09 m (4H).

20 (d) C (6,6 g) da bis-oxalato de 4-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina (1,2 g). RMN (D₂O): 2,5-2,87 m (4H) 5,72 s (2H), 5,75 t (2H), 6,7 t (2H), 7,13 s (6H), 7,78 m (2H).

EJEMPLO D

(a) 3-(3-Aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina

25 Se calientan a 80° 90 g de 2-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 200 ml de metilamina acuosa al 30 %. Al cabo de 4 horas se enfría la mezcla de reacción, se basifica con solución de hidróxido sódico 5N y se extrae con tolueno. El extracto toluénico se destila para dar 43,1 g del compuesto del título como aceite
30 amarillo pálido, p.e. 102-112° (0,2 mm). CCF sílice; acetato

1 to de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2):
Rf 0,25.

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar
a partir de la correspondiente ftalimida (C).

5 (b) C (6,7 g) da 3-(4-aminobutoxi)-N,N-dimetilbencenometana-
mina (1,2 g). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1):
Rf 0,24

(c) C (2,6 g) da 3-[3-(1-pirrolidinilmetil) fenoxi]propilamina
aislada en forma de bis-oxalato (1,3 g). P.f. 184-185°.
10 CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (19:1): Rf 0,3.

EJEMPLO E

(a) 3-(3-Aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina

Se calientan a reflujo en etanol, durante 3 horas, 12,2 g
de 2-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil) fenoxi]propil]-1H-isoindol-
15 1,3(2H)-diona y 2,1 ml de hidrato de hidrazina. Se enfría la
mezcla de reacción, se filtra y el filtrado se destila para
dar 2 g del producto en forma de aceite incoloro (p.e. 127°
(0,6 mm), p.f. (hidrocloruro) 212-215°.

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar
a partir de la correspondiente ftalimida (C).

20 (b) C (2,8) da 3-(2-aminoetoxi)-N,N-dimetilbencenoetanamina
(1,7 g), p.e. 135° (0,03 mm). CCF sílice; acetato de
etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,3

25 (c) C (4,2 g) da 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenoetana-
mina (2 g), p.e. 95° (0,03 mm). CCF sílice; acetato de
etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,3.

(d) C (2,5 g) da 3-(4-aminobutoxi)-N,N-dimetilbencenoetamina
na (0,9 g), p.e. 150° (0,04 mm). CCF sílice; acetato de
etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88: Rf 0,3

30 (e) C (0,5 g) da 3-(2-aminoetoxi)-N,N-dimetilbencenopropa-

1

namina (0,26 g), p.e. 130° (0,03 mm). CCF sílice; acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88 (25:8:15:2):
Rf 0,45

5

(f) C (2 g) da 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenopropanamina (0,95 g), p.e. 160° (0,04 mm). CCF sílice; acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88 (25:8:15:2):
Rf 0,3

10

(g) C (2 g) da 3-(4-aminobutoxi)-N,N-dimetilbencenopropanamina (1,05 g), p.e. 130° (0,04 mm). CCF sílice; acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88 (25:8:15:2):
Rf 0,25

15

(h) C (11,3 g) da 3-[(3-aminopropil)tio]-N,N-dimetilbencenometanamina (2,3 g), p.e. 142° (0,1 mm). RMN (CDCl₃):
2,5-3 m (4H), 6,6 s (2H), 6,99 t (3H), 7,17 t (2H),
7,76 s (6H), 8,22 m (2H), 8,58 s ancho (2H).

20

(i) C (1,3 g) de 4-(2-aminoetoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina (0,28 g), p.e. 90° (0,04 mm). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,2

(j) C (7 g) da 2-(4-aminobutoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina (2,7 g), p.e. 90° (0,07 mm). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,2.

EJEMPLO F

25

(a) 2-[[3-(N,N-Dimetilaminometil)fenil]-butiltio]etanamina

30

Se calientan a 100° durante 4 horas 17,4 g de 3-(N,N-dimetilaminometil)bencenometanol y 12 g de hidrocloreuro de cisteamina en ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción enfriada se trata con carbonato sódico y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se destilan para dar 21,5 g del producto en forma de aceite, p.e. 154-158°. (1,5 mm), p.f. (hidrocloreuro) 180-182°. CCF sílice; acetato de etilo/

1 isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,37.

5 (b) A partir de 10,1 g de 3-(N-metilaminometil)bencenometanol y 7,7 g de hidrocioruro de cisteamina se prepara de forma similar 6,5 g de 2-[[3-(N-metilaminometil)fenil]metiltio]etanamina, p.e. 140-145° (0,01 mm). CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88: Rf 0,28.

10 (c) A partir de 0,8 g de 2-(N,N-dimetilaminometil)bencenometanol y 0,57 g de hidrocioruro de cisteamina se preparan análogamente 0,38 g de 2-[[2-(N,N-dimetilaminometil)fenil]metiltio]etanamina, p.e. 100-105° (0,01 mm). CCF sílice; acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (10:10:1): Rf 0,22.

15 (d) A partir de 4 g de 4-(N,N-dimetilaminometil)bencenometanol y 2,8 g de hidrocioruro de cisteamina se preparan análogamente 3,6 g de 2-[[4-(N,N-dimetilaminometil)fenil]metiltio]etanamina, p.e. 148-50° (0,01 mm).

Análisis para $C_{12}H_{20}N_2S$:

Encontrado: C, 63,8; H, 9,2; N, 12,1

Calculado : C, 64,2; H, 9,0; N, 12,5 %

EJEMPLO G

20 3-(N,N-Dimetilaminometil)bencenobutanamina

Ester etílico del ácido 3-(N,N-dimetilaminometil)bencenopropanoico

25 Se calientan a 60° 5,5 g de ácido 3-formil cinámico en 45 ml de dimetilamina etanólica al 30 %, durante 30 minutos y después se agita a la temperatura ambiente con 1,5 g de óxido de paladio al 10 % en carbón, bajo hidrógeno a 1 atmósfera. Cuando ha cesado la absorción de hidrógeno, se filtra la mezcla y el filtrado se evapora. El residuo se calienta a reflujo en etanol y ácido sulfúrico concentrado durante 30 4 horas. La solución se neutraliza con carbonato sódico y

1 se destila para dar 4,2 g del producto en forma de líquido incoloro, p.e. 130° (0,05 mm).

CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,75.

5 3-(N,N-Dimetilaminometil)bencenopropanol

Se agitan a la temperatura ambiente 0,5 g de éster etílico del ácido 3-(N,N-dimetilaminometil)bencenopropanoico y 0,2 g de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano seco, durante 2 horas, se trata con agua y se filtra. El filtrado se evapora para dar 0,34 g del producto en forma de líquido incoloro.

10 CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,7. RMN (CDCl₃): 2,81 m (4H), 6,33 t (2H), 6,59 s (2H), 7,28 m (2H), 7,75 s (7H), 7,7-8,4 m (2H).

15 3-(N,N-Dimetilaminometil)bencenobutanonitrilo

Se agitan en piridina durante 2 horas 0,9 g de 3-(N,N-dimetilaminometil)bencenopropanol y 0,9 g de cloruro de p-toluensulfonilo. Se evapora el disolvente y el residuo se trata con 0,7 g de cianuro potásico en dimetilformamida a 45° durante 16 horas. Se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto se destila para dar el producto en forma de líquido incoloro (0,3 g), p.e. 110° (0,02 mm).

25 CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,75.

3-(N,N-Dimetilaminometil)bencenobutanamina

30 Se agitan a la temperatura ambiente, durante 2 horas, 0,9 g de 3-(N,N-dimetilaminometil)bencenobutanonitrilo y 0,35 g de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Se agrega agua y se filtra la suspensión. El filtrado se

1 evapora para dar 0,8 g del producto como aceite incoloro.

CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco
0,88 (25:15:8:2): Rf 0,1; p.f. (oxalato) 125-7°.

EJEMPLO 1

5 (a) N-Metil-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]-2-
nitro-1,1-etenodiamina

10 Se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas una
mezcla de 1 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometana-
mina y 0,78 g de éster metílico del ácido N-metil-2-nitroimi-
dotioico en 4 ml de agua. La solución resultante se acidula
empleando ácido acético glacial y después se lava con aceta-
to de etilo. La solución ácida se gasifica con carbonato só-
dico y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca
15 sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora hasta dar un
aceite que cristaliza de una solución etérea para dar 0,6 g
del compuesto del título en forma de sólido blanco, p.f. 81-
3°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco
0,88 (25:15:8:2): Rf 0,6.

20 Los siguientes compuestos se preparan de forma similar
a partir de la correspondiente diamina y del éster metílico
del ácido N-metil-2-nitroimidotioico (D).

25 (b) Diamina (2 g) y D (1,4 g) dan N-metil-N'-[2-[[3-(N-me-
tilaminometil)fenil]metiltio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiami-
na (0,8 g). CCF sílice; metanol/amoniaco (50:1): Rf 0,3;
p.f. (fumarato) 163-5°

30 (c) Diamina (1 g) + D (0,73 g) dan N-metil-N'-[3-[[3-(N,N-
dimetilaminometil)fenil]tio]propil]-2-nitro-1,1-etenodi-
amina (0,25 g). RMN (CDCl₃): 0,5-0,5 m ancho (1H), 2,5-3 m
(4H), 3,4 s (1H), 6,2-6,8 m (4H), 6,8-7,4 m (5H), 7,72 s
(6H), 8,02 m (2H).

- 1 (d) Diamina (2,5 g) + D (1,8 g) dan N-metil-N'-[3-[3-(N-metilaminometil)fenoksi]propil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,35 g). CCF sílice; etanol/amoniaco 0,88 (20:1): Rf 0,35. RMN (CDCl₃): 2,68 m (2H), 2,9-3,4 m (3H), 5,9 t (2H), 6,29 s (2H), 6,53 t (2H), 7,12 s ancho (3H), 7,58 s (3H), 7,62-8,2 m (2H).
- 5 (e) Diamina (0,45 g) + D (0,24 g) dan N-metil-N'-[3-[3-(1-pirrolidinilmetil)fenoksi]propil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,35 g). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,35. RMN (CDCl₃): 2,8 m (1H), 2,9-3,5 m (4H), 5,90 t (2H), 6,4 s (2H), 6,50 m (2H), 7,1 ancha (4H), 7,5-8,3 m (7H).
- 10 (f) Diamina (0,8 g) + D (0,78 g) dan N-metil-N'-[2-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoksi]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,55 g), p.f. 130-131°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,3.
- 15 (g) Diamina (0,7 g) + D (0,52 g) dan N-metil-N'-[4-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoksi]butil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,38 g). CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,34. RMN (CDCl₃): 0,3 ancha (1H), 2,82 t (1H), 3,0-3,5 m (5H), 6,08 ancha (2H), 6,67 m (4H), 7,15 ancha (3H), 7,81 s (6H), 8,2 ancha (4H).
- 20 (h) Diamina (0,6 g) + D (0,46 g) dan N-metil-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminoetil)fenoksi]propil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,58 g), p.f. 93-4°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,45.
- 25 (i) Diamina (0,5 g) + D (0,36 g) dan N-metil-N'-[4-[3-(N,N-dimetilaminoetil)fenoksi]butil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,12 g), p.f. 59-63°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:5:8:2): Rf 0,4.
- 30

- 1 (j) Diamina (0,26 g) y D (0,22 g) dan N-metil-N'-[2-[3-(N,N-dimetilaminopropil)fenoksi]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,2 g), p.f. 82-83,5°. CCF sílice; acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88 (25:8:15:2): Rf 0,4.
- 5 (k) Diamina (0,2 g), + D (0,15 g) dan N-metil-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminopropil)fenoksi]propil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,14 g), p.f. 59,5-61°. CCF sílice; acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88 (25:8:15:2): Rf 0,35.
- 10 (l) Diamina (0,5 g) + D (0,36 g) dan N-metil-N'-[4-[3-(N,N-dimetilaminopropil)fenoksi]butil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,45 g), p.f. 79-80,5°. CCF sílice; acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88 (25:8:15:2): Rf 0,5.
- 15 (m) Diamina (0,28 g) + D (0,5 g) dan N-metil-N'-[2-[4-(N,N-dimetilaminometil)fenoksi]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,11 g). P.f. 141-142°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (50:1): Rf 0,39.
- 20 (n) Diamina (0,56 g) + D (1,19 g) dan N-metil-N'-[3-[4-(N,N-dimetilaminometil)fenoksi]propil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,12 g), p.f. 133-136°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (19:1): Rf 0,5
- 25 (o) Diamina (0,45 g) + D (0,3 g) dan N-metil-N'-[4-[4-(N,N-dimetilaminoetil)fenoksi]butil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,25 g), p.f. 98-100°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,45
- 30 (p) Diamina (2,5 g) + D (2,0 g) dan N-metil-N'-[4-[2-(N,N-dimetilaminometil)fenoksi]butil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (1,9 g), p.f. 98,5-100°. CCF sílice; metanol/amoniaco (80:1): Rf 0,45
- (q) Diamina (0,7 g) + D (0,44 g) dan N-metil-N'-[4-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenil]butil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

1 (0,4 g), p.f. (dihidrocloruro) 137-9°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2) Rf 0,5.

EJEMPLO 2

5 N-Nitro-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]guanidina

10 Se calientan 0,77 g del éster metílico del ácido N-nitrocarbamidotioico y 1,0 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina en etanol a 40° durante 20 minutos. Se enfría la solución para precipitar el compuesto del título que se separa por filtración y se recristaliza de acetato de etilo en forma de sólido blanco (0,44 g), p.f. 114-115°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88 (80:1); Rf 0,48.

EJEMPLO 3

15 Dinitrato de N-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]guanidina

20 Se calientan a reflujo durante 16 horas 2 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina y 2,1 g de nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina en etanol. Se separa el disolvente y el residuo se lava con acetato de etilo hirviendo antes de cristalizarlo de etanol para dar 1 g del compuesto del título como sólido blanco, p.f. 123-4°.

CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2); Rf 0,34.

EJEMPLO 4

25 (a) N-Ciano-N'-metil-N''-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]guanidina

30 Se calientan a 100°, durante 12 horas, 0,8 g de éster metílico del ácido N-ciano-N'-metilcarbamidotioico y 1,0 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina. La masa

1 fundida se enfría, se disuelve en metanol, se filtra y se
evapora el filtrado. El residuo se purifica por cromatografía
5 en columna de sílice con metanol para dar 0,54 g del compues-
to del título en forma de aceite amarillo pálido. CCF sílice;
metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,51.

Análisis para $C_{15}H_{23}N_5O$:

Encontrado: C, 62,54; H, 8,31; N, 23,93

Calculado : C, 62,28; H, 7,96; N, 24,22 %.

10 De forma similar se preparan, a partir de la correspon-
diente amina (5 g) y éster metílico del ácido N-ciano-N'-me-
tilcarbamidotioico, los siguientes compuestos:

(b) N-ciano-N'-metil-N"-[2-[[3-(N,N-dimetilaminometil)fe-
nil]metiltio]etil]guanidina (2,3 g). CCF sílice; meta-
15 nol: Rf 0,47. RMN ($CDCl_3$): 2,5-3 m (4H), 6,25 s (2H),
6,5-6,9 m (4H), 7,18 d (3H), 7-7,5 m (2H), 7,73 s (6H).

(c) Amina (1,5 g) y éster (0,86 g) dan N-ciano-N'-metil-
N"-[2-[[2-(N,N-dimetilaminometil)fenil]metiltio]etil]-
guanidina (1,1 g), p.f. 107-108,5°

EJEMPLO 5

20 N-Metil-N'-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]urea

Se agitan a la temperatura ambiente, durante 2 horas,
0,27 ml de isocianato de metilo y 0,97 g de 3-(3-aminopropoxi)-
N,N-dimetilbencenometanamina en acetonitrilo. El compuesto
25 del título se separa por filtración, se lava con acetonitrilo
y se recristaliza de acetato de etilo como prismas incoloros
(0,49 g) p.f. 79,5-80°. CCF sílice; metanol/amoniaco 0,88
(80:1): Rf 0,45.

EJEMPLO 6

30 N-Metil-N'-[2-[[2-(N,N-dimetilaminometil)fenil]metiltio]etil]urea

Se agitan a la temperatura ambiente durante 6 horas

1 1,5 g de 2-[[2-(N,N-dimetilaminometil)fenil]metiltio]etanami-
na y 0,5 ml de isotiocianato de metilo en acetonitrilo. Se
separa el disolvente y el residuo se cromatografía en columna
5 de sílice empleando como eluyente una mezcla de acetato de
etilo y metanol para dar 1 g del compuesto del título en for-
ma de sólido blanco, p.f. 57-9°.

Análisis para $C_{14}H_{23}N_3S$:

Encontrado: C, 56,2; H, 8,1; N, 13,8

Calculado : C, 56,5; H, 7,8; N, 14,1 %.

10

EJEMPLO 7

N-Metil-N'-[2-[[3-(N,N-dimetilaminometil)fenil]metiltio]etil]-

2-nitro-1,1-etenodiamina

15 Se calientan a reflujo durante 7 horas 3 g de 2-[[3-
(N,N-dimetilaminometil)fenil]metiltio]etanamina y 2,2 g de
1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno en acetonitrilo. Se separa
el disolvente y el aceite residual se utiliza sin purificarlo.
El aceite se trata con 34 ml de metilamida etanólica al 33 %
y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se separa el disol-
vente y el aceite residual se purifica por cromatografía en
20 columna de sílice con metanol. El aceite naranja resultante
se tritura con éter para dar el compuesto del título en forma
de sólido cristalino blanco (0,23 g), p.f. 62-4°. CCF sílice;
acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2):
Rf 0,36.

25

Análogamente, a partir de 3 g de la correspondiente
amina y 2,2 g de 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno se prepa-
ran 2,5 g de N-metil-N'-[2-[[4-(N,N-dimetilaminometil)fenil]
metiltio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina, p.f. 98,5-100°.

Análisis para $C_{15}H_{24}N_4O_2S$:

Encontrado: C, 55,45; H, 7,4; N, 17,1 %

30

Calculado: C, 55,5; H, 7,45; N, 17,3 %.

EJEMPLO 8

(a) Hidrocloruro de N-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]-N'-(2-metoxietil)-2-nitro-1,1-etenodiamina

(1) Ester metílico de ácido N-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]-2-nitroimidotioico

Se calientan a reflujo durante 19 horas 10 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina y 16 g de 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno en tetrahidrofurano. Se añaden 1,3 g de dihidrato de ácido oxálico y el precipitado resultante se desprecia. Se separa el disolvente para dar el compuesto del título en forma de sólido cristalino (10 g), p.f. 59-63°.

Análisis para $C_{15}H_{23}N_3O_3S$:

Encontrado: C, 54,95; H, 7,15; N, 12,95

Calculado : C, 55,35; H, 7,05; N, 12,9 %.

(2) Hidrocloruro de N-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]-N'-(2-metoxietil)-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla de 0,8 g de éster metílico del ácido N-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]propil]-2-nitroimidotioico y 0,2 g de 2-metoxietilamina en etanol. Se separa el disolvente para dar un aceite naranja que se trata con cloruro de hidrógeno etanólico para dar 0,4 g del compuesto del título, p.f. 109-112°.

Análisis para $C_{17}H_{28}N_4O_4$:

Encontrado: C, 52,1; H, 7,7; N, 14,0

Calculado : C, 52,5; H, 7,45; N, 14,4 %

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar a partir del éster y de la correspondiente amina:

1 (2) (b) El éster (0,8 g) y etilamina acuosa al 70 % (3 ml)
dan hidrocioruro de N-etil-N'-[3-[3-(N,N-dimetilami-
nometil)fenoxi]propil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,69
5 g), p.f. 144-145°. CCF sílice; acetato de etilo/iso-
propanol/agua/amoniaco 0,88 (25:15:8:2): Rf 0,55.

(2) (c) El éster (0,8 g) y amoniaco 0,88 (0,5 ml) dan hidro-
cloruro de N-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)fenoxi]pro-
pil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,6 g), p.f. 100-102°. CCF sílice; acetato de etilo/isopropanol/agua/amo-
10 niaco 0,88 (45:15:8:2): Rf 0,65.

EJEMPLO 9

N-Metanosulfonil-N'-metil-N"-[3-[3-(N,N-dimetilaminometil)-
fenoxi]propil]guanidina

15 Se calientan a reflujo durante 4 horas 3 g del éster
dimetílico del ácido N-metanosulfonilcarbonimidoditioico y
2,5 g de 3-(3-aminopropoxi)-N,N-dimetilbencenometanamina en
etanol. Después se agrega metilamina y se continúa refluendo
durante hora y media. Se separa el disolvente y el residuo se
purifica por cromatografía en columna de sílice con metanol
20 para dar 1,9 g del compuesto del título en forma de goma ama-
rilla. CCF metanol/amoniaco 0,88 (80:1): Rf 0,65. RMN (CDCl₃):
2,85 m (1H), 2,9-3,3 m (3H), 3,0-4,3 s ancho (2H), 5,90 t
(2H), 6,5 q (2H), 6,6 s (2H), 7,1 s (6H), 7,75 s (6H), 7,9 m
(2H).

EJEMPLO 10

Composiciones farmacéuticas

(a) <u>Tabletas orales de 50 mg</u>	<u>Para 10.000 tabletas</u>
Ingrediente activo	500 g
Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,17 kg

30

1	Almidón Sta-Rx* 1500	300 g
	Estearato magnésico, Farmacopea Británica	30 g

5 La droga se tamiza a través de un tamiz de 250 µm y después los cuatro polvos se mezclan íntimamente en una mezcladora y se comprimen entre troqueles de 8,5 mm de diámetro en una máquina de tabletas.

* Una forma de almidón directamente compresible, suministrada por A.E. Staley Mfg. Co. (Londres) Limited, Orpington, Kent.

10 (b) Inyección para administración intravenosa (50 mg en 2 ml)

	<u>% en peso</u>
Ingrediente activo	2,5
Agua para inyección, Farmacopea Británica,	
hasta	100,0
Acido clorhídrico diluido, Farmacopea Británica, hasta	pH 5,0

15 El ingrediente activo se disuelve mezclándolo en el agua para inyección, agregando el ácido lentamente hasta que el pH es 5,0. La solución se lava con nitrógeno y después se clarifica por filtración a través de una membrana filtrante con un tamaño de poro de 1,35 µm. Se envasa en ampollas de vidrio de 2 ml (2,2 ml en cada una) y cada ampolla se cierra en atmósfera de nitrógeno. Las ampollas se esterilizan en un autoclave a 121° durante 30 minutos.

25 (c) Tabletas orales de liberación prolongada de 150 mg

	<u>Para 10.000 tabletas</u>
Ingrediente activo	1,50 kg
Cutina HR**	0,40 kg
Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,060 kg

30

1 tienen en ayunas durante la noche y en lugar de agua de be-
bida se les suministra sacarosa al 8 % en solución salina
normal.

5 Las ratas se anestesian mediante una sola inyección
intraperitoneal de solución de uretano al 25 % en peso/volumen (0,5 ml/100 g) y se canulan la tráquea y la yugular.

10 Se realiza una incisión en la línea central del abdomen para exponer el estómago que se separa del hígado y del bazo cortando el tejido conjuntivo. Se realiza una pequeña apertura en la región fúndica del estómago y éste se lava con una solución de dextrosa al 5 %. El esófago se canula con un tubo de goma y después se cortan por encima de la cánula el esófago y el vago.

15 A continuación se realiza una pequeña apertura en la región pilórica del estómago. Se coloca una gran cánula perspex en el estómago a través de la apertura de la región fúndica, de manera que el extremo de entrada de la cánula sale del estómago a través de la apertura de la región pi-
20 lórica. La cánula es de forma adecuada para reducir el volumen efectivo del estómago y proporcionar un flujo turbulento del fluido de perfusión sobre la superficie de la mucosa.

25 Después se inserta una cánula de drenaje a través de la apertura de la región fúndica del estómago. Ambas cánulas se sujetan mediante ligaduras alrededor del estómago, colocadas para evitar los principales vasos sanguíneos. En la pared del cuerpo se realizan unas heridas incisas y las cánulas
30 se pasan a través de las mismas. El estómago se perfunde a

1 través de las cánulas del esófago y del píloro con solución
de dextrosa al 5 % a 39°C, a un caudal de 1,5 ml/minuto
para cada cánula. El efluente se pasa por un electrodo de
pH de microflujo y se registra mediante un pehachímetro y
5 un registrador de lecho plano.

La producción basal de secreción ácida del estómago
se examina por medida del pH del efluente de perfusión y
después se induce un aumento de la secreción ácida mediante
infusión intravenosa continua de una dosis sub-máxima de
10 histamina; esto produce una meseta estable de secreción áci-
da y el pH del efluente de perfusión se determina cuando se
alcanza esta condición.

A continuación se administra a la rata el compuesto
de ensayo mediante inyección intravenosa y se examina la va-
riación de secreción de ácidos "gástricos" midiendo la varia-
15 ción de pH del efluente de perfusión.

A partir de la variación de pH del efluente de perfu-
sión, se calcula la diferencia de secreción ácida entre la
producción basal y el nivel de la meseta estimulado por his-
20 tamina como concentración de ion hidrógeno en moles/litro.
La reducción de la secreción ácida causada por la administra-
ción del compuesto de ensayo se calcula también como la va-
riación de la concentración de ion hidrógeno en moles/litro
a partir de la diferencia de pH en el efluente de perfusión.
25 Después puede ser calculado el porcentaje de reducción de la
secreción ácida causado por la administración del compuesto
de ensayo a partir de las dos cifras obtenidas.

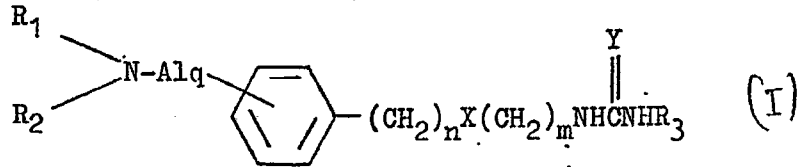
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
30 deberá recaer sobre las siguientes:

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de aminoalquilbenceno de fórmula general:

5



10

y sus sales fisiológicamente aceptables así como sus hidratos, N-óxidos y bioprecusores y estas sales donde los sustituyentes unidos al anillo bencénico están en las posiciones orto, meta o para uno con respecto a otro, donde

15

R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo inferior, cicloalquilo, aralquilo o alqueno inferior o un grupo alquilo inferior interrumpido con un átomo de oxígeno o un grupo -N-, don-

20

de R₄ representa hidrógeno o alquilo inferior; o bien R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un anillo heterocíclico que puede contener las heterofunciones -O- y -N-;

25

R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alcoxialquilo;

X representa -O-, -S-, -CH₂- o -N-, donde R₅ es hidrógeno o

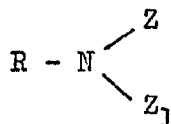
30

alquilo inferior;

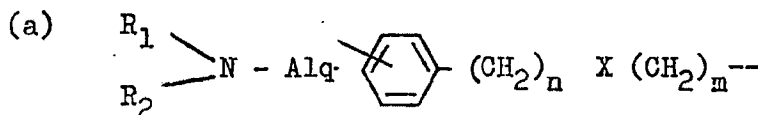
Y representa =S, =O, =NR₆ o =CHR₇, donde R₆ representa hidrógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, arilsul-

1 fonilo o alquil (inferior) sulfonilo y R_7 representa nitro
 alquil(inferior) sulfonilo o arilsulfonilo;
 m es un número entero de 2 a 4 inclusive;
 n es 0, 1 o 2 y

5 Alq es una cadena alquilénica lineal o ramificada de 1 a 6
 átomos de carbono, y sus sales fisiológicamente acepta-
 bles así como sus hidratos, N-óxidos y biopercusores y es-
 tas sales donde los sustituyentes unidos al anillo bencéni-
 co están en las posiciones orto, meta y para, uno con res-
 pecto a otro; cuyo procedimiento se caracteriza porque com-
 prende hacer reaccionar un compuesto A de fórmula:



15 donde R representa un radical seleccionado entre



(b) R_3 como se definió anteriormente

20 Z representa hidrógeno y Z_1 representa $-C(P)=NR_5$ ó $-C(P)=CHR_6$, donde P es un grupo saliente y R_5 y R_6 son los
 definidos anteriormente o Z y Z_1 unidos representan
 $=C=O$ ó $=C=S$ cuando R tiene los significados dados anterior-
 mente distintos de hidrógeno; con un compuesto B de fórmu-
 la:



donde R tiene el significado dado anteriormente y donde
 RNH_2 es un compuesto tal que representa la definición al-
 ternativa no utilizada para A.

30 2. Se reivindica por último como objeto sobre el

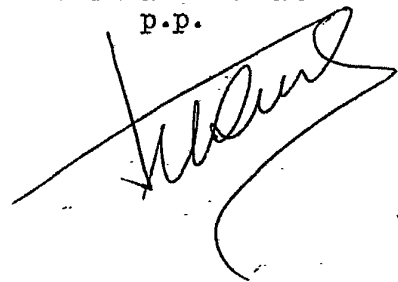
1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE AMINOALQUILBENCENO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y cua-
tro páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 mayo 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10 

10

15

20

25

30