

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

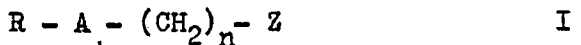
Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(22) FECHA DE PRESENTACION	19 JUL. 1978	

## PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 32 750.0	20.7.77	Rep. Federal Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; C07D; A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TIOETERES BASICOS.		
(71) SOLICITANTE (S)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.		
(72) INVENTOR (ES)		
Helmut Prücher., Dr. Jürgen Uhl, Dr. Hans-Adolf Kurmeier., Dr. Volkmar Rudolph., Dr. Helmut Wahlig		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

La invención se refiere a nuevo tioéteres básicos de fórmula general I



5 donde R significa p-R<sup>5</sup>-S-fenilo ó 2-dibenzotienilo, A signi-  
 fica -CHR<sup>3</sup>-CHR<sup>4</sup>-, -CR<sup>3</sup>(OH)-CHR<sup>4</sup>-, -CHR<sup>3</sup>-CR<sup>4</sup>(OH)- ó -CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>-,  
 10 Z significa -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 1-imidazolilo ó 1,2,4-triazol-1-ilo, n re-  
 presenta 1,2 ó 3, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> (iguales o diferentes) significan  
 en cada caso H, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o juntos  
 alquileno con 4 - 7 átomos de carbono o 3-oxapentametileno,  
 15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> (iguales o diferentes) significan en cada caso H, al-  
 quilo con 1 - 4 átomos de carbono o fenilo, R<sup>5</sup> significa un  
 grupo fenilo, o bencilo insustituido, o sustituido una o dos  
 veces por halógeno, nitro, amino y/o alcoxi con 1-4 átomos de  
 carbono, alquilo con 1 - 6 átomos de carbono o cicloalquilo  
 20 con 3-7 átomos de carbono, donde, sin embargo, R<sup>5</sup> significa  
 un grupo alquilo con 1 - 6 átomos de carbono o un grupo cicloal-  
 quilo con 3-7 átomos de carbono si A significa simultánea-  
 mente un grupo -CHR<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub> y Z significa un grupo imidazolilo,  
 así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente com-  
 patibles. Compuestos similares se conocen por la publicación  
 alemana DOS 25 10 781.

25 La invención tenía por cometido hallar  
 nuevos compuestos que se pudiesen emplear para la obtención  
 de medicamentos. Este cometido se ha solucionado mediante la  
 puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que los compuestos de  
 fórmula I, con buena compatibilidad, poseen valiosas propie-  
 dades farmacológicas. En especial presentan efectos antimicóti-  
 cos y antibacteriales, por ejemplo, contra *Microsporium audouini*,

dermatófitos tales como *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, levaduras tales como *Candida albicans*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium ranae* y/o *Escherichia coli*.

Los compuestos actuan también contra infecciones sistémicas por hongos; además muestran efectos contra protozoos, especialmente contra los tricomonados.

Estas eficacias se pudieron apreciar, según la metódica de diluición en agar usual in vitro, pero también in vivo, por ejemplo en los ratones, ratas o conejos.

Además muestran efectos antiflogísticos, que se pueden demostrar por ejemplo en el ensayo de artritis de Adjuvans según el método de Newbould (*Brit. J. Pharmacol.* 21.(1963) páginas 127 - 136) en las ratas. Muestran además propiedades antiarterioescleróticas, reductoras del nivel de colessterina (demostrables en el suero de ratas según el método de Levine et al., *Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28*) y efectos reductores del nivel de triglicerido (demostrable según el método de Noble y Campbell, *Clin. Chem.* 16 (1970) páginas 166-170). Además se pueden observar efectos analgéticos, antipiréticos, inductores de las enzimas, fibrinolíticos e inhibidores de la agregación de trombocitos, según métodos usuales para ésto.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden utilizar por lo tanto como sustancias activas de medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otras

sustancias activas de medicamentos.

Objeto de la invención son los tioéteres básicos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

5 En los restos arriba indicados significa alquilo, preferentemente, metilo, ó etilo, además, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo. En el resto R<sup>5</sup> alquilo puede significar además, por ejemplo:  
 10 1-, 2- ó 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, isopentilo (3-metil-1-butilo), 3-metil-2-butilo, terc.-pentilo, neopentilo, 1-, 2- ó 3-hexilo, 2-metil-1-, -2- ó -3-pentilo, isohexilo (4-metil-1-pentilo), 4-metil-2-pentilo, 3-metil-1-, -2 ó -3-pentilo, 2-etil-1-butilo, 2,3-dimetil-1- ó -2-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1- ó -2-butilo.

15 El grupo alquileno puede ser de cadena recta o ramificada y significa, por ejemplo: tetrametileno, 1- ó 2-metil-tetra-metileno, pentametileno, 1-, -2- ó 3-metilpentametileno, 1-, 2- ó 3-etilpentametileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 2,2-, 2,3-, 2,4- ó 3,3-dimetilpentametileno, hexametileno, heptametileno. Alcoxi puede significar, por ejemplo, metoxi o etoxi, además, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.-butiloxi ó terc.-butiloxi. Cicloalquilo puede significar, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-  
 20 pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, además por ejemplo 1-, 2- ó 3-metil-ciclopentil, 1-, 2-, 3- ó 4-metil-ciclohexilo etc.

Bajo halógeno se entiende preferentemente cloro ó bromo, pero también fluor ó iodo.

En detalle, los restos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan preferentemente H, metilo ó etilo. Los restos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están  
 30 preferentemente por H, metilo o fenilo. El resto R<sup>5</sup> es prefe-

rentemente un grupo fenilo o bencilo insustituido, o también  
 sustituido una o dos veces por halógeno, especialmente cloro,  
 en especial, por ejemplo, fenilo, o-, m- ó p-fluorfenilo, o-,  
 m- ó p-clorofenilo, o-, m- ó p-bromofenilo, o-, m- ó p-iodo-  
 5 fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-difluorfenilo, 2,3-,  
 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, dibromofenilo tal  
 como 2,4-dibromofenilo, diiodofenilo tal como 2,4-diiodofenilo,  
 cloro-fluor-fenilo tal como 2-fluor-4-cloro-fenilo ó 2-cloro-  
 4-fluor-fenilo, o-, m- ó p-nitrofenilo, dinitrofenilo tal como  
 10 2,4- ó 3,5-dinitrofenilo, o-, m- ó p-aminofenilo, diaminofeni-  
 lo tal como 2,4- ó 3,5-diaminofenilo, o-, m- ó p-metoxifenilo,  
 o-, m- ó p-etoxifenilo, o-, m- ó p-isobutoxifenilo, 2,3-, 2,4-,  
 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dimetoxifenilo, bencilo, o-, m- ó p-  
 15 fluorbencilo, o-, m-, ó p-clorobencilo, o-, m- ó p-bromobenci-  
 lo, o-, m- ó p-iodobencilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó  
 3,5-difluorbencilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dicloro-  
 bencilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dibromobencilo,  
 diiodobencilo tal como 2,4-diiodobencilo, cloro-fluor-bencilo  
 tal como 2-fluor-4-cloro-bencilo ó 2-cloro-4-fluor-bencilo,  
 20 bromo-cloro-bencilo tal como 2-bromo-4-cloro-bencilo ó 2-cloro-  
 4-bromo-bencilo, o-, m- ó p-nitrobencilo, dinitrobencilo tal  
 como 2,4- ó 3,5-dinitrobencilo, o-, m- ó p-aminobencilo, diami-  
 nobencilo tal como 2,4- ó 3,5-diaminobencilo, o-, m-, ó p-metoxi-  
 25 sibencilo, o-, m- ó p-etoxibencilo, o-, m- ó p-isobutoxifenilo,  
 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, ó 3,5-dimetoxibencilo; además  
 R<sup>5</sup> significa preferentemente metilo, etilo, alquilo ramificado,  
 tal como isopropilo, isobutilo, (especialmente)isopentilo ó  
 isohexilo, o ciclohexilo.

Por lo tanto el resto R está preferentemente  
 30 por p-feniltio-fenilo, p-(p-clorofeniltio)-fenilo, p-benciltio-

fenilo, p-(2,4-diclorobenciltio)-fenilo, p-isopentiltio-fenilo, p-ciclohexiltio-fenilo ó 2-dibenzotienilo.

El resto A está preferentemente por  $-CR^3-$   $CR^4-$ , en detalle, especialmente por los siguientes grupos:

5  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ ,  
 $-CH(C_6H_5)-CH_2-$ ,  $-CH(C_6H_5)-CH(CH_3)-$ ,  $-CHOH-CH_2-$ ,  $-CHOH-CH(CH_3)-$ ,  
 $-C(CH_3)(OH)-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)(OH)-CH(CH_3)-$ ,  $-C(C_6H_5)(OH)-CH_2-$ ,  
 $-C(C_6H_5)(OH)-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=C(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$ ,  
 $-C(CH_3)=C(CH_3)-$ ,  $-C(C_6H_5)=CH-$ ,  $-C(C_6H_5)=C(CH_3)-$ ; además espe-  
10 cialmente por:  $-CH_2-CH(C_6H_5)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(C_6H_5)-$ ,  $-CHOH-CH(C_6H_5)-$ ,  
 $-C(CH_3)(OH)-CH(C_6H_5)-$ ,  $-CH_2-CHOH-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)(OH)-$ ,  
 $-CH_2-C(C_6H_5)(OH)-$ ,  $-CH(CH_3)-CHOH-$ ,  $-CH(CH_3)-C(CH_3)(OH)-$ ,  
 $-CH(CH_3)-C(C_6H_5)(OH)-$ ,  $-CH(C_6H_5)-CHOH-$ ,  $-CH(C_6H_5)-C(CH_3)(OH)-$ ,  
 $-CH=CH(C_6H_5)-$ ,  $-C(CH_3)=C(C_6H_5)-$ .

15 El grupo Z significa preferentemente amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, imidazol-1-ilo ó 1,2,4-triazol-1-ilo, además, preferentemente pirrolidino, piperidino, 4-metilpiperidino o morfolino.

20 El parámetro n tiene preferentemente el valor 1 ó 2, especialmente 1.

Por lo tanto son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I, donde como mínimo uno de los restos R, A y Z o bien el parámetro n tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

25 Algunos grupos preferentes de los compuestos se pueden expresar mediante las siguientes fórmulas parciales Ia - Ih, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no definidos con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

30 en Ia  $R^5$  significa alquilo con 1 - 6 átomos de carbono o ciclo

alquilo con 3-7 átomos de carbono;

en Ib A significa  $-\text{CR}^3(\text{OH})-\text{CHR}^4$ ,  $-\text{CHR}^3-\text{CR}^4(\text{OH})-$  ó  $-\text{CR}^3=\text{CR}^4-$ ;

en Ic A significa  $-\text{CR}^3=\text{CR}^4$ ;

en Id Z significa  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  ó 1,2,4-triazol-1-ilo;

5 en Ie A significa  $-\text{CR}^3=\text{CR}^4-$

Z significa 1-imidazolilo;

en If R significa 2-dibenzotienilo;

en Ig R significa p-feniltio-fenilo, p-(2,4-dicloro-benciltio)-

fenilo, p-isopentiltio-fenilo, p-ciclohexiltio-fenilo

10 ó 2-dibenzotienilo,

A significa  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ,  
 $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CH}-$  ó  $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ;

15 Z significa amino, metilamino, etilamino, dimetilamino,  
 dietilamino, 1-imidazolilo ó 1,2,4-triazol-1-ilo y

n representa 1 ó 2,

donde sin embargo R es p-isopentiltio-fenilo, p-ciclo-  
 hexiltio-fenilo, ó 2-dibenzotienilo si A significa si-

20 multáneamente  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ó  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$  y Z significa  
 un grupo 1-imidazolilo;

en Ih R significa p-feniltio-fenilo ó p-isopentiltio-fenilo,

A significa  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ,

Z significa dimetilamino, dietilamino ó 1-imidazolilo

25 y

n representa 1 ó 2.

Objeto de la invención es, además, un pro-  
 cedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I,  
 así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente  
 30 compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula gene

ral II

R - Q

II

donde Q significa un resto reducible al grupo  $-A-(CH_2)_n-Z$  y R, A, Z y n tienen el significado arriba indicado, se trata con un agente reductor, o porque un compuesto, que corresponde a la fórmula general I, donde sin embargo el grupo amino y/o el grupo hidroxilo se encuentra en forma funcionalmente modificada, se trata con un agente solvolizante, o porque un compuesto de fórmula general III

R-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X

III

donde X significa Cl, Br, I, OH u OH funcionalmente modificado reactivo y R, A y n tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula general H-Z, o un derivado reactivo de un compuesto de estos, y, porque en caso dado, un compuesto hidróxido de fórmula I  $[A = -CR^3(OH)-CHR^4-$  ó  $-CHR^3-CR^4(OH)]$  obtenido se trata con un agente de deshidratación y/o un compuesto de fórmula I  $[A = -CR^3(OH)-CHR^4-$ ,  $-CHR^3-CR^4(OH)$  ó  $-CR^3=CR^4-]$  obtenido se trata con un agente reductor, y/o en un compuesto de fórmula I obtenido el resto Z se transforma con medios alquilizantes en otro resto Z, y/o una base de fórmula I obtenida se transforma por tratamiento con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo en las obras standard, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y esto bajo las condi-

ciones de reacción conocidas y adecuadas para estas reacciones. Aquí también se puede hacer uso de variantes en sí conocidas, no descritas aquí con más detalle.

5 En todas las fórmula generales anteriores y a continuación tienen R, A, Z y n el significado señalado en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente otra cosa.

10 Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son, en parte, conocidos. Se pueden obtener según procedimientos conocidos. Los productos de partida se pueden, en caso deseado, formar también in situ y ésto no aislandolos de la mezcla de reacción sino continuando seguidamente su reacción a los compuestos de fórmula I.

15 Los compuestos de fórmula I se obtienen, por ejemplo, por reducción de los compuestos de fórmula II. En especialmente se pueden obtener así con ventaja las aminas primarias de fórmula I ( $Z = \text{NH}_2$ ) y los alcoholes secundarios de fórmula I ( $A = -\text{CHOH}-\text{CHR}^4 - \text{ó} -\text{CHR}^3-\text{CHOH}-$ ).

20 Siempre que se hayan de obtener aminas primarias significa en los compuestos de fórmula II el resto Q preferentemente el grupo  $-\text{A}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{Y}$  donde Y significa CN,  $\text{CONR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^1-\text{W}$  (donde W significa un grupo bencilo u otro resto hidrogenolíticamente dissociable),  $\text{CH}_2\text{N}(\text{W})_2$ ,  $\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $\text{CHOH}-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{CH}=\text{NR}^1$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^6$  (donde  $\text{R}^6$  significa un grupo alquilideno con 1 - 4 átomos de carbono, un grupo oxo-alquili-  
25 leno con 4-7 átomos de carbono o un grupo oxo-3-oxapentametileno) u otro resto reducible al grupo  $\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ . Los alcoholes secundarios de fórmula I ( $A = -\text{CHOH}-\text{CHR}^4 - \text{ó} -\text{CHR}^3-\text{CHOH}-$ ) se obtienen preferentemente por reducción de las correspondientes  
30 cetonas de fórmula II ( $\text{Q} = -\text{CO}-\text{CHR}^4-\text{R}^7$ ,  $-\text{CHR}-\text{CO}-\text{R}^7$  ó  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$

$(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{Z}$ , donde  $\text{R}^7$  significa  $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{Y}$  ó  $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}/$ . El grupo Q puede significar, además, por ejemplo:  $-\text{CR}^8-\text{CHR}^4-\text{R}^7$  (donde  $\text{R}^8$  significa un grupo alquilideno con 1 - 4 átomos de carbono o un átomo de hidrógeno y un grupo alquenilo con hasta 4 átomos de carbono ),  $-\text{CHR}^3-\text{CR}^8-\text{R}^7$ ,  $-\text{CR}^8-\text{CR}^8-\text{R}^7$ ,  $-\text{CR}^3(\text{OH})-\text{CR}^8-\text{R}^7$ ,  $-\text{CR}^8-\text{CR}^4(\text{OH})-\text{R}^7$ ,  $-\text{CHR}^3-\text{CR}^4=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{Z}$ ,  $-\text{CR}^3=\text{CR}^4-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{Y}$  ó  $-\text{CR}^7-\text{CR}^4=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{Z}$ .

Los productos de partida de fórmula II son por regla general nuevos; se pueden obtener, sin embargo, en analogía a procedimientos conocidos.

Así se obtienen los cetonitrilos de fórmula  $\text{R}-\text{CO}-\text{CHR}^4-\text{CN}$ , por ejemplo, por acilación según Friedel-Crafts de los tioéteres de fórmula  $\text{R}-\text{H}$  con cloruros de ácido de fórmula  $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{R}^4$  a cetonas de fórmula  $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{R}^4$  así como bromización a continuación y reacción con KCN. La reducción de estos cetonitrilos con  $\text{NaBH}_4$  (ó reacción con cantidades calculadas de los compuestos organometálicos de fórmula  $\text{R}^3-\text{M}$ , donde M significa Li, MgBr, ó MgCl y  $\text{R}^3$  no significa H) conduce a los hidroxinitrilos de fórmula  $\text{R}-\text{CR}^3(\text{OH})-\text{CHR}^4-\text{CN}$ , donde por deshidratación se pueden obtener los nitrilos insaturados de fórmula  $\text{R}-\text{CR}^3=\text{CR}^4-\text{CN}$ , por hidrólisis los hidroxiaácidos de fórmula  $\text{R}-\text{CR}^3(\text{OH})-\text{CHR}^4-\text{COOH}$ , por su deshidratación los ácidos insaturados de fórmula  $\text{R}-\text{CR}^3=\text{CR}^4-\text{COOH}$  y por su reducción los ácidos saturados de fórmula  $\text{R}-\text{CHR}^3-\text{CHR}^4-\text{COOH}$ . Las cetonas de fórmula  $\text{R}-\text{CO}-\text{CHR}^4-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$  se obtienen, por ejemplo, por acilación según Friedel-Crafts de los tioéteres de fórmula  $\text{R}-\text{H}$  con cloruros de ácido de fórmulas  $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CHR}^4-(\text{CH}_2)_n-\text{Cl}$  ó  $\text{Cl}-\text{CO}-\text{CHR}^4-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$  y, si es necesario, reacción a continuación de las clorocetonas obtenidas de fórmula  $\text{R}-\text{CO}-\text{CHR}^4-(\text{CH}_2)_n-\text{Cl}$  con bases de fórmula HZ. Las amidas de ácido de fórmula  $\text{R}-\text{CR}^3(\text{OH})-\text{CHR}^4-$

CO-Z. se obtienen, por ejemplo, por acilación según Friedel-Crafts ó por reacción según Gattermann ó Vilsmeier de los tioéteres de fórmula R-H a cetonas o aldehidos de fórmula R-CO-R<sup>3</sup>, reacción según Reformatskij con ésteres de fórmula Br-CHR<sup>4</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> a hidroxieésteres de fórmula R-CR<sup>3</sup>(OH)-CHR<sup>4</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y reacción con bases de fórmula HZ. La disociación de agua conduce a amidas insaturadas de fórmula R-CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>-CO-Z, la reducción a amidas insaturadas de fórmula R-CHR<sup>3</sup>-CHR<sup>4</sup>-CO-Z. La reducción de los mencionados hidroxieésteres con HI conduce bajo saponificación simultánea a ácidos de fórmula R-CHR<sup>3</sup>-CHR<sup>4</sup>-COOH, que, con LiAlH<sub>4</sub> se pueden transformar en los correspondientes alcoholes de fórmula R-CHR<sup>3</sup>-CHR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>OH. Los dioles de fórmula R-CR<sup>3</sup>(OH)-CHR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-OH se obtienen por reducción de los hidroxieésteres arriba mencionados con LiAlH<sub>4</sub>, los alcoholes de fórmula R-CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>OH por deshidratación y reducción a continuación de los hidroxieésteres. De los alcoholes mencionados se pueden obtener en la forma usual, por ejemplo, con SOCl<sub>2</sub> ó PBr<sub>3</sub>, los correspondientes haluros que, con nitritos de metal alcalino se pueden transformar en los correspondientes compuestos nitro de fórmula R-A-CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, con azidas de metal alcalino en los azidas de fórmula R-A-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, con aminas de fórmula W-NH<sub>2</sub> (por ejemplo bencilamina) ó (W)<sub>2</sub>NH en las aminas de fórmula R-A-CH<sub>2</sub>-NH-W ó R-A-CH<sub>2</sub>N(W)<sub>2</sub>. La oxidación de los alcoholes conduce a los correspondientes aldehidos R-A-CHO, con hidroxilamina se pueden transformar en las correspondientes oximas de fórmula R-A-CH=NOH y con bases de fórmula HZ en los correspondientes aldehido-amoniacos de fórmula R-A-CHOH-Z ó iminas de fórmula R-A-CH=NR<sup>1</sup>. Los nitrilos insaturados de fórmula R-CR<sup>3</sup>=CH-CN se pueden obtener también de los mencionados compuestos de carbonilo de fórmula R-CO-R<sup>3</sup> y ácido cianacético.

La reducción de los compuestos carbonilo de fórmula  $R-CO-R^3$  suministra los correspondientes alcoholes de fórmula  $R-CHR^3-OH$  que, a través de los correspondientes bromuros de fórmula  $R-CHR^3-Br$  se pueden transformar fácilmente en los nitrilos de fórmula  $R-CHR^3-CN$ . La reacción con compuestos organometálicos de fórmula  $CH_3M$  e hidrólisis, suministra las cetonas de fórmula  $R-CHR^3CO-CH_3$ , que por bromización y ulterior reacción con una base de fórmula  $HNR^1R^2$  se pueden transformar en las aminocetonas de fórmula  $R-CHR^3-CO-CH_2-NR^1R^2$ .

De entre los productos de partida de fórmula II tienen preferencia las cetonas de fórmula  $R-CO-CHR^4-(CH_2)_n-Z$ , además las amidas de fórmula  $R-A-CO-Z$  y los nitrilos de fórmula  $R-A-CN$ .

Los compuestos de partida de fórmula II se pueden transformar en los compuestos de fórmula I mediante hidrogenación catalítica, con hidrógeno nascente, con hidruros de metal complejos o con ayuda de otros agentes de reducción químicos. Los métodos de reducción adecuados para los distintos componentes de partida dependen asimismo por lo general de la clase de los grupos funciones Y y son habituales para el especialista según las indicaciones de la literatura. Así se pueden hidrogenar, por ejemplo, los nitrilos, las aminas de fórmulas  $R-A-(CH_2)_n-NH-W$  ó  $R-A-(CH_2)_n-N(W)_2$ , las oximas y los aldehídoamoniacos con especial ventaja en forma catalítica. Una reducción de las amidas de ácido se efectua por el contrario con especial ventaja con hidruros de metal complejos o con diborano.

Para las hidrogenaciones catalíticas son especialmente adecuados, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel o de cobalto, además, también los cata-

lizadoros mixtos tales como óxido de cobre-cromo. Como metales nobles entran en consideración, en primer lugar, el platino y el paladio, que se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, sobre carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio), como óxidos (por ejemplo óxido de platino) o en forma finamente particulada. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales de Raney. Se puede hidrogenar convenientemente a presiones entre aproximadamente 1 y 200 atmósferas y a temperaturas entre unos -80 y +150°, preferentemente entre 20 y 100°. La hidrogenación se efectúa en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, de un ácido carboxílico, tal como ácido acético, de un éter, tal como acetato de etilo, de un éter, tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano. También se pueden emplear mezclas de disolventes, por ejemplo, también mezclas conteniendo agua. Además puede ser ventajoso agregar una base, tal como hidróxido sódico o potásico, o amoníaco, en la hidrogenación, por ejemplo, en la hidrogenación de nitrilos.

Además, como agentes reductores se pueden emplear hidruros de metal complejos, tales como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  ó  $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$  así como diborano, si se desea bajo adición de catalizadores, tales como  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  ó  $\text{LiBr}$ . Como disolventes son adecuados para ésto, especialmente los éteres, tales como dietiléter, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano ó diglimas, así como hidrocarburos, tales como benceno. La reducción de las cetonas se efectúa preferentemente con  $\text{NaBH}_4$ ; para ello son adecuados, en primer lugar, los alcoholes tales como metanol o etanol, o las mezclas de estos alcoholes con THF como disolvente. Según este método se reduce preferentemente a tem-

peraturas entre unos  $-80$  y  $+150^{\circ}$ , especialmente entre unos  $20$  y  $120^{\circ}$ .

Además, como método de reducción es adecuada la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede generar, por ejemplo, por tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se pueden emplear, por ejemplo, los sistemas zinc/ácido, zinc/lejía alcalino, hierro/ácido ó estaño/ácido. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido acético. También se puede emplear como agente de reducción un metal alcalino, tal como sodio en un alcohol, tal como etanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico, o en fenol, además, por ejemplo, una aleación de aluminio-niquel en solución alcalino-acuosa o alcalino-acuosa-alcohólica, así como amalgama de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. En estos métodos se encuentra la temperatura de reacción entre unos  $0$  y unos  $150^{\circ}$ , preferentemente entre unos  $20$  y  $120^{\circ}$ .

Los compuestos de partida de fórmula II se pueden transformar también por reducción catódica en los compuestos de fórmula I, convenientemente en medio acuoso-alcohólico o acuoso-ácido acético. Otros agentes de reducción adecuados son, por ejemplo, la ditionita sódica en solución acuoso-alcohólica o alcalina, además, hidróxido de hierro(II), cloruro de estaño(II), sulfohidrógeno, hidrogenosulfuros, sulfuros, polisulfuros, hidrazina, empleándose todos bajo las condiciones indicadas en la literatura para tales reducciones.

Mediante selección adecuada de los reactivos y de las condiciones de reacción se logran también reducciones selectivas. Así se pueden reducir las bases de Schiff  $R-CR^3=CR^4-CH=NR^1$  ó  $R-CR^3=CR^4-(CH_2)_n-N=alquilideno$  (donde el

grupo alquilideno tiene 1 - 4 átomos de carbono) con  $\text{LiAlH}_4$  a las correspondientes aminas insaturadas.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por solvólisis, preferentemente hidrólisis, de los productos de partida que corresponden a la fórmula I, donde sin embargo, el grupo amino y/o el grupo hidroxilo se encuentra en forma funcionalmente modificada.

Los compuestos de partida para la solvólisis son por regla general nuevos, se pueden obtener, sin embargo, en analogía a métodos en sí conocidos.

En estos productos de partida se trata en detalle, por ejemplo, de derivados de acilo de las aminas de fórmula I, especialmente de las amidas de fórmula  $\text{R-A-(CH}_2)_n\text{-NR}^1\text{-Ac}$  (donde Ac significa un resto acilo arbitrario, cuya naturaleza no es crítica ya que es disociado durante la solvólisis, pero que sin embargo posee preferentemente 1 - 10 átomos de carbono, por ejemplo, alcanoilo, aroilo, alquilsulfonilo ó arilsulfonilo, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo, benzoilo, metansulfonilo o p-toluenosulfonilo). Las mencionadas amidas se obtienen, por ejemplo, por alquilación según Friedel-Crafts de los tioéteres de fórmula  $\text{R-H}$  con halógeno-amidas de fórmula  $\text{Cl-A-(CH}_2)_n\text{-NR}^1\text{-Ac}$  ó  $\text{Br-A-(CH}_2)_n\text{-NR}^1\text{-Ac}$ .

Productos de partida preferentes para la solvólisis, donde el grupo OH está funcionalmente modificado, corresponden, por ejemplo, a la fórmula general IV



donde E significa  $\text{-CR}^3\text{-L-CHR}^4\text{-}$  ó  $\text{-CHR}^3\text{-CR}^4\text{-L-}$  y L significa un grupo OH funcionalmente modificado, especialmente OM ó OAc.

Estos compuestos son, por ejemplo, los alco-

holatos correspondientes, especialmente los alcoholatos de magnesio o litio, tal y como se forman como productos de reacción en las reacciones de Grignard o en las reacciones con compuestos orgánicos de litio, y los ésteres (por ejemplo, los ésteres de ácido carboxílico, donde el resto ácido carboxílico posee preferentemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo o benzoilo, los ésteres de ácido alquilo o arilsulfónico, donde el resto alquilo contienen preferentemente 1-6, el resto arilo preferentemente 6-10 átomos de carbono), además, los éteres (por ejemplo los alquiléteres, donde el grupo alquilo contiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono, los ariléteres, donde el grupo arilo contiene preferentemente 6-10 átomos de carbono y los aralquiléteres, donde el grupo aralquilo tiene preferentemente 7-11 átomos de carbono) y los ésteres de ácido bórico, que se forman intermedariamente en la hidrobóricación oxidativa. Además, en lugar de los grupos hidroxilo puede encontrarse un átomo de cloro, de bromo o de iodo; se dispone entonces de los correspondientes ésteres de hidrazido halogenado.

Los mencionados alcoholatos de magnesio o de litio se obtienen, por ejemplo, por reacción de las cetonas arriba mencionadas de fórmula  $R-CO-CHR^4-(CH_2)_n-Z$  con compuestos organometálicos de fórmula  $R^3-M$  (donde  $R^3$  no significa H) o por reacción de compuestos organometálicos de fórmula  $R-M$  con cetonas de fórmula  $R^3-CO-CHR^4-(CH_2)_n-Z$  o por reacción de compuestos carbonilo de fórmula  $R-CO-R^3$  con compuestos organometálicos de fórmula  $M-CHR^4-(CH_2)_n-Z$ , convenientemente en un éter, tal como dietiléter o THF como disolvente. Los haluros de fórmulas  $R-CR^3Cl-CHR^4-(CH_2)_n-Z$  ó  $R-CR^3Br-CHR^4-(CH_2)_n-Z$  se pueden obtener, por ejemplo, por halogenación de amidas

de ácido de fórmula  $R-A-(CH_2)_{n-1}-COZ$  y reducción a continuación con  $LiAlH_4$ . De los haluros se pueden obtener los correspondientes ésteres de fórmula  $R-CR^3(OAc)-CHR^4-(CH_2)_n-Z$  por reacción con acilatos potásicos, por ejemplo, acetato potásico.

La solvólisis de estos compuestos se logra convenientemente por la actuación de un disolvente, tal como agua (hidrólisis) o de un alcohol con, preferentemente 1-4 átomos de carbono (alcoholólisis) en presencia de un catalizador ácido o básico, por ejemplo, de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, de un hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio, potasio, calcio, bario, plomo o plata, o de una sal metálica o amónica, tal como carbonato sódico o potásico o cloruro amónico. Como alcoholes sirven, preferentemente, metanol, etanol o isopropanol, también se pueden emplear mezclas de agua con uno de estos alcoholes. La solvólisis se efectúa convenientemente a temperaturas entre unos 0 y unos 120°.

En detalle, las amidas mencionadas se hidrolizan convenientemente hirviendo durante varias horas con ácido clorhídrico acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico, ácido sulfúrico, lejía sódica o lejía potásica. Los mencionados alcoholatos de magnesio convenientemente no se aíslan, sino, después de su formación en la reacción de Grignard se hidrolizan in situ con ácidos diluidos, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o con una solución acuosa de cloruro amónico. Los haluros y ésteres mencionados se saponifican preferentemente en solución o suspensión acuosa o acuoso-alcohólica donde, si se desea, puede estar presente un facilitador de la disolución, por ejemplo, un alcohol, glicol o glicoléter.

Como agente de saponificación se emplean aquí preferentemente los alcalis, tales como NaOH ó KOH.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por reacción de un compuesto de fórmula  $R-A-(CH_2)_n-X$  (III) con un compuesto de fórmula H-Z o un derivado reactivo de un compuesto de estos. Los compuestos de partida de fórmula III se pueden obtener, por ejemplo, por reducción de cetonas de fórmula  $R-CO-CHR^4-(CH_2)_n-X$  ó por reacción de estas cetonas con compuestos organometálicos de fórmula  $R^3-M$  (donde  $R^3$  no significa H) e hidrólisis a continuación a carbinoles de fórmula  $R-CR^3(OH)-CHR^4-(CH_2)_n-X$  y, si se desea, deshidratación y/o reducción a continuación. Los productos de partida de fórmula H-Z son conocidos.

La reacción de los compuestos de fórmula III con compuestos de fórmula H-Z se efectua convenientemente a temperaturas entre unos 0 y unos 250°, preferentemente entre unos 50 y 120°, y a presiones entre aproximadamente 1 y 50 atmósferas. Se puede trabajar en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, de un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, THF, dioxano, de un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno, xileno, de una amida, tal como dimetilformamida (DMF), de un sulfóxido, tal como sulfóxido dimetílico. Si se desea puede estar presente un catalizador, por ejemplo, amida sódica, que también se puede producir in situ de sodio y amoniacó líquido, además, bases tales como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico. También es posible emplear un exceso del compuesto de fórmula H-Z como disolvente, convenientemente bajo el calor de ebullición. X significa preferentemente Cl, Br ó I. En caso de que

X signifique un grupo OH funcionalmente modificado, reactivo, entonces está preferentemente por un grupo alquil- o arilsulfonilo, especialmente con hasta 10 átomos de carbono. Las aminas secundarias de fórmula  $R-A-(CH_2)_n-NHR^1$  (donde  $R^1$  significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono) se pueden obtener también por calentamiento de alcoholes de fórmula  $R-A-(CH_2)_n-OH$  con alquilaminas de fórmula  $R^1-NH_2$  en presencia de níquel Raney.

Si se desea se puede deshidratizar un compuesto hidroxilo obtenido de fórmulas  $R-CR^3(OH)-CHR^4-(CH_2)_n-Z$  ó  $R-CHR^3-CR^4(OH)-(CH_2)_n-Z$  al correspondiente compuesto insaturado de fórmula  $R-CR^3=CR^4-(CH_2)_n-Z$ , convenientemente por la actuación de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo, tal como benceno o tolueno, a temperaturas entre unos 0 y unos 150°, preferentemente entre 80 y 110°. Para la deshidratación de los alcoholes secundarios se emplea preferentemente ácido clorhídrico acuoso-etanólico diluido a unos 70-80°, para la deshidratación de alcoholes terciarios, por el contrario, ácido clorhídrico acuoso al 20%, también bajo adición de dioxano a 90 - 100°. En la deshidratación se forman por regla general las formas trans (más estables) (ó las formas E de los compuestos de fórmula I ( $A = -CR^3=CR^4-$ )).

Además, si se desea, se pueden reducir los compuestos hidroxilo anteriormente mencionados de fórmulas  $R-CR^3(OH)-CHR^4-(CH_2)_n-Z$  ó  $R-CHR^3-CR^4(OH)-(CH_2)_n-Z$  y los compuestos insaturados de fórmula  $R-CR^3=CR^4-(CH_2)_n-Z$  a los compuestos saturados de fórmula  $R-CHR^3-CHR^4-(CH_2)_n-Z$ . La reducción de los compuestos hidroxilo se logra, por ejemplo, con áci-

do iodhídrico, preferentemente en ácido acético a temperaturas entre 20 y (preferentemente) temperatura de ebullición. Los compuestos insaturados se pueden hidrogenar preferentemente en forma catalítica bajo las condiciones arriba indicadas, por ejemplo, en un catalizador de metal noble, tal como paladio sobre carbón, a temperatura ambiente y presión normal.

Además, en un compuesto obtenido de fórmula I se puede transformar el resto Z por alquilación en otro resto Z. Así se puede transformar una amina primaria (I, Z = NH<sub>2</sub>) o secundaria (I, Z = NHalquilo) por tratamiento con medios alquilizantes en una amina secundaria o terciaria de fórmula I. Como agentes alquilantes son adecuados, según la presente invención, por ejemplo los compuestos de fórmulas R<sup>1</sup>-X, R<sup>2</sup>-X ó en caso dado X-R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-X, por ejemplo, cloruro metílico, bromuro metílico, yoduro metílico, sulfato dimetílico, p-tolueno-sulfonato de metilo, cloruro etílico, bromuro etílico, yoduro etílico, sulfato dietílico, cloruro, bromuro o yoduro n-propílicos, etc, pero también 1,4-diclorobutano, 1,4-dibromobutano, 1,4-diiodobutano, 1,5-dicloro-, 1,5-dibromo- ó 1,5-diiodopentano, 2,2'-dicloro-, 2,2'-dibromo- ó 2,2'-diiodo -dietiléter. Además, se puede condensar con aldehidos o cetonas bajo formación de compuestos de aldehido-amoniaco o base de Schiff e hidrogenar estas a continuación, bien como arriba indicado, o tratar con un agente de alquilación, e hidrolizar a continuación la sal cuaternaria obtenida. Por ejemplo se puede transformar una amina primaria por condensación con benzaldehido en el compuesto N-benzilideno y transformar éste con un haluro alquílico en una de sus sales cuaternarias que, a continuación, por ejemplo por tratamiento con alcohol acuoso bajo disociación de benzaldehido, se puede transformar en la amina secundaria.

Además se puede alquilar con aldehidos o cetonas bajo condiciones reductoras, formandose como productos intermedios los correspondientes aldehido-amoniacos. Por ejemplo se pueden introducir uno o dos grupos metilo con formaldehido en presencia de ácido fórmico. Además se puede alquilar con un alcohol que tenga 1 - 4 átomos de carbono, en presencia de níquel Raney. La alquilación se efectua convenientemente en presencia o bajo ausencia de uno de los disolventes inertes mencionados a temperaturas entre unos 0 y unos 120°, preferentemente entre 40 y 100°, pudiendo también estar presente un catalizador, preferentemente una base tal como terc.-butilato potásico.

Una base de fórmula I obtenida se puede transformar con un ácido en la forma usual en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción son adecuados los ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se puede emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfamínico, además ácidos orgánicos, en detalle, los ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malóico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 2- ó 3-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- y etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-

hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácidos naftalin-mono- y -disulfónicos, ácido laurilsulfúrico.

5 Las bases libres de fórmula I se pueden, si se desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, tal como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.

10 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o varios centros asimétricos. En este caso se presentan generalmente en forma racémica. Los racematos obtenidos se pueden separar según métodos en sí conocidos en forma mecánica o química en sus antípodas ópticos. Preferentemente se forman de las mezclas racémicas los diastereómeros por reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agente separador son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, o los distintos ácidos camfersulfónicos ópticamente activos, tal como el ácido  $\beta$ -camfersulfónico.

20 Naturalmente también es posible obtener compuestos de fórmula I ópticamente activos según los métodos arriba descritos empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

25 Objeto de la invención es, además, el empleo de los nuevos compuestos de fórmula I y de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles para la obtención de preparados farmacéuticos, especialmente por vía no química. Aquí se pueden llevar estas junto con como mínimo un excipiente o agente auxiliar sólido, líquido y/o semilíquido,

30

y, en caso dado, junto con una o varias sustancia (s) activa (s) a una forma de dosificación adecuada.

Objeto de la invención son, además, medios, especialmente preparados farmacéuticos, conteniendo un compuesto de fórmula I y/o de una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Estos preparados se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran en consideración las sustancias orgánicas o inorgánicas que sean especialmente adecuadas para aplicación topical, pero también para la aplicación enteral, (por ejemplo oral) o parenteral, y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, hidrocarburos, tales como naftalenos alquilados, hidrocarburos halogenados, tales como  $CF_2Cl_2$  (por ejemplo para aerosoles), alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación oral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, o gotas, para la aplicación rectal los supositorios, para la intravaginal los ovulos, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical las soluciones, lociones, emulsiones, sprays (erosoles), ungüentos, cremas, pastas o polvos. Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados señalados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, tales como agentes lubricantes, de conservación, de estabilización y/o humectación,

emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes. Si se desean pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, uno o varios antibióticos, 5 vitaminas y/o otros antimicóticos.

Los nuevos compuestos se administran por regla general en analogía a los antimicóticos conocidos, que se encuentran en el mercado, (por ejemplo "Clotrimazol" ó "Miconazol"). En la aplicación topical preferente en combi- 10 nación con excipientes para ello adecuados se puede apreciar una alta actividad a través de un amplio margen de dilución. Por ejemplo demuestran las concentraciones de la sustancia activa entre aproximadamente un 0,1 y 10% en peso, referido al peso del preparado empleado, ser eficaces para 15 combatir hongos o bacterias. Tienen preferencia las concentraciones de aproximadamente un 1 hasta 3% en peso.

Siempre que los nuevos compuestos se empleen como antiflogísticos o reductores de los lípidos tiene preferencia su aplicación oral. Se administran entonces, por 20 regla general, en analogía a los antiflogísticos (por ejemplo "Indometacin") o reductores de lípidos (por ejemplo "Clofibrat") conocidos, preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente 5 y 500 mg, especialmente entre 20 y 200 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra preferente- 25 mente entre unos 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende sin embargo de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del sexo, de la alimentación, del momento y 30 vía de administración, de la velocidad de segregación, de la

combinación de medicamento y de la gravedad de la enfermedad en cada caso. En casos individuales se pueden emplear también concentraciones o bien dosificaciones más altas o más bajas a las indicadas.

5 Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

En los ejemplos a continuación significa "elaboración usual": si es necesario se agrega agua o lejía sódica diluida, se extrae con un disolvente orgánico que no sea miscible con agua, (por ejemplo benceno, cloroformo o diclorometano), se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización. El producto se puede purificar también por cristalización de una de sus sales de adición de ácido.

10

15

EJEMPLO 1.-

A una suspensión de 7,6 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 250 cc de THF absoluto se gotea bajo agitación una solución de 25,1 g de 3-p-isopentiltiofenil-propionamida (obtenible por acetilación según Friedel-Crafts de sulfuro fenil-isopentílico a p-isopentiltio-acetofenona (p.eb. 198-201°/18 mm), bromación al bromuro p-isopentiltiofenacílico (aceite), reacción con KCN en DMF al cianuro p-isopentiltiofenacílico (p.f. 62-63°), reducción con  $\text{NaBH}_4$  al 3-p-isopentiltiofenil-3-hidroxi-propionitrilo, hidrólisis con disociación simultánea de agua al ácido p-isopentiltio-cinamónico (p.f. 132-133°), reducción con amalgama de Na al ácido 3-p-isopentiltio-fenil-propiónico, reacción con  $\text{SOCl}_2$  al cloruro y reacción con  $\text{NH}_3$  en 500 cc de THF, se hierve durante 16 horas, se mezcla bajo enfriamiento con acetato de etilo, después con lejía sódica al 32%, se ela-

20

25

30

bora en la forma usual y se obtiene la 3-p-isopentiltiofenil-propilamina. Hidrocloruro, p.f. 193° (descomposición).

Ejemplos 2 hasta 34.

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de las amidas correspondientes:

2. 3-p-feniltio-fenil-propilamina.
3. 3-p-feniltio-fenil-butilamina.
4. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-propilamina.
5. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-butilamina.
- 10 6. 3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propilamina.
7. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propilamina.
8. 4-p-feniltio-fenil-butilamina.
9. 4-p-feniltio-fenil-pentilamina.
10. 5-p-feniltio-fenil-pentilamina.
- 15 11. 5-p-feniltio-fenil-hexilamina.
12. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propilamina.
13. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butilamina.
14. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propilamina.
15. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butilamina.
- 20 16. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propilamina.
17. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propilamina.
18. 3-p-isopentiltio-fenil-butilamina.
19. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propilamina.
20. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butilamina.
- 25 21. 3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propilamina.
22. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propilamina.
23. 3-p-ciclohexiltio-fenil-propilamina.
24. 3-p-ciclohexiltio-fenil-butilamina.
25. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propilamina.
- 30 26. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butilamina.

27. 3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propilamina.  
 28. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propilamina.  
 29. 3-(dibenzotienil)-propilamina.  
 30. 3-(2-dibenzotienil)-butilamina.  
 5 31. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propilamina.  
 32. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butilamina.  
 33. 3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propilamina.  
 34. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propilamina.

EJEMPLO 35.-

10 Una solución de 2,49 g de 3-p-isopentiltiofenil-3-hidroxi-propionitrilo en 30 cc de THF absoluto se gotea bajo agitación y conduciendo  $N_2$  a través a una mezcla de 0,76 g de  $LiAlH_4$  en 30 cc de THF absoluto. Se agita aún durante 30 minutos a  $20^{\circ}$ , se descompone con solución acuosa de sulfato sódico, se elabora en la forma usual y se obtiene la  
 15 3-p-isopentiltio-fenil-3-hidroxi-propilamina.

EJEMPLOS 36 hasta 94.-

Análogo al ejemplo 35 se obtienen de las correspondientes hidroxiamidas:

- 20 36. 3-p-feniltio-fenil-3-hidroxi-propilamina.  
 37. 3-p-feniltio-fenil-2-hidroxi-propilamina.  
 38. 3-p-feniltio-fenil-3-hidroxi-butilamina.  
 39. 3-p-feniltio-fenil-2-hidroxi-butilamina.  
 40. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-hidroxi-propilamina.  
 25 41. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-hidroxi-propilamina.  
 42. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-hidroxi-butilamina.  
 43. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-hidroxi-butilamina.  
 44. 3-p-feniltio-fenil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.  
 45. 3-p-feniltio-fenil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.  
 30 46. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.

47. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.
48. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-hidroxi-propilamina.
49. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-hidroxi-propilamina.
50. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-hidroxi-butilamina.
- 5 51. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-hidroxi-butilamina.
52. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-hidroxi-propilamina.
53. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-hidroxi-propilamina.
- 10 54. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-hidroxi-butilamina.
55. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-hidroxi-butilamina.
56. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
- 15 57. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.
58. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
- 20 59. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.
60. 3-p-isopentiltio-fenil-2-hidroxi-propilamina.
61. 3-p-isopentiltio-fenil-3-hidroxi-butilamina.
62. 3-p-isopentiltio-fenil-2-hidroxi-butilamina.
- 25 63. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-hidroxi-propilamina.
64. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-hidroxi-propilamina.
65. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-hidroxi-butilamina.
66. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-hidroxi-butilamina.
67. 3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
- 30 68. 3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.

69. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
70. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.
- 5 71. 3-p-ciclohexiltio-fenil-3-hidroxi-propilamina.
72. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-hidroxi-propilamina.
73. 3-p-ciclohexiltio-fenil-3-hidroxi-butilamina.
74. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-hidroxi-butilamina.
75. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-hidroxi-propilamina.
- 10 76. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-hidroxi-propilamina.
77. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-hidroxi-butilamina.
78. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-hidroxi-butilamina.
79. 3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
80. 3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.
- 15 81. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
82. 3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.
83. 3-(2-dibenzotienil)-3-hidroxi-propilamina.
- 20 84. 3-(2-dibenzotienil)-2-hidroxi-propilamina.
85. 3-(2-dibenzotienil)-3-hidroxi-butilamina.
86. 3-(2-dibenzotienil)-2-hidroxi-butilamina.
87. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-hidroxi-propilamina.
88. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-hidroxi-propilamina.
- 25 89. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-hidroxi-butilamina.
90. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-hidroxi-butilamina.
91. 3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
92. 3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.
93. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-3-hidroxi-propilamina.
- 30 94. 3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-2-hidroxi-propilamina.

EJEMPLO 95.-

Una solución de 2,49 g de amida del ácido 3-p-isopentiltiofenil-cinamónico (obtenible del ácido a través del cloruro) en 30 cc de benceno se gotea bajo agitación a una suspensión de 5 g de bis-(2-metoxietoxi)-dihidrido de sodio-aluminio en 30 cc de benceno. Se hierve durante la noche, se enfria, se descompone cuidadosamente con agua, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-p-isopentiltiofenil-2-propen-1-amina. Hidrocloruro, p.f. 193-195°.

10 EJEMPLOS 96 - 125.-

Análogo al ejemplo 95 se obtiene de las correspondientes amidas insaturadas:

96. 3-p-feniltio-fenil-2-propen-1-amina.
97. 3-p-feniltio-fenil-2-buten-1-amina.
- 15 98. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propen-1-amina.
99. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-buten-1-amina.
100. 3-p-feniltio-fenil-3-fenil-2-propen-1-amina.
101. 3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propen-1-amina.
102. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-propen-1-amina.
- 20 103. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-buten-1-amina.
104. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-propen-1-amina.
105. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-buten-1-amina.
106. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-2-propen-1-amina.
107. 3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-2-propen-1-amina.
- 25
108. 3-p-isopentiltio-fenil-2-buten-1-amina.
109. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-propen-1-amina.
110. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-buten-1-amina.
111. 3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-2-propen-1-amina.
- 30 112. 3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propen-1-amina.



jo agitación, se sigue agitando aún durante una hora a 20°, se diluye con agua de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-propan-3-ol, p.f. 96 - 98°.

5 EJEMPLO 128 hasta 303.-

Análogo al ejemplo 127 se obtienen por reducción de las correspondientes cetonas con NaBH<sub>4</sub>:

128. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-3-ol.  
 129. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-2-ol.  
 10 130. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-2-ol.  
 131. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
 132. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
 133. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-3-ol.  
 134. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-2-ol.  
 15 135. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-2-ol.  
 136. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
 137. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
 20 138. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.  
 139. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-2-ol.  
 140. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-2-ol.  
 141. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
 142. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
 25 143. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-3-ol.  
 144. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-2-ol.  
 145. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-2-ol.  
 146. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
 147. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
 30 148. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-3-ol.

149. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-2-ol.
150. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-2-ol.
151. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-3-ol.
152. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-2-ol.
- 5 153. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-3-ol.
154. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-2-ol.
155. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-2-ol.
156. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.
157. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
- 10 158. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-3-ol.
159. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-2-ol.
160. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-2-ol.
161. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-3-ol.
- 15 162. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
163. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.
164. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-2-ol.
165. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-2-ol.
- 20 166. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.
167. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
168. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-3-ol.
169. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-2-ol.
170. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-2-ol.
- 25 171. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.
172. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
173. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-3-ol.
174. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-2-ol.
175. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-2-ol.
- 30 176. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-3-ol.

177. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-2-ol.
178. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-3-ol.
179. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-2-ol.
180. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-2-ol.
- 5 181. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-3-ol,  
p.f. 73-74<sup>o</sup>.
182. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
183. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-butan-4-ol.
184. 1-dimetilamino-5-p-feniltio-fenil-pentan-5-ol.
- 10 185. 1-dimetilamino-3-p-(p-fluorfeniltio)-fenil-propan-3-ol.
186. 1-dimetilamino-3-p-(o-clorofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
187. 1-dimetilamino-3-p-(p-clorofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
188. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorofeniltio)-fenil-propan-3-  
ol.
- 15 189. 1-dimetilamino-3-p-(p-bromofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
190. 1-dimetilamino-3-p-(p-iodofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
191. 1-dimetilamino-3-p-(p-nitrofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
192. 1-dimetilamino-3-p-(p-aminofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
193. 1-dimetilamino-3-p-(p-metoxifeniltio)-fenil-propan-3-ol.
- 20 194. 1-dimetilamino-3-p-(p-n-butoxifeniltio)-fenil-propan-3-ol.
195. 1-dimetilamino-3-p-benciltio-fenil-propan-3-ol.
196. 1-dimetilamino-3-p-(p-clorobenciltio)-fenil-propan-3-ol.
197. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-3-  
ol, p.f. 99 - 101<sup>o</sup>.
- 25 198. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-2-  
ol.
199. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-2-ol.
200. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
propan-3-ol.

201. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
202. 1-dimetilamino-3-p-metiltio-fenil-propan-3-ol.
203. 1-dimetilamino-3-p-etiltio-fenil-propan-3-ol.
- 5 204. 1-dimetilamino-3-p-isopropiltio-fenil-propan-3-ol.
205. 1-dimetilamino-3-p-isobutiltio-fenil-propan-3-ol.
206. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.
207. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-2-ol.
208. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-2-ol.
- 10 209. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.
210. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
211. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-n-butil-propan-3-ol,  $n_D^{20}$  1,5267 [por reacción de 1-p-isopentiltio-fenilhexan-1-ona (p.eb. 183-186°/0,15 mm) con  $(CH_3)_2NH/HCHO$  a 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-n-butil-propan-3-ona y reducción].
- 15 212. 1-dimetilamino-3-p-isohexiltio-fenil-propan-3-ol.
213. 1-dimetilamino-3-p-ciclopropiltio-fenil-propan-3-ol.
214. 1-dimetilamino-3-p-ciclopentiltio-fenil-propan-3-ol.
- 20 215. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-3-ol.
216. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-2-ol.
217. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-2-ol.
218. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.
- 25 219. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
220. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-3-ol.
221. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-3-ol, p.f. 119-120°.
222. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-2-ol.
- 30 223. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-2-ol.

224. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-3-ol.  
225. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-2-ol.  
226. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-3-ol.  
227. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-propan-2-ol.  
5 228. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-3-ol.  
229. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
230. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
231. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-3-ol.  
10 232. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-2-ol.  
233. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-2-ol.  
234. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
235. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
15 236. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.  
237. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-2-ol.  
238. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-2-ol.  
239. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
20 240. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
241. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-3-ol.  
242. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-2-ol.  
243. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-2-ol.  
244. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.  
25 245. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.  
246. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-3-ol.  
247. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-propan-2-ol.  
248. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-2-ol.  
249. 2-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-3-ol.  
30 250. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-2-ol.

251. 1-di-n-butilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.
252. 1-pirrolidino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.
253. 1-piperidino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.
254. 1-(4-metilpiperidino)-3-p-metiltio-fenil-propan-3-ol,  
5 hidrocloruro, p.f. 121- 123<sup>o</sup>.
255. 1-(4-metilpiperidino)-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.
256. 1-morfolino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.
257. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-propan-2-ol.
258. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-butan-2-ol.
- 10 259. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-3-ol,  
p.f. 128 - 132<sup>o</sup>.
260. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
261. 1-(1-imidazolil)-4-p-feniltio-fenil-butan-4-ol.
262. 1-(1-imidazolil)-5-p-feniltio-fenil-pentan-5-ol.
- 15 263. 1-(1-imidazolil)-3-(p-fluorfeniltio)-fenil-propan-3-ol.
264. 1-(1-imidazolil)-3-p-(o-clorofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
265. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-clorofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
266. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorofeniltio)-fenil-propan-  
3-ol, p.f. 107 - 108<sup>o</sup>.
- 20 267. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-bromofeniltio)-fenil-propan-3-ol,  
p.f. 93 - 96<sup>o</sup>.
268. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-iodofeniltio)-fenil-propan-3-ol.
269. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-nitrofeniltio)-fenil-propan-3-ol.  
p.f. 155 - 158<sup>o</sup>.
- 25 270. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-aminofeniltio)-fenil-propan-3-ol,  
p.f. 133 - 135<sup>o</sup>.
271. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-metoxifeniltio)-fenil-propan-3-ol,  
p.f. 83 - 84<sup>o</sup>.
- 30 272. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-n-butoxifeniltio)-fenil-propan-  
3-ol.

273. 1-(1-imidazolil)-3-p-benciltio-fenil-propan-3-ol.
274. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-clorobenciltio)-fenil-propan-3-ol.
275. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-3-ol, p.f. 133 - 136°.
- 5 276. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propan-2-ol.
277. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-2-ol.
278. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-3-ol.
- 10 279. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
280. 1-(imidazol-1-il)-3-p-metiltio-fenil-propan-3-ol.
281. 1-(imidazol-1-il)-3-p-etiltio-fenil-propan-3-ol.
- 15 282. 2-(imidazol-1-il)-3-p-isopropiltio-fenil-propan-3-ol.
283. 1-(imidazol-1-il)-3-p-isobutiltio-fenil-propan-3-ol.
284. 1-(imidazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol, p.f. 89 - 90°.
285. 1-(imidazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-propan-2-ol.
- 20 286. 1-(imidazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-butan-2-ol.
287. 1-(imidazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.
288. 1-(imidazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
- 25 289. 1-(imidazol-1-il)-3-p-isohexiltio-fenil-propan-3-ol.
290. 1-(imidazol-1-il)-3-p-ciclopropiltio-fenil-propan-3-ol.
291. 1-(imidazol-1-il)-3-p-ciclo-pentiltio-fenil-propan-3-ol.
292. 1-(imidazol-1-il)-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-3-ol.
293. 1-(imidazol-1-il)-3-p-ciclohexiltio-fenil-propan-2-ol.
- 30 294. 1-(imidazol-1-il)-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-2-ol.

295. 1-(imidazol-1-il)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-3-ol.

296. 1-(imidazol-1-il)-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.

5 297. 1-(imidazol-1-il)-3-p-cicloheptiltio-fenil-propan-3-ol.

298. 1-(imidazol-1-il)-3-(2-dibenzotienil)-propan-3-ol.

299. 1-(imidazol-1-il)-3-(2-dibenzotienil)-propan-2-ol.

300. 1-(imidazol-1-il)-3-(2-dibenzotienil)-butan-2-ol.

301. 1-(imidazol-1-il)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-3-ol.

10 302. 1-(imidazol-1-il)-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-2-ol.

303. 1-(1,2,4-triazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.

EJEMPLO 304.-

Una solución de 23,7 g de 3-(2-dibenzotienil)-propionitrilo (obtenible de la amida con cloruro p-toluenosulfónico/piridina) en 250 cc de metanol se hidrogena bajo adición de 8 g de KOH y 12 g de níquel Raney a unas 80 atmósferas y 80° durante 3 horas, se filtra, se evapora y se elabora con agua y diclorometano. Después del secado y evaporar la fase orgánica se obtiene la 3-(2-dibenzotienil)-propilamina.

15

20

EJEMPLO 305.-

Una solución de 26,7 g de 1-nitro-3-p-isopentiltio-fenil-propano [obtenible por reducción de ácido 3-p-isopentiltio-fenil-propiónico con  $\text{LiAlH}_4$  al alcohol, reacción con  $\text{PBr}_3$  al 1-bromo-3-p-isopentiltio-fenil-propano y reacción con  $\text{NaNO}_2$ ] en 500 cc de metanol caliente se mezcla con una solución de 80 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  en 350 cc de agua. La mezcla se hierve durante una hora, se filtra, la solución se concentra, se elabora con lejía sódica acuosa y cloroformo y se obtiene la 3-p-isopentiltio-fenil-propilamina. Hidrocloruro, p.f. 193°

25

30

(descomposición).

EJEMPLO 306.-

Una mezcla de 24 g de 3-(2-dibenzotienil)-propanal (obtenible por reducción según Rosenmund del ácido), 40 g de amoniaco líquido y 400 cc de metanol se calienta durante 12 horas a 100°. Aquí se forman como productos intermedios probablemente la 1-hidroxi-3-(2-dibenzotienil)-propilamina y 3-(2-dibenzotienil)-propiliden-imina, que no se aislan. Después se agregan 30 g de níquel Raney, se hidrogena durante unas 20 horas a 100 atmósferas y 100°, se filtra, se evapora y se obtiene la 3-(2-dibenzotienil)-propilamina.

EJEMPLO 307.-

25,5 g de 3-(2-dibenzotienil)-propanaldoxima (obtenible del aldehído e hidroxilamina) se disuelven en 500 cc de etanol, se hidrogena en 3 g de PtO<sub>2</sub> a 20° y presión normal hasta terminar, se filtra, se evapora y se obtiene la 3-(2-dibenzotienil)-propilamina.

EJEMPLO 308.-

23,5 g de nitrilo del ácido 3-(2-dibenzotienil)-propénico (obtenible de 2-formil-dibenzotiofeno y ácido cianacético) se disuelven en 150 cc de isopropanol, se agregan 15 g de NH<sub>3</sub> líquido y 3 g de Ni Raney humedecido con isopropanol y se hidrogena a 80° y 80 atmósferas durante 4 horas. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 3-(2-dibenzotienil)-propilamina.

EJEMPLO 309.-

Una solución de 33,1 g de N-bencil-3-(2-dibenzotienil)-propilamina [obtenible por reacción de 3-(2-dibenzotienil)-propanol con SOCl<sub>2</sub> al 1-cloro-3-(2-dibenzotienil)-propano y reacción con bencilamina] en 500 cc de metanol

se hidrogena en 8 g de Pd-carbón al 5% a 20° y presión normal. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 3-(2-dibenzotienil)-propilamina.

El mismo producto se obtiene en forma análoga de N-benciliden-3-(2-dibenzotienil)-propilamina o de N,N-dibencil-3-(2-dibenzotienil)-propilamina.

EJEMPLO 310.-

Una solución de 2,95 g de 1-isobutilidena-amino-3-(2-dibenzotienil)-propano (obtenible por hervor durante 5 horas de 3-(2-dibenzotienil)-propilamina con isobuti-roaldehído en benceno) en 75 cc de metanol se hidrogena después de agregar 0,3 g de PtO<sub>2</sub> a 20° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, se elabora en la forma usual y se obtiene ek 1-isobutilamino-3-(2-dibenzo-tienil)-propano.

EJEMPLO 311.-

Una solución de 2,81 g de 1-isopropilimino-3-(2-dibenzotienil)-propano (obtenible de 3-(2-dibenzotienil)-propanal e isopropilamina) en 25 cc de dioxano se hidrogena en 0,2 g de platino a 20° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene el 1-isopropilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano.

EJEMPLO 312.-

Una solución de 2,38 g de 3-(2-dibenzotie-nil)-propenal (obtenible por reacción de 2-formil-dibenzotiofe-no con bromuro 2,2-dietoxietilmagnésico y ulterior deshidra-tación con ácido p-toluenosulfónico) y 0,6 g de isopropilamina en 25 cc de metanol se calienta en el tubo durante 5 horas a 200°. Después de enfriar se agregan 0,5 g de níquel Raney hu-medecido con metanol y la base de Schiff obtenida se hidrogena

a 100 atmósferas y 80° durante una hora. Se enfría, se filtra y se obtiene el 1-isopropilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano.

EJEMPLO 313.-

5 Una solución de 2,75 g de 1-isopropilimino-3-p-isopentiltiofenil-2-propeno (obtenible de aldehído p-isopentiltio-cinamónico e isopropilamina) en 20 cc de éter absoluto se gotea a una solución de 0,6 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 20 cc de éter absoluto. A continuación se hierve la mezcla durante 5 horas, se mezcla cuidadosamente con agua, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-isopropilamino-3-p-isopentiltiofenil-2-propeno.

10

EJEMPLO 314.-

15 Una solución de 2,93 g de 1-pirrolidino-3-(2-dibenzotienil)-1-propeno [obtenible de 3-(2-dibenzotienil)-propanal y pirrolidina] en 35 cc de etanol se hidrogena en 0,5 g de níquel Raney a 6 atmósferas y 60° durante 3 horas. El catalizador se separa por filtración, se evapora y se obtiene en 1-pirrolidino-3-(2-dibenzotienil)-propano.

EJEMPLO 315.-

20 Una solución de 2,57 g de 3-feniltiofenilpropanaloxima en 25 cc de ácido acético se mezcla bajo agitación con 1,5 g de polvo de zinc. Se agita durante otras 4 horas, se filtra, se diluye con agua, se pone alcalino con amoníaco y se extrae con cloroformo. Después de la elaboración usual se obtiene la 3-p-fenil-tio-fenil-propilamina.

25

EJEMPLO 316.-

30 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(2-oxo-piperidino)-3-p-isopentiltio-fenil-propano (obtenible de 3-p-isopentiltio-fenil-propilamina y bromuro 5-bromovalerílico) con  $\text{LiAlH}_4$  el 1-piperidino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.

EJEMPLO 317.-

Una mezcla de 3,19 g de 1-(4-oxopiperidino)-3-p-isopentiltio-fenil-propano (obtenible de 1-cloro-3-p-isopentiltio-fenil-propano y 4-piperidona), 1,5 g de KOH, 2,5 cc de hidrazina al 85% y 25 cc de dietilenglicol se calienta durante una hora a 100°. La temperatura se aumenta lentamente hasta la descomposición de la hidrazona, se hierve aún durante 4 horas, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-piperidino-3-p-isopentil-tio-fenil-propano.

EJEMPLO 318.-

Se disuelven 4,21 g de 1-dibenzilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano [obtenible por reacción de 1-cloro-3-(2-dibenzotienil)-propano con dibencilamina] en 50 cc de acetato de etilo y se hidrogena en 0,5 g de Pd-C al 10% a 20° y una atmósfera hasta parar. Se filtra, se evapora y se obtiene la 3-(2-dibenzotienil)-propilamina.

EJEMPLO 319.-

Una solución de 25,1 g de 1-amino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ona (obtenible por reacción de 1-cloro-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ona con ftalimida-potásico y ulterior hidrólisis) en 200 cc de THF se gotea bajo agitación a 20° a una solución de Grignard, preparada de 30 g de  $\text{CH}_3\text{I}$  y 5 g de magnesio, en 1000 cc de éter. Se agita aún durante 4 horas, el alcoholato de fórmula  $\text{p}-(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OMgJ})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  obtenido se descompone con agua y ácido sulfúrico diluido, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-p-isopentiltiofenil-3-hidroxi-butilamina.

EJEMPLO 320.-

190 cc de una solución 1,6 molar de  $\text{CH}_3\text{Li}$  en éter se gotea bajo  $\text{N}_2$  y agitación a una solución hirviendo

de 29,1 g de 3-dimetilamino-p-ciclohexiltiopropiofenona (obtenible por acilación de sulfuro fenil-ciclohexílico con cloruro 3-cloro-propionílico y reacción a continuación con dimetilamina) en 350 cc de éter, se agita aún durante una hora a 25° y 2,5 horas a 35° y el litio-1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltiofenil-butan-3-olato formado se descompone mediante adición de 200 cc de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bajo enfriamiento con hielo. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-3-ol, aceite.

10 EJEMPLOS 321 hasta 498.-

Análogo al ejemplo 320 se obtienen por reacción de las cetonas correspondientes con  $\text{CH}_3\text{Li}$  o bien  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$  e hidrólisis a continuación:

321. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-3-ol.
- 15 322. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
323. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
324. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
325. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
326. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-  
20 3-ol.
327. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-  
ol.
328. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-3-ol.
329. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
25 propan-2-ol.
330. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
butan-3-ol.
331. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-bu-  
tan-2-ol.
- 30 332. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-pro-  
pan-3-ol.

333. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
334. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
- 5 335. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-3-ol.
336. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
337. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
338. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
339. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
- 10 340. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
341. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
342. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-3-ol.
- 15 343. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
344. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
345. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
346. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
347. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 20 348. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
349. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-3-ol.
350. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-2-ol.
- 25 351. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-3-ol.
352. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-2-ol.
353. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-3-ol.
354. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 30 355. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.

356. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-3-ol.
357. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
358. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
359. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
- 5 360. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
361. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
362. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
- 10 363. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-3-ol.
364. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-2-ol.
365. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-3-ol.
- 15 366. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-2-ol.
367. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
- 20 368. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
369. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
370. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-3-ol.
- 25 371. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
372. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
373. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
374. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
375. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 30 376. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.

377. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-3-ol.
378. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
379. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
380. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
- 5 381. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
382. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
383. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
- 10 384. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-3-ol.
385. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-2-ol.
386. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-3-ol.
387. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-2-ol.
388. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-3-ol.
- 15 389. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
390. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
391. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-3-ol.
- 20 392. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
393. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
394. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
395. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
396. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 25 397. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
398. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-pentan-4-ol.
399. 1-dimetilamino-5-p-feniltio-fenil-hexan-5-ol.
- 30 400. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-3-ol.

401. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-2-ol.
402. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-3-ol.
- 5 403. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-2-ol.
404. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
405. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-10 3-fenil-propan-3-ol.
406. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
407. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-3-ol.
408. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
- 15 409. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
410. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
411. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
412. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 20 413. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
414. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
415. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
416. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
- 25 417. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
418. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
419. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
- 30 420. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-3-ol.

421. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-2-ol.
422. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-3-ol.
423. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-2-ol.
424. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil-3-fenil-propan-3-ol.
- 5 425. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
426. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
427. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-butan-3-ol.
- 10 428. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
429. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
430. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
431. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
432. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 15 433. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
434. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-3-ol.
435. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-2-ol.
- 20 436. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-3-ol.
437. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-2-ol.
- 25 438. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
439. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
440. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
- 30

441. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butan-3-ol.
442. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
443. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
444. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
- 5 445. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
446. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
447. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
- 10 448. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-3-ol.
449. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
450. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
451. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
452. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
- 15 453. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
454. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
455. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-butan-3-ol.
- 20 456. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-2-ol.
457. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-3-ol.
458. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-2-ol.
459. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-3-ol.
460. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 25 461. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
462. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-butan-3-ol.
463. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
- 30 464. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.

465. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
466. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
467. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 5 468. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
469. 1-(1-imidazolil)-4-p-feniltio-fenil-pentan-4-ol.
470. 1-(1-imidazolil)-5-p-feniltio-fenil-hexan-5-ol.
471. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butan-3-ol.
- 10 472. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propan-2-ol.
473. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-3-ol.
- 15 474. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butan-2-ol.
475. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propan-3-ol.
476. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 20 477. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
478. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-butan-3-ol.
479. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
- 25 480. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
481. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
- 30 482. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propan-3-ol.

483. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
484. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
- 5 485. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-butan-3-ol.
486. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propan-2-ol.
487. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-3-ol.
- 10 488. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butan-2-ol.
489. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propan-2-ol.
490. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 15 491. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.
492. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-butan-3-ol.
493. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propan-2-ol.
- 20 494. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-3-ol.
495. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butan-2-ol.
496. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-3-ol.  
p.f. 88 - 91°.
497. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-3-ol.
- 25 498. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propan-2-ol.

EJEMPLOS 499 hasta 501.-

30 Análogo al ejemplo 320 se obtienen por reacción de las correspondientes cetonas con butillitio e hidrólisis a con-

tinuación:

499. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-heptan-3-ol.

500. 1-(1-imidazolil)-2-p-feniltio-bencil-hexan-2-ol.

501. 1-(1-imidazolil)-2-p-isopentiltio-bencil-hexan-2-ol.

5 EJEMPLO 502.-

Una solución de Grignard de 23,3 g de 2-bromo-dibenzotiofeno y 2,43 g de magnesio en 1000 cc de éter se mezcla gota a gota con 20 g de 1-(1-imidazolil)-3-fenil-propan-3-ona (obtenible de 1-cloro-3-fenil-propan-3-ona e imidazol) en 400 cc de éter bajo agitación a 20°, se agita aún durante dos horas, el alcoholato obtenido se descompone con ácido sulfúrico diluido, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propan-3-ol, p.f. 88-91°.

EJEMPLO 503.-

15 Una solución de 27,3 g de 1-cloro-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol (obtenible por reacción de Friedel-Crafts de isopentiltio-benceno con cloruro 3-cloropropionílico a la  $\beta$ -cloro-p-isopentiltiopropiofenona y reducción según Meerwein-Ponndorf) en 150 cc de etanol absoluto se gotea a 0° a una solución de 10 g de NH<sub>3</sub> en 150 cc de etanol absoluto. Se agita aún durante dos horas a 20°, la solución se concentra, se elabora con lejía sódica acuosa y éter y se obtiene la 3-p-isopentiltio-fenil-3-hidroxi-propilamina.

EJEMPLO 504.-

25 Una solución de 2,17 g de 1-cloro-3-p-metiltio-fenil-propan-3-ol y 30 g de metilamina en 100 cc de metanol se calienta en el autoclave durante dos horas a 120°. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se obtiene el 1-metilamino-3-p-metiltio-fenil-propan-3-ol.

EJEMPLO 505.-

2,73 g de 1-cloro-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol se hierve con 30 cc de morforlina durante 1,5 horas, se enfria, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-morfolino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.

EJEMPLO 506.-

Análogo al ejemplo 505 se obtiene de 1-cloro-3-p-metiltio-fenil-propan-3-ol y 4-metilpiperidina el 1-(4-metilpiperidino)-3-p-metiltio-fenil-propan-3-ol. Hidrocloruro, p.f. 121-123°.

EJEMPLO 507.-

2,73 g de 1-cloro-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol se calientan con 30 cc de dietilamina en el autoclave durante 15 horas a 150°, se enfria, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol.

EJEMPLO 508.-

Una mezcla de 2,73 g de 1-cloro-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol y 1,36 g de imidazol se calienta durante 3 horas a 140°. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se obtiene el 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol, p.f. 89 - 90°.

EJEMPLO 509.-

2,38 g de 3-p-isopentiltio-fenil-propan-1-ol se disuelven en 10 cc de isopropilamina y la solución se agita, después de agregar 0,5 g de níquel Raney, durante 15 horas a 160° en el tubo. Después de enfriar, separar el catalizador por filtración y evaporar se obtiene el 1-isopropilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.

EJEMPLO 510.-

25,3 g de 3-p-isopentiltio-fenil-3-hidroxi-propila-

mina se hierven con 1 g de ácido p-toluenosulfónico en 500 cc de tolueno durante dos horas en el separador de agua, se enfría, se elabora con lejía sódica y se obtiene la 3-p-isopentiltio-fenil-2-propen-1-amina. Hidrocloruro, p.f. 193-195°.

5 EJEMPLO 511.-

Una mezcla de 3,23 g de 1-morfolino-3-p-isopentiltio-fenil-propan-3-ol, 0,1 g de ácido bencenosulfónico y 80 cc de benceno se hierven durante 24 horas con separación de agua. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-morfolino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno. Hidrocloruro, p.f. 217-218°.

10 EJEMPLO 512.-

30,7 g de 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenilbutan-3-ol se disuelven en 240 cc de etanol, se mezcla con 30cc de ácido clorhídrico acuoso al 37%, la mezcla se hierve durante una hora y se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-butenol. Hidrocloruro, p.f. 197-199°.

15 EJEMPLO 513.-

32,5 g de 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-aminofeniltio)-fenil-propan-3-ol se calientan con 325 cc de ácido clorhídrico acuoso al 20% durante 45 minutos a 100°, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-aminofeniltio)-fenil-2-propeno, p.f. 148-150°.

20 EJEMPLOS 514 hasta 722.-

25 De los alcoholes terciarios correspondientes se obtienen, análogo al ejemplo 512, de los alcoholes secundarios correspondientes análogo al ejemplo 513 los siguientes alquenos (donde para la mejor disolución también se puede agregar además algo de dioxano):

30 514. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-propeno.

515. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-butenó.
516. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno.
517. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-butenó.
518. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
- 5 519. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
520. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-propeno.
521. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-butenó.
522. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-propeno.
- 10 523. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-butenó.
524. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-2-propeno.
525. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
- 15 526. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno.
527. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-butenó.
528. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
529. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-butenó,
- 20 530. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
531. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
532. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-propeno,
533. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-butenó.
- 25 534. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
535. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-butenó.
536. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
537. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
- 30 538. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-propeno.

539. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-butenno.
540. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-propeno.
541. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-butenno.
542. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-2-propeno.
- 5 543. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-2-propeno.
544. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-propeno.
545. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-butenno.
546. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno,
- 10 547. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-butenno.
548. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
549. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
550. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-propeno.
551. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-butenno.
- 15 552. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-propeno.
553. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-butenno.
554. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-2-propeno.
- 20 555. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
556. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno.
557. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-butenno.
- 25 558. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
559. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-butenno.
560. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
561. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
- 30 562. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-propeno.

563. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-butenó.
564. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
565. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-butenó.
566. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
- 5 567. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
568. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-propeno.
569. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-butenó.
570. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-propeno.
- 10 571. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-butenó.
572. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-2-propeno.
573. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-2-propeno.
574. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-propeno, Hidrocloruro, p.f. 223-225°.
- 15 575. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-butenó, hidrocloruro, p.f. 199-201°.
576. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno, hidrocloruro, p.f. 170-173°.
577. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-butenó, hidrocloruro, p.f. 208-209°.
- 20 578. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
579. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
580. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-3-butenó.
- 25 581. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-3-penteno, hidrocloruro, p.f. 140-142°.
582. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-4-penteno.
583. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-4-hexeno.
584. 1-dimetilamino-3-p-(p-fluorfeniltio)-fenil-2-propeno.
- 30 585. 1-dimetilamino-3-p-(o-clorofeniltio)-fenil-2-propeno.

586. 1-dimetilamino-3-p-(m-clorofeniltio)-fenil-2-propeno.
587. 1-dimetilamino-3-p-(p-clorofeniltio)-fenil-2-propeno.
588. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorofeniltio)-fenil-2-propeno.
589. 1-dimetilamino-3-p-(p-bromofeniltio)-fenil-2-propeno.
- 5 590. 1-dimetilamino-3-p-(p-iodofeniltio)-fenil-2-propeno.
591. 1-dimetilamino-3-p-(p-nitrofeniltio)-fenil-2-propeno.
592. 1-dimetilamino-3-p-(p-aminofeniltio)-fenil-2-propeno.
593. 1-dimetilamino-3-p-(p-metoxifeniltio)-fenil-2-propeno.
594. 1-dimetilamino-3-p-(p-n-butoxifeniltio)-fenil-2-propeno.
- 10 595. 1-dimetilamino-3-p-benciltio-fenil-2-propeno.
596. 1-dimetilamino-3-p-(p-clorobenciltio)-fenil-2-propeno.
597. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-propeno,  
hidrocloruro, p.f. 153 - 155°.
598. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-buteno.
- 15 599. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
2-propeno.
600. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
2-buteno.
601. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-  
20 2-propeno.
602. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
3-fenil-2-propeno.
603. 1-dimetilamino-3-p-metiltio-fenil-2-propeno.
604. 1-dimetilamino-3-p-etiltio-fenil-2-propeno.
- 25 605. 1-dimetilamino-3-p-isopropiltio-fenil-2-propeno.
606. 1-dimetilamino-3-p-isobutiltio-fenil-2-propeno.
607. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno, hidroclo-  
ruro, p.f. 203-205°.
608. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-buteno, hidroclo-  
30 ruro, p.f. 201 - 203°.

609. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
610. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-buteno,  
hidrocloruro, p.f. 120-122°.
611. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
- 5 612. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-  
propeno, hidrocloruro, p.f. 120-123°.
613. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-n-butil-2-propeno,  
aceite.
614. 1-dimetilamino-3-p-isohexiltio-fenil-2-propeno.
- 10 615. 1-dimetilamino-3-p-ciclopropiltio-fenil-2-propeno.
616. 1-dimetilamino-3-p-ciclopentiltio-fenil-2-propeno.
617. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-propeno.  
Hidrocloruro, p.f. 209-210°, Metansulfonato, p.f. 78-80°.
618. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-buteno, hidrocloro-  
15 ruro p.f. 197-199°.
619. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
620. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-buteno.
621. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
622. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-  
20 propeno, hidrocloruro, p.f. 202-204°.
623. 1-dimetilamino-3-p-cicloheptiltio-fenil-2-propeno.
624. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-propeno, hidrocloruro,  
p.f. 214-215°.
625. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-buteno, hidrocloruro,  
25 p.f. 233-234°.
626. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-propeno.
627. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-buteno.
628. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-2-propeno.  
Hidrocloruro, p.f. 211°.
- 30 629. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-2-pro-  
peno.

630. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-propeno.
631. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-buteno.  
Hidrocloruro, p.f. 144-145°.
632. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno.
- 5 633. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-buteno.
634. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-2-propeno.  
Hidrocloruro, p.f. 145-146°.
635. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
- 10 636. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-propeno.
637. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-buteno.
638. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-propeno.
639. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-buteno.
- 15 640. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-2-propeno.
641. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
- 20 642. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno.  
Hidrocloruro, p.f. 95-97°.
643. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-buteno.
644. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
645. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-metil-2-buteno.
- 25 646. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
647. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
648. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-propeno.
649. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-buteno.
- 30 650. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-propeno,

Hidrocloruro, p.f. 178-180°.

651. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-buteno.
652. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-2-propeno,  
hidrocloruro, p.f. 123-125°.
- 5 653. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-  
propeno.
654. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-propeno.
655. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-buteno.
656. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-propeno.
- 10 657. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-buteno.
658. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-2-propeno.
659. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-2-pro-  
peno.
660. 1-di-n-butilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno.
- 15 661. 1-pirrolidino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno, hidroclo-  
ruro, p.f. 184-185°.
662. 1-piperidino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno, hidroclo-  
ruro, p.f. 215°.
663. 1-(4-metilpiperidino)-3-p-metiltio-fenil-2-propeno, hi-  
drocloruro, p.f. 206-207°.
- 20 664. 1-(4-metilpiperidino)-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno.
665. 1-morfolino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno.  
Hidrocloruro, p.f. 217-218°.
- 25 666. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-propeno, p.f. 59-60°.  
Hidrocloruro, p.f. 161-163°.
667. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-buteno.
668. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno,  
Hidrocloruro, p.f. 125-127°, hidrioduro, p.f. 131-133°.
669. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-buteno.
- 30 670. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-2-propeno.

671. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
672. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-hepteno.
673. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-n-butil-2-propeno.
- 5 674. 1-(1-imidazolil)-4-p-feniltio-fenil-3-buteno.
675. 1-(1-imidazolil)-4-feniltio-fenil-3-penteno.
676. 1-(1-imidazolil)-5-p-feniltio-fenil-4-penteno.
677. 1-(1-imidazolil)-5-p-feniltio-fenil-4-hexeno.
678. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-fluorfeniltio)-fenil-2-propeno.
- 10 679. 1-(1-imidazolil)-3-p-(o-clorofeniltio)-fenil-2-propeno.
680. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-clorofeniltio)-fenil-2-propeno.
681. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorofeniltio)-fenil-2-propeno, hidrocloruro, p.f. 128-129°.
682. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-bromofeniltio)-fenil-2-propeno, p.f. 116-117°.
- 15 683. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-iodofeniltio)-fenil-2-propeno.
684. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-nitrofeniltio)-fenil-2-propeno, p.f. 125-128°.
685. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-metoxifeniltio)-fenil-2-propeno, hidrocloruro, p.f. 158-159°.
- 20 686. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-n-butoxifeniltio)-fenil-2-propeno.
687. 1-(1-imidazolil)-3-p-benziltio-fenil-2-propeno.
688. 1-(1-imidazolil)-3-p-(p-clorobenciltio)-fenil-2-propeno.
689. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-propeno, p.f. 83-86°.
- 25 690. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-buteno.
691. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-propeno.
692. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-2-buteno.
- 30 693. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-2-propeno.

694. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
695. 1-(1-imidazolil)-3-p-metiltio-fenil-2-propeno.
696. 1-(1-imidazolil)-3-p-etiltio-fenil-2-propeno.
- 5 697. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopropiltio-fenil-2-propeno.
698. 1-(1-imidazolil)-3-p-isobutiltio-fenil-2-propeno.
699. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno, fumarato, p.f. 122-124<sup>g</sup>.
700. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-buteno.
- 10 701. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-propeno, aceite.
702. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-2-buteno.
703. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
704. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno, hidrocioruro, p.f. 92-95<sup>o</sup>.
- 15 705. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-butil-2-propeno.
706. 1-(1-imidazolil)-3-p-isoheixiltio-fenil-2-propeno.
707. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclopropiltio-fenil-2-propeno.
708. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclopentiltio-fenil-2-propeno.
- 20 709. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-propeno.
710. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-buteno, hidrocioruro, p.f. 109-111<sup>o</sup>.
711. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-propeno.
712. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-2-buteno.
- 25 713. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-2-propeno.
714. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-2-propeno.
715. 1-(1-imidazolil)-3-p-cicloheptiltio-fenil-2-propeno.
716. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-propeno, hidrocioruro, p.f. 257-259<sup>o</sup>.
- 30

717. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-butenó.
718. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-propeno.
719. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-2-butenó.
720. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-2-propeno,  
5 Hidrocloruro, p.f. 214-215<sup>o</sup>.
721. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-2-  
propeno.
722. 1-(1,2,4-triazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno,  
10 hidrocloruro, p.f. 177-178<sup>a</sup>.

EJEMPLO 723.-

Una mezcla de 1 g de 3-p-isopentiltio-fenil-  
3-hidroxi-propilamina, 2,5 cc de una solución al 67% de HI en  
15 ácido acético y 5 cc de ácido acético se hierve durante 90  
minutos, se evapora y se elabora con agua y cloroformo. Se ob-  
tiene el hidrioduro de la 3-p-isopentiltiofenil-propilamina  
que, con lejía sódica, se transforma en la base libre.

EJEMPLO 724.-

20 Una mezcla de 2,85 g de 1-dimetilamino-3-(2-  
dibenzotienil)-propan-3-ol, 10 cc de ácido iodhídrico acuoso  
al 67% y 18 cc de ácido acético se calienta durante 1,5 horas,  
a 150<sup>o</sup>C. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se ob-  
tiene el 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano; hidroclo-  
25 ruro, p.f. 165-166<sup>o</sup>.

EJEMPLO 725 hasta 905.-

Análogo al ejemplo 724 se obtienen por reduc-  
ción de las correspondientes hidroxiaminas:

725. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-propano.
- 30 726. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-butano.

727. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propano.
728. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butano.
729. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propano.
730. 1-metilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
- 5 731. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propano.
732. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butano.
733. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propano.
734. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butano.
- 10 735. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propano.
736. 1-metilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
- 15 737. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
738. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butano.
739. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propano.
740. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butano.
741. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propano.
- 20 742. 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
743. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propano.
744. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butano.
745. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propano.
- 25 746. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butano.
747. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propano.
748. 1-metilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
749. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano.
- 30 750. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-butano.

751. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propano.
752. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butano.
753. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propano.
754. 1-metilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propano.
- 5 755. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-propano.
756. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-butano.
757. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propano.
758. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butano.
759. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propano.
- 10 760. 1-etilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
761. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propano.
762. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butano.
763. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propano.
- 15 764. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butano.
765. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propano.
766. 1-etilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
- 20 767. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
768. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butano.
769. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propano.
770. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butano.
- 25 771. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propano.
772. 1-etilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
773. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propano.
774. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butano.
775. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propano.
- 30 776. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butano.

777. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propano.
778. 1-etilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
779. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano.
- 5 780. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-butano.
781. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propano.
782. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butano.
783. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propano.
784. 1-etilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propano.
- 10 785. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-propano.
786. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-butano.
787. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propano, hidrocioruro, p.f. 131-134<sup>o</sup>.
788. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butano.
- 15 789. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propano.
790. 1-dimetilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
791. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-butano.
792. 1-dimetilamino-4-p-feniltio-fenil-pentano.
793. 1-dimetilamino-5-p-feniltio-fenil-pentano.
- 20 794. 1-dimetilamino-5-p-feniltio-fenil-hexano.
795. 1-dimetilamino-3-p-(p-fluorfeniltio)-fenil-propano.
796. 1-dimetilamino-3-p-(o-clorofeniltio)-fenil-propano.
797. 1-dimetilamino-3-p-(p-clorofeniltio)-fenil-propano.
798. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorofeniltio)-fenil-propano.
- 25 799. 1-dimetilamino-3-p-(p-bromofeniltio)-fenil-propano.
800. 1-dimetilamino-3-p-(p-iodofeniltio)-fenil-propano.
801. 1-dimetilamino-3-p-(p-nitrofeniltio)-fenil-propano.
802. 1-dimetilamino-3-p-(p-aminofeniltio)-fenil-propano.
803. 1-dimetilamino-3-p-(p-metoxifeniltio)-fenil-propano.
- 30 804. 1-dimetilamino-3-p-(p-n-butoxifeniltio)-fenil-propano.

805. 1-dimetilamino-3-p-benciltio-fenil-propano.
806. 1-dimetilamino-3-p-(p-clorobenciltio)-fenil-propano.
807. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propano,  
hidrocloruro, p.f. 97-100°.
- 5 808. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butano.
809. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
propano.
810. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
butano.
- 10 811. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-  
propano.
812. 1-dimetilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-  
3-fenil-propano.
813. 1-dimetilamino-3-p-metiltio-fenil-propano.
- 15 814. 1-dimetilamino-3-p-etiltio-fenil-propano.
815. 1-dimetilamino-3-p-isopropiltio-fenil-propano.
816. 1-dimetilamino-3-p-isobutiltio-fenil-propano.
817. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propano, hidrocloro-  
ruro, p.f. 148-150°.
- 20 818. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butano.
819. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propano,  
hidrocloruro, p.f. 148-150°.
820. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butano,  
hidrocloruro, p.f. 118-120°.
- 25 821. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propano.
822. 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-pro-  
pano, hidrocloruro, p.f. 110-111°.
823. 1-dimetilamino-3-p-isohexiltio -fenil-propano.
824. 1-dimetilamino-3-p-ciclopropiltio-fenil-propano.
- 30 825. 1-dimetilamino-3-p-ciclopentiltio-fenil-propano.

826. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propano.
827. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butano.
828. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propano.
829. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butano.
- 5 830. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propano.
831. 1-dimetilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
832. 1-dimetilamino-3-p-cicloheptiltio-fenil-propano.
833. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-butano, hidrocioruro, p.f. 176-177°.
- 10 834. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propano.
835. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butano.
836. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propano, hidrocioruro, p.f. 193-195°.
- 15 837. 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propano.
838. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-propano.
839. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-butano.
840. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propano.
841. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butano.
- 20 842. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-3-fenil-propano.
843. 1-dietilamino-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
844. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-propano.
845. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-butano.
846. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propano.
- 25 847. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butano.
848. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-3-fenil-propano.
- 30 849. 1-dietilamino-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propano.

850. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
851. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butano.
852. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propano.
853. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butano.
- 5 854. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propano.
855. 1-dietilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
856. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-propano.
857. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-butano.
- 10 858. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propano.
859. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butano.
860. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propano.
861. 1-dietilamino-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
- 15 862. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano, hidrocioruro, p.f. 118-121°.
863. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-butano.
864. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propano.
865. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butano.
- 20 866. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propano.
867. 1-dietilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-propano.
868. 1-di-n-butilamino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
869. 1-pirrolidino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
870. 1-piperidino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
- 25 871. 1-(4-metilpiperidino)-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
872. 1-morfolino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.
873. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propano, hidrocioruro, p.f. 120-122°.
874. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-butano.
- 30 875. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.

876. 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-n-butil-propano.
877. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-propano.
- 5 878. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-butano.
879. 1-(1-imidazolil)-3-p-(2,4-diclorobenciltio)-fenil-2-metil-3-fenil-propano.
880. 1-(1-imidazolil)-3-p-metiltio-fenil-propano.
881. 1-(1-imidazolil)-3-etiltio-fenil-propano.
- 10 882. 1-(1-imidazolil)-3-isopropiltio-fenil-propano.
883. 1-(1-imidazolil)-3-p-isobutiltio-fenil-propano.
884. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-propano, aceite.
885. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-butano.
886. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-propano, hidrocloruro, p.f. 97-99°.
- 15 887. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-butano, aceite.
888. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-3-fenil-propano, hidrocloruro, p.f. 85-87°.
- 20 889. 1-(1-imidazolil)-3-p-isopentiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano, hidrocloruro, p.f. 158-160°.
890. 1-(1-imidazolil)-3-p-isohexiltio-fenil-propano.
891. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclopropiltio-fenil-propano.
892. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclopentiltio-fenil-propano.
- 25 893. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-propano.
894. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-butano.
895. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-propano.
896. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-butano.
897. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-3-fenil-propano.
- 30 898. 1-(1-imidazolil)-3-p-ciclohexiltio-fenil-2-metil-3-fenil-propano.

899. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-propano, hidrocioruro,  
p.f. 159-160°.

900. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-butano, aceite.

901. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-propano.

5 903. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-butano.

903. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-3-fenil-propano,  
p.f. 194-195°.

904. 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-2-metil-3-fenil-  
propano.

10 905. 1-(1,2,4-triazol-1-il)-3-p-isopentiltio-fenil-propano.

EJEMPLO 906.-

Una solución de 28,1 g de 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-2-buteno en 500 cc de metanol se hidrogena en 10 g de Pd-C al 5% a 20° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene el 1-dimetilamino-3-(2-dibenzotienil)-butano, hidrocioruro, p.f. 176-177°.

EJEMPLO 907.-

20 Una solución de 2,51 g de 3-p-isopentiltio-fenil-butilamina y 1,5 g de benzaldehido en 25 cc de benceno se hierve durante 2 horas en el separador de agua. La solución del 1-benciliden-amino-3-p-isopentiltio-fenil-butano obtenido se calienta con 5 g de ioduro metílico en el tubo durante 12 horas a 150° y después se evapora. La sal cuaternaria obtenida se hierve durante 10 minutos en alcohol al 90%. Se evapora de nuevo, se recoge en ácido clorhídrico diluido y el benzaldehido disociado se extrae con éter. La solución acuosa ácida se pone alcalina con lejía sódica y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 1-metilamino-3-p-isopentiltio-fenil-butano.

EJEMPLO 908.-

Una mezcla de 2,72 g de hidrocioruro de 3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno-1-amina, 5 cc de ácido fórmico, 0,7 g de formiato sódico y 4 cc de solución al 40% de formaldehido se calienta durante 3 horas a 60° y después durante 12 horas a 100°. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-dimetilamino-3-p-isopentiltio-fenil-2-propeno, hidrocioruro, p.f. 203-205°.

EJEMPLO 909.-

Una mezcla de 2,83 g de 1-isopropilamino-3-(2-dibenzotienil)-propano, 12 cc de ácido fórmico y 2 g de solución al 40% de formaldehido se calienta durante 2 horas a 60°, después durante 12 horas a 100°, y a continuación se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-(N-metil-N-isopropilamino)-3-(2-dibenzotienil)-propano.

EJEMPLO 910.-

Una mezcla de 2,37 g de 3-p-isopentiltio-fenil-propilamina, 1,38 g de carbonato potásico, 2,53 g de 1,5-dibromopentano y 15 cc de n-butanol se hierve bajo agitación durante 24 horas. Se separa por succión, el filtrado se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-piperidino-3-p-isopentiltio-fenil-propano.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen los tioéteres de fórmula I o sus sales de adición de ácido.

EJEMPLO A: Tabletás.

Una mezcla de 1 kg de hidrocioruro de 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-propano, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas, de

manera que cada tableta contenga 50 mg de sustancia activa.

EJEMPLO B: Grageas.

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que, a continuación, se reciben en forma usual de un revestimiento de sacarosa, fécula de patata, traganta y colorante.

5

EJEMPLO C: Cápsulas.

10 kg de hidrocloreto de 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-propano se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 50mg de sustancia activa.

10

EJEMPLO D: Ampollas.

Una solución de 1 kg de hidrocloreto de 1-(1-imidazolil)-3-(2-dibenzotienil)-propano en 30 litros de agua dos veces destilada se filtra en forma estéril, se llena en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra en forma estéril. Cada ampolla contiene 20 mg de sustancia activa.

15

EJEMPLO E: Ungüento.

2 kg de hidrocloreto de 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno se disuelven en una mezcla licueficada caliente de 40 kg de polietilenglicol 400 y 58 kg de polietilenglicol 1500. La solución se agita durante el enfriamiento y se emplea como unguento para el tratamiento de infecciones por hongos y bacterias.

20

EJEMPLO F: Crema.

En la forma usual se calienta una mezcla de 20 kg de hidrocloreto de 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-propeno, 200 kg de monocetiléter de polietilenglicol

25

1000, 50 kg de monocetiléter de polietilenglicol 1500, 150 kg de vaselina, 50 kg de aceite de parafina y 2 kg de ácido sórbico, se deja enfriar y se introduce y agita en 528 kg de agua.

5 EJEMPLO G: Crema.

Una mezcla de 2 kg de hidrocloreuro de 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno, 5 kg de 1,2-propandiol, 5 kg de estearato de glicerina, 5 kg de esperma de ballena, 10 kg de miristato isopropílico y 4 kg de polisorbato 60 se calienta, se deja enfriar y se introduce y agita en 69 kg de agua.

10 EJEMPLO H: Solución.

2 kg de hidrocloreuro de 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno se disuelven en 98 kg de 1,2 propandiol. La solución se emplea para el tratamiento de infecciones por hongos y bacterias.

15 EJEMPLO I: Spray.

El spray se compone de una solución de 1 (parte en peso) de hidrocloreuro de 1-(1-imidazolil)-3-p-feniltio-fenil-2-metil-2-propeno, 10 de isopropilmiristato, 15 de aceite de parafina, 30 de etanol y 44 de isopropanol.

En forma análoga se obtiene tabletas, grageas, cápsulas, ampollas, ungüentos, cremas, soluciones y sprays que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula U y/o de sus sales fisiológicamente compatibles.

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

30

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de tioéteres básicos de fórmula general I



5 donde R significa p-R<sup>5</sup>-S-fenilo ó 2-dibenzotienilo, A significa -CHR<sup>3</sup>-CHR<sup>4</sup>-, -CR<sup>3</sup>(OH)-CHR<sup>4</sup>-, -CHR<sup>3</sup>-CR<sup>4</sup>(OH)- ó -CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>-, Z significa -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 1-imidazolilo ó 1,2,4-triazol-1-ilo, n representa 1,2 ó 3, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> (iguales o diferentes) significan en cada caso H, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o juntos alquilenos con 4  
 10 - 7 átomos de carbono o 3-oxapentametileno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> (iguales o diferentes) significan en cada caso H, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o fenilo, R<sup>5</sup> significa un grupo fenilo, o bencilo in sustituido, o sustituido una o dos veces por halógeno, nitro, amino y/o alcoxi con 1-4 átomos de carbono, alquilo con 1-6 áto  
 15 mos de carbono o cicloalquilo con 3-7 átomos de carbono, donde, sin embargo R<sup>5</sup> significa un grupo alquilo con 1 - 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3-7 átomos de carbono si A significa simultáneamente un grupo -CHR<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub> y Z significa un grupo imidazolilo, así como sus sales de adición de ácido fisiológico  
 20 lógicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



25 donde Q significa un resto reducible al grupo -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z y R, A, Z y n tienen el significado arriba indicado, se trata con un agente reductor, y, porque en caso dado, un compuesto hidroxilo de fórmula I  $\overline{A} = -CR^3(OH)-CHR^4-$  ó  $-CHR^3 - CR^4(OH)-$  obtenido se tra  
 ta con un agente de deshidratación y/o un compuesto de fórmula I  $\overline{A} = -CR^3(OH)-CHR^4-$ ,  $-CHR^3-CR^4(OH)$  ó  $-CR^3=CR^4-$  obtenido se tra  
 30 ta con un agente reductor, y/o en un compuesto de fórmula I obtenido el resto Z se transforma con medios alquilizantes en otro

resto Z y/o una base de fórmula I obtenida se transforma por tratamiento con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5 2.- Procedimiento para la obtención de tioéteres básicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 77 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2<sup>o</sup> MAR. 1979

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHANKTER HAFTUNG

J. M. GOMEZ ASSES Y POISSON  
E. p. Firmado: J. Suarez DIAZ

