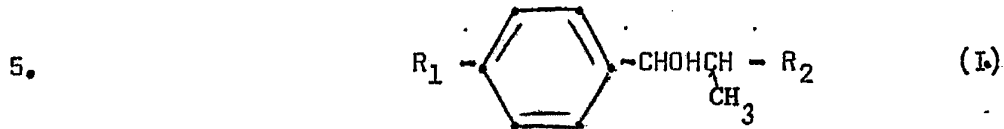


MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto los derivados del 1-fenil-1-propanol de fórmula general I:



en la cual:

10. a) R_1 representa hidrógeno, un radical alquiltiólico lineal o ramificado (C_1-C_3), un radical alquilsulfinílico lineal o ramificado (C_1-C_3), un radical alquilsulfonílico lineal o ramificado (C_1-C_3) o un radical mercaptílico;
- b) R_2 representa:
15. b-1) un radical hidroxílico;
- b-2) un radical oxo-2-pirrolidinil-1 que puede substituirse por un grupo hidroxílico;
- b-3) un radical NHR_3 donde R_3 representa:
20. - hidrógeno;
- mientras que R_1 no representa un radical alquiltiólico, un radical alquílico lineal o ramificado (C_6-C_{16}) o un radical alquílico lineal (C_2-C_4) substituido por un grupo fenílico o fenoxílico;
- un radical alquílico lineal o ramificado (C_1-C_7) substituido por un grupo carboxílico o carbalcoxílico
25. inferior (C_1-C_3) en posición $n\omega$;

así como las sales y ésteres no tóxicos y utilizables farmacéuticamente de estos derivados.

Una clase preferida de compuestos de conformidad con la invención, se refiere a los derivados de fórmula

I en la que:

5. a) R_1 representa un radical alquiltiólico lineal o ramificado ($C_1 - C_3$)
- b) R_2 representa un radical NHR_3 donde R_3 a su vez representa un radical alquílico lineal o ramificado ($C_1 - C_3$) sustituido por un grupo carboxílico o carbometoxílico en posición ω .

Otra clase preferida de compuestos de conformidad con la invención, es la que:

10. a) R_1 representa un radical alquilsulfinílico lineal o ramificado ($C_1 - C_3$)
- b) R_2 representa un radical NHR_3 donde R_3 representa un radical alquílico lineal o ramificado ($C_6 - C_{14}$), un radical alquílico lineal ($C_1 - C_3$) sustituido por un grupo carboxílico o carbometoxílico en posición ω .
- 15.

Los que siguen son ejemplos de compuestos de conformidad con la invención:

- 1-(4-isopropilsulfinilfenil)-2-n.octilamino-1-propanol
- 1-(4-isopropiltiofenil)-2-[3-(metoxicarbonilo)propilamino]-1-propanol
20. 1-(4-isopropiltiofenil)-2-[3-(carboxi)propilamino]-1-propanol
- 1-(4-metiltiofenil)-2-[3-(metoxicarbonilo)propilamino]-1-propanol
25. 1-(4-metiltiofenil)-2-[3-(carboxi)propilamino]-1-propanol
- 1-(4-isopropilsulfinilfenil)-2-[3-(metoxicarbonilo)propilamino]-1-propanol
- 1-(4-isopropilsulfinilfenil)-2-[3-(carboxi)propilamino]-

-1-propanol

1-(4-isopropilsulfinilfenil)-2-[1-(2-oxopirrolidinil)]-1-propanol

1-(4-mercaptofenil)-2-n.octilamino-1-propanol

5. Se pueden aislar los derivados de fórmula I en forma de sales, especialmente clorhidratos y sulfatos.

Es posible transformar los derivados de fórmula I, mediante procedimientos corrientes, en sales con los ácidos y tam bién se pueden transformar en su base libre o en sales con otros ácidos, si se obtienen directamente los derivados en forma de sales.

De conformidad con la invención, se trata más concretamente de sales de adición de ácidos no tóxicos, utilizables farmacéuticamente, obtenidos con ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o bien con ácidos orgánicos apropiados, como los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, carboxílicos o sulfónicos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, hidroxibenzoico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metan-sulfónico, etan-sulfónico, pantoténico, toluén-sulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β -hidroxipropiónico, β -hidroxibutírico, oxálico, malónico, galactárico y galacturónico. Estas sales también pueden derivar de aminoácidos naturales o no, como la lisina, glicina, arginina, ornitina, asparagina, glutamina, alanina, va-

lina, treonina, serina, leucina, cisteína, etc....

La mayoría de los productos de la invención presentan 2 centros de asimetría. Los derivados en los que R_1 representa un radical alquilsulfínico, poseen 3 centros de asimetría.

5.

En cuanto a los productos de la invención que poseen dos centros de asimetría, se pueden obtener dos racematos que corresponden a las configuraciones eritro y treo respectivamente, pudiéndose resolver estos dos racematos por medio de procedimientos clásicos, por ejemplo, mediante la formación de sales diaestereoisómeras gracias a los ácidos ópticamente activos, como los ácidos tartárico, diaacetiltartárico, tartranílico, dibenzoiltartárico y ditoluoiltartárico, seguida de la separación de la mezcla formada por diaestereoisómeros mediante cristalización, destilación y cromatografía, y posterior liberación de las bases ópticamente activas partiendo de estas sales.

10.

15.

20.

Respecto a los productos de la invención que presentan 3 centros de asimetría, se pueden obtener 8 isómeros ópticos. Se pueden aplicar los mismos procedimientos para resolver estas mezclas.

25.

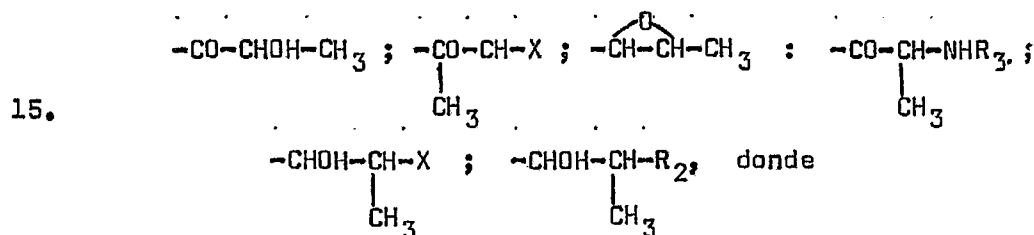
Por consiguiente, se pueden utilizar los derivados más activos de la invención en forma de mezclas que contienen varios diaestereoisómeros, cualesquiera que sean las proporciones relativas, o bien en forma de pares de enantiómeros en las mismas proporciones (mezcla racémica) o no, o también en forma de compuestos puros ópticamente. Sin embargo, se da preferencia a los derivados de configuración a nivel de los 2 carbonos asimétricos de la cadena propanol.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los mencionados derivados del 1-fenil-1-isopropanol, sus sales y ésteres correspondientes.

Este procedimiento se caracteriza porque consiste en transformar un compuesto de fórmula II en uno de los derivados que corresponden a la fórmula I:

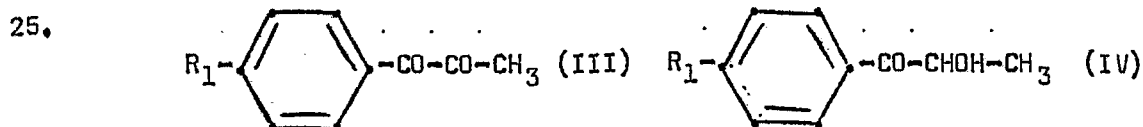


10. donde Z representa uno de los sustituyentes de R₁ antes definidos o corresponde a un grupo YS en el cual Y es un grupo protector que puede ser reemplazado por hidrógeno y Q es uno de los siguientes grupos: -CO-CO-CH₃;



20. R₂ y R₃ tienen el mismo significado que se ha dado anteriormente y X representa un átomo de halógeno, por ejemplo, Cl, Br o F.

Los derivados de fórmula I en los que R₂ es un grupo hidroxilo se obtienen ventajosamente reduciendo las cetonas correspondientes cuyas fórmulas generales son III y IV



donde R₁ tienen el mismo significado que se ha señalado.

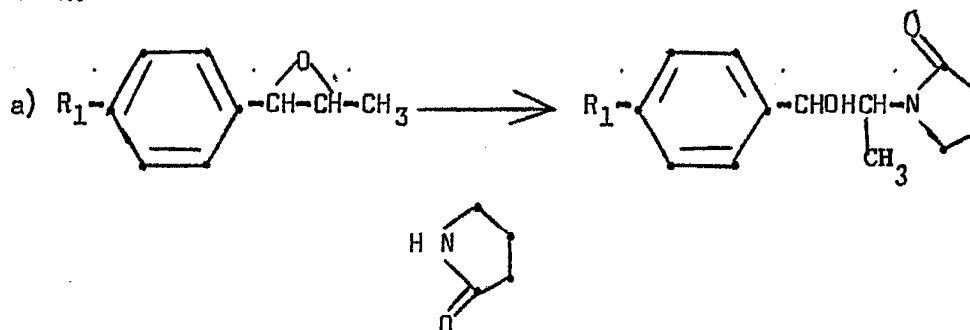
Se puede llevar a cabo la reducción de modo

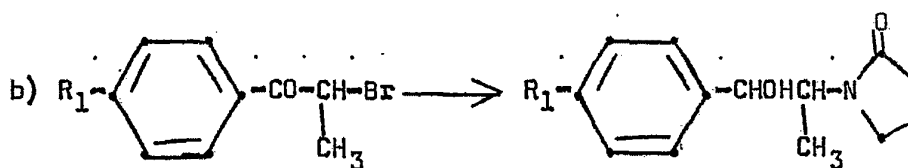
habitual, por ejemplo, por medio de la acción de hidruros como NaBH_4 , LiAlH_4 , $\text{LiAl}(\text{OAlquilo})_3\text{H}$, AlH_3 , $(\text{Alquilo})_2\text{AlH}$, $\text{NaB}(\text{OCH}_3)_3\text{H}$, LiBH_3CN , B_2H_6 , $(\text{Alquilo})_3\text{SnH}$, $(\text{Alquilo})_3\text{SiH}$ ó NaH , y en disol-

5. ventos como éter, tetrahidrofurano, etanol, metanol, diglíme, tolueno o xileno, por medio de la acción de metales alcalinos, como sodio o litio en disolventes como amoníaco o etanol, por medio de la acción del hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, por ejemplo platino o paladio en disolventes como etanol, o mediante la acción de alcoholatos de aluminio, verbigracia isopropilato de aluminio en un disolvente como isopropanol.
- 10.

15. Si el procedimiento para la reducción de las cetonas de fórmulas generales III y IV no es estereoselectivo, se separan las mezclas éritro/treo según los métodos clásicos (por ejemplo por destilación o cromatografía en placa o columna).

20. Los compuestos de fórmula general I donde R_2 es un ciclo oxo-2-pirrolidinil-1, substituido por un grupo hidroxílico eventualmente, se obtienen ventajosamente de conformidad con los esquemas generales que se indican a continuación:





1. $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_3$

2. Reducción

3. Base (ciclación)

5.

En estos esquemas R_1 tiene el mismo significado que se ha dado antes.

10.

En la reacción (a) se efectúa fácilmente la condensación de un epóxido con 2-pirrolidinona, lo mismo sin disolvente, utilizando eventualmente un exceso de 2-pirrolidinona, que en presencia de disolventes como, por ejemplo, metanol o etanol.

15.

Este método permite la obtención de los alcoholes de configuración treo.

20.

En la reacción (b) tiene lugar la condensación de una α -bromocetona con un éster del ácido ω -aminobutírico en un disolvente que puede ser metanol, etanol, cloroformo, acetonitrilo o benceno o bien una mezcla de éstos y más ventajosamente a temperatura ambiente.

25.

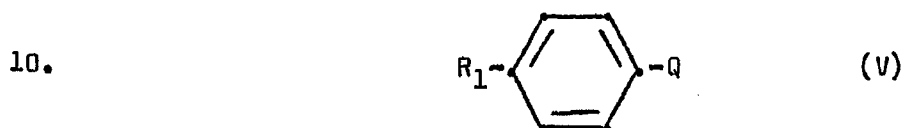
Se puede efectuar la reducción por medio de hidruros de metales alcalinos y, más concretamente, el NaBH_4 en un disolvente como metanol o etanol a la temperatura ambiente.

La ciclación en pirrolidinona se puede hacer por medio de la acción de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo un alcoholato, sosa o potasa en un disolvente alcohólico o hidroalcohólico, verbigracia metanol, etanol o

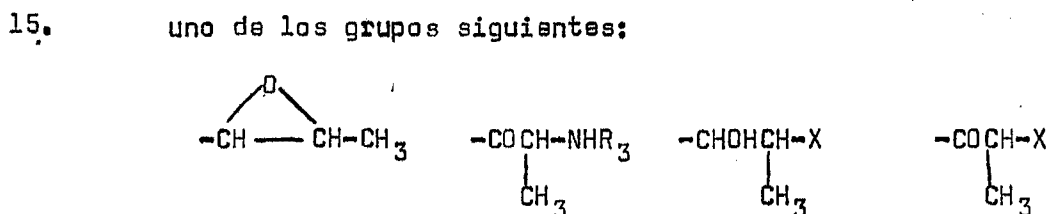
isopropanol a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente elegido, pero más ventajosamente a la temperatura ambiente.

5. Este método permite obtener alcoholes de configuración éritro.

Se pueden obtener los compuestos de fórmula general I donde R_2 es un radical del tipo NHR_3 , partiendo de un compuesto de fórmula general V:



o eventualmente, según el valor de Q, a partir de una sal de un compuesto que corresponda a esta fórmula en la que R_1 significa lo que se ha señalado anteriormente y Q representa uno de los grupos siguientes:



20. teniendo R_3 en estos grupos el mismo significado que antes, mientras X representa un átomo de halógeno.

El procedimiento sobredicho se puede ejecutar de conformidad con dos métodos que están determinados esencialmente por el producto inicial, es decir, por el valor de Q en la fórmula V.

25. Método A.

Según un primer modo, se reduce una α -aminocetona que corresponde a la fórmula V en la cual Q representa un grupo $CO-CH(NHR_3)CH_3$, teniendo R_3 el significado que se ha señalado antes.

- Se puede realizar la reducción de modo habitual, de la manera más fácil, por ejemplo por medio de la acción de hidruros de metales alcalinos, como el borohidruro sódico en un disolvente por ejemplo metanol o etanol, preferentemente a baja temperatura, o hidruro de aluminio o litio en un disolvente como éter dietílico o tetrahidrofurano, o mediante la acción de un alcoholato de aluminio, verbigracia isópropilato de aluminio en un disolvente como isopropanol y más ventajosamente a reflujo de éste. También se puede efectuar la reducción por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbono, níquel de Raney o bien óxido de platino en un disolvente que puede ser metanol, etanol o dioxano.
- 5.
- 10.

- Los productos más interesantes de la invención, como se ha señalado antes, pueden tener dos configuraciones éritro y treo. La elección de la aminocetona inicial y las condiciones de reducción permiten obtener una u otra de estas dos formas de manera estereoselectiva. Así la reducción de una aminocetona en la que $Q = \text{CO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{NHR}_3$
- 15.

- 20.
- dentro de las condiciones generales descritas, conduce a un aminoalcohol de configuración éritro.

- Para obtener un compuesto de forma treo, se reduce una aminocetona en la que $Q = \text{CO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{NR}_3\text{R}_4$ donde R_3
- 25.
- tiene el valor antes indicado y R_4 es un grupo protector eliminable después por medio de una hidrólisis o hidrogenólisis, como los grupos bencílico, tritílico, acetílico, formílico y bencidrílico, reduciéndose entonces preferiblemente mediante

la acción de hidruros de metales alcalinos, como borohidruro sódico, hidruro de aluminio y de litio.

5. Las aminocetonas iniciales se pueden obtener con facilidad, por ejemplo, por medio de la acción de una amina R_3NH_2 ó R_3R_4NH sobre una α -halogenocetona en disolventes como éter, benceno, cloroformo, dioxano, metanol, isopropanol o acetonitrilo.

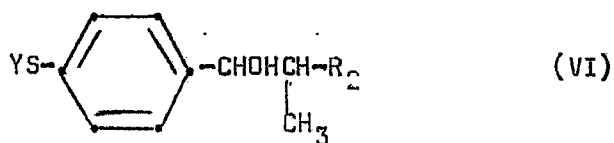
Método B.

10. Según este modo de preparación, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general V, donde Q representa un grupo $-CHOH-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-X$, con una amina R_3NH_2 , en cuyas fórmulas R_3 y X tienen el mismo significado que se ha señalado antes.

15. La reacción se efectúa en un disolvente como alcoholes cloroformo, dioxano o tetracloruro de carbono y más fácilmente en presencia de un producto que fija el hidrácido halogenado formado, por ejemplo bases minerales u orgánicas o asimismo en presencia de un exceso de amina. Es bien sabido que en estos casos, el grupo $-CHOH-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-X$ da en primer lugar un oxirano del tipo $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ que reacciona con el compuesto aminado.

20. Por consiguiente, el presente procedimiento comprende la preparación de aminoalcoholes partiendo de oxiranos.

25. Los compuestos de fórmula general I donde R_1 es un radical mercaptílico, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general VI:



5. donde R_2 vale lo que se ha indicado antes e Y es un grupo protector que puede ser reemplazado por hidrógeno según procedimientos muy conocidos en la literatura, por ejemplo, un grupo alquílico, como el isopropílico, bencílico o bencílico sustituido eliminable por medio de la acción de metales alcalinos, como sodio o litio, en un disolvente que puede ser amoníaco, o por medio de la acción del hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación o mediante la acción del diacetato de plomo o del ácido fluorhídrico, un grupo difenilmetílico, sustituido o no, que se puede eliminar con ácidos como el ácido trifluoroacético o ácido bromhídrico, un
10. grupo trifenilmetílico, sustituido o no, eliminable con ácidos como el ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o agentes como $HgCl_2$, $AgNO_3$ ó $Hg(OAc)_2$, un grupo benciltiometílico eliminable con agentes oxidantes, por ejemplo $HgCl_2$ o $Hg(OAc)_2$, un grupo acetamidometílico eliminable, verbigracia, con sales de
15. mercurio, un grupo carboximetílico que se puede eliminar con oxidantes en medio ácido o un grupo tetrahidropiranílico o tetrahidrofuranílico eliminable con oxidantes como $AgNO_3$, I_2 , SO_2Cl_2 , $(SCN)_2Zn$ o ácidos.
- 20.

25. Los compuestos de fórmula general I, donde R_1 es un radical alquilsulfinílico o alquilsulfonílico, se pueden obtener partiendo de los compuestos de fórmula general I en la cual R_1 es un radical alquiltiólico y oxidación del mismo de conformidad con los procedimientos bien documentados contenidos en la literatura. Se puede oxidar en cualquier

fase de la síntesis de productos que forman parte de la invención

- Para la obtención de sulfóxidos, se pueden utilizar así oxidantes como yodo, bromo en agua o en presencia de iones acetato o también formando complejo con piridina, perácidos como los ácidos peracético, monoperftálico o m-cloroperbenzoico, N-halosuccinimidas como N-bromosuccinimida, hipocloritos como el hipoclorito sódico, de t.butilo o i.propilo, peryodatos por ejemplo el peryodato sódico, agua oxigenada en presencia de anhídrido acético o en presencia de hemipentóxido de vanadio en t.butanol, nitratos como nitrato de acetilo, nitrato amónico y de cerio, óxidos como el óxido de cromo (VI) en piridina o el hemipentóxido de nitrógeno, peróxidos, ozono, oxígeno, en estado singulete o triplete, ácidos como el ácido nítrico, ácido crómico o ácido de Caro o también otros agentes como cloruro de sulfurilo, l-cloro benzotriazol, cloramina, N-cloro-nylon 66, el dicloruro de yodobenceno, yodosobenceno, diacetato de yodobenceno, N-cloro-triazol, 2,4,4,6-tetrabromociclohexadienona o el ácido cloroárico (HAuCl_4). Estas reacciones de oxidación tienen lugar en disolventes, por ejemplo, agua, ácido acético, cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, metanol, t.butanol o acetona.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Para la obtención de sulfonas se utilizarán con preferencia agentes oxidantes, como agua oxigenada, mejor en presencia de sales de zirconio, perácidos, por ejemplo, los ácidos peracético, monoperftálico y m-cloroperbenzoico (en caso de oxidación con perácidos, se utilizarán ventajosamente catalizadores a base de metales de transición), perman-
- 25.

- ganato potásico en medio ácido o básico, dicromato sódico o potásico, tetróxido de osmio, óxido de selenio, hipoclorito de t.butilo, ácido nítrico, ozono, oxígeno, ventajosamente en presencia de sales de iridio o rodio, dicloruro de yodobenceno, ácido peryódico o bien por oxidación electroquímica. Se realizan estas reacciones en disolventes como agua, ácido acético, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, isopropanol, t.butanol, dioxano o acetona.
- 5.

- En ciertos casos, será conveniente efectuar las reacciones de oxidación desoritas anteriormente sobre estos compuestos de fórmula general I donde R_1 es un grupo alquiltiólico y en la que las funciones sensibles del agente oxidante utilizado han estado protegidas, por ejemplo, mediante la formación de ésteres en el caso de grupos hidroxílicos o cetales en el caso de grupos cetónicos.
- 10.
- 15.

- Se exponen a continuación ejemplos detallados para la preparación de algunos derivados del l-fenil-l-propanol de conformidad con la invención. La finalidad principal de estos ejemplos es ilustrar todavía más las características particulares del procedimiento de la invención.
- 20.

Ejemplo nº 1.

1-(4-isopropilsulfinilfenil)-2-n.octilaminopropanol.

(Cuadro I, nº 6).

- Se añaden poco a poco 6,4 g de ácido m-cloroperbenzoico, a 14 g de l-(4-isopropiltiofenil)-2-n.octilaminopropanol disuelto en 250 ml de cloroformo. Se mantiene la mezcla en agitación durante una noche a la temperatura ambiente, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se evapora al vacío.
- 25.

Se trata el residuo obtenido con 50 ml de éter y se filtra.

5. Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtra y evapora. Se seca el residuo oleoso al vacío durante una noche, se vuelve a disolver en éter anhidro y se obtiene el clorhidrato haciendo pasar una corriente de HCl gaseoso seco. Una vez recristalizado en una mezcla de metanol y éter, se obtienen 8,4 g de producto.

Rto: 60%. PF (2C) : 167-169 (punto de fusión).

10.	Análisis centesimal	C	H	N
	% calcul.	61,59	9,30	3,59
	% hallado	61,28	9,05	3,45

Ejemplo nº 2.

1-(4-isopropiltiofenil)-2-[1-(2-oxopirrolidinil)]-1-propanol.

15. (Cuadro I, nº 7).

a) 2-metil-3-(4-isopropiltiofenil)oxirano.

20. Se añaden poco a poco, a $-25^{\circ}C$ con agitación, 3,83 g de $NaBH_4$ en 25 ml de agua, a una solución que contiene 28,5 g de 2-bromo-1-(4-isopropiltiofenil)-1-propanona, 350 ml de etanol y 125 ml de etoxietanol. Después de la adición, se deja que la mezcla vuelva de nuevo a la temperatura ordinaria y se sigue agitando durante 1,30 h. Seguidamente se adicionan, gota a gota, 3,8 g de KOH en 40 ml de agua y se agita durante 30 minutos. Se diluye el medio reaccional con agua y se extrae con cloroformo. Se recogen, secan y filtran las soluciones clorofórmicas y después se elimina el disolvente mediante destilación al vacío. Así se obtienen 23,6 g de un aceite que se rectifica al vacío.

25. Peso : 19,2 g; Rto : 65%; Eb. 81-84°C (0,7 mm); el espectro de

RMN está de acuerdo con la estructura del 2-metil-3-(4-isopropiltiofenil)oxirano.

b) 1-(4-isopropiltiofenil)-2-[1-(2-oxopirrolidinil)]-1-propanol.

5. Se calientan bajo nitrógeno, durante 17 h a 120°C, 10,4 g del producto anterior, 4,25 g de 2-pirrolidino-
na y 0,5 g de NaOH. Después de enfriado, se solidifica el
aceite obtenido mediante la adición de éter de petróleo. Se
filtra el sólido, se lava con una cantidad mínima de éter de
petróleo, se seca y recristaliza en éter dietílico. De esta
10. manera se obtienen 4,68 g del producto.

Rto : 45 % ; PF (°C) : 115-116.

Se comprueba la conformidad de la estructura por espectrofotometría de masa y RMN (configuración tree).

Análisis centesimal		C	H	N
15.	% calcul.	65,49	7,90	4,77
	% hallado	65,45	7,8	4,70

Ejemplo nº 3.

1-(4-isopropilsulfonilfenil)-2-[1-(2-oxopirrolidinil)]-1-propanol.

20. (Cuadro I, nº 9).

Se calienta progresivamente a 85-90°C y se
mantiene 2 h a esta temperatura, una solución que contiene
2,93 g de 1-(4-isopropiltiofenil)-2-[1-(2-oxopirrolidinil)]-
-1-propanol, 6,5 ml de ácido acético y 6,5 ml de H₂O₂ del
25. 30%. Después de enfriar, se adiciona poco a poco una solución
de 6 g de Na₂S₂O₅ en 15 ml de agua y seguidamente se diluye
con 50 ml de agua. Se extrae el residuo con cloroformo, se
seca la fase orgánica sobre SO₄Mg, se filtra y se evapora. El
residuo oleoso obtenido es solidificado mediante la adición

de éter de petróleo y recristalizado en una mezcla de éter y metanol.

Así se obtienen 1,95 g de producto.

PF (°C) : 170,5

5.	Análisis centesimal	C	H	N
	% calcul.	59,05	7,12	4,30
	% hallado	58,95	7,15	4,10

El espectro RMN confirma la configuración trans.

Ejemplo nº 4.

10. 1-(4-isopropiltiofenil)-2-[3-(carbometoxi)propilamino]-
-1-propanol.
(Cuadro I, nº 13).

15. Se someten a reflujo durante 17 h 17 g de 2-bromo-1-(4-isopropiltiofenil)-1-propanona, 200 ml de metanol, 17,3 ml de trietilamina y 10 g de D-aminobutirato de metilo (clorhidrato).

20. Seguidamente se enfría la solución hasta la temperatura de 5°C y se añaden lentamente 4,5 g de NaBH₄. Se agita el medio reaccional durante una noche a la temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente al vacío y disolver el residuo con agua, se extrae con cloroformo. Se recogen las soluciones clorofórmicas, se secan y filtran, eliminándose después el disolvente por destilación al vacío. Se obtienen de esta manera 13,4 g de producto bruto que proporciona 12,4 g del producto, después de la preparación del clorhidrato en una mezcla de éter dietílico-metanol 50/50.

25. Rto : 58 %; PF (°C) : 175,6

Se comprueba la conformidad de la estructura mediante espectrofotometría de masa.

Análisis centesimal	C	H	N
% calcul.	56,41	7,79	3,87
% hallado	56,10	7,65	3,75

El espectro de RMN confirma la configuración

5. éritro.

Ejemplo nº 5.

1-(4-isopropiltiofenil)-2-[3-(carboxi)propilamino]-1-propanol.

(Cuadro I, nº 23).

10. Disolver en 70 ml de agua, 7 g de 1-(4-isopropiltiofenil)-2-[3-(metoxicarbonilo)propilamino]-1-propanol y agregarles 7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Calentar a 80°C durante 1 hora. Dejar enfriar, eliminar el disolvente al vacío y cristalizar en una mezcla de metanol-éter.

Peso : 4,5 g; Rto : 68%; PF(°C) : 197,5.

15. Análisis centesimal:	C	H	N
% calcul.	55,24	7,53	4,03
% hallado	55,35	7,50	3,80

Ejemplo nº 6.

1-(4-isopropiltiofenil)-2-[1-(2-oxopirrolidinil)]-1-propanol

20. (éritro).

(Cuadro I, nº 24).

25. Disolver 6 g de 1-(4-isopropiltiofenil)-2-[3-(carboxi)propilamino]-1-propanol en una mezcla que contiene 100 ml de metanol y 50 ml de agua. Llevarlo a pH 13 adicionando una solución 10 N de hidróxido sódico. Agitar 1 hora a la temperatura ambiente, evaporar el metanol, extraer con cloroformo, secar la fase orgánica con MgSO₄ y evaporar el disolvente. Se solidifica el producto en éter de petróleo y se recristaliza en éter. Se recogen 1,3 g de producto que represen-

ta un rendimiento del 27%. PF (°C) : 80.

Se comprueba la conformidad de la estructura mediante RMN y por espectrofotometría de masa (configuración éritro).

5.	Análisis centesimal:	C	H	N
	% calcul.	65,49	7,90	4,77
	% hallado	65,15	7,70	4,75

Ejemplo nº 7.

1-(4-isopropiltiofenil)-1,2-propanodiol.

10. (Cuadro I, nº 18).

Disolver 170 g de 1-(4-isopropiltiofenil)-2-hidroxi-1-propanona en 1500 ml de metanol. Enfriar a 0°C, añadir lentamente 57,4 g de borohidruro de sodio y agitar una noche a la temperatura ambiente. Evaporar el disolvente, diluir con agua, extraer con cloroformo y secar con MgSO₄. Una vez evaporado el disolvente, recristalizar en una mezcla de benceno-hexano.

15.

Peso : 66,8 g; Rto : 39% ; PF (°C) : 83-85,

20.

El espectro RMN confirma la configuración éritro del producto obtenido.

	Análisis centesimal:	C	H
	% calcul.	63,68	8,01
	% hallado	63,50	8,05

Ejemplo nº 8.

25. 1-(4-mercaptiofenil)-2-n.octilamino-1-propanol.

(Cuadro I, nº 40).

Se adiciona poco a poco una solución que contiene 16 g de 1-(4-isopropiltiofenil)-2-n.octilamino-1-propanol en 500 ml de tetrahidrofurano, a una solución que

contiene 5,25 g de litio, 1000 ml de amoníaco líquido y 500 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición, se sigue agitando durante unos 15 minutos más y después se añaden 16 g de NH_4Cl en pequeñas fracciones.

5. Se evapora lentamente el amoníaco a baño maría y después se diluye el residuo con agua. Se filtra el sólido obtenido y se le recristaliza en metanol.

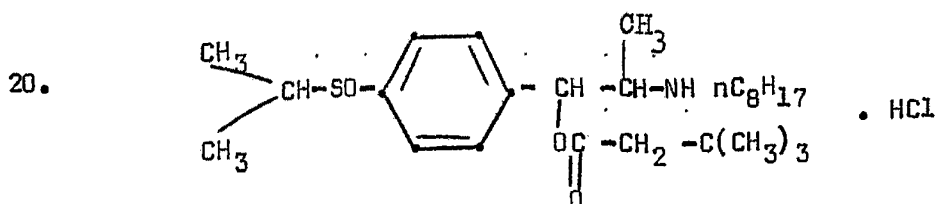
De esta manera se obtienen 12 g de 1-(4-mercaptofenil)-2-n.octilamino-1-propanol.

10. PF ($^{\circ}\text{C}$) : 110-112 ; Rto : 82,1 %

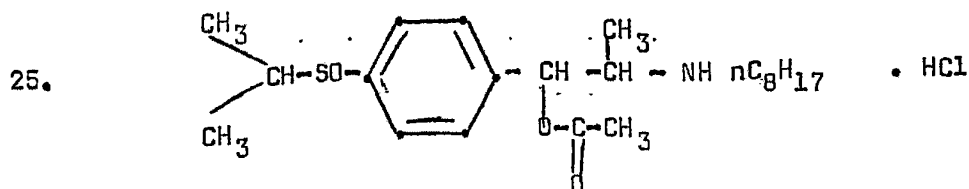
Análisis centesimal	C	H	N
% calcul.	69,10	9,90	4,74
% hallado	69,40	10,10	4,60

15. Como se ha señalado antes, los derivados de la invención se pueden presentar en forma de sus sales o ésteres.

Son ésteres específicos los que corresponden a las fórmulas:



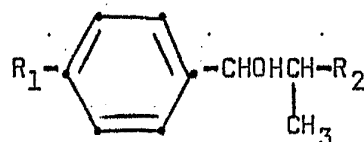
PF ($^{\circ}\text{C}$) : 112-114



PF ($^{\circ}\text{C}$) : 148,5 - 150

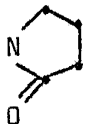
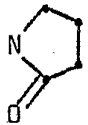
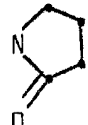
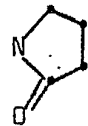
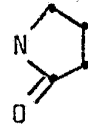
Se resumen en el cuadro siguiente los puntos de fusión de los derivados considerados en los ejemplos así como de otros derivados preparados de conformidad con la invención:

Cuadro


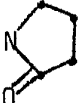
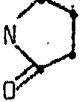

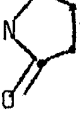

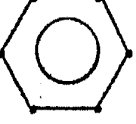


Nº	R ₁	R ₂	PF (°C) (1) (2) (punto de fusión)
1	isoC ₃ H ₇ SO ₂	NH ₂	251-252 (MeOH-Acetona) (3) (4)
2	HS	OH	75-78 (C ₆ H ₆) (4)
3	isoC ₃ H ₇ SO ₂	OH	aceite (5)
4	HS	NH ₂	209-211 (MeOH-Eter) (3) (4)
5	isoC ₃ H ₇ SO ₂	NHn C ₈ H ₁₇	68-69 (Eter de petróleo) (4)
6	isoC ₃ H ₇ SO	NHn C ₈ H ₁₇	167-169 (MeOH-Eter) (3) (4)
7	isoC ₃ H ₇ S		115-116 (Eter) (5)
8	isoC ₃ H ₇ SO		146-148 (Acetona) (5)
9	isoC ₃ H ₇ SO ₂		170,5 (MeOH-Eter) (5)
10.	H		107,2 (C ₆ H ₆ -Eter de petróleo) (5)


Cuadro (Continuación)

Nº	R ₁	R ₂	PF(2C) (1) (2)
11	CH ₃ S		121, 2 (CHCl ₃ -Eter de petróleo) (5)
12	CH ₃ SO ₂		158-159 (MeOH-Eter) (5)
13	isoC ₃ H ₇ S	NH(CH ₂) ₃ COOCH ₃	175, 6 (MeOH) (3) (4)
14	CH ₃ S	NH(CH ₂) ₃ COOCH ₃	168-169 (MeOH) (3) (4)
15	isoC ₃ H ₇ SO	NH ₂	190-191 (MeOH-Acetona) (3) (4)
16	isoC ₃ H ₇ S	NHCH ₂ COOH	161-163 (MeOH-Eter) (3) (4)
17	isoC ₃ H ₇ S	NHCH ₂ COOCH ₃	171 (MeOH-Eter) (3) (4)
18	isoC ₃ H ₇ S	OH	83-85 (C ₆ H ₆ -Hexano) (4)
19	isoC ₃ H ₇ SO	OH	aceite (4) (5)
20	isoC ₃ H ₇ SO ₂	NH(CH ₂) ₂ COOCH ₃	182, 8 (MeOH-Eter) (3) (4)
21	isoC ₃ H ₇ SO ₂	NH(CH ₂) ₂ COOH	190-192 (MeOH-Eter) (3) (4)
22	CH ₃ S	NH(CH ₂) ₃ COOH	190, 5-191 (MeOH) (3) (4)
23	isoC ₃ H ₇ S	NH(CH ₂) ₃ COOH	197, 5 (MeOH-Eter) (3) (4)
24	isoC ₃ H ₇ S		80 (Eter) (4)
25	H		121-122 (hexano) (4)
26	isoC ₃ H ₇ SO ₂		175 (MeOH-Eter) (4)

Cuadro (Continuación)

Nº	R ₁	R ₂	PF(°C) (1) (2)
27	isoC ₃ H ₇ SO		114-115 (Eter) (4)
28	CH ₃ SO ₂		159-160 (MeOH-Eter) (4)
29	CH ₃ S		90-92 (MeOH-Eter) (4)
30	isoC ₃ H ₇ SO	NH(CH ₂) ₃ COOCH ₃	152-154 (MeOH-Eter) (3) (4)
31	isoC ₃ H ₇ SO	NHCH ₂ COOCH ₃	85-86 (MeOH) (3) (4)
32	C ₂ H ₅ S		104,9 (C ₆ H ₆ -Eter) (5)
33	C ₂ H ₅ SO		121,2 (Acetona) (5)
34	isoC ₃ H ₇ SO	NH(CH ₂) ₃ COOH	197-198 (MeOH) (3) (4)
35	isoC ₃ H ₇ SO	NHnC ₁₄ H ₂₉	143-146 (3) (4)
36	isoC ₃ H ₇ SO	NH(CH ₂) ₄ - 	167-168 (3) (4)
37	isoC ₃ H ₇ SO	NH(CH ₂) ₂ - 	143-144 (3) (4)
38	CH ₃ SO	NH(CH ₂) ₃ COOCH ₃	169-170 (Acetona) (3) (4)

Cuadro (Continuación)

Nº	R ₁	R ₂	PF(°C) (1) (2)
39	isoC ₃ H ₇ SO	NHCH-nC ₆ H ₁₃ CH ₃	139-141 (Acetona) (3) (4)
40	HS	NHnC ₈ H ₁₇	110-112 (MeOH) (4)
41	isoC ₃ H ₇ S	NH(CH ₂) ₅ COOCH ₃	199-201 (MeOH-Eter) (3) (4)
42	isoC ₃ H ₇ SO	NH(CH ₂) ₅ COOCH ₃	160 (MeOH-Eter) (3) (4)
43	isoC ₃ H ₇ S	NH(CH ₂) ₅ COOH	175-177 (MeOH) (3) (4)
44	isoC ₃ H ₇ SO	NH(CH ₂) ₅ COOH	175 (MeOH-Acetona) (3) (4)
45	isoC ₃ H ₇ SO ₂	OH 	aceite
46	isoC ₃ H ₇ SO ₂	NH(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	165-167 (EtOH-Eter) (3) (4)
47	isoC ₃ H ₇ S	NH ₂	97-98 (Eter-Eter de petróleo) (4)

(1) el disolvente de recristalización se expresa entre paréntesis.

20. (2) se han efectuado los análisis elementales de los elementos C, H y N, estando de acuerdo con los valores teóricos.
 (3) punto de fusión del clorhidrato.
 (4) configuración éritro.
 (5) configuración treo.
 25. (6) mezcla éritro-treo.

Los compuestos de la invención, al mismo tiempo que son poco tóxicos, generalmente están dotados de actividad sobre el sistema cardiovascular, en especial presentan actividad antiespasmótica, antihipertensiva, vasodilata-

- dora periférica, protectora contra la anoxia del miocardio, hipolipidemiante, normolipoproteinemiante, antitrombótica, inhibidora de la acumulación plaquetaria, pudiendo, por consiguiente, ser útiles particularmente en el tratamiento de
5. afecciones cardiovasculares, relacionadas o no con la arteriosclerosis. Además podrían resultar de utilidad asimismo como agentes estimulantes del metabolismo cerebral o como tranquilizantes.
10. Se ha estudiado el efecto sobre el comportamiento utilizando un método que deriva del de S. Irwin (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959). Se administran las sustancias, suspendidas en un mucílago de goma adragante al 1%, por vía oral mediante una sonda intragástrica, a grupos formados por 5 ratones machos (cepa CD1, Charles River, en ayunas desde 18 horas). Las dosis son 3000,
15. 1000 y 300 mg/kg, si la cantidad de sustancia disponible lo permite. Caso de que esta última dosis sea activa, se examina el efecto de la droga a 100, 30, 10 y 3 mg/Kg eventualmente. Se estudia el comportamiento a las 2, 4, 6 y 24 horas
20. después del tratamiento. Se prolonga la observación si los síntomas persisten en este momento. Se registra la mortalidad durante los 14 días que siguen al tratamiento. Las DL 50 se calculan según el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 1949) y se expresan en mg/Kg.
25. Los resultados presentados que se refieren a los efectos sobre el comportamiento, indican la dosis mínima activa en mg/kg, (DMA) y la sintomatología observada. Las DL₅₀ vienen dadas con sus límites de confianza ($p=0,95$). En estas condiciones, se observó un nivel de actividad apre-

ciable especialmente en lo que atañe a los compuestos 6, 13 y 20.

5. Se ha ensayado la actividad antihipertensora administrando oralmente a ratas no anestesiadas y con hipertensión espontánea, cuya presión arterial sistólica ha sido medida a nivel de la arteria coxígea media utilizando un método pletismográfico (J. Roba, G. Lambelin, A.F. De-Schaepdryver, Arch. int. Pharmacodyn. 200, 182, 1972). La presión arterial se mide cada 30 minutos, desde dos horas antes hasta tres horas después de la administración oral de los productos ensayados a 60 mg/Kg o de un placebo (mucílago de goma adragante al 1%).

10. Solamente se utilizan las ratas que tienen una presión sistólica de 180 a 220 mm Hg. Se emplean dos ratas por producto. Se administran los tratamientos sin que lo sepa la persona que realiza las medidas. Los efectos antihipertensores se anotan dando unos valores seguidos de un índice. Los valores se dan siguiendo el sistema siguiente:

0	:	reducción < 10 mm Hg
+	:	reducción de 10 a 20 mm Hg
++	:	reducción de 20 a 30 mm Hg
+++	:	reducción de 30 a 50 mm Hg
++++	:	reducción de > 50 mm Hg.

25. Se calcula el índice multiplicando la diferencia de presión sistólica (cm Hg) medida cada 30 min. después del tratamiento, por un coeficiente de 1 a 6 correspondiente a los tiempos de 30 a 180 min.

En las condiciones del ensayo, se da el valor +++ (47) a la alfa-metildopa a 100 mg/Kg, también +++

(53) la reserpina a 3 mg/Kg y la guanetidina +++ (62) a 60 mg/kg.

Los productos 6 y 7 en especial presentan una interesante actividad antihipertensiva en estos ensayos.

5. Se mide la actividad vasodilatadora periférica de los productos en el perro anestesiado, a nivel de la circulación arterial femoral. Con este fin, se realiza una perfusión de la arteria femoral cuyas colaterales se han ligado, a caudal constante mediante sangre separada de la aorta.
10. La presión de perfusión, medida a nivel de la arteria femoral, por consiguiente varía en función de la resistencia del territorio perfundido. Se inyectan directamente en el circuito los productos ensayados y los disolventes correspondientes, a la dosis de 30 µg/Kg. Al mantenerse constante el caudal sanguíneo, se mide la vasodilatación por la disminución de la presión de perfusión. Esta última se valora en relación con la acción de la papaverina, considerada como referencia e inyectada una vez por cada grupo de 4 productos. Si interesa, se ensayan los productos a otras dosis en las mismas condiciones.
15. Se aprecia la actividad vasodilatadora del modo siguiente:
- 20.
- | | | |
|--------|---|--|
| 0 | : | inactivo < 10 mm Hg de reducción |
| + | : | 1/3 de la actividad de la papaverina |
| 25. ++ | : | 2/3 de la actividad de la papaverina |
| +++ | : | actividad igual a la de la papaverina |
| ++++ | : | actividad mayor que la de la papaverina. |

Entre los productos de la invención, se observa especialmente en los compuestos 5, 6 y 20 una actividad vasodilatadora periférica mayor o igual a la de la papaverina.

5. Se ha examinado la actividad antiespasmódica de las sustancias estudiadas frente a las contracciones del ileón de cobaya inducidas por la histamina y acetilcolina. Estas experiencias permiten evidenciar una actividad antihistamínica, anticolinérgica o musculotropa. Se obtienen las respuestas al agente de contracción (concentración submáxima) cada
10. 5 min. antes y después de la inyección de concentraciones crecientes de los productos ensayados ($10^{-7}M$ a $10^{-4}M$). Se calcula el porcentaje de inhibición bajo la influencia de los productos ensayados y se determina graficamente para cada experiencia la concentración teórica que produce un 50% de inhibición.

15. Estos valores se expresan en $-\log CI_{50}(M)$.

Se han manifestado activos en este ensayo en especial los compuestos 5 y 6.

20. Se ha estudiado la inhibición de la acumulación plaquetaria por el método turbidimétrico descrito por G.V.R. Born y M.J. Cross (J. Physiol., 168, 178-195, 1973).

Se incubaba previamente el plasma rico en plaquetas, durante 4 minutos, antes de introducir el inductor (Thrombofax). Se registran las ligeras variaciones, durante un período de 10 minutos, con un agregómetro "Upchurch". Se mide la inhibición de las amplitudes del máximo de acumulación. Este ensayo ha demostrado que son activos particularmente los compuestos, 5, 6, 13 y 14.

25.

Para el ensayo de inhibición de la lipólisis, se elimina la grasa epididimica de ratas en ayunas.

Se incuban fragmentos de tejido adiposo (+ 150 mg) en tampón de Krebs-Ringer que contiene un 3% de albúmina de suero de buey y la sustancia que se estudia. Se separa previamente una muestra en el tiempo cero, después de incubarse 30 minutos a 37°C. Se utiliza la norepinefrina para inducir la lipólisis. Se mide la proporción de aminoácidos libres, después de 20 minutos de incubación (Duncombe, W.G., Clin. Chim. Acta, 8, 122, 1964).

En este ensayo, han resultado activos especialmente los compuestos 5, 6, 8 y 13.

Se han estudiado la inhibición de la biosíntesis del colesterol del siguiente modo:

Se enriquecen con cofactores adecuados varios productos homogeneizados tamponados de hígado de rata. Se incuban parte alícuotas de los mismos durante 60 minutos con el ¹⁴C acetato y el compuesto que se estudia. Después de saponificar el medio, se extraen los esteroides con éter de petróleo y se precipita el residuo seco mediante la digitonina en una solución de alcohol-acetona. Se mide el contenido de ¹⁴C del precipitado disuelto en la piridina mediante recuento por centelleo líquido con arreglo al método descrito por N. Bucher (J. Biol. Chem., 222, 1-15, 1956).

En estas condiciones, los compuestos 1, 13 y 15 especialmente han demostrado un nivel de actividad apreciable.

Se ha estudiado la inhibición de la captación de bioaminas por los sinaptosomas aislando sinaptosomas de cerebros de ratas, después del fraccionamiento subcelular parcial en un gradiente de sucrosa (Gray R.G. y Whittaker V.P.,

J. Anat., 92, 79, 1962), La captación de la 5-HT (serotonina) se realiza del modo siguiente:

5. Después de incubar 5 minutos la droga ensayada con sinaptosomas, se incuba la preparación 5 minutos a 37°C en presencia de ^{14}C -5HT, se filtra a través de filtro "Millipore" y se lavan los filtros con tampón helado. Se mide la radioactividad de los filtros mediante recuento por centelleo líquido. El "uptake" es la diferencia entre la radioactividad medida a 37°C y la medida a 0°C. En este ensayo, los
10. compuestos 5, 6, 13 y 14 especialmente, se han mostrado activos.

Se pueden administrar los compuestos activos de la invención asociados a diferentes excipientes farmacéuticos por vía oral, parenteral o rectal.

15. Para la administración oral se utilizarán grageas, gránulos, tabletas, cápsulas, comprimidos y cápsulas de liberación controlada del principio activo, comprimidos sublinguales, soluciones, jarabes y emulsiones que contienen aditivos o excipientes clásicos de la farmacia galénica. Se
20. utilizarán agua estéril o un aceite, como aceite de cacahuete u oleato de etilo, para la administración parenteral. Se emplearán supositorios o cápsulas rectales para administración rectal.

25. Estos compuestos activos pueden utilizarse solos o combinados con otros productos activos que tienen actividad parecida o diferente.

Se pueden utilizar los productos de la invención de diversas formas. Los ejemplos que siguen no son limitativos y se refieren a las fórmulas galénicas que con-

tienen como producto activo, señalado en lo sucesivo con la referencia "A", uno de los compuestos siguientes:

1-(4-isopropilsulfinilfenil)-2[1-(2-oxopirrolidinil)]-1-propanol

5, 1-(4-isopropilsulfinilfenil)-2n.octilamino-1-propanol.

Inyección intramuscular

A	10	mg
Miristato de isopropilo	0,75	ml
Aceite de cacahuate c. s. p.	3	ml

10. Inyección intravenosa.

A	10	mg
Acido L-aspártico	6	mg
Alcohol bencílico	50	mg
Agua destil. c. s. p.	5	ml

15. Solución para administración por vía oral.

A	5	mg
Alcohol etílico	0,1	ml
Propilenglicol	0,05	ml
Acido acético 10%	0,05	ml

20. Jarabe simple (sacarosa al 65%) c.s.p.

A	5	mg
Alcohol etílico	0,2	ml
Acido acético 10%	0,04	ml
Jarabe simple c.s.p.	1	ml

25. Comprimidos.

A	50	mg
Lactosa	20	mg
Aerosil	2	mg
Almidón STA-RX 1500 (R)	18	mg

	Fosfato cálcico (CaHPO ₄)	25	mg
	Celulosa microcristalina	100	mg
	Acetato sódico	15	mg
	A	50	mg
5.	Almidón de maíz	50	mg
	Acetato sódico	15	mg
	Estearato magnésico	2	mg
	Aerosil (R)	3	mg
	Almidón STA-RX 1500 (R)	80	mg
10.	<u>Comprimidos sublinguales.</u>		
	A	25	mg
	Lactosa	117,75	mg
	Almidón soluble	10	mg
	Sacarina sódica	0,25	mg
15.	Gelarina	3	mg
	A	25	mg
	Lactosa	150	mg
	Sacarosa	25	mg
	Glicina	2,5	mg
20.	Acido esteárico	0,5	mg;
	<u>Cápsulas.</u>		
	A	50	mg
	Almidón STA-RX 1500 (R)	100	mg
	Estearato magnésico	1	mg
25.	Laurilsulfato sódico	10	mg
	Celulosa microcristalina	30	mg
	Aerosil (R)	1	mg
	<u>Cápsulas blandas.</u>		
	A	200	mg

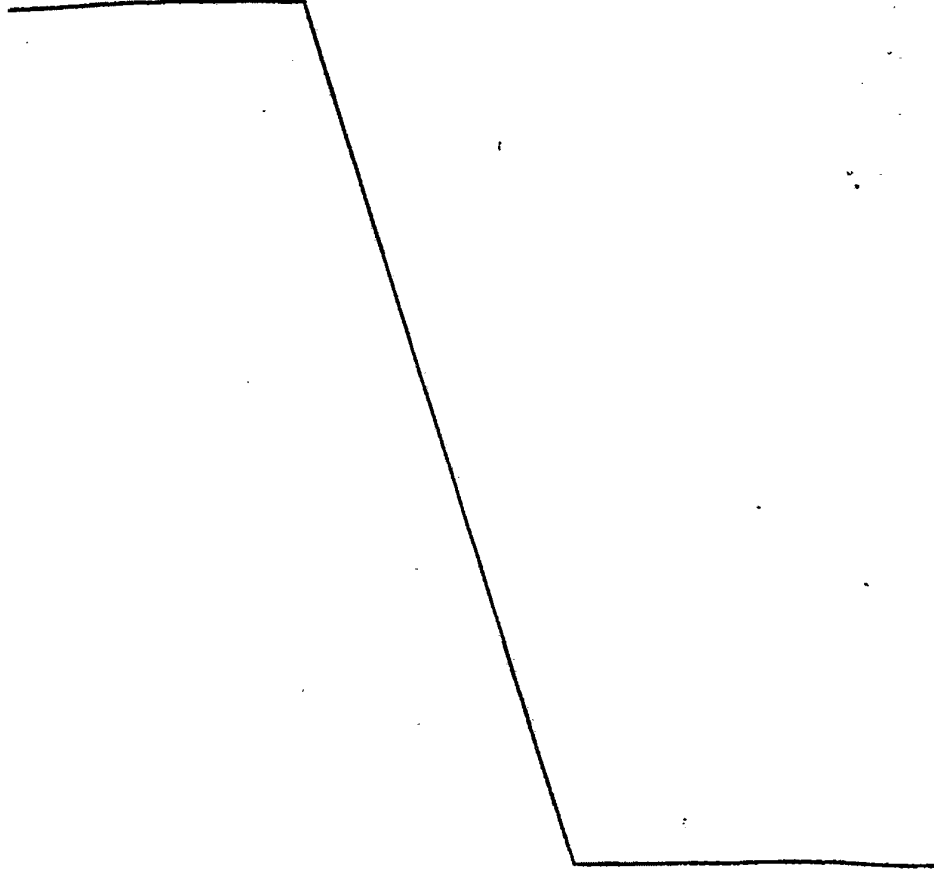
	Parafona líquida	222	mg
	Lecitina de soja	8	mg
	<u>Cápsulas de liberación controlada.</u>		
	A	50	mg
5.	Laetosa	45	mg
	Polivinilpirrolidona	15	mg
	Manitol	5	mg
	Eudragit E (R)	1	mg
	<u>Supositorios.</u>		
10.	A	100	mg
	Lidocaína	20	mg
	Novata 299 grad. (R)	2000	mg
	A	100	mg
	Witepsol S 58 grad. (R)	2000	mg
15.	Se indican a continuación, los significados de ciertos términos utilizados en las fórmulas galénicas anteriores:		
	- Aerosil (R): nombre comercial del dióxido de silicio finamente dividido.		
20.	- Almidón STA-RX 1500 (R) : almidón de maíz.		
	- Lidocaína : nombre comercial de la lignocaína.		
	- Novata 299 grad. (R): mezcla de triflicéridos de ácidos grasos saturados de C ₁₁ a C ₁₇ con glicéridos parciales de ácidos grasos acetilados.		
25.	- Novata B grad. (R): mezcla de tri-, di- y monoglicéridos de ácidos grasos saturados de C ₁₁ a C ₁₇ .		
	- Witepsol S 58 grad. (R): mezcla de triglicéridos naturales		

de C₁₂ a C₁₈.

- Eudragit E (R) (Rohm): polímero del éster dimetilamino-
etílico del ácido acrílico.

Según sea el caso, la vía de administra-

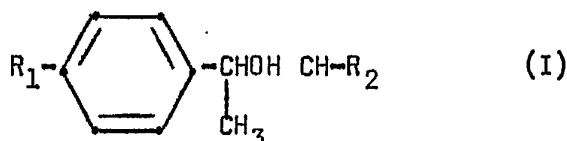
5. ción, la naturaleza de la actividad buscada y del compuesto es-
pecífico utilizado, los derivados del 1-fenil-1-propanol de
conformidad con la invención, se administran a dosis diarias
de 5 a 3000 mg y en inyección intravenosa, los derivados del
1-fenil-1-propanol de la invención, se administran a dosis
10. diarias de 1 a 20. mg.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de 1-fenil-1-propanol de la fórmula general I:

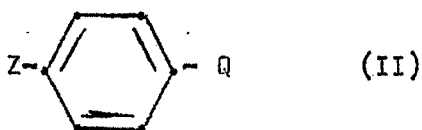


10. en la cual:

- a) R_1 representa hidrógeno, un radical alquiltiólico lineal o ramificado ($C_1 - C_3$), un radical alquilsulfinílico lineal o ramificado ($C_1 - C_3$), un radical alquilsulfonílico lineal o ramificado ($C_1 - C_3$) o un radical mercaptílico;
 - 15. b) R_2 representa:
 - b-1) un radical hidroxílico;
 - b-a) un radical oxo-2-pirrolidinil-1 ó un radical oxo-2-pirrolidinil-1 substituido por un grupo hidroxílico;
 - 20. b-3) un radical NHR_3 donde R_3 representa:
 - hidrógeno;
 - mientras R_1 no representa un radical alquiltiólico, un radical alquílico lineal o ramificado ($C_6 - C_{16}$) o un radical alquílico lineal ($C_2 - C_4$) substituido por un grupo fenílico o fenoxílico;
 - 25. - un radical alquílico lineal o ramificado ($C_1 - C_7$) substituido por un grupo carboxílico o carbalcoxílico inferior ($C_1 - C_3$) en posición α ;
- así como las sales y ésteres no tóxicos y utilizables farma-

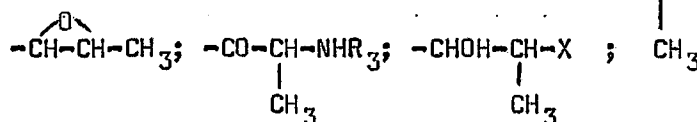
céuticamente de estos últimos, aptos como principio activo para la obtención de composiciones farmacéuticas de aplicación antihipertensiva, vasodilatadora periférica, antiespasmódica protectora contra la anoxia del miocardio, hipolipidemiante, normolipoproteinemiante, antitrombótica y/o inhibidora de la acumulación plaquetaria, caracterizado porque consiste en transformar en un derivado correspondiente a la fórmula I, un compuesto de fórmula II:

10.

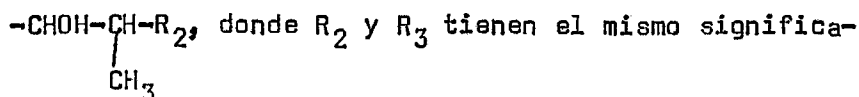


donde Z representa uno de los sustituyentes de R_1 definidos anteriormente o corresponde a un grupo YS en el que Y es un grupo protector, reemplazable por hidrógeno, y Q es uno de los grupos siguientes:

15.



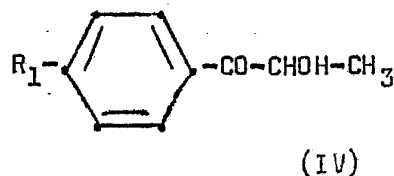
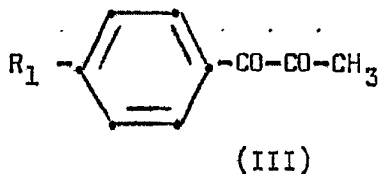
20.



do que se ha dado anteriormente y X representa un átomo de halógeno.

25.

2. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando en los derivados de fórmula I, R_2 es un radical hidroxílico se reducen las cetonas correspondientes de fórmula general III y IV.



donde R_1 tiene el mismo significado que se ha señalado antes por acción de hidruros metálicos o mediante la acción de hidruros metálicos complejos y en disolventes aromáticos, éteres o alcoholes, por medio de la acción de metales alcalinos como

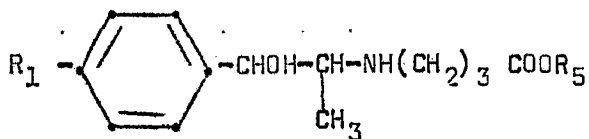
5. sodio o litio en disolventes como amoníaco o etanol, mediante la acción del hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, por ejemplo platino o paladio en disolventes que verbigracia puede ser el etanol, o haciendo actuar alcoholatos de aluminio, por ejemplo isopropilato de aluminio, en un disolvente como isopropanol, separando, opcionalmente los derivados eritro o treo, especialmente por destilación o bien cromatografía en placa o columna, a partir de mezclas eritro-treo de estos derivados.
- 10.

3. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1

15. caracterizado porque, para su realización cuando en los derivados de fórmula I, R_2 es un radical oxo-2-pirrolidinil-1 substituido eventualmente por un grupo hidroxílico, se condensa un compuesto que corresponde a la fórmula II antes indicada en la reivindicación 1, donde Q representa el grupo $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3$ con la 2-pirrolidinona, sin disolvente, utilizando eventualmente un exceso de 2-pirrolidinona, o bien en presencia de un disolvente, por ejemplo, metanol o etanol.
- 20.

4. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1,

- caracterizado porque opcionalmente cuando en los derivados de fórmula I R_2 es un radical oxo-2-pirrolidinil-1 substituido eventualmente por un grupo hidroxílico según se indica en la reivindicación 3, se hidroliza en medio básico un compuesto de fórmula:
- 25.



5. donde R_1 tiene el significado señalado anteriormente y R_5 representa un grupo alquílico, especialmente un alquilo inferior (C_1-C_3).

10. 5. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la citada hidrólisis tiene lugar por acción de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, un alcoholato, sosa o potasa sin un disolvente alcohólico o hidroalcohólico como metanol, etanol o isopropanol, a una temperatura comprendida entre la del ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente elegido, pero más ventajosamente a la temperatura ambiente.

15. 6. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de realización se preparan derivados de fórmula general I donde R_2 representa un radical NHR_3 en el cual R_3 representa un radical alquílico substituido por un grupo carboxílico o carbometoxílico en posición ω , por medio de la condensación de un derivado que corresponde a la fórmula II donde Q representa el grupo $\text{CO} - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{X}$ sobre un ácido α -aminoalcanoico

25. o sobre un éster de este último, seguida de una reducción, efectuando la condensación en un disolvente como metanol, etanol, cloroformo, acetonitrilo, benceno o bien una mezcla de los mismos y ventajosamente a la temperatura ambiente, y la reducción se lleva a cabo mediante hidruros de metales alcalinos y, más particularmente, por medio del NaBH_4 en un

propilato de aluminio, en un disolvente como isopropanol, más ventajosamente a reflujo de éste o también por hidrogenación en presencia de un catalizador, como paladio sobre carbono, níquel de Raney u óxido de platino en un disolvente, por ejemplo, metanol, etanol o dioxano.

5.

9. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque en una forma más especial de su realización se reduce para obtener un derivado de configuración treo, una amino-cetona de fórmula V donde Q representa un grupo

10.

$-\text{CO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{NR}_3\text{R}_4$, preferiblemente por medio de la

acción de hidruro de metales alcalinos, como borohidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio.

15.

10. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la reacción conduce entre un compuesto de fórmula V donde Q representa un grupo $-\text{CHOH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{X}$ con una amina R_3NH_2 , preferentemente en un disolvente como alcoholes, cloroformo, dioxano, tetracloruro de

20.

carbono y más fácilmente en presencia de un producto que fija el hidrácido halogenado formado, como bases minerales u orgánicas o también en presencia de un exceso de amina.

25.

11. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque opcionalmente se hace reaccionar un oxirano de fórmula V donde Q representa un grupo $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}-\text{CH}_3$ con una amina R_3NH_2 con preferencia en un disolvente como alcoholes, cloroformo, dioxano, tetracloruro de carbono y más fácilmente en presencia de un producto que fija el hidrácido halogenado formado, como bases minerales u orgánicas o también en presencia de un exceso de amina.

12. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque, se obtienen particularmente compuestos de fórmula I donde R_1 es un radical mercaptílico, reemplazando por hidrógeno, en un compuesto de fórmula II en la que Z corresponde al grupo YS, el grupo protector Y, especialmente un grupo alquílico, como un radical alquílico inferior ramificado o no, por medio de la acción de metales alcalinos.
- 5.
13. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque, se obtienen derivados que corresponden a la fórmula I donde R_1 representa un radical alquilsulfinílico o alquilsulfonílico, sometiendo a la acción de un agente oxidante un compuesto de fórmula V en la que Z representa un radical alquiltiólico y en la cual estarán protegidas eventualmente las funciones sensibles del agente oxidante, por ejemplo, mediante la formación de ésteres en el caso de grupos hidroxílicos o cetales en caso de grupos cetonicos.
- 10.
- 15.
14. Procedimiento para la preparación de derivados de 1-fenil-1-propanol.
- 20.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 Julio 1979

p. a. JAIME ISERN
p. p.


Firmado: JESUS PICAZO