



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

190630

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER TIMOLICO",
a favor de la firma alemana E. MERCK CHEMISCHE FABRIK, domi-
ciliada en Darmstadt (Alemania).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Han sido propuestos numerosos compuestos para combatir la
oxiuriasis humana, que presenta la desventaja ya sea de una toxi-
cidad relativamente grande para el paciente, ya sea de una dudosa
eficacia frente a los parásitos. Estos inconvenientes se evitan
5. con el empleo del éster timólico del ácido N-isoamil-carbámico,
desconocido hasta el presente, obtenido conforme al invento. Este
éster posee una eficacia marcadamente vermífuga frente a los
oxiuros, con una excelente tolerancia que hace posible su apli-
cación sin riesgo en la práctica de pediatría. El ratón tolera
10. 6 g/kg sin reaccionar, no pudiendo administrarse cuantitativamente
dosis más elevadas. Algo parecido sucede con la rata, el conejillo
de Indias y el gato, que toleran sin reaccionar 3 g/kg. Las perso-
nas adultas toleran 3 veces 2 gramos al día sin molestias. Con
invasión intensa de oxiuros se manifiesta un picor sumamente mo-
15. to, constituyendo una ventaja particular del éster timólico del



30 N

190630

ácido N-isoamil-carbámico el hacer desaparecer de pronto el picor desagradable, administrado en dosis terapéutica.

El presente invento, por lo tanto, consiste en llevar a reacción un derivado de isoamilo de la fórmula $(\text{CH}_3)_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$, con un derivado del timol de la fórmula $\text{Y}-\text{O}-\text{C}_{10}\text{H}_{13}$, determinando a este efecto X y Y de modo que se vaya formando en la transformación la agrupación de amida de ácido $-\text{NH}-\text{CO}-$ (con el nitrógeno en el radical isoamilo). X e Y, por consiguiente, son tales grupos aptos para reaccionar, y la reacción en cuestión de tal índole como son conocidos para la preparación de otros ésteres de ácido carbámico N-sustituídos. Se puede obtener de un modo especial, vg., el producto deseado a base de transformar isoamilamina con ésteres del timol fácilmente dissociables. De preferencia se emplea al efecto, el éster timólico del ácido clorofórmico, o el éster de ácido carbónico del timol. En la transformación de isoamilamina con éster timólico del ácido clorofórmico, se puede trabajar en un disolvente orgánico indiferente, o en medio acuoso en presencia de lejía. En el caso citado en último lugar, se parte ventajosamente de sales hidrosolubles de la isoamilamina, por ejemplo del clorhidrato. Pueden llevarse a cabo, además, de acuerdo con lo expuesto, vg., las transformaciones siguientes:

transformación de isocianato de isoamilo con timol;

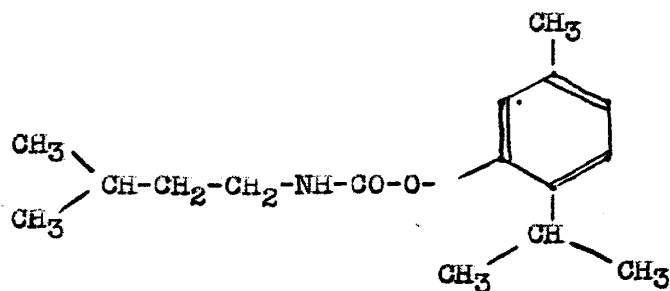
transformación de isobutilacetamida, primero con halógeno y, seguidamente, con sodio timólico, o respectivamente timol; reacción de acida de ácido isocaprónico con timol;

transformación de isoamilhalogenuro con éster timólico de ácido carbámico.

El éster timólico de ácido N-isoamil-carbámico de la fórmula



190630



es una substancia cristalizada, incolora, del punto de fusión 57^o C., que resulta prácticamente insoluble en el agua (solubilidad en agua con temperatura ambiente menor que 1 : 50 000). Si se trata la preparación con lejía metilalcohólica normal a 40^o, resulta al cabo de 30 días aproximadamente un 86 % saponificado.

EJEMPLOS.

15. 1).- En una solución de 780 g de isoamilamina en 4 litros de éter absoluto es introducida paulatinamente, bajo agitación y enfriamiento, mediante agua helada, una solución de 904 g de éster tímólico de ácido clorofórmico en 4,5 litros de éter absoluto. El conjunto es hervido durante una hora en el reflujo y, después de enfriado, es liberado por filtración de clorhidrato de isoamilamina segregado. El producto de filtración es concentrado por evaporación y el residuo, que cristaliza al poco tiempo, es reocrystalizado en una parte en volumen de éter de petróleo de bajo punto de ebullición. Rendimiento: 850 g de agujas incoloras del punto de fusión 57^o.
20. 2).- 2,12 kgs de éster tímólico de ácido clorofórmico son suspendidos en una solución de 1,24 kgs de clorhidrato de isoamilamina en 2,48 litros de agua tibia. Bajo viva agitación es añadida, en el transcurso de un cuarto de hora, una solución de 880 g de hidróxido sódico en 2,64 litros de agua, mientras que el recipient-
- 25.
- 30.



190630

5. te de reacción es enfriado con agua corriente. Con una temperatura inicial de 35 $^{\circ}$, va subiendo la temperatura de la mezcla reaccional a aproximadamente 65 $^{\circ}$. Una vez terminada la reacción, se hace enfriar bajo viva agitación a 15 $^{\circ}$. El producto de reacción que se ha ido solidificando, es separado por absorción, desmenuzado, bien lavado con agua y secado al aire. El producto bruto es recrystalizado en una parte en volumen de éter de petróleo, de bajo punto de ebullición. Rendimiento: 2,1 kgs., punto de fusión 57 $^{\circ}$.

10. Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejemplos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.

N O T A

15. Hecha la descripción de el presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad dimanantes de la patente N $^{\circ}$ 40691, depositada en SUIZA en fecha 27 de Diciembre de 1948; y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

20. 1.- Procedimiento para la preparación de un éster timólico, caracterizado por el hecho de llevar a reacción un derivado de isoamilo de la fórmula $(CH_3)_2 = CH-CH_2-CH_2-X$ con un derivado del timol de la fórmula $Y-O-C_{10}^{H_{13}}$, a cuyo efecto se determina X e Y, de modo que en la transformación se vaya formando la

25. agrupación de amida de ácido - NH - CO - (con el nitrógeno en el



190630

radical isoamilo).

5. 2.- Procedimiento para la preparación de un éster tímólico, caracterizado por el hecho de llevar a reacción un derivado de isoamilo de la fórmula $(\text{CH}_3)_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ con un derivado del timol de la fórmula $\text{Y}-\text{O}-\text{C}_{10}\text{H}_{13}$, siendo X e Y tales grupos, como son empleados para la preparación de otros ésteres de ácido carbámico N-sustituídos en procedimientos conocidos.

10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar isoamilamina con ésteres de timol, fácilmente dissociables, de preferencia con el éster de ácido carbónico, o respectivamente el éster de ácido clorofórmico.

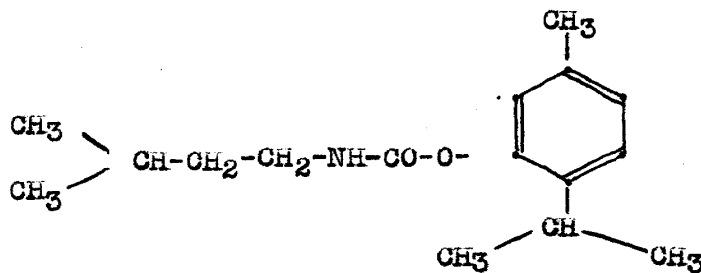
4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de transformar isoamilisocianato con timol.

15. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que se lleva a reacción acetamida de isobutilo, primero con halógeno y, seguidamente, con timol-sodio, o con timol.

20. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar acida de ácido isocaprónico con timol.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de transformar halogenuro de isoamilo con éster tímólico de ácido carbámico.

25. 8.- Procedimiento según las precedentes reivindicaciones, caracterizado por el hecho de obtener éster tímólico de ácido N-isoamil-carbámico de la fórmula



190630

5.

una substancia incolora, cristalizada, que funde a aproximadamente 57^o C., siendo en el agua prácticamente insoluble, y suministrando en la saponificación alcalina isoamilamina y timol (además de ácido carbónico).

10.

9.- Procedimiento para la preparación de un éster timólico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Noviembre de 1949.

15.

E. MERCK CHEMISCHE FABRIK.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.