



199272

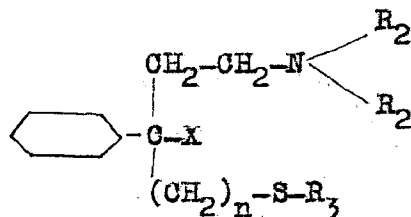
199272

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención por 20 años,
a nombre de:

CILAG SOCIÉTÉ ANONYME, residente en Schaff-
hausen, Hochstrasse Nº 209 (Suiza), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUE-
VOS TIOÉTERES, SUS SALES CUATERNARIAS Y
ACIDAS".

=====

Se ha descubierto que presentan valiosas propiedades terapeú-
ticas combinaciones de la fórmula general

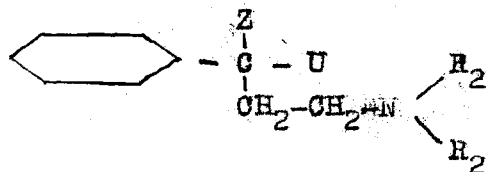


en que R_2 son radicales alquílicos inferiores, X puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, carbamido o aminometilo u oxime-
5 tilo o un grupo acilo, y en que n representa los números 1 a 3 y R_3 un radical alquilo o aralquilo, lo mismo que sus sales cuaternarias y ácidas. Las combinaciones de esta fórmula tienen, entre otras, acción espasmolítica y antialérgica. En algunas de ellas
10 puede reforzarse su actividad mediante cuaternización del átomo de nitrógeno.

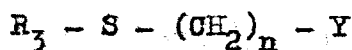


Las nuevas combinaciones de esta fórmula se habrán, por consiguiente, de emplear como medicamentos y en parte también como productos intermedios.

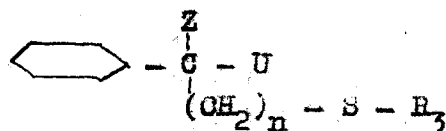
15 Ahora bien, el invento se refiere a un procedimiento muy conveniente para la obtención de estos nuevos tioéteres, el cual se caracteriza porque sobre una combinación de la fórmula



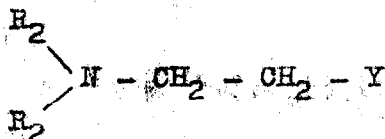
en que Z es un radical fácilmente dissociable, y U es un radical que favorece la disociación de Z y que fácilmente puede convertirse en uno de los sustituyentes X, por ejemplo un radical ciano o acilo, se hace actuar una combinación de la fórmula



en que Y es un radical fácilmente dissociable o desprendible, por ejemplo un átomo de halógeno, o sobre una combinación de la fórmula



en que Z y U tienen el significado ya indicado, se hace actuar una combinación de la fórmula



30 en que Y es un radical fácilmente desprendible, por ejemplo un átomo de halógeno, y porque, dado el caso, en el producto obtenido de la transformación el radical U se convierte en uno de los sustituyentes X.

La transformación se realiza preferentemente en presencia de disolventes y medios de condensación. Como diluyentes se pres-

35



tan principalmente los hidrocarburos, como benzol y sus homólogos, aunque también pueden emplearse otros disolventes, por ejemplo nitrobenzol, dioxano etc.

Como medios de condensación pueden en general emplearse álcalis y sus derivados, por ejemplo alcaliamidas, fenilálcalis etc. Con preferencia se escoge una benzilcianida sustituida por α -dialquilaminoalquilo o una sal alcalina de aquella, como material de partida, y se hace reaccionar ésta con un halogenuro alquilmercaptoalquílico. O se parte de una benzilcianida α -alquilmercaptoalquil-sustituida o de una sal alcalina de la misma y sobre ésta se hace actuar un halogenuro dialquilaminoalquílico.

Luego en el producto de la transformación puede, por ejemplo el grupo ciano, convertirse mediante alcaliamidas en el átomo de hidrógeno, por fijación de agua, en un grupo carbamido. Si la cianocombinación obtenida se hace reaccionar con un haluro de alquilmagnesio, entonces, en el lugar del grupo ciano, puede introducirse un radical acílico correspondiente al haluro de alquilmagnesio empleado. En esta reaccional, para facilitar la grignardización puede convertirse el átomo terciario de nitrógeno en uno cuaternario, pudiendo, después de obtener la cetona, realizar fácilmente, si se quiere, la descuaternización, por ejemplo mediante destilación seca etc.

Una transformación del átomo terciario de nitrógeno en el cuaternario se realiza ventajosamente en un disolvente, por ejemplo en éster acético, dioxano etc. con auxilio de los correspondientes halogenuros alquílicos. La reducción del grupo ciano en el grupo aminometilo se efectúa generalmente de la mejor manera por vía catalítica con auxilio de uno de los catalizadores conocidos o con hidruro de litio-aluminio. La conversión del grupo aminometilo en el grupo oximetilo se realiza del modo más sencillo mediante diazotización.



Las combinaciones pueden en general aislarse fácilmente como sales ácidas inorgánicas, que se disuelven generalmente bien en agua. Puede, sin embargo, realizarse también el aislamiento en forma de sales con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácidos metano-

70 sulfónicos, ácido salicílico, p-amino-salicílico.

Ejemplo de ejecución 1

1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercapto-pentano

a) 26,3 g de 1-dimetilamino-3-ciano-3-fenil-propano y 15,9 g de

75 cloruro de 2-metil-tioetilo se disuelven en 170 cm³ de toluol abs., se enfria la disolución a 0° y se trata con 6 g de sodioamida pulverizada. Se agita durante hora y media enfriando con hielo, se calienta durante una hora a 100° y luego se deja enfriar. Inmediatamente se introducen agitando 200 cm³ de ácido clorhídrico 2n, se

80 separa la disolución acuosa, se lava con éter y se alcaliniza. La disolución acuosa alcalina se extrae con éter, se seca la disolución etérea y se concentra por evaporación. El residuo destilado a 0,6 mm da el 1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano en una cantidad de 26 g, el cual hierve a 151-153°. La nueva

85 combinación se disuelve fácilmente en ácidos minerales diluidos, es miscible con disolventes orgánicos e insoluble en agua. El picrato, recristalizado en metanol, funde a 154-155°. El clorhidrato funde a 197-198° y puede recristalizarse en etanol abs.

b) 19 g de 1-fenil-1-ciano-3-metilmercaptopropano y 15 g 2- de bromuro de dimetilaminoetilo se disuelven en 150 cm³ de toluol abs.

90 En la disolución enfriada a 0° se introducen rápidamente 4,5 g de sodioamida pulverizada. La mezcla de reacción se turbiniza durante hora y media a 20° y luego durante una hora a 100°. La elaboración se realiza como se ha descrito en el ap. a). Se obtiene el 1-dime-

95 tilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano con rendimiento satisfactorio.

Ejemplo de ejecución 21-Dimetilamino-3-fenil-5-metilmercaptopentano

19,2 g de 1-Dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano se
100 hierven durante 36 horas con reflujo con 10,3 g de sodioamida en
150 cm³ de xilol. Para destruir la sodioamida en exceso se trata
inmediatamente primero con 100 cm³ de etanol y luego con 300 cm³
de agua. La capa de xilol, después de lavada con agua, se extrae
con ácido clorhídrico diluido y este se alcaliniza después de fil-
105 trar, con carbón. Después de extraer con éter, secar el éter y eva-
porarlo, se obtiene en la cantidad de 6-7 g el 1-dimetilamino-3-
fenil-5-metilmercaptopentano que a 10 mm Hg hierve a 145-150°.

La nueva combinación se disuelve fácilmente en ácidos dilui-
dos, es miscible con disolventes orgánicos e insoluble en agua.

110 Una disolución neutra de la misma al 5 % puede prepararse,
por ejemplo disolviendo 6 g de la base en 25 cm³ de ácido clorhí-
drico n, y diluyendo a 120 cm³ con agua destilada.

Ejemplo de ejecución 3

30 g de 1-dimetilamino-3-fenil-5-metilmercapto-3-cianopenta-
115 no, disueltos en 150 cm³ de éter abs., se tratan con turbinación
añadiendo a gotas una suspensión de 10,4 g de hidruro de litio-
aluminio en 200 cm³ de éter abs. Después de 24 horas se agrega con
precaución agua, hasta que se descomponga todo el hidruro de litio-
aluminio en exceso, y luego se agregan 100 cm³ de ácido acético 2n.
120 De esta mezcla se elimina el éter por destilación y la disolución
acuosa se alcaliniza con lejía de sosa cáustica concentrada. La
porción oleosa separada se recoge en éter y los extractos etéreos
reunidos se secan y evaporan. El residuo se destila a vacío eleva-
do. Así se obtienen 26 g del 1-dimetilamino-3-aminometil-3-fenil-
125 5-metilmercaptopentano, que a 0,02 mm hierve a 126-127°. La nueva
base es poco soluble en agua y se disuelve bien en los disolventes
orgánicos usuales.



199272

Ejemplo de ejecución 4

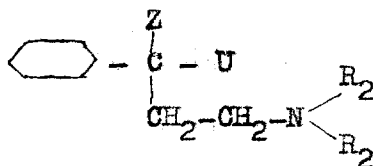
130 17,1 g de 1-dimetilamino-3-fenil-3-aminometil-5-metilmercaptopentano se disuelven en 70 cm³ de ácido sulfúrico 2n y enfriando y turbinando se trata con una disolución de 5 g de nitrato sódico en 30 cm³ de agua. Después de media hora se alcaliniza con disolución concentrada de carbonato sódico y la combinación oximetílica se extrae agitándola con éter. El extracto se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 20 cm³ de piridina y se trata con 10 cm³ de anhídrido del ácido acético. Se turbina durante 24 horas a 20°, se evapora luego al vacío hasta consistencia oleosa, se trata con agua y se alcaliniza con disolución de carbonato potásico. Después de extraer con éter y secarlo, se destila a vacío elevado. Se obtienen 8 g de 1-dimetilamino-3-fenil-3-acetoximetil-5-metilmercaptopentano, que a 0,15 mm hierve a 135-140°. La nueva combinación es un aceite incoloro, que es insoluble en agua y se disuelve bien en ácidos diluidos y disolventes orgánicos.

Ejemplo de ejecución 5

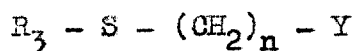
145 9,1 g de 1-dimetilamino-3-ciano-5-metiltio-3-fenilpentano se disuelven en 50 cm³ de éster acético abs., y se agrega la disolución de 5,2 g de yoduro de metilo en 25 cm³ de éster acético. Se deja reposar 3 días, se decanta el éster acético y se digiere algunas veces con éter. Después de recrystalizar en acetona-éter, se obtiene el N-yodometilato de 1-dimetilamino-3-ciano-5-metiltio-3-fenil-pentano, como cristales finos e incoloros, que funden a 188-189° y con un rendimiento de 13,5 g. La sal cuaternaria así obtenida se disuelve fácilmente en agua, etanol, acetona, dioxano y piridina y es poco soluble en éter, benzol y éster acético.

155 Ejemplo de ejecución 6

30 g del yodometilato obtenido en el ejemplo 5 se hacen reaccionar en 300 cm³ de éter con una disolución etérea de 39,4 g de bromuro de etilmagnesio. Se forma una papilla espesa, constituida por la sal magnésica de la ketimina. Se agita durante dos horas a 20°, se

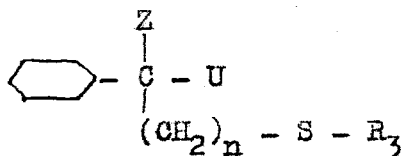


190 en que Z es un radical fácilmente dissociable, U un grupo que facilita la disociación de Z y que puede convertirse en uno de los sustituyentes X, se hace actuar una combinación de la fórmula



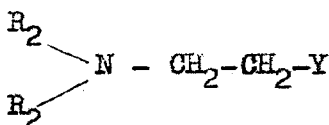
en que Y es un radical fácilmente dissociable, o porque sobre una combinación de la fórmula general

195



en que Z y U tienen la significación arriba indicada, se hace actuar una combinación de la fórmula

200



205 en que Y indica un radical fácilmente dissociable, y porque dado el caso en el producto de transformación se convierte U en uno de los sustituyentes X.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la transformación se realiza con auxilio de un medio condensador.

210 3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como medio condensador se emplea una álcaliamida.

4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-propano con cloruro de 2-metilmercaptoetilo, con lo que se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano.

215 5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar 3-metilmercapto-1-fenil-1-ciano-



propano con bromuro de 2-dietilaminoetilo, con lo que se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano.

220 6.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque en el 1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano se separa el grupo ciano con auxilio de sodioamida, con lo que se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenil-5-metilmercaptopentano.

225 7.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque sobre 1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano se hace actuar hidruro de litio-aluminio, con lo que se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenil-3-aminometil-5-metilmercaptopentano.

230 8.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque sobre 1-dimetilamino-3-fenil-3-aminometil-5-metilmercaptopentano se hace actuar ácido nitroso, con lo que se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenil-3-oximetil-5-metilmercaptopentano.

235 9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque sobre 1-dimetilamino-3-fenil-3-ciano-5-metilmercaptopentano, que preferentemente se emplea como yodato de metilo, se hace actuar un bromuro de etilo-magnesio, con lo que se obtiene como metilyodato la 1-dimetilamino-3-fenil-3-(2'-metilmercaptoetil)-hexanona-(4), y esta se descompone en la base libre.

240 10.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque sobre α -(2'-metiltioetil)-benziletilcetona se hace actuar bromuro de 2-dimetilamino-etilo, con lo que se obtiene la 1-dimetilamino-3-fenil-3-(2'-metilmercaptoetil)-hexanona(4).

11.- Procedimiento para la obtención de nuevos tioéteres, preparados por los métodos reivindicados o por un método químicamente equivalente, esencialmente como antes se ha descrito.

Esta patente recae sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS TIOETERES, SUS SALES CUATERNARIAS Y ACIDAS", como queda descrito en la presente memoria y caracterizado en la anterior

== 10 ==

199272



Nota.

Madrid, 21 de Agosto de 1.951.

Aut. D. J.