

228914

P.- 14.570

228914



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de H. LUNDBECK & CO. KEMISK PHARMACEUTISK LABORATO-
RIUM A/S., entidad danesa, establecida en Ottiliavej 7, Co-
penhague-Valby, Dinamarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ETERES Y TIOETERES AMINO-
ALQUILBENZHIDRILICOS N-SUSTITUIDOS"

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento
de fabricación de éteres y tioéteres aminoalquil-benzhidríli-
cos N-sustituidos y sus sales o compuestos de amonio cuaterna-
rio con acción espasmolítica sobre la musculatura lisa nor-
mal, así como contra los espasmos neurotropos y musculotropos

5

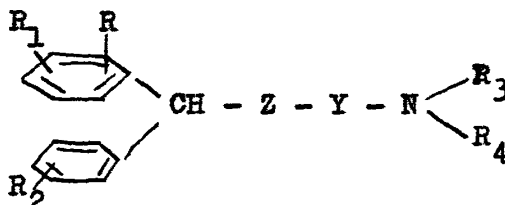


228914

de la musculatura lisa inducidos por la histamina, y con una pronunciada acción sedante, que a menudo es de gran valor precisamente en combinación con la actividad espasmolítica y que en muchos casos es suficientemente pronunciada para hacer a las citadas combinaciones valiosos sedantes. Al mismo tiempo que las sustancias son fisiológicamente activas, están libres de acciones secundarias perjudiciales, como por ejemplo, propiedades irritantes, y tiene una toxicidad adecuadamente baja.

10 Los citados éteres y tioéteres aminoalquilbenzohidrílicos N-sustituidos se hallan sustituidos en uno o en los dos núcleos fenílicos del grupo benzhidrilo, y las bases libres tienen la fórmula:

15



20 donde R representa hidrógeno, cloro, bromo o yodo, R₁ hidrógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilmercapto, un grupo fenilmercapto, un grupo fenilmercapto sustituido, un grupo cicloalquilmercapto o un grupo cicloalquilmercapto sustituido, R₂ indica un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilmercapto, un grupo fenilmercapto, un grupo fenilmercapto sustituido, un grupo cicloalquilmercapto, un grupo cicloalquilmercapto sustituido o, excepto cuando R₁ representa hidrógeno, hidrógeno, Z es oxígeno o azufre, Y es un grupo

25



228914

alquileno y R_3 y R_4 indican cada uno grupos alquilos inferiores, o forman juntamente con N un anillo heterocíclico hexagonal saturado, como por ejemplo piperidina, morfolina y tiomorfolina, o uno de los sustituyentes R_3 y R_4 forma
5 junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y un anillo de piperidina.

Los citados éteres y tioéteres pueden obtenerse como bases libres que corresponden a la fórmula anterior o bien en forma de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos típicos de sales son los hidratos, clorhidratos, fosfatos, sulfatos, citratos, oxalatos, tartratos, salicilatos, benzoatos y acetatos. En general, las bases libres son aceites y los clorhidratos sustancias blancas cristalinas. Con objeto de facilitar la preparación es, en general, lo más conveniente preparar los compuestos en forma de
10 sales, que pueden transformarse fácilmente en las correspondientes bases libres por tratamiento con álcalis en la forma ordinaria.

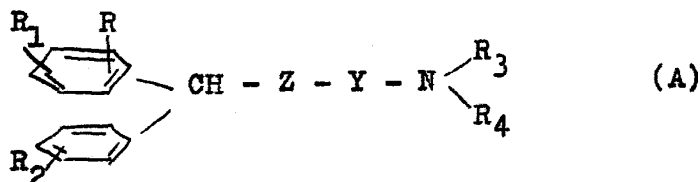
Los nuevos éteres y tioéteres según la fórmula anterior son aminas terciarias y las correspondientes combinaciones de amonio cuaternarias pueden prepararse por métodos de por sí conocidos por alquilación, por ejemplo con una sal alquímica como el bromuro de alquilo o yoduro de alquilo. Las combinaciones de amonio cuaternarias presentan actividad
15 espasmolítica y sedante como las correspondientes aminas terciarias.

De acuerdo con el invento los éteres y tioéteres aminoalquilbenzohidrílicos N-sustituidos de la siguiente



228914

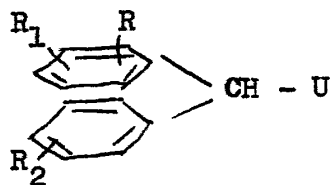
te fórmula general:



10 y sus sales o combinaciones de amonio cuaternarias, donde R representa hidrógeno, cloro, bromo o yodo, R₁ hidrógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilmercapto, un grupo fenilmercapto, un grupo fenilmercapto sustituido, un grupo cicloalquilmercapto o un grupo cicloalquilmercapto sustituido, R₂ indica un grupo alquilsufonilo, un grupo alquilmercapto, un grupo fenilmercapto, un grupo fenilmercapto sustituido, un grupo cicloalquilmercapto, un grupo cicloalquilmercapto sustituido o, excepto cuando R₁ representa hidrógeno, hidrógeno, Z es oxígeno o azufre, Y un grupo alquilenos y R₃ y R₄ indican cada uno grupos alquilo inferiores, o forman junto con -N un anillo heterocíclico exagonal saturado, como por ejemplo piperidina, morfolina y tiomorfolina, o uno de los sustituyentes R₃ y R₄ forma junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y un anillo de piperidina, se obtienen condensado un compuesto benzhidrónico de fórmula:

15

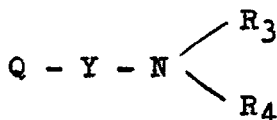
20





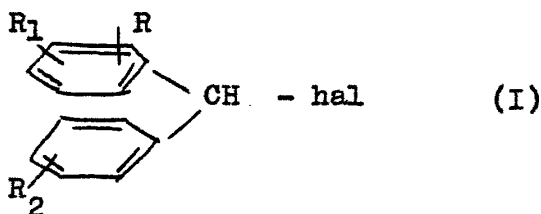
228914

con un aminocompuesto de la fórmula siguiente:

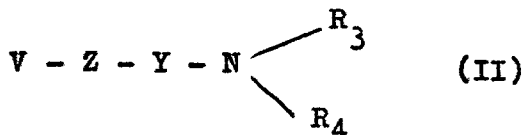


5 en la que uno de los símbolos U y Q representa uno de los átomos cloro, bromo y yodo y el otro un grupo V -, Z, en el que V representa hidrógeno o un metal alcalino, después de lo cual el producto de condensación así obtenido, que contiene un grupo amino terciario, puede eventualmente transformarse por métodos conocidos en una sal de adición
10 con un ácido orgánico o inorgánico o en un compuesto de amonio cuaternario.

De acuerdo con una de las formas convenientes de llevar a cabè el invento, los nuevos compuestos se obtienen por reacción de un halogenuro de benzhidrilo de la siguiente
15 fórmula:



20 en la que R, R₁ y R₂ significan lo ya indicado y hal representa cloro, bromo o yodo, con un aminoalcohol o un aminotioalcohol o sus sales de metales alcalinos de fórmula:



25 en la que V es hidrógeno o un metal alcalino y las restantes letras tienen la significación ya indicada.



228914

En la preparación del éter de la citada fórmula (A) se encontró especialmente satisfactoria la reacción del halogenuro de benzhidrilo (I) con un aminoalcohol (II). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte o en un disolvente orgánico acuoso con o sin la presencia de un agente que combine el ácido, y se efectúa preferentemente a una temperatura inferior al punto de ebullición del disolvente o la que corresponde a éste. Pueden ser utilizadas temperaturas superiores, aunque en general no producen ninguna ventaja especial en relación con las inferiores. Como ejemplos de disolventes adecuados pueden citarse metanol, mezclas agua-metanol, etanol diluido, isopropano, dioxano acuoso, etanol absoluto, benceno, tolueno, trementina, piridina, éter di-n-butílico y xileno. Como agentes para combinar el ácido pueden utilizarse los empleados ordinariamente con este objeto. Ejemplos típicos son los óxidos e hidróxidos de los metales alcalinos y alcalinotérreos y los carbonatos y bicarbonatos de los metales alcalinos. Sin embargo, no es imprescindible un disolvente para llevar a cabo la reacción. Así, por calefacción del halogenuro de benzhidrilo (I) junto con un aminoalcohol (II) se alcanzan ya resultados totalmente satisfactorios. En este caso es especialmente ventajosa una temperatura de reacción de alrededor de 120-130°C puesto que la reacción transcurre en este caso con especial suavidad.

La reacción entre el halogenuro de benzhidrilo y el aminoalcohol puede llevarse a cabo como reacción en dos fases, en el caso de que se mezcle solo el halogenuro de benzhi-



228914

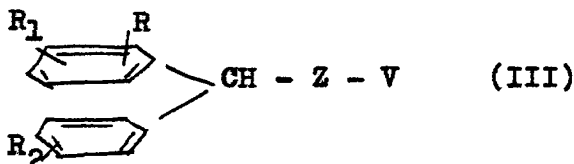
drilo (I) con el aminoalcohol (II) sin calefacción. En estas condiciones se forma como producto intermedio un halogenuro de un compuesto de nitrógeno cuaternario, el cual se forma intermediariamente por adición directa del halogenuro de benzhidrilo (I) al átomo de nitrógeno del aminoalcohol. Si se desea, este producto intermedio puede aislarse y purificarse de la forma conocida, antes de transformarlo por calefacción en el halogeno-hidrato del éter deseado de fórmula general (A).

Según se indicó los éteres de fórmula (A) pueden obtenerse también por reacción del halogenuro de benzhidrilo (I) con una sal de metal alcalino del aminoalcohol previamente preparada. En este caso es conveniente realizar la reacción en un disolvente del tipo mencionado.

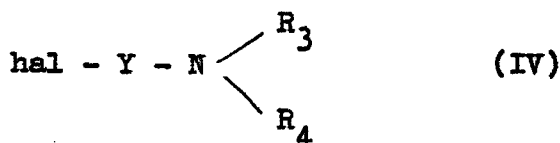
De acuerdo con lo anterior, los nuevos tioéteres de fórmula general (A) se preparan haciendo reaccionar un halogenuro de benzhidrilo (I) con un aminotioalcohol o su sal de metal alcalino (II). La reacción entre el halogenuro de benzhidrilo y el aminotioalcohol o sus sales de metal alcalino se lleva a cabo en las mismas condiciones que se emplearon en la reacción entre el halogenuro de benzhidrilo y un aminoalcohol o sus sales de metales alcalinos.

Los nuevos éteres y tioéteres de la fórmula general anterior (A) pueden obtenerse también de acuerdo con el invento al reaccionar un benzhidrol, o su correspondiente tioalcohol, o sus sales de metales alcalinos, de fórmula:

228914



con un aminohaluro de la siguiente fórmula:



Las letras de las fórmulas tienen la significación ya indicada. Para realizar la reacción no es imprescindible en todos los casos un disolvente. Así, se han encontrado que los nuevos éteres de fórmula general (A) pueden obtenerse ya por calefacción de un benzhidrol (III) con un aminohaluro (IV). Sin embargo, la reacción puede efectuarse muy bien en un disolvente orgánico inerte del tipo antes citado.

Los nuevos éteres de fórmula (A) pueden prepararse asimismo por reacción de una sal de metal alcalino del compuesto benzhidrólico (III) con un aminohaluro halogenado (IV) en las mismas condiciones empleadas antes en la reacción entre un halogenuro de benzhidrilo y una sal de metal alcalino de un aminoalcohol.

Análogamente se obtienen con ventaja los tioéteres de fórmula (A) por reacción entre un benzhidriltioalcohol o sus sales de metales alcalinos (III) y un aminohaluro (IV), en las mismas condiciones que se utilizaron antes en la reacción entre halogenuro de benzhidrilo y aminoalcohol y halogenuro de benzhidrilo y una sal de metal alca-



228914

lino de un aminoalcohol, respectivamente. Cuando se utiliza para ello una sal de metal alcalino formada previamente a partir del tioalcohol benzhidrónico, es conveniente llevar a cabo la reacción en el medio en el que se ha formado la sal de metal alcalino, por ejemplo en alcohol o en mezclas aguaalcohol. Además pueden estar presentes disolventes orgánicos inertes o eventualmente pueden utilizarse como único disolvente en la reacción. El tolueno, xileno y éter di-n-butílico son ejemplos típicos de tales disolventes orgánicos inertes, adecuados. La reacción se lleva a cabo del modo más conveniente por calefacción de ambos componentes en uno de los medios citados, siendo especialmente adecuadas temperaturas que corresponden a los puntos de ebullición de los respectivos disolventes. Pueden utilizarse tanto temperaturas superiores como inferiores sin que esto suponga en general ninguna ventaja especial.

Los compuestos preparados de acuerdo con el invento poseen en general un pronunciado efecto sedante, como se ha comprobado por su efecto reductor de la actividad funcional cuando se administran a las ratas intraperitonealmente. En relación con esto los compuestos preparados de acuerdo con el invento son generalmente más activos que los antihistamínicos de acción sedante hasta ahora conocidos, como por ejemplo fenergan y éter β -dimetilaminoetil-benzhidrónico, así como la mayoría de los barbituratos. De manera sorprendente, los compuestos preparados de acuerdo con el invento se distinguen además porque su acción sedante



228914

no va acompañada de ningún efecto hipnótico, lo que hace su empleo de especial significación cuando se desea calmar a los pacientes a los que se administra, sin provocar simultáneamente el sueño. Además la toxicidad de los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento es corrientemente inferior a la toxicidad de la N-(β -dimetilamino-n-propil)-fentiacina y éter β -dimetilaminoetil-benzhidrílico y los barbituratos, con lo cual el índice sedativo es frecuentemente más favorable que el de los sedantes hasta ahora conocidos.

10 Ensayos in vitro con intestino delgado de cobayas en solución de tiroides demuestran que los compuestos preparados de acuerdo con el invento son en general marcadamente activos contra los espasmos provocados en la musculatura lisa por sustancias tales como la histamina, acetilcolina y cloruro bórico. Son especialmente activos contra los espasmos provocados por el cloruro bórico en la musculatura lisa, donde su efecto espamolítico es a menudo 10-20 veces mayor que el de la papaverina y en algunos casos aún mayor.

15 Los compuestos más activos de los preparados de acuerdo con el invento, como por ejemplo el clorhidrato del sulfuro de p-butylmercapto-benzhidril- β -dimetilaminoetilo, clorhidrato del sulfuro de m-butylmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetilo, clorhidrato del sulfuro de m-exilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetilo y clorhidrato del sulfuro de p, p'-dibutylmercaptobenzhidril- β -diethylaminoetilo, que presentan un marcado efecto sedante están indicados con fines sedantes en la terapia humana. Análogamente están indi-



228914

cados como antiespasmódicos en la terapia humana compues-
tos, que como los tres primeros antes citados, poseen tam-
bién un efecto espasmolítico señalado.

5 Entre los compuestos obtenidos de acuerdo con el
invento de la fórmula general (A) antes citada, aquéllos en
los que el grupo Y, que enlaza Z con el átomo de nitrógeno,
es un grupo alquileo, son en general especialmente acti-
vos como espasmolíticos y sedantes. Tales compuestos en
los que el citado grupo alquileo contiene 2-4 átomos de car-
10 bono, son especialmente satisfactorios y singularmente los
compuestos en los que el grupo alquileo es un grupo etile-
no son muy valiosos en relación con la actividad sedante
y espasmolítica. Aquellos compuestos en los que



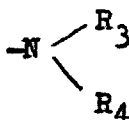
representa un grupo morfolino, se caracterizan en general
por su baja toxicidad, y de este modo su correspondiente
índice terapéutico es especialmente favorable. En general,
20 los compuestos de fórmula general (A), en la que Z repre-
senta azufre, tienen efecto sedante especialmente elevado
y baja toxicidad. Asimismo se ha encontrado que los compues-
tos en los que uno de los sustituyentes R₁ y R₂ es un grupo
mercapto, son especialmente activos. Las combinaciones en
25 las que tanto R₁ como R₂ son grupos mercapto, son asimismo
fuertemente activas en relación con su efecto sedante. Entre
los grupos mercapto, se prefieren grupos alquilmercapto y
particularmente los grupos alquilmercato superiores, como



228914

por ejemplo, butilmercapto, hexilmercapto y octilmercapto, puesto que estos grupos hacen en general especialmente activos los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento. Pero también pueden utilizarse con resultados satisfactorios otros grupos mercapto, como por ejemplo, fenilmercapto, ciclohexilmercapto y sus homologos sustituidos por grupos alquilo inferiores, como por ejemplo, metilfenilmercapto y metilciclohexilmercapto.

Aquellos compuestos en los que



representa un grupo piperidino, son en general espasmolíticos especialmente activos.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento pueden administrarse como bases libres, como clorhidratos u otras sales de ácidos, cuyos aniones sean conocidos como inocuos a las dosis terapéuticamente activas de las sales, o en forma de sus combinaciones de amonio cuaternarias. Los citados compuestos pueden ser de administración peroral o parenteral.

Ejemplos típicos de ácidos que forman sales inocuas se han citado anteriormente. Estas sales se preparan sin dificultad por los métodos conocidos.

EJEMPLOS

1. Clorhidrato del éter p-butilmercaptobenzhidril-β-dimetilaminoetilico.

La p-butilmercaptobenzofenona, P.F.=46-48° C, que



228914

se obtiene a partir del sulfuro de p-butyl-fenilo (P.E. 60 mm⁻¹56°C) de modo análogo a la p-etilmercaptobenzonfenona (Auwers, Beger. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 27, 1734 (1894), se reduce a p-butylmercaptobenzhidrol con cinc e hidróxido sódico en alcohol. El benzhidrol se disuelve en éter y la solución etérea se satura con ácido clorhídrico gaseoso seco, con lo cual el benzhidrol se transforma en cloruro de p-butylmercaptobenzhidrilo, que es un aceite amarillo. Los sulfuros de p-alkil- y p-ciclo-alkil-fenilo, que se utilizan en este y en los siguientes ejemplos, se obtienen por tratamiento de tiofenolato sódico en solución alcohólica con los respectivos bromuros de alkilo o cicloalkilo.

Se mezclan 48 g de cloruro de p-butylmercaptobenzhidrilo con 35 g de dimetilaminoetanol y la mezcla se calienta durante 4 horas en baño de aceite a 120-130°C. Después de frío, se añaden 300 ml de hidróxido sódico 2 N y el aceite que se separa se extrae con éter. La solución etérea se lava dos veces con agua, después de lo cual se agita con 300 ml de ácido clorhídrico 2 N. De este modo se forman tres capas, puesto que el clorhidrato del éter p-butylmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetílico es difícilmente soluble en la capa clorhídrica acuosa así como en la capa etérea y forma una fase intermedia aceitosa, que se aísla y disuelve en agua. La solución acuosa se lava con éter y se añade hidróxido sódico para precipitar un aceite que se extrae con éter. La solución etérea se seca sobre



21 JUN 1954

228914

carbonato potásico sólido anhidro, después de lo cual se
añade una solución etérea de ácido clorhídrico para preci-
pitar el clorhidrato del éter p-butylmercaptobenzhidril-
dimetilaminoetílico. Es un compuesto blanco cristalino, que
se filtra y seca en un desecador. P.F.=116° C.

5

2. Clorhidrato del éter m-butylmercaptobenzhidril-2-dimeti-
laminoetílico.

El cloruro de m-butylmercaptobenzhidrilo se prepara
a partir de la m-butylmercaptobenzofenona de manera aná-
loga al correspondiente compuesto β en el ejemplo 1. La
m-butylmercaptobenzofenona, (p.eb. 0,8 mm 180°C), que se
utiliza en este ejemplo como producto de partida, se obtie-
ne por una síntesis de FRIEDEL-CRAFTS con cloruro de m-
butylmercaptobenzoylo (P.V. Peteresen, Acta Pharmacol. 4,
201 (1948), benceno y cloruro de aluminio en sulfuro de
carbono.

10

15

Se mezclan 48 g de cloruro de m-butylmercaptobenz-
hidrilo con 35 g de dimetilaminoetanol y la mezcla se ca-
lienta 4 horas en baño de aceite a 120-130° C. Después de
operar con el producto de reacción como se describió en
el ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del éter m-butyl-
mercaptobenzhidril β -dimetilaminoetílico en forma de ja-
rabe incoloro. El correspondiente metoyoduro se prepara
por alquilación de la base libre con yoduro de metilo en
solución en éter anhidro. P.F.=77-79° C.

20

25

3. Clorhidrato del éter p-butylmercaptobenzhidril-4-dime-
tilaminobutílico

48 g de cloruro de p-butylmercaptobenzhidrilo (Ejem-



228914

5 plo 1) se mezclan con 40 g de 4-dimetilaminobutanol-(1) y la mezcla se calienta 4 horas en baño de aceite a 120-130°C. Después de operar con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 1 se obtiene el clorhidrato del éter p-butylmercaptobenzhidril-4-dimetilaminobutílico como un jarabe incoloro.

4. Clorhidrato del éter p-butylmercaptobenzhidril-2-(4-morfolino)-etilico.

10 48 g de cloruro de p-butylmercaptobenzhidrilo (Ejemplo 1) se mezclan con 40 g de 2-(morfolino)-etanol, y la mezcla se calienta durante 4 horas en baño de aceite a 130° C. Después de operar con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del éter p-butylmercaptobenzhidril-2-(4-morfolino)-etilico en forma de un jarabe incoloro.

15 5. Clorhidrato del sulfuro de p-butylmercaptobenzhidril- β -dietilaminoetilo

20 El cloruro de p-butylmercaptobenzhidrilo (ejemplo 1) se hirvió con tiourea en alcohol, con lo cual se forma el cloruro de p-butylmercaptobenzhidrilisotiocuronio, que se hidroliza con hidróxido sódico diluido, formando p-butylmercaptobenzhidrilmercaptano. Se disuelven 2,3 gramos de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añaden 28,5 gramos de p-butylmercaptobenzhidrilmercaptano. Después de esto, se añada una solución de 13,6 gramos de cloruro de dietilaminoetilo en 50 ml de tolueno, la mezcla se hierve en baño de vapor durante tres horas, después de lo cual se separa por



228914

filtración el cloruro sódico que se ha separado durante la reacción. La solución restante se concentra por evaporación en vacío hasta 1/3 de su volumen y el residuo de la evaporación se extrae con éter. La solución etérea se lava con 100 ml de ácido clorhídrico 2 N, con lo cual se forman tres capas a causa de la separación del clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril-β-dietilaminoetilo en una capa aceitosa. La capa aceitosa se aísla y se disuelve en agua. La solución acuosa se lava con éter y se añade a continuación hidróxido sódico separándose un aceite que se extrae con éter. La solución etérea se seca sobre carbonato potásico anhidro sólido, después de lo cual se filtra. A continuación se hace pasar por la solución cloruro de hidrógeno seco, con lo cual se separa el clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril-β-dietilaminoetilo como compuesto blanco cristalino. Este se separa por filtración y se deseca en un desecador. P.F. = 124°C.

6. Clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril-dimetilaminoetilo

Se disuelven 2,3 gramos de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añaden 28,5 gramos de p-butilmercaptobenzhidrilmercaptano (ejemplo 5). A continuación se añade una solución de 10,8 gramos de cloruro de dimetilaminoetilo en 50 ml de tolueno. La mezcla se hierve durante tres horas en baño de vapor y después de operar con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril-β-di-



228914

metilaminoetilo como sustancia blanca cristalina. P.F. = 131-132°C.

7. Clorhidrato del sulfuro de m-butilmercaptobenzhidril-β-dimetilaminoetilo

5 El cloruro de m-butilmercaptobenzhidrilo (ejemplo 2) se transformó en el m-butilmercaptobenzhidrilmercaptano según el método que se indicó en el ejemplo 5 para el correspondiente p-compuesto.

10 Se disolvieron 2,3 gramos de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añadieron 28,5 gramos de m-butilmercaptobenzhidrilmercaptano. A continuación se añadió una solución de 10,8 gramos de cloruro de dimetilaminoetilo en 50 ml de tolueno. La mezcla se hirvió durante tres horas en baño de vapor y después de elaborar el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de m-butilmercaptobenzhidril-β-dimetilaminoetilo como sustancia blanca cristalina. P.F. = 95-98°C.

15 8. Clorhidrato del sulfuro de m-hexilmercaptobenzhidril-dimetilaminoetilo.

20 El cloruro de m-hexilmercaptobenzhidrilo se obtiene del mismo modo que su homólogo butílico en el ejemplo 2 y el cloruro se transformó en m-hexilmercaptobenzhidrilmercaptano de la misma manera que se indicó para el homólogo butílico en el ejemplo 7.

25 Se disuelven 2,3 gramos de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añaden 30,9 g de m-hexilmercaptobenzhidrilmercaptano. A continuación se añade una solución de 10,8 g de

228914



5 cloruro de dietilaminoetilo en 50 ml de tolueno. La mezcla se hierve tres horas en baño de vapor y después de elaborar el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de m-hexilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetilo como jarabe incoloro.

9. Clorhidrato del sulfuro de p-etilmercaptobenzhidril-
- dimetilamino-etilo

10 Se disuelven 2,3 g de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añaden 25,7 g de p-etilmercaptobenzhidrilmercaptano (obtenido de la misma manera que el correspondiente compuesto butílico en el ejemplo 5). A continuación se añade una solución de 10,8 g de cloruro de dimetilaminoetilo en 50 ml de tolueno. La mezcla se hierve tres horas en baño de vapor y después de elaborar el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-etilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetilo como sustancia blanca cristalina. P.F. después de recristalización desde acetona/etanol 152-153° C.

15 20 10. Clorhidrato del sulfuro de p-isopropilmercaptobenzhidril
- β -dimetilaminoetilo.

25 El cloruro de p-isopropilmercaptobenzhidrilo se prepara a partir de p-isopropilmercaptobenzhidrol (P.E. 60-mm = 128-130°C) del mismo modo que el correspondiente cloruro de p-butilmercaptobenzhidrilo en el ejemplo 1. El cloruro primeramente citado se transforma en p-isopropilmercaptobenzhidrilmercaptano de la misma manera que se describió para la transformación del cloruro de p-butilmercaptobenzhidrilo en

228914-1



su correspondiente benzhidrilmcaptano (ejemplo 5).

Se disuelven 2,3 g de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añaden 27,1 g de p-isopropilmercaptobenzhidrilmcaptano. A continuación se añade una solución de 10,8 g de cloruro de dimetilaminoetilo en 50 ml de tolueno. La mezcla se hierve tres horas en baño de vapor y después de operar con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-isopropilmercaptobenzhidrilmcaptano como sustancia blanca cristalina. P.F. después de recristalización desde acetona/etanol = 169-170°C.

11. Clorhidrato del sulfuro de o-butylmercaptobenzhidrilmcaptano - dimetilaminoetilo.

El ácido tiosalicílico se alcoholó con bromuro de butilo y el ácido o-butylmercaptobenzoico (P.F. = 94°C) así obtenido se transformó en su correspondiente cloruro de o-butylmercaptobenzoilo por tratamiento con cloruro de tionilo. El cloruro de o-butylmercaptobenzoilo se transformó mediante una síntesis de FRIEDEL-CRAFTS en o-butylmercaptobenzofenona (P.E._{2 mm} = 175-176°C), la cual se transforma a su vez en o-butylmercaptobenzhidrilmcaptano del mismo modo que el correspondiente p-compuesto (ejemplo 5).

Se disuelven 2,3 g de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añaden 28,5 g de o-butylmercaptobenzhidrilmcaptano. A continuación se añade una solución de 10,8 g de cloruro de dimetilaminoetilo en 50 ml de tolueno. La mezcla se hierve tres horas en baño de vapor y después de operar

228914



5 con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de o-butilmercaptobenzhidril- -dimetilaminoetilo como sustancia blanca, cristalina. P.F. después de recristalización de acetona = 114-117°C.

12. Clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril
- β -dimetilamopropilo

10 Se disuelven 2,3 g de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se añaden 28,5 g de p-butilmercaptobenzhidrilmercaptano. ⁺A continuación se ~~añade~~ una solución de 12,2 g de 1-cloro-2-dimetilaminopropano en 50 ml de tolueno. La mezcla se hierve tres horas en baño de vapor y después de operar con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminopropilo como jarabe incoloro..

15 Mezclando una solución de ácido cítrico en acetona con una solución de la amina libre en éter, se obtiene el citrato como sustancia blanca cristalina. P.F. = 133-135°C.

20 13. Clorhidrato del sulfuro de p-butilsulfonilbenzhidril
- β -dimetilaminoetilo.

25 La p-butilmercaptobenzofenona se oxida con peróxido de hidrógeno en ácido acético a p-butilsulfonilbenzofenona. P.F. = 82-84°C. El compuesto sulfonílico se transforma en cloruro de p-butilsulfonilbenzhidrilo del mismo modo que se describió en el ejemplo 1 para la p-

228914



5 Butilmercaptobenzofenona, y el cloruro de p-butilsulfonil-
benzhidrilo se transforma en su correspondiente benzhidril-
mercaptano del mismo modo que se describió en el ejemplo
5 para el cloruro de p-butilmercaptobenzhidrilo. Se di-
suelven 2,3 g de sodio en 75 ml de alcohol absoluto y se a-
ñaden 31,7 g de p-butilsulfonilbenzhidrilmercaptano. A con-
tinuación se añade una solución de 10,8 gramos de cloruro
de dimetilaminoetilo en 50 ml de tolueno. La mezcla se
10 hierve tres horas en baño de vapor y después se operar
con el producto de reacción del mismo modo que se descri-
bió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfu-
ro de p-butilsulfonilbenzhidril- β -dimetilaminoetilo como
sustancia blanca cristalina. P.F. después de recristali-
zar desde acetona/éter isopropílico = 131-133°C.

15 14. Clorhidrato del éter p-butilmercaptobenzhidril- -
dimetilaminopropílico.

Se mezclan 48 g de cloruro de p-butilmercapto-
benzhidrilo con 37 g de 2-dimetilaminopropanol-(1) y la
mezcla se calienta cuatro horas en baño de aceite a 130°C.
20 Después de operar con el producto de reacción como se des-
cribió en el ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del éter
p-butilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminopropílico como
jarabe incoloro.

25 15. Clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril
-4-(N-metil)-piperidino.

Se disuelven 2,3 g de sodio en 75 ml de alcohol
absoluto y se añaden 28,5 g de p-butilmercaptobenzhidril-
mercaptano. A continuación se añade una solución de 13,4 g



228914

de 4-cloro-N-metilpiperidina en 50 ml de tolueno. La mezcla se calienta tres horas en baño de vapor y después de operar con el producto de reacción como se describió en el Ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-butylmercaptobenzhidril-4-(N-metil)-piperidino como sustancia blanca cristalina. P.F. = 128-130°C.

16. Citrato del sulfuro de m-bromo-p'-butylmercaptobenzhidril-β-dietilaminoetilo.

La m-bromo-p'-butylmercaptobenzofenona se prepara a partir de 100 g de cloruro de m-bromobenzoilo, 83 g de sulfuro de butylfenilo y 90 g de cloruro de aluminio en 500 ml de sulfuro de carbono. Se obtienen 148 g. P.E. 2 mm = 222-225°C. P.F. = 48-50°C. La m-bromo-p'-butylmercaptobenzofenona se disuelve en alcohol y se reduce con cinc e hidróxido potásico al m-bromo-p'-butylmercaptobenzhidrol que es un aceite incoloro. El aceite se disuelve en éter y se hace pasar por la solución ácido clorhídrico gaseoso seco, con lo que se obtiene el cloruro de m-bromo-p'-butylmercaptobenzhidrilo.

Se mezclaron 72 g de este cloruro con 65 g de dietilaminoetilmercaptano y la mezcla se calentó cuatro horas en baño de aceite a 130°C. Después de frío se añadió agua e hidróxido sódico hasta reacción alcalina y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 150 ml de éter. La fase etérea se separó y se lavó tres veces con 150 ml de agua y a continuación se agitó con 300 ml de ácido clorhídrico 2 N. Además de la fase etérea y de la fase acuosa



228914-1 JUN. 1956

se forma una fase aceitosa, que se separa y disuelve en agua y la solución acuosa obtenida de este modo se lava con éter. Después de esto se añade hidróxido sódico 4 N a la solución acuosa y toda la mezcla se extrae con éter.

5 La fase etérea se separa y se seca sobre carbonato potásico sólido anhidro, después de lo cual se filtra la solución etérea y se mezcla con una solución etérea de ácido cítrico para precipitar el citrato del sulfuro de m-bromo-p'-butilmercaptobenzhidril- -dietilaminoetilo. Es una sustancia blanca cristalina. P.F. = 87-89°C.

10 178 Clorhidrato del sulfuro de p,p'-dibutilmercaptobenzhidril-β -dietilaminoetilo.

Se bromó a temperatura ordinaria el sulfuro de p-butil-fenilo (ejemplo 1) disuelto en ácido acético, con lo cual se formó sulfuro de p-bromofenil-butilo. P.E. ^{60 mm} = 195-205°C. Mediante una síntesis de Grignard con dióxido de carbono se formó el ácido p-butilmercaptobenzoico. P.F. = 114-116°C. Por la acción del cloruro de tionilo se transformó el ácido en su correspondiente cloruro de ácido (P.E. _{2 mm} = 142°C) que con sulfuro de butilfenilo y cloruro de aluminio en sulfuro de carbono forma p,p'-dibutilmercaptobenzofenona (P.F. = 64°C). La fenona se reduce con cinc e hidróxido potásico en alcohol al p,p'-dibutilmercaptobenzhidrol (P.F. = 28-29°C), que se disuelve en éter. La solución etérea se satura con ácido clorhídrico gaseoso seco con lo cual se forma el cloruro de p,p'-dibutilmercaptobenzhidrilo, que es un aceite incoloro.



228914

Se mezclan 27 g de este cloruro con 20 g de dietilaminomercaptano y 20 g de carbonato potásico. La mezcla se calienta dos horas en baño de aceite a 130°C. Después de operar con el producto de reacción como se describió en el Ejemplo 16, pero utilizando una solución etérea de ácido clorhídrico seco en vez de una solución etérea de ácido cítrico, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p.p'-dibutilmercaptobenzhidril- -dietilaminoetilo como sustancia blanca cristalina. P.F. = 79-80°C.

10 18. Clorhidrato del sulfuro de p-metilmercaptobenzhidril-β-dimetilaminoetilo

La p-metilmercaptobenzofenona (p.F.= 78-80°C) se reduce con cinc é hidróxido potásico en alcohol a p-metilmercaptobenzhidril (P.F.= 94-95°C). El benzhidrol se disuelve en éter y la solución etérea se satura con cloruro de hidrógeno seco, con lo cual el benzhidrol se transforma en cloruro de p-metilmercaptobenzhidrilo. Por ebullición de este cloruro con tiourea en alcohol e hidrólisis del producto primario de reacción así obtenido con hidróxido sódico, se obtiene el p-metilmercaptobenzhidrilmercaptano como aceite incoloro.

Se disuelven 38 g de p-metilmercaptobenzhidrilmercaptano en 170 ml de alcohol y se añaden 12,4 g de hidróxido sódico disueltos en 50 ml de agua, después de lo cual se añaden finalmente 26 g de clorhidrato del cloruro de dimetilaminoetilo. Después de calentar durante cuatro horas en baño de vapor se operó con el producto de reacción como se des-

228914



JUN 1956

cribió en el ejemplo 5. El clorhidrato del sulfuro de p-metilmercaptobenzhidril- β -dimetilamoetilo se obtiene así como sustancia blanca cristalina. Punto de fusión después de recristalizar desde alcohol/acetona 162-163°C.

5 19. Clorhidrato del éter p-metilmercaptobenzhidril- β -piperidinoetílico.

Se mezclan 31 g de cloruro de p-metilmercaptobenzhidrilo con 33 g de piperidinoetanol y la mezcla se calienta cuatro horas en baño de aceite a 130°. Después de enfriar y
10 operar con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del éter p-metilmercaptobenzhidril- β -piperidinoetílico como sustancia blanca cristalina. Punto de fusión después de recristalizar desde acetona 151-152°C.

15 20. Clorhidrato del sulfuro de p-butilmercaptobenzhidril-2-(4-morfolino)-etílo.

A una solución de 8,0 g de hidróxido sódico en 150 ml de alcohol de 96% + 20 ml de agua se añaden 28,5 g de p-butilmercaptobenzhidril mercaptano y a continuación
20 18,6 g de clorhidrato del cloruro de 2-(4-morfolino)-etílo. La mezcla se hierve tres horas en baño de vapor, y se vierte a continuación en cinco veces su volumen de agua. Con ello se separa un aceite que se extrae en éter. La solución etérea se lava con agua y se agita con ácido clorhídrico 2 N.
25 La capa clorhídrica se aísla y se lava con éter, después de lo cual se añade hidróxido sódico. El aceite, que se separa con ésto, se extrae con éter y la solución etérea se seca

228914



JUN. 1956

sobre carbonato potásico sólido anhidro. La solución eté-
rea se satura después con cloruro de hidrógeno seco para
precipitar el clorhidrato del sulfuro de p-butilmercapto-
benzhidril-2-(4-morfolino)-etilo. Es una sustancia blanca
5 cristalina. P.F. = 143-145°C.

21. Clorhidrato del sulfuro de p-fenilmercaptobenzhidril-
dimetilaminoetilo.

Se prepara p-fenilmercaptobenzofenona, P.F. =
68-70°C, a partir de cloruro de bencilo, sulfuro de fife-
nilo y cloruro de aluminio en sulfuro de carbono. La ben-
zofenona se reduce con cinc e hidróxido sódico en alcohol
10 a p-fenilmercaptobenzhidrol, que se disuelve en éter. La
solución etérea se satura con cloruro de hidrógeno seco,
con lo que se obtiene el cloruro de p-fenilmercaptobenz-
15 hidrilo. P.F. = 73-75°C, después de recristalización de
éter/éter de petróleo.

Se disuelven 40 g de este cloruro en 65 ml de
alcohol absoluto y se añaden 10 g de tiourea. La mezcla
se hierve a reflujo dos horas en baño de vapor, después de
20 lo cual se añaden 24 g de hidróxido sódico disueltos en
75 ml de agua. La calefacción se continua entonces otras
dos horas. A continuación se añaden 28 g de clorhidrato
del cloruro de dimetilaminoetilo en 130 ml de alcohol de
96% y la mezcla se hierve a reflujo durante tres horas. La
25 mezcla de la reacción se vierte en cinco veces su volumen
de agua y después de operar con el aceite así separado co-
mo se describió en el ejemplo 20, se obtiene el clorhidrato

228914



del sulfuro de p-fenilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetilo como una sustancia blanca cristalina. P.F. después de recristalización de acetona 152-154°C.

22. Clorhidrato del sulfuro de p-cicloexilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetilo.

5

La p-cicloexilmercaptobenzofenona, obtenida a partir de cloruro de benzoilo, sulfuro de cicloexil-fenilo (P.E. 65 mm= 192°C) y cloruro de aluminio en sulfuro de carbono se reduce con cinc e hidróxido sódico en alcohol a p-cicloexilmercaptobenzhidrol. Este benzhidrol se disuelve en éter y la solución etérea se satura con cloruro de hidrógeno seco, con lo cual se obtiene el cloruro de p-cicloexilmercaptobenzhidrilo como un aceite amarillo.

10

Se disuelven 79 g de este cloruro en 120 ml de alcohol absoluto y se añaden 20 g de tiourea. La mezcla se hiérve a reflujo dos horas en baño de vapor, después de lo cual se añaden 48 g de hidróxido sódico disueltos en 150 ml de agua y la ebullición a reflujo se continúa dos horas. Después de añadir 56 g de clorhidrato del cloruro de dimetilaminoetilo en 230 ml de alcohol y hervir otras tres horas a reflujo, se vierte la mezcla de reacción en cinco veces su volumen de agua. Después de operar con el aceite, que se separa como se describió en el ejemplo 20, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-cicloexilmercaptobenzhidril- β -dimetilaminoetilo como una sustancia blanca cristalina. P.F. después de recristalización de acetona 148-150°C.

15

20

25



228914

23. Clorhidrato del sulfuro de p-hexilmercaptobenzhidril- β -
dimetilaminoetilo.

30 g de cloruro de p-hexilmercaptobenzhidrilo
(obtenido de manera análoga a la empleada para el compuesto
5 ciclohexílico en el ejemplo 22, utilizando sulfuro de n-hexil-
fenilo (P.E. = 182°C) en lugar de sulfuro de ciclohexil-
fenilo) se disuelven en 50 ml de alcohol absoluto. Se aña-
den 7,5 g de tiourea y la mezcla se hierve dos horas a refluo-
jo en baño de vapor. Se añaden 18 g de hidróxido sódico en
10 60 ml de agua y se continúa la ebullición durante dos horas
a reflujo, después de lo cual se añaden 25 g de clorhidrato
del cloruro de dimetilaminoetilo en 100 ml de alcohol. La
mezcla total se hierve a reflujo tres horas, el producto de
reacción se vierte en cinco veces su volumen de agua y des-
pués de operar con el aceite que se separa así como se dese-
15 cribió en el ejemplo 20, se obtiene el clorhidrato del sulfuro
de p-hexilmercaptobenzhidril- -dimetilaminoetilo como sus-
tancia blanca cristalina. P.F. después de recristalización
de acetona 131-132°C.

20 24. Clorhidrato del sulfuro de p-hexilmercaptobenzhidril-2-
(4-morfolino)-etilo.

Se disuelven 30 g de cloruro de p-hexilmer-
captobenzhidrilo (Ejemplo 23) en 50 ml de alcohol absoluto.
Se añaden 7,5 g de tiourea y la mezcla se hierve dos horas
25 a reflujo en baño de vapor. Se añaden 18 g de hidróxido só-
dico disueltos en 60 ml de agua y se continúa la ebullición
a reflujo durante dos horas. A continuación se añaden 25 g



228914 JUN 1956

de clorhidrato del cloruro de 2-(4-morfolino)-etilo en 100 ml de alcohol y se continua la ebullición durante otras 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se vierte en cinco veces su volumen de agua y, después de operar con el aceite así separado como se describió en el ejemplo 20, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-hexilmercaptobenzhidril-2-(4-morfolino)-etilo como sustancia blanca cristalina. P.F. después de recristalización de acetona 124-126°C.

25. Clorhidrato del sulfuro de p-octilmercaptobenzhidril-β-dimetilaminoetilo.

16 g de p-octilmercaptobenzhidrilmercaptano (obtenido el mismo modo que el correspondiente compuesto butílico en el ejemplo 5, utilizando sulfuro de octilfenilo en vez de sulfuro de butilfenilo), P.E. $60 \text{ mm} = 208^{\circ}\text{C}$., se disuelven en 50 ml de alcohol de 96% y se añaden 6 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua. Después de esto, se añaden 10 g de clorhidrato del cloruro de dimetilaminoetilo y la mezcla total se hierve en baño de vapor durante 4 horas. Después de operar con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p-octilmercaptobenzhidril-β-dimetilaminoetilo como una sustancia blanca cristalina. P.F. = 138-140°C.

26. Citrato del sulfuro de p, p'-dipropilmercaptobenzhidril-β-dimetilaminoetilo.

El sulfuro de propilfenilo disuelto en ácido acético se proma a temperatura ordinaria, con lo que se obtiene el sulfuro de p-bromofenil-propilo (P.E- $60 \text{ mm} = 180-190^{\circ}\text{C}$). Esta sustancia forma, por medio de una síntesis de Grignard

228914



con dióxido de carbono, ácido *p*-propilmercaptobenzoico (P.F.=142-143°C). Este ácido se transforma por tratamiento con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente (P.E.= 64°C) con sulfuro de propil-fenilo y cloruro de aluminio. La benzofenona se reduce con cinc e hidróxido potásico en alcohol a *p,p'*-dipropilmercaptobenzhidrol (P.E.= 58°C) que se disuelve en éter. La solución etérea se satura con cloruro de hidrógeno seco, con lo cual se obtiene el cloruro de *p, p'*-dipropilmercaptobenzhidrilo, un aceite incoloro.

Se mezclan 34 g de este cloruro con 8 g de tiourea disueltos en 60 ml de alcohol. Se hierve tres horas a reflujo en baño de vapor, después de lo cual se añaden 19,2 g de hidróxido sódico en 60 ml de agua y se continúa la ebullición durante 3 horas. Se añaden ahora 23 g de clorhidrato del cloruro de dimetilaminoetilo disueltos en 115 ml de etanol y se continúa la ebullición durante tres horas. El producto de reacción se vierte en agua y se agita con éter. La fase etérea se lava con agua y se agita con ácido clorhídrico 2 N. Con esto se forman tres capas. La fase aceitosa intermedia se aísla, se lava con éter y se precipita con hidróxido sódico 2 N. El aceite que con ello se separa se extrae con éter y se seca sobre carbonato potásico sólido anhidro. Por precipitación de la solución etérea con una solución de ácido cítrico en acetona se obtiene el citrato del sulfuro de *p,p'*-dipropilmercaptobenzhidril- -dimetilaminoetilo, una sustancia blanca, cristalina. P.F.=85°C.

228914



27. Citrato del sulfuro de p,p'-dibutilmercaptobenzhidril- β -
dimetilaminoetilo.

5 Se mezclan 60 g de cloruro de p,p'-dibutilmercaptobenzhidrilo (ejemplo 17) con 12,4 g de tiourea en 120 ml de alcohol absoluto y se hierven 3 horas a reflujo en baño de vapor, después de lo cual se añaden 31 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua y la ebullición se continua 3 horas. Se añaden ahora 39 g de clorhidrato del cloruro de dimetilaminoetilo en 150 ml de alcohol y la ebullición se continua todavía durante tres horas.

10 Operando con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 26 se obtiene el citrato del sulfuro de p,p'-dibutilmercaptobenzhidril- -dimetilaminoetilo, una sustancia blanca cristalina. P.F. = 77-78°C.

15 28. Clorhidrato del sulfuro de p,p'-dihexilmercaptobenzhidril-
- β -dimetilaminoetilo.

20 La p,p'-dihexilmercaptobenzofenona (P.F.=58-60°C) se preparó análogamente al compuesto dipropílico (Ejemplo 26), utilizando sulfuro de hexil-fenilo en vez de sulfuro de propil-fenilo. La benzofenona se reduce con cinc e hidróxido potásico en alcohol al p,p'-dihexilmercaptobenzhidrol que se disuelve en éter. La solución etérea se satura con cloruro de hidrógeno seco, con lo cual se obtiene el cloruro de p,p'-dihexilmercaptobenzhidrilo, un aceite incoloro.

25 30 g de este cloruro se mezclan con 20 g de dimetilaminoetilmercaptano y 20 g de carbonato potásico. La mezcla se calienta 2 horas en baño de aceite a 130°C. Operando

228914



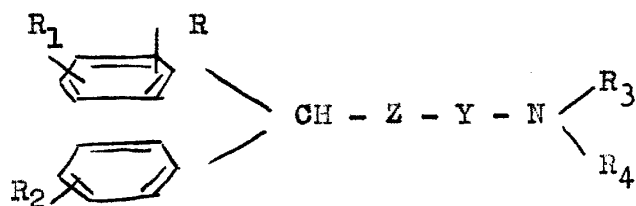
5 con el producto de reacción como se describió en el ejemplo 16 y, utilizando una solución etérea de ácido clorhídrico en lugar de ácido cítrico para la precipitación, se obtiene el clorhidrato del sulfuro de p,p'-dihexilmercaptobenzhidril-β - dimetilaminoetilo como una sustancia blanca cristalina. P.F. = 156-158°C.

10 N O T A

=====

15 Los puntos de invención ni propia ni nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción en España, por VEINTE años, son los siguientes:

19.- Procedimiento de preparación de éteres y tioéteres aminoalquilbenzohidrílicos N-sustituídos, de fórmula general:

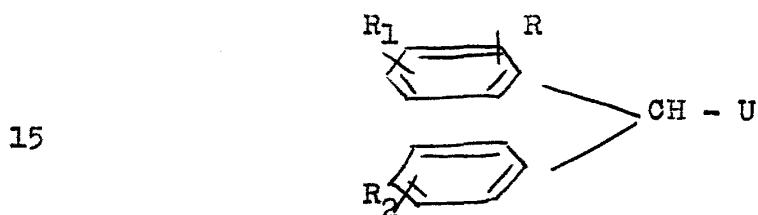


25 y sales o compuestos de amonio cuaternario de éstos, en donde R representa hidrógeno, cloro, bromo o yodo, R₁ hidrógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilmercapto, un grupo fenilmercapto, un grupo fenilmercapto sustituido, un grupo cicloalquilmercapto o un grupo cicloalquilmercapto sustituido,

228914



R_2 indica un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilmercapto, un grupo fenilmercapto, un grupo fenilmercapto sustituido, un grupo cicloalquilmercapto, un grupo cicloalquilmercapto sustituido o, excepto cuando R_1 representa hidrógeno, hidrógeno, Z es oxígeno o azufre, Y es un grupo alquileo, y R_3 y R_4 indican cada uno un grupo alquilo inferior, o forman junto con -N un anillo heterocíclico hexagonal saturado, como por ejemplo, piperidina, morfolina y tiomorfolina, o uno de los sustituyentes R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno y el grupo Y un anillo de piperidina, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto benzhidrónico de fórmula:



con un compuesto amínico de fórmula:



en donde uno de los símbolos U y Q representa uno de los átomos cloro, bromo y yodo y el otro un grupo



25 en donde V es un hidrógeno o metal alcalino, después de lo cual el producto de condensación obtenido de este modo, que contiene un grupo amino terciario, se transforma eventualmente por métodos conocidos en una sal de adición con un ácido



228914

orgánico o inorgánico o en un compuesto de amonio cuaternario.

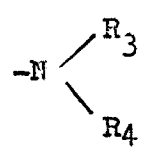
5 2º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto benzhidrónico utilizado en la reacción es un halogenuro de benzhidrilo.

3º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto benzhidrónico utilizado en la reacción es un benzhidrol, su tioanálogo, o una sal de metal alcalino de éste.

10 4º.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que el compuesto amínico utilizado en la reacción es un aminotioalcohol o una sal de metal alcalino de éste.

15 5º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 3, caracterizado por que el compuesto benzhidrónico utilizado en la reacción es un benzhidriltioalcohol o una sal de metal alcalino de éste.

20 6º.- Procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el compuesto amínico utilizado en la reacción es de tal naturaleza, en el cual el grupo



25 es un grupo dialquilamino, piperidino, morfolino o tiomorfolino.

7º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el compuesto amínico utilizado en la

228914



reacción es de tal naturaleza en el cual el grupo Y es un grupo etileno.

5 8^o.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el compuesto benzhidrónico utilizado en la reacción es de tal naturaleza, el cual está sustituido en uno o los dos núcleos fenílicos del grupo benzhidrilo por un grupo alquiltercapto, un grupo feniltercapto o un grupo ciclohexiltercapto.

10 9^o.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el compuesto benzhidrónico utilizado en la reacción es de tal naturaleza, el cual está sustituido en uno o ambos núcleos fenílicos del grupo benzhidrilo por un grupo alquiltercapto.

15 10^o.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que el compuesto benzhidrónico utilizado en la reacción es de tal naturaleza, el cual está sustituido en uno o ambos núcleos fenílicos del grupo benzhidrilo por un grupo alquiltercapto con 4-8 átomos de carbono.

20 11^o.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 6 7 a 10, caracterizado por que se hace reaccionar un halogenuro de p-butiltercaptobenzhidrilo con β -dimetilaminoetilmercaptano.

25 12^o.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 3 6 5 a 10, caracterizado por que se hace reaccionar p-butiltercaptobenzhidrilitioalcohol o una sal de metal alcalino de este con un halogenuro de β -dimetilaminoetilo.

13^o.- Un procedimiento de preparación de éteres y



228914

tiocéteres aminoalquilbenzhdrilicos N-sustituidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas y la presente escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1 JUN. 1956

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder