

231.347.

P.- 15.192

- 3 ENE 1937



~~231347~~

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años
a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS
ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse
9, Frankfurt (Main), Alemania, por:

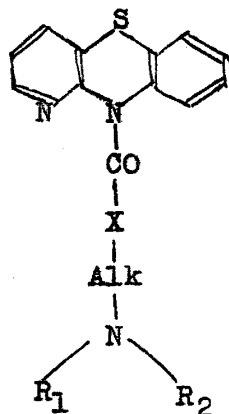
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TIOFENIL-PIRIDIL-AMINAS"

=====

En la patente española número 223.918, se describe la preparación de tiofenil-piridil-aminas. El presente invento se refiere a la preparación de nuevos derivados de la tiofenil-piridil-amina de fórmula general

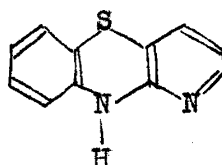


231347



o sus sales. Al mismo tiempo, puede estar sustituido el núcleo de benzol y/o el núcleo de piridina. Alk representa un grupo alquileo lineal o ramificado. R_1 y R_2 son restos alifáticos sustituidos o sin sustituir, en particular restos alquilo. X representa preferentemente oxígeno o un grupo >NH- , pero también puede ser azufre. Cuando los restos R_1 y R_2 se cierran en un anillo, que en determinados casos puede hallarse interrumpido por un heteroátomo, como es p. ej. el caso en el resto morfolino, se obtienen compuestos muy activos. Pero R_1 y/o R_2 pueden también formar con el grupo alquileo un anillo correspondiente, como p. ej., cuando $R_1R_2N - \text{Alk} -$ es un resto metilpiperidilo, pudiendo contener también estos anillos otro heteroátomo.

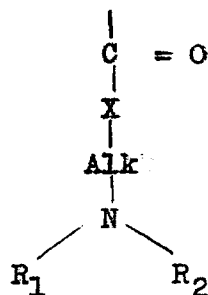
Los tiofenil-piridil-amino derivados de acuerdo con el invento se preparan sustituyendo en una tiofenil-piridil-amina secundaria de fórmula



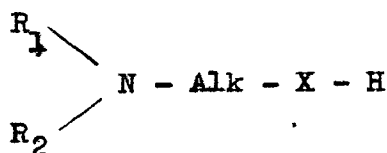


231347

El hidrógeno aminico secundario por un grupo de la fórmula general



El procedimiento se realiza cuando se hace reaccionar una tiofenil-piridil-amina que tenga un grupo >NH libre con un dihalogenuro de un ácido carbóxico, preferentemente con fosgeno o bromofosgeno, para lo cual es frecuentemente conveniente hacer pasar primero una corriente de ácido clorhídrico gaseoso seco, antes de la acción p. ej. del fosgeno. Los halogenuros del ácido tiofenil-aminocarbóxico así obtenidos se hacen reaccionar, a menudo y convenientemente sin su aislamiento, con una amina de fórmula general



Esta transformación se realiza convenientemente a temperatura elevada y en determinados casos en presencia de un agente de condensación alcalino, p. ej. carbonato potásico. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden obtenerse también introduciendo el grupo $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \text{N} - \\ \text{R}_2 \end{array}$ en la molécula en último lugar. En este caso se hace reaccionar de nuevo una tiofenil-piridilamina que tenga grupo NH- libre p.ej. con fosgeno y a



231347

5 continuación se hace reaccionar el cloruro del ácido tiofenil-
piridil-amino-carbóxico con un compuesto halogenado: Hal -
Alk - X - H p. ej., etilenclorhidrinas; a continuación se
hace reaccionar una amina secundaria, p. ej., dimetilamina.
En este caso se obtiene el producto final descrito en el
ejemplo 1.

10 Los compuestos preparados de acuerdo con el
invento pueden transformarse en sus sales por métodos de suyo
conocidos, p. ej. en los correspondientes clorhidratos que
son muy solubles en agua.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el in-
vento pueden encontrar aplicación como medicamentos; presentan,
p. ej., una elevada actividad musculotrópica-espasmolítica.

15 EJEMPLO 1

15 partes de tiofenilpiridilamina se disuel-
ven en 75 partes de clorobenceno. Por esta solución se hace
pasar ácido clorhídrico durante 5 minutos a 70° y a conti-
nuación se hace burbujear fosgeno durante 1 hora y $\frac{1}{2}$ con
20 una temperatura del baño de 170°. Después de ésto, se hace
pasar durante 10 minutos una enérgica corriente de nitró-
geno, para eliminar el fosgeno y el ácido clorhídrico. A
continuación se añaden a 100° en el curso de algunos minutos
25 partes de dimetilaminoetanol y seguidamente se hierve con
refrigerante de reflujo durante 15 minutos. Después de frío,
se trata con agua y 30 partes de ácido clorhídrico concentra-
do. Se separa el clorobenzol. La solución acuosa se alcali-
niza con NaOH y se agita con éter; se seca el éter y se eli-



231347

mina. Se obtienen 16,7 partes del ester dimetilaminoetilico del ácido tiofenil-piridil-aminocarbóxilico.

Rendimiento: 71% del teórico.

5 Esta base se disolvió en isopropanol y se añadió 1 mol de ácido clorhídrico en isopropanol sobre un mol de base. El correspondiente clorhidrato precipita. Después de recristalizado funde a 193-194°.

EJEMPLO 2

10 Cuando en el ejemplo 1 se emplea N-metilpiperidol (4) en lugar de alcohol dimetilaminoetilico, con lo cual puede elegirse un exceso más reducido de aminoalcohol, se obtiene el ester metilpiperidílico del ácido tiofenil-piridil-aminocarbóxilico con el 80% de rendimiento. Esta base funde a 151-153°; el correspondiente clorhidrato a 264 - 15 266°.

EJEMPLO 3

15 15 partes de tiofenilpiridilamina se disuelven en 75 partes de clorobenzol y se hace pasar ácido clorhídrico a una temperatura del baño de 170°. A continuación se hace burbujear a la misma temperatura durante dos horas 20 fosgeno y acto seguido nitrógeno seco durante media hora, hasta que prácticamente no se arrastre más ácido clorhídrico con el nitrógeno. Después de enfriar en baño de hielo, 25 precipitan cristales que se separan por filtración con succión y se lavan con clorobenceno. Estos cristales se



231347

recristalizan de tolueno. Se obtienen 12 g de cloruro del ácido tiofenil-piridil-amino-carboxílico de punto de fusión 158 - 160°; Por tratamiento de las aguas madres pueden elevarse los rendimientos.

5 13,1 partes de cloruro del ácido tiofenil-piridil-aminocarboxílico se disuelven a continuación en 6 partes de cloroformo y se tratan con 6,5 partes de γ -dietilaminopropilamina. La mezcla reaccionante se hierve después a reflujo durante un cuarto de hora y el cloroformo se separa por des-

10 tilación, con lo cual el residuo cristaliza.
Rendimiento: 16 partes de clorhidrato de N-(tiofenil-piridil-aminocarbonil)-N', N' - dietilpropilendiamina.

Esta sal después de recristalizada de alcohol isopropílico funde a 144 - 146°

15 Ejemplo 4

Se obtuvieron los siguientes ésteres de la manera descrita en el ejemplo 1:

20 a) Ester dimetilaminopropílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 92 - 94°

Punto de fusión del clorhidrato 203 - 204°

b) Ester dietilaminoetílico del ácido tiofenil-piridilaminocarboxílico.

25 Punto de fusión del clorhidrato 187 - 188°

c) Ester N-etilpiperidil (4) del ácido tiofe-



231347

nilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 159 - 160º

Punto de fusión del clorhidrato 257 - 258º

5 d) Ester N-n-propil-piperidil-(4) del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 138 - 140º

Punto de fusión del Clorhidrato 235 - 237º

e) Ester N-bencil-piperidil-(4) del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

10 Punto de fusión de la base 147 - 148º

Punto de fusión del clorhidrato 246 - 247º

f) Ester piperidino-etílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 83 - 85º

15 Punto de fusión del clorhidrato 206 - 207º

g) Ester piperidino-propílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 75 - 77º

Punto de fusión del clorhidrato 197º

20 h) Ester diisopropilaminoetílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 60 - 63º

Punto de fusión del clorhidrato 174 - 176º

25 i) Ester morfolino-etílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 80 - 81º C.

Punto de fusión del clorhidrato 204 - 205º



231347

k) Ester di-n-propilamino-etílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión del clorhidrato 186 - 189° C

5 l) Ester di-n-butilamino-etílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión del clorhidrato 140 - 143°

Ejemplo 5

10 Se trabajó exactamente en la forma descrita en el ejemplo 3, pero se empleó otra diamina. Se obtuvo así:

a) A partir de 1,1-dietilamino-3-amino-propano, la N-(tiofenilpiridilaminocarbonil)-N', N'-dimetilpropilendiamina.

Esta amina funde como clorhidrato a 163-164°

15 b) A partir de 1-metil-piperidil(4)-metilamina, el ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico de la 1-metilpiperidil(4)-metilamina.

El clorhidrato funde a 270 - 272°

Ejemplo 6

20 Se trabajó exactamente como se ha descrito en el ejemplo 1, pero en lugar de un aminoalcohol se utilizó un aminorcaptano. Se obtuvieron:

25 a) A partir de dimetilamino-propilmercaptano el tioester dime tilaminopropílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 87 - 89°

Punto de fusión del clorhidrato 189 - 191°



31347

b) A partir de dietilamino-etil-mercaptano el tioester dietilaminoetílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 94 - 96º

Punto de fusión del clorhidrato 194-196º

5

c) A partir de diisopropilamino-etilmercaptano el tioester diisopropilamino-etílico del ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico.

Punto de fusión de la base 87º

Punto de fusión del clorhidrato 238º

10

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 16 de Noviembre de 1.955, bajo el número D 21.709 IVb/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

.oCo. N O T A .oCo.

20

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

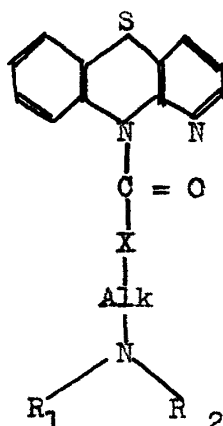
1º.- Procedimiento para la obtención de nuevas tiofenilpiridilaminas de la fórmula general

25

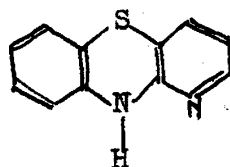


ENE

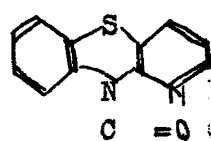
231347



o sus sales, pudiendo estar substituído el núcleo de benceno y/o el núcleo de piridina, X representa con preferencia oxígeno, pero también un grupo NH o azufre, Alk representa un grupo alcoholeno, R₁ y R₂ representan restos alifáticos substituidos o no substituidos, preferentemente restos alcohólicos, que pueden estar cerrados entre sí o con el grupo alcoholeno Alk para formar un anillo, que eventualmente contiene otro heteroátomo, caracterizado porque una tienilpiridilamina secundaria de la fórmula general



se hace reaccionar con un dihalogenuro de ácido carboxílico con disociación de hidrógeno halogenado, para dar un compuesto de la fórmula general



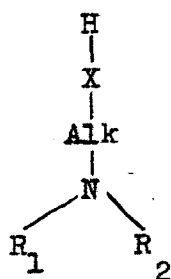
Hal

- 10 -

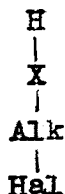


31347

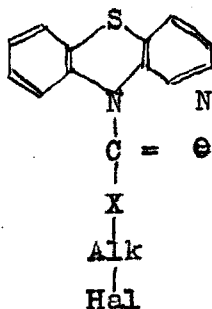
y el halogenuro de ácido tiofenilpiridilaminocarboxílico formado, adecuadamente sin aislamiento del mismo, a temperatura elevada y eventualmente en presencia de un agente de condensación alcalino, se hace reaccionar con disociación de hidrógeno halogenado para obtener un compuesto de la fórmula general



o se hace reaccionar primero con un compuesto de la fórmula general



con disociación de hidrógeno halogenado para obtener un compuesto de la fórmula general

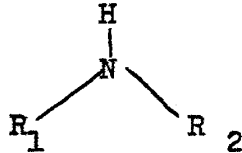


y este se hace reaccionar entonces con disociación de hidró-



231347

geno halogenado con una amina secundaria de la fórmula



5

2º.- Procedimiento de preparación de tiofenil-piridil-aminas.

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

10

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

Madrid, - 3 ENERO 1944 -
P.A.

Alberto de Elzaburu
P.A.