

269857

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 4596/1-3



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la obtención de tiacinas nuevas "

Solicitante: CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,
entidad suiza, residente en
BASILEA, Suiza.

El objeto de la invención es la obtención de 2-aminoalquilo tipo, -more pto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacinas, donde el resto alquílico separa el grupo amínico del grupo nitrato por lo menos, por 2 átomos de carbono, así como las sales de la misma.

269857



-2-

En los nuevos compuestos puede el resto 5,6-dihidro-1,3,4-tiacínico mostrar ulteriores sustituyentes, preferentemente estará, sin embargo, sin sustituir.

5. Sustituyentes son por ejemplo, restos alifáticos, preferentemente alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo, n- ó i-butilo o restos aromáticos, preferentemente grupos fenílicos que, a su vez, pueden estar sustituidos aún por alquilo bajo, tal como metilo, etilo o propilo, hidroxilo libre o esterizado, o mercapto, por ejemplo alcoxi bajo o alquilo bajo-mercapto, tal como metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi, metilo- o etilomercapto, etilenodioxo, tal como metilenodioxo, hidroxilo esterizado, por ejemplo, alcanoiloxi bajo, tal como acetoxi o propioniloxi, alcoxi bajo-carboniloxi, tal como metoxi-carbonoiloxi, acilo, tal como acetilo o propionilo, halógeno, tal como fluoro, cloro, bromo o iodo, halógeno-alquilo, tal como trifluorometilo, nitró, amino, preferentemente amino terc., por ejemplo, dialquilo bajo-amino, tal como dimetilo- ó dietilamino.
- 10.
- 15.
- 20.

- En el resto aminalquilo terc.-mercapto, en la posición 2 de la 5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, el resto alquilénico es recto o ramificado y separa el grupo amino del grupo mercapto especialmente por 2-5 átomos de carbono. Estará, por lo tanto, por ejemplo por 1,2-etileno, 1,2-, 1,3- ó 2,3-propileno, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,3- ó 2,4-butileno, 1,3- ó 1,5-pentileno ó 1,6-hexileno.
- 25.

30. Como su sustituyentes del grupo amínico terc.

269857



-3-

- entran ante todo en consideración restos de hidrocarburos bajos de carácter alifático, que también pueden estar interrumpidos por átomos de hetero, tal como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y/o sustituidos por grupos hidrofílicos libres. Uno de estos restos de hidrocarburo puede estar también unido con el resto alquilénico que separa en grupo amino del grupo mercapto, y formar con éste preferentemente un anillo de 5 ó 6 miembros. Como restos de hidrocarburo bajo de carácter alifático se mencionan ante todo: alquilo bajo, alquenilo, alquileno ó alquenileno, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo, butilo recto o ramificado ligado en cualquier posición, pentilo, hexilo o heptilo, alililo o metilililo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(1,6), heptileno-(2,6), heptileno-(1,7) penten-(2)-ileno-(1,5) ó hexen-(3)-ileno-(2,5), cicloalquilo sin sustituir o sustituido por alquilo bajo, o cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo bajo ó cicloalquenilo-alquilo bajo, tal como ciclopentilo, 2-metilo-ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 3-metilo-ciclohexenilo, ciclopentilmetilo, 2-(3-metil-ciclopentil)-etilo, 2-ciclohexilpropilo, ciclopentenil-etilo ó ciclohexeniletilo. Además aralquilo o aralquenilo, por ejemplo, fenilmetilo, -etilo, ó -n-propilo, pudiendo los restos arílicos, como arriba indicado para los restos aromáticos, estar sustituidos en el núcleo. Restos de hidrocarburo de carácter alifático que sustituyen el grupo amínico, interrumpidos por átomos de hetero,

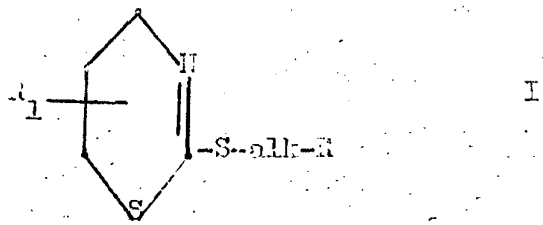


son por ejemplo los siguientes: alcoxi bajo-alquilo, tal como 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 2-(n- ó i-propoxi)-etilo, 2-butoxi-etilo ó 3-metoxi-propilo, además, oxa- aza- ó tia-alquilenos o -alquilenos, tal como 3-aza-, oxa- ó tia-pentileno-(1,5), 3-azahoxileno-(1,6), 4-aza-heptileno-(2,6), 3-metilo-3-aza-pentileno-(1,5) ó 3-β-hidroxi-etilo-3-aza-pentileno-(1,5). Un resto amino terc.-alquilomercapto, en el que uno de los restos hidrocarburo que sustituye el grupo amínico está ligado también con el grupo alquilénico, está por ejemplo por N-metilo-pirrolidilo(2)-etilomercapto, 2-N-metilo-piperidilo(2)-etilomercapto ó N-metilo-piperidilo(4)-mercapto.

El grupo amínico terc. es, sin embargo, ante todo un amino di-alquilo bajo-alquilico, tal como dimetilamino, dietilamino, metiletilamino o dipropilamino o un grupo sin sustituir o alquilado bajo de pirrolidino, piperidino, morfolino, tiamorfolino, piperacino o 4-(ω-hidroxi-alquilo bajo)-piperacino.

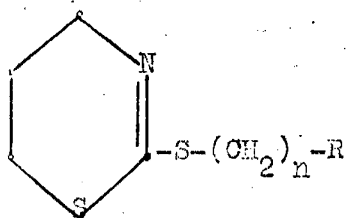
Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. En primer lugar se destacan por su efecto analgético, antipirético y antifebril. Se pueden, por lo tanto, emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. También representan valiosos productos intermedios para la obtención de medicamentos.

Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula I





- y sus sales, donde R está por hidrógeno o alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo, y "alk" significa un resto alquilénico recto o ramificado con 2 hasta 6 átomos de carbono que separa R del grupo mercapto, por lo menos por 2 átomos de carbono y R está por un grupo amínico disustituído por alquilo bajo, tal como metilo, etilo, propilo o butilo o por alquileno bajo, pudiendo el resto alquilénico bajo estar también interrumpido por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno y significar por ejemplo butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,6) ó 3-oxa-, tia- ó aza-pentileno-(1,5), -hexileno-(1,5), -hexileno-(1,6) ó 3-metilo-3-aza-pentileno-(1,5) ó 4-metilo-4-aza-heptileno-(2,6).
15. De este grupo de compuestos se han de destacar especialmente aquellos de la fórmula II



II

- y sus sales, donde "n" está por una de las cifras 2 hasta 4 ; R representa un grupo dialquiloamínico con 2 hasta 6 átomos de carbono o un grupo sin sustituir o sustituido por alquilo con 1-4 átomos de carbono, de pirrolidino, piperilino, morfolino o piperocino; ante todo la 2-(β -dietilamino-etilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina y la 2-(β -morfolino-etilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina y sus sales.

25. Los nuevos compuestos se pueden obtener



- condensando 2-X-5,6-dihidro-1,3,4-tiacinas, con compuestos de la fórmula Y-alk-R, donde X e Y son restos disociables al mismo tiempo que dejan un grupo -S-, existente en uno de ellos "alk" está por un resto alquilónico, y R significa un grupo amínico terc. o un resto transformable en éste, y en los compuestos obtenidos, donde R significa un resto transformable en el grupo amínico terc. aquél se transforma en éste. De los dos sustituyentes X e Y está preferentemente uno, especialmente X, por un grupo mercapto libre y el otro por un grupo hidroxílico esterizado reaccionable, especialmente un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o iodo ó un grupo sulfoniloxi, por ejemplo un grupo benzolsulfoniloxi tal como p-tolueno-sulfoniloxi. Pero X puede ser también, en lugar del grupo hidroxílico esterizado, otro resto disociable, por ejemplo un grupo mercapto libre o esterizado, por ejemplo alquilizado o benzilizado.
- 5.
- 10.
- 15.

- Un resto R transformable en un grupo amínico terc. es, ante todo, un grupo hidroxílico libre o reaccionablemente esterizado, por ejemplo uno como ya indicado para X ó Y. El grupo hidroxílico libre se puede esterizar reaccionablemente en forma usual, por ejemplo con un ácido halogenohidrogénico o ácido arilsulfónico, preferentemente con halogenuros de los ácidos sulfúrico o fosfóricos o de ácidos arilsulfónicos.
- 20.
- 25.

- La condensación del éster reaccionable con el compuesto mercapto se efectúa convenientemente en presencia de medios de condensación, tales como metales alcali o alcalitérreos, por ejemplo litio, sodio,
- 30.

269857



-7-

- potasio, o calcio, sus amidas, hidruros, compuestos hidrocarburos, alcoholatos, ó idos, hidróxidos o carbonatos, por ejemplo amida sódica, hidruro sódico, litio butílico, potasio fenílico o litio fenílico,
5. butilato potásico terc., amilato potásico terc., etilato sódico, óxido de calcio, hidróxido sódico o potásico o carbonato resp. hidrogenocarbonato potásico o sódico o alquilatos de aluminio, tal como butilato terc. de aluminio, compuestos hidrocarburos de aluminio,
10. tal como tri-*i*-propilo de aluminio o amoníaco acuoso resp. bases orgánicas fuertes, tal como piridina ó amina trimetílica y, ventajosamente en presencia de diluyentes o disolventes, tales como agua, o disolventes orgánicos por ejemplo alcoholes, tal como metanol,
15. etanol, *n*- ó *i*-propanol o butanol terc., éter, tal como éter dietílico, dióxano o tetrahidrofurano, cetonas, tal como acetona, formamidas, tal como formamida dietílica, hidrocarburos, tal como bencol, tolueno ó éter de petróleo o sus parafinas. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura de ambiente, o, en caso necesario, a temperatura más baja o más elevada, a presión normal o aumentada, o en presencia de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.
- 20.

- La introducción del grupo amínico terc. en
25. las 2-(*R*-alquilo-mercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiazinas, donde *R* es un resto transformable en un grupo amínico terc., se efectúa en forma usual, por ejemplo por tratamiento del compuesto con un grupo hidroxílico esterificado con un amina secundaria, por ejemplo, a temperatura de ambiente o temperatura más elevada, en
- 30.

26905 /



-3-

sencia o ausencia de diluyentes o disolventes, a presión normal o aumentada o en presencia de un gas inerte

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte del compuesto, por ejemplo, un compuesto 2-hidroxialquílico, que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción.
5. 10.

Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según procedimientos ya conocidos. También se pueden emplear en forma de sus sales.

- Los nuevos compuestos se obtienen según las condiciones de reacción y los materiales iniciales en forma libre o en forma de sus sales. De las sales se pueden obtener las bases libres en forma conocida. De estas últimas se puede a su vez, mediante reacción con ácidos, obtener sales básicas, neutras, ácidas o mixtas. Para la obtención de tales sales de adición de ácido se emplean especialmente ácidos de aplicación terapéutica, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, sulfúrico, o fosfórico, ó ácidos orgánicos, tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirogálico, oxálico, malónico, succínico, maleínico, fumárico, málico, tartálico, cítrico,
15. 20. 25. 30.

259857



16 AG

-9-

- ascorbínico, hidroximaloico, dihidroximaloico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinamónico, migdálíco, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, metanosulfónico, ciano-sulfónico, hidroxietano sulfónico, benzolsulfónico, p-toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, e metionina, triptofen, lisina o arginina. Aquí se pueden presentar los mono- o polisales, los hemi-, mono-, sesqui- ó polihidratos.
10. Los nuevos compuestos han de servir como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materias vehículo sólidas o líquidas, orgánicas o inorgánicas, farmacéuticas, que sean adecuadas para su administración topícal, enteral, por ejemplo, oral, o parental. Para la formación de las mismas entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles poli-alquilénicos, vaselina, colesteroína u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, en forma de tabletas, grageas, cápsulas ó en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso de ello estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otras materias de valor terapéutico. Los nuevos compuestos pueden
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



emplearse también en veterinaria.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

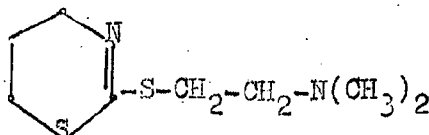
5. EJEMPLO 1 -

A 10,6 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, suspendidos en 110 cm³ de agua, se agregan 23 g de hidrocloreto del amina β -cloroetilodimetilica, dejando gotear seguidamente, agitando, en el plazo de

10. una hora a 25°, 32 cm³ de sosa cáustica 10-n y continuando la agitación aún durante 16 horas a 25°. Después

se extrae con cloroformo, el extracto lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio se evapora y la 2-(β -di

15. queda, de la fórmula



se destila en el matraz Claisen a 117-119° y 0,2 Torr. El hidrocloreto que se prepara de ésta disolviendo en etanol y agregando la cantidad de ácido clorhídrico etanólico calculada, funde a 160-161°.

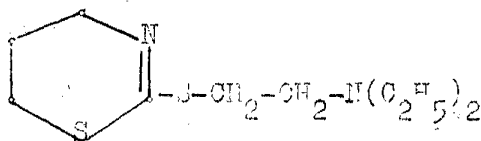
20. EJEMPLO 2 -

A 10,6 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, suspendidos en 80 cm³ de agua, se agregan agitando, en el plazo de una hora 16 cm³ de sosa cáustica 10-n y 16,8 g de amina β -cloroetildietilica se

25. gotean simultáneamente, y se sigue agitando a continuación durante 16 horas a 25°. Después se extrae con



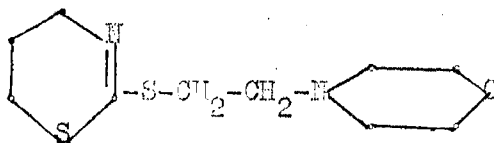
cloroformo, en extracto cloroformico, lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio, se evapora en vacio y la 2-(β -diethylaminoetilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en bruto, de la fórmula



- 5. se destila en el tubo esférico a 110° y 0,1 Torr. El hidrocloreuro, que se obtiene de ella mediante solución en etanol y adición de la cantidad de ácido clorhídrico etanólico calculado, funde a 142-143°.

EXPERIO 3 -

- 10. A una suspensión de 21,3 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en 150 cm3 de agua se agregan 55 g de hidrocloreuro β -cloroetilomorfolínico, se cocinan en el plato de una hora, agitando a 25°, 64 cm3 de sosa cáustica 10-n y se sigue agitando aún durante 16 horas a 25°. La mezcla de reacción se extrae con cloroformo, el extracto se lava con solución de sosa acuosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La 2-(β -morfolinoetilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, que queda, de la fórmula



- 20. destila a continuación a 170-170° y 0,2 Torr. El hidrocloreuro, que se obtiene de ésta disolviendo en etanol y agregando la cantidad calculada de ácido

200857

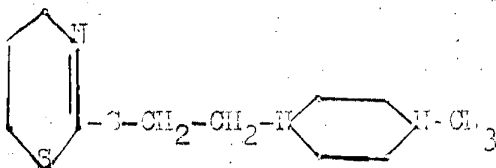


-12-

clorhídrico etanólico, funde a 187-188°.

EJEMPLO 4-

5. A 8,0 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina suspendida en 50 cm³ de agua se agregan 20,2 g de piperacina 1-(β -cloroetilo)-4-metilica, a 25° se gotea en el plazo de una hora 26 cm³ de sosa cáustica 10-n y se sigue agitando durante 16 horas a 25°. Seguidamente se extrae con cloroformo, el extracto lo lava con solución de sosa acuosa y secado sobre sulfato de magnesio se evapora y la 2-[β -(4-metilopiperacino)-etilomercapto]-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, que queda, de la fórmula.



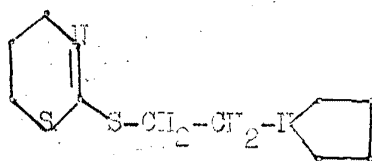
15. se destila en el tubo esférico a 130-140° y 0,05 Torr. El monohidrocloreto, que se obtiene de sosa disuelve en etanol y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico, funde a 154-155°.

EJEMPLO 5 -

20. A 10,6 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, suspendidos en 100 cm³ de agua se agregan 30 g de hidrocloreto del cloruro 2-pirrolidino-etílico, a 25° se gotean 32 cm³ de sosa cáustica 10-n y se agita durante 16 horas a 25°. Después se extrae con cloroformo, el extracto se lava con solución de sosa acuosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La 2-(β -pirrolidinoetilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina que queda de la fórmula.

269857

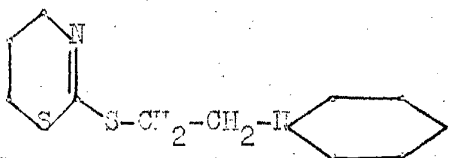
-13-



se destila a continuación en el tubo esférico a 160° y 0,2 Torr. El monohidrocloruro, que se prepara de éste resolviendo en etanol, y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico, funde a 158-159°.

EJEMPLO 6 -

En una suspensión de 10,6 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en 100 cm³ de agua se agregan 30 g de hidrocloreuro del cloruro 2-piperidino-etílico, se gotean a 25°, 32 cm³ de sosa cáustica 10-n y la mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 25°. Seguidamente se extrae con cloroformo, el extracto, lavado con solución de sosa acuosa y secado sobre sulfato de magnesio, se evapora. La 2-(β-piperidino-etilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina que queda, de la fórmula



se destila en el tubo esférico a 130-140° y 0,1 Torr. El monohidrocloruro, que se prepara de ésta resolviendo en etanol y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico, funde a 186-187°.

EJEMPLO 7 -

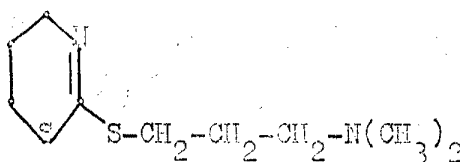
En 10,6 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, suspendidos en 100 cm³ de agua se agregan

269857



-14-

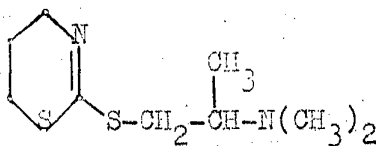
- 31 g de hidrocioruro del cloruro γ -dimetilaminopropílico, a 25° se gotean 32 cm³ de sosa cáustica 10-n y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 25°. Después se extrae con cloroformo, el extracto se lava con solución de sosa acuosa, se le seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora, La 2-(γ -dimetilaminopropilmercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina de la fórmula



- se destila en el tubo esférico a 150-150° y 0,2 Torr. El monohidrocioruro que se obtiene disolviéndola en etanol y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico, funde a 144-145°.

EXPERIMENTO 9 -

- A una suspensión de 10,5 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en 100 cm³ de agua se agregan 25 g de hidrocioruro del cloruro 1-dimetilaminopropílico-(2), a 25° se gotean 32 cm³ de sosa cáustica 10-n y se agita durante 16 horas a esta temperatura. Seguidamente se extrae la mezcla de reacción con cloroformo, el extracto lavado con solución de sosa acuosa y secado sobre sulfato de magnesio, se evapora y la 2-(β -dimetilaminopropilmercapto)-5,6-1,3,4-tiacina, que queda, de la fórmula





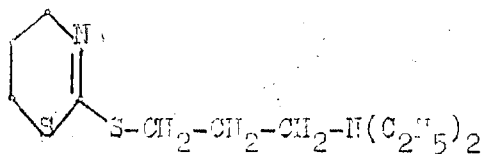
se destila en el tubo esférico a 140-150° y 0,2 Torr. El monohidrocloruro, preparado disolviéndola en etanol y agregándole la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico, funde a 138-139°.

5.

EJEMPLO 9-

10,6 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina se suspenden en 100 cm³ de agua, se agregan 45 g de hidrocloruro del cloruro γ -dietilaminopropílico, a 25° se gotean 48 cm³ de sosa cáustica 10-n y se agita durante 16 horas a 25°. Seguidamente se extrae la mezcla de reacción con cloroformo, el extracto se lava con solución de sosa acuosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La 2-(γ -dietilaminopropilmercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina que queda, de la fórmula

15.



se destila en el tubo esférico a 140-150° y 0,1 Torr. Se la disuelve en etanol y se agrega la cantidad de ácido clorhídrico etanólico calculada. Se obtiene el hidrocloruro del P.F. 165-167°.

20.

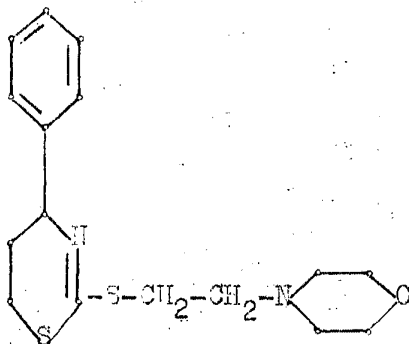
EJEMPLO 10 -

A 6,3 g de 2-mercapto-4-fenilo-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, suspendidos en 100 cm³ de agua y 100 cm³ de dioxano se agregan 6,7 g de hidrocloruro del cloruro β -morfolinoetílico, 25° se gotean 7,2 cm³ de sosa cáustica 10-n y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 25°. Seguidamente se extrae con

25.



cloroformo, el extracto lavado con solución de sosa acuosa y secado sobre sulfato de magnesio se evapora y la 2-(β -morfolinoetilmercapto)- β -fenilo-5,6-dihidro-tiacina, que queda, de la fórmula



5. se destila en el tubo esférico a 180-200° y 0,05 Torr. Disolviendo el compuesto de arriba en etanol y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el monohidrocloreto del P.F. 168-169°.

10. La 2-mercapto-4-fenilo-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina empleada como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

15. A 40 g de hidruro de litio-aluminio en 1 litro de tetrahidrofurano abs. se gotean 72,5 g de nitrilo benzoilacético en 200 cm³ de tetrahidrofurano y después se agita durante 15 horas a 20-25°. Seguidamente se gotea a la mezcla de reacción, bajo atmósfera de nitrógeno, a témp. 25°, 40 cm³ de agua, 40 cm³ de sosa cáustica al 15% y 120 cm³ de agua; la precipitación se filtra, se destila, evapora y la amina β -fenilo- γ -hidroxi-propílica obtenida se cristaliza de pentano, P.F. 56-57°.

20. A una solución de 38 g de amina β -fenil- γ -hidroxi-propílica en 375 cm³ de tolueno se introduce



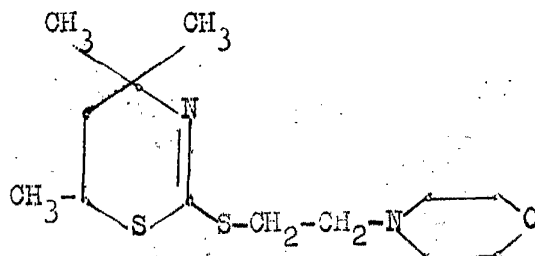
5. clorhidrógeno hasta la saturación, después se gotean a 25°, 90 g de cloruro tiónílico, se agita durante dos horas a 50° y en vacío se filtra el hidrócloruro del amina γ -fenilo- γ -cloro-propílica obtenida del P.F. 113-115°.

10. A 46 g del hidrócloruro del amina γ -fenilo- γ -cloro-propílica en 575 cm³ de agua se agregan 60 cm³ de sulfocarbano, a 10-20° se gotean 493 cm³ de sosa cáustica 1,0-n y se agita durante 14 horas a 20-25°. La mezcla de reacción se extrae a fondo con cloroformo y los extractos lavados con bicarbonato sódico y secados sobre sulfato de magnesio se evaporan. La 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, que queda, se cristaliza de acetona; funde a 173-174°.

15. EjemPlo 11 -

20. A 8,75 g de una suspensión de 2-mercapto-4,4,6-trimetilo-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina y 100 cm³ de agua se agregan 11,2 g de hidrócloruro del cloruro β -morfolino-etílico, a 25° se gotean 12 cm³ de sosa cáustica 10-n y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 20-25°. Seguidamente se extrae con cloroformo, el extracto se lava con solución de sosa acuosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La 2-(β -morfolino-etilomercapto)-4,4,6-trimetilo-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, que queda, de la fórmula

25.



269857



-10-

46 160

se destila en el tubo esférico a 130° y 0,05 Torr. Disolviendo este en alcohol y agregando la cantidad equivalente de ácido clorhídrico etanólico se obtiene su hidrocloreuro del P.F. 183-184°.

5. EJEMPLO 12 -

A 13,3 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, suspendidos en 100 cm³ de agua, se agregan 23,5 g de 1-cloro-3-bromo-propano y en el plazo de 30 minutos se gotean 15 cm³ de sosa caústica 10-n.

10. Seguidamente se agita durante 16 horas a 25° y durante 4 horas a 40°, la 2-(γ -cloropropilmercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en bruto precipitado se recibe en éter, se lava con agua, el extracto etérico se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La 2-(γ -cloropropilmercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en bruto obtenida se disuelve en 200 cm³ de cloroformo, se mezcla con 40 cm³ de amina dietílica y se deja reposar durante 3 días a 25°. La solución clorofórmica se agita con solución de sosa, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora y la 2-(γ -diálamilmercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en bruto se destila a 130-140° y 0,1 Torr.

EJEMPLO 13 -

25. 0,76 g de sodio se disuelven bajo exclusión de oxígeno en 20 cm³ de mercaptano β -nortolanoetilico, se agregan 4,4 g de 2-etilmercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, y después de diluir con 25 cm³ de dioxano abs., se hierve durante 16 horas al reflujo. Se filtra entonces en vacío, el filtrado se evapora, el residuo se recibe en éter y después de lavar con agua
- 30.

269857

-19-

16 ABO.



5. y secar sobre sulfato de magnesio, se evapora. La 2-(β -morfolinoetilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina en bruto, que queda, se destila en alto vacío a 170-180° y 0,2 Torr. Es idéntico al producto que se obtiene según el Ejemplo 3.

EJEMPLO 14

10. A 2,5 g de sodio se agregan bajo nitrógeno 30 g de morfolina β -mercapto-etílica en 200 cc de dióxano, seguidamente se agita la mezcla de reacción hasta que haya reaccionado totalmente el sodio. Ahora se agregan 13,5 g de 2-cloro-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina y se calienta, agitando durante 16 horas, hasta hervir. Seguidamente se filtra en vacío, las partes sólidas se lavan con dióxano, el filtrado se evapora y el residuo se recibe en éter. La solución etérea se lava con solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La 2-(β -morfolinoetilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, que queda, hierve a 170-180° y 0,2 Torr y es idéntico al producto que se obtiene según el Ejemplo 3. En forma análoga al Ejemplo 3 se puede transformar en el hidrocloruro que funde a 167-168°.

25. La 2-cloro-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, necesaria como material inicial, se puede obtener de la manera siguiente:

30. A 265 g de 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, suspendidos en 2 l de cloroformo, se agrega agitando una solución de 260 g de sosa en 1,5 l de tolueno. La mezcla de reacción se sigue agitando aún durante 15 horas a 25°. Después se impulsa con



nitrógeno el fosgeno en exceso, el hidrocioruro de la 2-cloro-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina precipitado se filtra en vacío, se lava con tolueno y se seca. La sal se recibe en agua, la solución se pone a 0° alcalina con carbonato sódico, se agita con éter, la solución etérica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La 2-cloro-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina, que queda, hierve a 103° y 12 Torr.

EJEMPLO 15.

10. Los productos del procedimiento según la presente invención se pueden utilizar en forma de preparados farmacéuticos. Cápsulas con un contenido de 200 mg de hidrocioruro de 2-(β -morfolinoetilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina se pueden preparar por ejemplo como sigue:

Materias para 1.000 cápsulas:

Hidrocioruro de la 2-(β -morfolinoetilo mercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina	200,00 g
Talco	20,00 g
Estearato de magnesio	5,00 g

20. Los componentes frotados y tamizados se mezclan bien y la mezcla se llena en porciones de 225 mg en cápsulas de gelatina.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el in-

269-57



16 AG

-27-

5. vanto se refiere a tres solicitudes de patentes presentadas en Suiza números 5302/60 de 17 de agosto de 1.950; nº 7574/71 de 29 de junio de 1.951 y 8082/61 de 11 de julio de 1.951, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TIACINAS NUEVAS"; caracterizándose por lo siguiente:
10. 1ª - Procedimiento para la obtención de tiacinas nuevas, donde el resto alquílico separa el grupo amínico del grupo mercapto por lo menos por 2 átomos de carbono, así como las sales de la misma, caracterizado porque las 2-E-5,6-dihidro-1,3,4-tiacinas se condensan con compuestos de la fórmula Y-alk-R, donde X e Y son restos disociables al mismo tiempo que dejan un grupo -S- existente, "alk", está por un resto alquilénico, y R significa un grupo amínico terciario o un resto transformable en éste y, en los compuestos obtenidos, donde R significa un resto transformable en el grupo amínico terciario, aquél se transforma en éste y, si se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.
15. 2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como material de partida se emplean aquellos compuestos donde uno de los dos sustituyentes X e Y está por un grupo mercapto libre y el otro por un grupo hidroxílico esterificado
20. 30.



reaccionable.

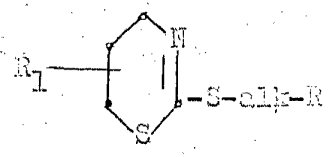
5. 3^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos donde X significa un grupo mercapto libre o esterizado e Y un grupo mercapto libre.
10. 4^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos donde R significa un grupo hidroxílico libre o esterizado reaccionable.
15. 5^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a y 2^a, caracterizado porque las 2-mercapto-5,6-dihidro-1,3,4-tiacinas se condensan con halogenuros aminoalquílicos terciarios.
20. 6^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 5^a, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de un medio de condensación básico.
25. 7^a - Procedimiento, según la reivindicación 6^a, caracterizado porque como medios de condensación se emplean álcalis o metales alcali-terrosos, sus sales, hidruros, compuestos hidrocarburos, alcoholatos, ésteres, hidróxidos o carbonatos, alquillatos de aluminio o compuestos de hidrocarburo-aluminio, amoniaco o bases orgánicas fuertes.
30. 8^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean aquellos compuestos en los cuales R representa un grupo hidroxílico libre o es-

269857

16 AGO 1957

sterizado reaccionable, y el grupo libre hidrofilico se esterifica reaccionando y/o el grupo hidrofílico esterizado reaccionable se reacciona con un grupo secundario.

- 5. 9^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción.
- 10. 10^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 9^a, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtengan compuestos de la fórmula



- 15. y sus sales, donde R₁ está por hidrógeno o alquilo bajo, "alk" significa un resto alquilénico recto o ramificado con 2 hasta 6 átomos de carbono que separa R del grupo mercapto por lo menos por 2 átomos de carbono y R está por un grupo amínico disustituído por alquilo bajo, alquileno bajo u oia-, tia- ó azaalquileno bajo.
- 20. 11^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 10^a, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera

- 25. 11^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 10^a, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera

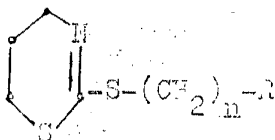
269857

-24-

que se obtengan los compuestos de la fórmula:



16 AGO



5. y sus sales, donde n está por uno de los cifras 2 hasta 4 y R representa un grupo dialquilamínico con 2 hasta 3 átomos de carbono o un grupo pirrolidínico, piperidínico, morfolinico o piperacínico sustituido por alquilo con 1-4 átomos de carbono.

10. 12ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtenga la 2-(β-dietiloamino-etilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina y sus sales.

15. 13ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida y se procede de manera que se obtenga la 2-(β-morfolino-etilomercapto)-5,6-dihidro-1,3,4-tiacina y sus sales.

20. 14ª - Procedimiento para la obtención de tiacinas nuevas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

16 AGO. 1961

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,
J. GOMEZ ACEBO Y MODET
S. R. L.

A large, stylized handwritten signature or scribble in black ink, crossing over the typed text and the company name.