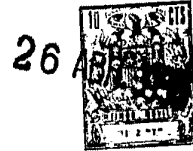


PATENTE DE INVENCION.

Case SU 412/413.



Memoria Descriptiva
sobre

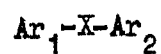
"Procedimiento para la obtención de compuestos
sulfúricos"

312265

Solicitante: CIRA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a la ob
tención de compuestos bis-aril-sulfúricos, espe -
cialmente a los compuestos de fórmula I

5.



I

312265



- donde X significa un radical tio, (S), un radical sulfinilo (SO) o un radical sulfonilo (SO₂) y donde cada uno de los radicales Ar₁ y Ar₂ significan un radical arílico monocíclico, que está sustituido por un radical amino-alcoxi inferior N-sustituido, donde el radical amino N-sustituido está separado del radical oxígeno por 2 átomos de carbono como mínimo, sus sales, N-óxidos, sales de N-óxidos y compuestos amónicos cuaternarios. Los presentes compuestos son especialmente aquellos de fórmula Ar₁-X-Ar₁ donde X y Ar₁ tienen el significado arriba indicado.
- 5.
- 10.

- Los radicales arílicos monocíclicos Ar₁ y Ar₂ tienen en primer lugar un sustituyente amino-alcoxi inferior N-sustituido, pero también pueden tener varios de ellos. Este puede encontrarse en cualquiera de las posiciones adecuadas para la sustitución; está en primer lugar en la posición 4. Ar₁ y Ar₂ pueden contener también uno o varios sustituyentes adicionales que se pueden encontrar en cualquier posición. Estos son por ej. radicales de alquilo inferior, tales como radicales de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario o 2-metil-butilo-(2), o radicales de alquilo inferior sustituido, tal como radicales de halógeno-metilo, por ej. radicales de trifluorometilo, o radicales de aminometilo N,N-bisustituido, tal como di-alquilo inferior-aminometilo, por ej. dimetil-aminometilo o dietil-aminometilo, radicales de alquilenoinminometilo, donde el alquileno contiene 4-7 átomos de carbono de cadena, tales como radicales de pirroli
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- dinometilo o piperidinometilo, radicales de 4-alquilo inferior-piperacinometilo, por ej. radicales de 4-metilo-piperacinometilo, radicales de 4-morfolino-metilc, u otros radicales de alquilo inferior sustituido similares, tales como los radicales fenil-alquilo inferior, por ej. radicales bencilo, radicales cicloalquilo con 3-8 preferentemente 5-6 átomos de carbono de anillo, por ej. radicales de ciclo-pentilo o ciclohexilo, átomos de halógeno, por ej. de fluoro, cloro o bromo, o como arriba mencionado ulteriores radicales de amino alcoxi inferior N-sustituido.
- 5.
- 10.

- El radical alquilo inferior de un sustituyente del amino alcoxi inferior N-sustituido es un radical alquileno inferior que contiene preferentemente 2-3 átomos de carbono y separa el radical amino N-sustituido del átomo de oxígeno por lo menos por 2, preferentemente 2-3 átomos de carbono. Tales radicales de alquileno inferior son por ej. los radicales 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- o 1,3-propileno, así como 1,3-, 2,3-, 3,4- ó 1,4-butileno, 1,4- ó 1,5-pentileno, 1,5- ó 1,6-hexileno ó 1,7-heptileno.
- 15.
- 20.

- Un radical amino N-sustituido es un radical amino N-mono- ó N,N-bisustituido donde los substituyentes representan radicales orgánicos con preferentemente 1-10 átomos de carbono. Tales radicales son por ej. los radicales alifáticos, tales como el radical alquilo inferior, por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario pentilo o neopentilo, alquenilo inferior, por ej. alilo o metalilo, radicales cicloalifáticos o cicloalifáticos-alifáticos,
- 25.
- 30.



- tales como cicloalquilo o cicloalquilo-alquilo inferior con 3-7 preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, por ej. radicales de ciclopentilo o ciclohexilo, ciclopentil-metilo o ciclohexil-etilo, radicales arilo, tales como los radicales de arilo monocíclico, por ej. los radicales fenilo, los radicales aralifáticos, tales como los radicales monocíclicos ariloalquilo inferior, por ej. fenil-alquil inferior, tal como bencilo, 1-feniletilo ó 2-feniletilo, o radicales de alquilo inferior con sustituyentes funcionales, por ej. radicales de hidroxialquilo inferior, tal como radicales de 2-hidroxialilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, por ej. 2-metoxietilo ó 2-etoxietilo, radicales de alquilo inferior-mercaptoalquilo inferior, por ej. 2-metilmercapto-etilo ó 2-etilmercapto-etilo y otros radicales orgánicos análogamente sustituidos.

Radicales amino N-monosustituidos son por ej. radicales alquilo inferior-amino, cicloalquiloamino, cicloalquil-alquilo inferior-amino, radicales monocíclicos de aril-amino o aril-alquilo inferior-amino, donde alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo monocíclico o arilo monocíclico-alquilo inferior tienen el significado de arriba o cualquier otro radical amino N-monosustituido análogo.

Radicales amino N,N-bisustituido son en primer lugar los radicales di-alquilo inferior-amino, N-cicloalquil-N-alquilo inferior-amino, N-alquilo inferior-N-fenil-alquilo inferior-amino, así como los radicales amino N,N-bisustituidos donde los sustituyentes llevan radicales funcionales, por ej. radicales N-hi-



droxi-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino ó N,N-di-(hidroxi-alquilo inferior)-amino, donde el radical hidroxi está separado del nitrógeno del amino por lo menos por 2, preferentemente por 2-3 átomos de carbono, y donde alquilo inferior, cicloalquilo, fenil-alquilo inferior e hidroxi-alquilo inferior tienen el significado de arriba, o cualquier radical amino N,N-bisustituído equivalente.

- En un radical amino N,N-bisustituído pueden reunirse también ambos sustituyentes y formar un radical bivalente; tales radicales son por ej. los radicales alquilenoimino, donde el alquileo contiene 4-8 átomos de carbono, por ej. radicales de pirrolidino o 2-metil-pirrolidino, piperidino, 2-metil-piperidino o 4-metil-piperidino, 1,6-hexilenoimino o 1,7-heptilenoimino, radicales azaalquilenoimino, donde alquileo contiene 4-6 átomos de carbono y los dos átomos de nitrógeno están separados entre sí por lo menos por 2 átomos de carbono, especialmente el radical N-alquilo inferior-azoalquilenoimino, tales como los radicales piperacino o especialmente los radicales 4-alquilo inferior-piperacino, tales como 4-metil-piperacino ó 4-etil-piperacino, así como 4-hidroxi-etil-piperacino ó 4-acetoxietil-piperacino, los radicales 3-azo-1,6-hexilenoimino, especialmente 3-alquilo inferior-3-azo-1,6-hexilenoimino, por ej. el radical 3-metil-3-azo-1,6-hexilenoimino, 4-azo-1,7-heptilenoimino, especialmente el radical 4-alquilo inferior-4-azo-1,7-heptilenoimino, tal como el radical 4-metil-4-azo-1,7-heptilenoimino, los radicales oxo- ó tio-alquilenoimino, donde alquileo



contiene especialmente 4 átomos de carbono y el oxígeno o el átomo de azufre está separado del átomo de nitrógeno por dos átomos de carbono, tal como el radical 4-morfolino, 3-metil-4-morfolino ó 4-tiomorfolino,

5. ú otros radicales amino N,N-bisustituídos equivalentes.

En un radical amino-alcoxi inferior N-sustituído puede el resto de alquilo inferior formar total o parcialmente una parte de un sistema de anillo hererocíclico, donde el radical amino N-sustituído en un miembro del anillo y está separado del oxígeno por lo menos por dos átomos de carbono. Tales radicales amino-alcoxi inferior N-sustituídos son por ej. -

10. los radicales 1-metil-piperidil-(2)-metoxi, 2-(1-metil-piperidil-2)-etoxi, 1-metil-piperidil-(3)-metoxi, 1-etil-piperidil-(4)-oxi ó 1-metil-pirrolidil-(3)-metoxi.

15.

Un radical amino-alcoxi inferior N-sustituído, donde los átomos de carbono de la parte alquilo inferior forman una parte del sistema de anillo heterocíclico con el radical amino como miembro del anillo, represente especialmente un sustituyente 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il-alcoxi inferior con 5-7 miembros de anillo donde el anillo heterocíclico contiene un segundo átomo de nitrógeno como miembro de anillo que está ligado al resto alquilo inferior mediante una doble unión.

20.

25.

Un radical 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il con 5-7 miembros de anillo es especialmente un radical 2-imidazolin-2-il, pero también puede ser un radical

30.

312265



cal 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il ó 1,3-diazo-2-ciclohepten-2-il.

- Los átomos de carbono del radical 1,3-azo-2-cicloalquen-2-il adecuados para la sustitución, así como uno de sus miembros de anillo azonitrógeno pueden estar sustituidos, por ej. por un radical alquilo-inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o butilo terc. El átomo de carbono que asume la posición 2 del radical 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il está unido a través de un radical alquileo inferior, especialmente un radical metileno con el oxígeno del sustituyente amino-alcoxi inferior N-sustituído.
- 5.
- 10.

- Las sales de los compuestos de la presente invención son las sales de adición de ácido, especialmente aquellas con ácidos de aplicación farmacéutica, tales como por ej. los ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, o los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos o sulfónicos, tales como el ácido acético, propiónico, píválico, glicólico, láctico, malónico, succínico, maleico, hidroximaléico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, salicílico, 2-acetoxibenzoico, nicotínico o isonicotínico, el ácido metano, ó etanosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxietano-sulfónico, p-tolueno sulfónico o naftalin-2-sulfónico. Otras sales de adición de ácido se pueden emplear como productos intermedios, por ej. en la preparación de sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica o para la limpieza de los compuestos libres así como para la identificación y caracterización. Las sales que sirven en -
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

312265



- primer lugar para la identificación son por ej. aque-
llas con ciertos ácidos inorgánicos, tales como el áci-
do perclórico, fosforotúngstico, fosforomolibdico, clo-
roplatínico o ácido Reinecke o con compuestos nitro or-
gánicos ácidos, tales como el ácido picrónico, picrofóni-
co o flaviánico. Según el número de los grupos forma-
dores de sal existentes y/o según las condiciones de -
la formación de sal se pueden obtener mono- o polisa-
les.
- 5.
10. Las sales de los N-óxidos de los compuestos
arriba mencionados, especialmente las sales de adición
de ácido de los mismos son por ej. aquellas con los -
ácidos arriba mencionados.
15. Los derivados cuaternarios amónicos de los
compuestos de la presente invención son los derivados
formados con ésteres reactivos de alcoholes y ácidos
inorgánicos u orgánicos fuertes, especialmente con ha-
logenuros, sulfatos o sulfonatos orgánicos alifáticos
inferiores, tales como aquellos con halogenuros de al-
quilo inferior, por ej. cloruro, bromuro o yoduro metí-
lico, etílico, n-propílico o isopropílico, sulfatos -
di-alquilo inferior, por ej. sulfato dimetílico o sul-
fato dietílico, ésteres alquilo inferiores del ácido -
alcano inferior-sulfónico, por ej. el éster metílico o
20. etílico del ácido metano- o etanosulfónico, los ésteres
alquilo inferiores del ácido hidroxialcano inferior-
sulfónico, por ej. el éster metílico del ácido 2-hidro-
xietanosulfónico, ó los ésteres alquilo inferiores del
ácido arilsulfónico monocíclico, por ej. el éster metí-
lico o etílico del ácido p-toluenosulfónico, así como
25. 30.

312265

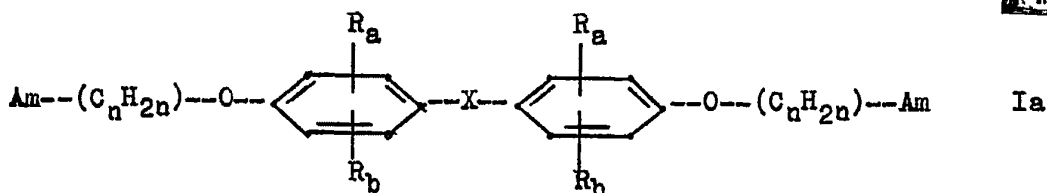


- aquellos con halogenuros aralifáticos, tales como los - halogenuros fenil-alquilo inferiores, por ej. el cloruro, bromuro o yoduro bencílico, 1-feniletílico o 2-feniletílico. Como derivados amónicos cuaternarios se con
5. sideran también los correspondientes hidróxidos de amonio cuaternarios y las sales amónicas cuaternarias con ácidos distintos a los hidrácidos halogénicos, ácido - sulfúrico o ácidos sulfónicos orgánicos, especialmente aquellos con los ácidos carboxílicos orgánicos arriba -
10. mencionados.

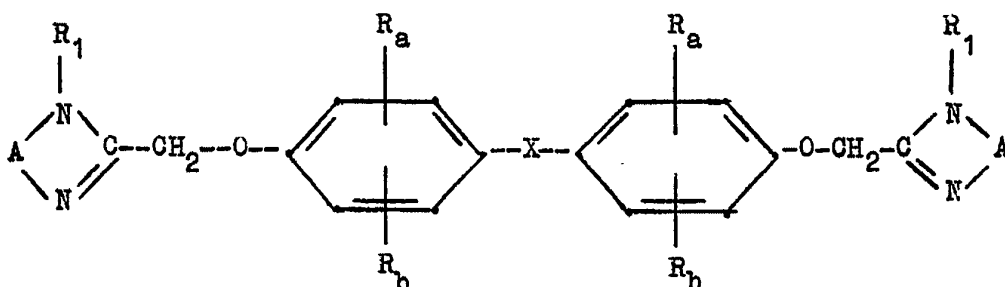
- Los nuevos compuestos de la presente inven - ción muestran efectos anti-inflamatorios. Por lo tanto se pueden emplear como medios antiinflamatorios en lugar de ciertos cortico-esteroides, tales como cortisona o
15. hidrocortisona, en el tratamiento de las inflamaciones del tejido, por ej. inflamaciones artríticas.

- Los compuestos de la presente invención tie - nen asimismo propiedades antiparasitarias, especialmen - te contra la tenia y por lo tanto se pueden emplear -
20. para el tratamiento de infecciones de la solitaria pro - vocadas por la Hymenolepis nana, Dypilidium canium, - Taenia pisiformis o Moniezia expansa.

Propiedades especialmente destacadas mues - tran los compuestos de fórmulas Ia y Ib



y



- donde X tiene el significado arriba indicado, pero -
 en primer lugar significa el radical tio, Am prefe-
 rentemente un radical di-alquilo inferior-amino, así
 como un radical alquilenoimino, donde el alquileno -
 5. contiene 4-7 átomos de carbono, un radical 4-morfoli-
 no o 4-alquilo inferior-piperacino, el resto -
 $-(\text{C}_n\text{H}_{2n})-$ significa un radical alquileno con 2-5 -
 átomos de carbono ($n = 2,5$), donde el radical Am es
 10. tá separado del átomo de oxígeno por lo menos por 2
 átomos de carbono, A significa un radical alquileno
 que contiene 2-3 átomos de carbono y separa los 2 -
 átomos de nitrógeno por 2-3 átomos de carbono, R_1
 significa en primer lugar hidrógeno, pero también un
 radical alquilo inferior, y cada uno de los radica -
 15. les R_a y R_b significan un átomo de hidrógeno, un

312265



- radical alquilo inferior o un átomo de halógeno, y sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica de tales compuestos. Son especialmente valiosos aquellos compuestos de fórmula Ia, donde los radicales $-(C_rH_{2r})-$ significan un radical alquilenos con 2-3 átomos de carbono que separan el radical Am del átomo de oxígeno por 2-3 átomos de carbono, así como las sales de adición del ácido del mismo.
- 5.
10. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí ya conocidos; Se obtienen por ej. si en un compuesto de fórmula Ar_1-X-Ar_2 , donde X tiene el significado arriba indicado y cada uno de los radicales Ar_1^o y Ar_2^o significa un radical arílico monocíclico que está sustituido por un radical R_o transformable en un radical amino-alcoxi inferior N-sustituido, o en una sal del mismo, el radical R_o se transforma en el radical amino-alcoxi inferior N-sustituido, donde el radical amino N-sustituido está separado del radical oxi por lo menos por 2 átomos de carbono y, si se desea, en el compuesto obtenido el radical X se transforma en otro radical que represente este resto y/o, si se desea, en un compuesto obtenido, donde el nitrógeno del sustituyente amino-alcoxi inferior N-sustituido lleva un átomo de hidrógeno éste se sustituye por un radical orgánico y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en un N-óxido ó en un derivado amínico cuaternario y/o, si se desea, un
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

312265



compuesto libre obtenido o un N-óxido se transforma en una sal y/o, si se desea, un compuesto cuaternario se transforma en otro compuesto amónico cuaternario y/o, si se desea, una mezcla de isómeros se separa en los -

5. distintos isómeros.

El material de partida de arriba está representado especialmente por la fórmula $Ar_1^{\circ}-X-Ar_1^{\circ}$ donde X y Ar_1° tienen el significado de arriba. La transformación de R_0 en el sustituyente amino-alcoxi inferior N-sustituído se puede realizar en una o varias -

10. etapas.

Un radical R_0 especialmente adecuado es el radical hidroxilo; su transformación en el radical amino-alcoxi inferior N-sustituído se efectúa según métodos conocidos. Por lo general se hace reaccionar el ma-

15. terial de partida, donde cada uno de los radicales Ar_1° y Ar_2° está sustituido por hidroxilo, o especialmente una sal del mismo, con un éster capaz de reacción de un amino-alcohol inferior N-sustituído o una

20. sal del mismo. Un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es en primer lugar un radical hidroxilo esterificado con un ácido mineral fuerte, por ej.

25. con un hidrácido de halógeno, tal como ácido clorhídrico o bromhídrico; un éster es, por lo tanto, un halogenuro de amino-alquilo inferior N-sustituído, por ej.

cloruro o bromuro, o una sal del mismo, También puede ser un radical hidroxilo esterificado con un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcano inferior-sulfónico, por ej. el ácido metano- ó etano-sulfónico,

30. nico, o un ácido arilsulfónico monocíclico, por ej. el

312265



ácido p-tolueno-sulfónico.

- Como arriba mencionado, el material de partida se emplea preferentemente en la forma de una sal; - por ej. una sal metálica, especialmente una sal de metal alcalino, tal como sal de litio, sodio o potasio, así como una sal de metal alcalino térreo o cualquier otra sal adecuada se obtiene por ej. reaccionando el material de partida con un medio formador de una sal - de metal, por ej. con un hidruro o amida de metal alcalino térreo, o un compuesto de metal alcalino de un hidrocarburo.
- 5.
- 10.

- La obtención de la sal se efectúa como de - costumbre en presencia de un disolvente inerte o mezcla de disolventes, si es necesario enfriando o a temperatura más elevada, y/o en la atmósfera de un gas - inerte.
- 15.

- La reacción del material de partida, especialmente de un compuesto de metal del mismo con el éster capaz de reacción de un amino-alcohol inferior N-sustituído o una sal del mismo, se efectúa en presencia de un diluyente adecuado, por ej. de un disolvente o mezcla de disolventes, que se había empleado para la preparación del compuesto de metal, si es necesario enfriando o a temperatura más elevada, y/o en una atmósfera de un gas inerte, por ej. nitrógeno. La formación de la sal del material de partida se puede realizar - también durante la reacción; así se pueden reaccionar entre sí por ej. el material de partida libre y el éster capaz de reacción del amino-alcohol inferior N-sustituído en presencia de un medio formador de sal, por
- 20.
- 25.
- 30.

312265



ej. de un carbonato de metal alcalino o de un carbonato de metal alcalino térreo.

- La transformación de un radical hidroxilo que representa el radical R_0 en un radical amino-alcoxi inferior N-sustituído se puede efectuar también transformando el correspondiente material de partida en un éster del ácido carboxílico mezclado con el amino-alcohol inferior N-sustituído y disociando de esto en bióxido de carbono. Esto se puede efectuar reaccionando el material de partida fenólico con el amino-alcohol inferior N-sustituído en presencia de un carbonato bisustituído, por ej. de un carbonato diarílico, tal como carbonato difenílico, o preferentemente de un carbonato di-alquilo inferior, por ej. carbonato dimetilico, carbonato etilmetílico, carbonato dietílico o carbonato dibutílico. Por lo general se efectúa la reacción a temperatura más elevada, por ej. entre aprox. 100° y unos 210°, preferentemente entre unos 180° y unos 200°, si se desea, en presencia de un catalizador de re-esterificación para acelerar la reacción, por ej. sodio, potasio, carbonato sódico, carbonato potásico o aluminato sódico, de un alcóxido inferior de metal, por ej. etóxido sódico o butóxido de titanio, o de un medio análogo. La reacción se puede efectuar bajo ausencia de un disolvente adicional, por ej. en un exceso de un carbonato bisustituído como diluyente, pero también en presencia de un disolvente adicional o de una mezcla de disolventes, si es necesario en un recipiente cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ej. nitrógeno.

312265



- Un radical R_0 transformable en el sustituyente amino-alcoxi inferior N-sustituído es un radical R^0 -alcoxi inferior, donde R^0 significa un resto transformable en un radical amino N-sustituído o amino-metílico N-sustituído; tales radicales son por ej. los radicales hidroxilo esterificados capaces de reacción, tal como por ej. los radicales arriba mencionados, ó radicales carboxilo funcionalmente modificados, especialmente los radicales carboxílicos funcionalmente modificados nitrogenosos, tal como por ej. un radical 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il, donde el radical metilo forma la parte de un sistema de anillo heterocíclico, donde el radical amino N-sustituído es un miembro del anillo y el segundo anillo contiene un segundo átomo de nitrógeno como miembro de anillo que está ligado con el radical metilo a través de una doble unión. Estos últimos son especialmente un radical ciano así como un radical imidoetérico, un radical imidotioetérico, un radical imidohalogenuro, un radical amidino, un radical carboxilo esterificado o un radical carboxihalogenuro, o un radical carboxiamido o un radical tio-carboxiamido; estos dos últimos, siempre que estén sustituidos en el átomo nitrógeno pueden transformarse también en un radical aminometilo N-sustituído distinto a un radical 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il.

- Un material de partida, en el cual cada uno de los radicales Ar_1^0 y Ar_2^0 está sustituido por un radical hidroxialcoxi inferior esterificado, capaz de reaccionar, por ej. un radical halógeno-alcoxi inferior, se transforma mediante tratamiento con un amina

312265



- N-sustituído en el compuesto deseado. La reacción se efectúa preferentemente de manera que existe un exceso del amino o de cualquier otro medio ligador de ácido, por ej. carbonato potásico, para la neutralización del ácido que se forma. Si se desea se diluye la mezcla de reacción en un disolvente inerte adecuado o mezcla de disolventes; si es necesario se realiza la reacción enfriando o a temperatura más elevada, y/o en una atmósfera de gas inerte, por ej. nitrógeno, y/o en un recipiente cerrado.
- 5.
- 10.

- En los materiales de partida de la fórmula de arriba, en los cuales cada uno de los radicales Ar_1^0 y Ar_2^0 está sustituido por un radical carboxi-alcoxi inferior funcionalmente modificado, se transforma el radical carboxilo funcionalmente modificado según métodos ya conocidos en un radical 1,3-diazo-2-cicloalqueno-2-il que representa el radical amino-alcoxi inferior N-sustituído. Tales materiales de partida se pueden reaccionar por lo tanto con diamina-alquileo inferior, en el cual los 2 radicales amínicos están separados entre sí por 2-4 átomos de carbono, o con un compuesto que se pueda transformar en tal diamina-alquileo inferior mediante tratamiento con amoníaco, o con un derivado N-sustituído capaz de reacción de una de estas diaminas-alquileo inferior. La deseada formación de anillo se puede efectuar directamente o en varias etapas, si es necesario en presencia de un reactor adecuado. Por lo demás el procedimiento se puede realizar también formando un derivado funcional del ácido en el transcurso
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

312265



de la reacción.

- Así se puede reaccionar por ej. el material de partida preferente, donde cada uno de los radicales Ar_1^o y Ar_2^o está sustituido por un radical cianometoxi, directamente con el diamina-alquileno inferior o con un derivado del mismo, efectuándose la reacción preferentemente en presencia de ácido sulfhídrico o sulfuro de carbono; en esta clase de reacción se puede emplear la diamina-alquileno inferior también en forma de una sal. Los compuestos que mediante reacción con amoniaco se pueden transformar en una diamina-alquileno inferior son por ej. las correspondientes hidroxi-amina-alquilo inferior o especialmente sus ésteres, así como los halogenuros-alquileno inferior. Al emplear estos materiales de partida se efectúa la reacción en presencia de amoniaco o de medios cededores de amoniaco. Derivados N-sustituidos capaces de reacción de las diaminas-alquileno inferior, que se pueden emplear en el procedimiento de arriba, son las ureas, tal como por ej. la úrea etilénica o propilénica. Si el procedimiento se realiza en varias etapas entonces el material de partida se reacciona con la diamina-alquileno inferior bajo formación del compuesto N-acílico, que entonces cierra el anillo bajo disociación de agua, por ej. en presencia de un medio deshidratador, tal como óxido de calcio o por desulfuración, por ej. en presencia de un óxido de metal pesado.

- La reacción de arriba se efectúa según métodos en sí ya conocidos, las condiciones de



- reacción dependen en amplia escala de la selección - de los materiales de partida y del medio de reacción. Así se puede efectuar por ej. la reacción bajo ausencia o presencia de un diluyente, de un catalizador y/o
5. de un medio de condensación, si es necesario enfriando o a temperatura más elevada, bajo mayor presión y/o en una atmósfera de un gas inerte, tal como por ej. - nitrógeno. Los productos secundarios que se forman - durante la reacción tal como por ej. el agua, se pueden retirar, por ej. mediante destilación azeotrópica. Además, uno de los componentes de la reacción se puede emplear en exceso.
- 10.

- En los materiales de partida de la fórmula de arriba, donde cada uno de los radicales Ar_1^o y Ar_2^o está provisto de un sustituyente carboxiamido-alcoxi inferior o tiocarboxiamido-alcoxi inferior N-sustituído, pueden transformarse tales radicales en sustituyentes amino-alcoxi inferior N-sustituídos distintos a los radicales 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il-alcoxi inferior; esta reacción se puede efectuar según métodos en sí ya conocidos. Así se puede por ej. transformar un radical carbamilo N-sustituída en un radical aminometilo N-sustituída mediante tratamiento con medio de reducción de hidruro de metal ligero adecuado, por ej. con hidruro de litio-aluminio, mientras -
15. que un radical tiocarbamilo N-sustituído se puede - transformar con un catalizador de hidrogenación recién fabricado, por ej. níquel Raney, en un disolvente alcohólico adecuado y, si es necesario en presencia de
20. hidrógeno.
- 25.
- 30.

312265



- Los materiales de partida empleados en el procedimiento de arriba son conocidos o se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos. Así por ej. se obtiene un bis-(monociclo arilo)-sulfuro, en el
5. cual los radicales arílicos monocíclicos están sustituidos por hidroxilo, mediante tratamiento de un fenol con bicloruro sulfúrico en presencia de sulfuro de carbono. En un bis-(monociclo arilo)-sulfuro así obtenido se puede transformar el radical tio según métodos conocidos mediante oxidación en un radical sulfinilo o sulfonilo; la oxidación de un radical tio a un radical sulfonilo se efectúa mediante tratamiento con agua hidrogenada en presencia de ácido acético glacial y en
10. friando, con un perácido orgánico, por ej. ácido peracético, perbenzoico o monoperoftálico a temperaturas bajas, con ácido crómico en presencia de ácido acético y bajo condiciones benignas, con ácido nítrico o con
15. cualquier otro medio adecuado, mientras que su transformación en el radical sulfonilo se logra mediante
20. tratamiento con agua oxigenada o perácidos orgánicos a temperatura ambiente o preferentemente a temperaturas más elevadas, con permanganato potásico en presencia de un ácido, por ej. ácido acético o ácido sulfúrico diluido. Los bis-(monociclo arilo)-sulfóxidos se obtie
25. nen también mediante reacción de fenol con cloruro de aluminio en presencia de sulfuro de carbono y cloruro tionílico, mientras que un bis-(monociclo arilo)-sulfon se forma por reacción del fenol con oleum, es decir ácido sulfúrico concentrado, que contiene trióxido de
30. sulfuro. Un bis-(monociclo arilo)-sulfóxido obtenido

312265^{2º} AB



se puede transformar por reducción en el sulfuro correspondiente, por ej. mediante tratamiento con cinc y ácido acético o cualquier otro procedimiento adecuado.

5. En un material de partida en el cual cada uno de los radicales arílicos monocíclicos Ar_1^0 y Ar_2^0 está sustituido por radicales hidroxilo, pueden transformarse estos en radicales R^0 -alcoxi inferior según procedimientos en sí conocidos. Así se pueden transformar por ej. en radicales hidroxialcoxi inferior esterizados capaces de reacción, mediante tratamiento del material de partida o de una sal del mismo con un óxido de alquileo inferior correspondiente, con un halógeno-alcohol inferior o con un halogenuro-alquileo inferior, por ej. un cloro-alquileo inferior-bromuro; si es necesario se puede transformar en un compuesto de hidroxialcoxi inferior obtenido el radical hidroxilo en un radical hidroxilo esterificado según métodos conocidos, por ej. mediante tratamiento con un halogenuro tionílico, por ej. cloruro tionílico, con un halogenuro fosfórico, por ej. tribromuro fosfórico o con un halogenuro sulfonílico orgánico, por ej. cloruro mesílico o tosílico.
- 10.
- 15.
- 20.

- Además, los radicales hidroxilo en los materiales de partida se pueden transformar en radicales de carboxi-alcoxi inferior funcionalmente modificados según métodos en sí ya conocidos, por ej. mediante tratamiento de una sal de metal alcalino de uno de estos materiales de partida con un éster capaz de reacción de un carboxi-alcohol inferior o de un
- 25.
- 30.

312265



5. carboxi-alcanol inferior funcionalmente modificado, - transformándose en un compuesto obtenido el radical - carboxilo libre o el radical carboxil funcionalmente - modificado capaz de reacción en el radical carboxilo - funcionalmente modificado, capaz de reacción, deseado, según métodos en si ya conocidos.

10. En un compuesto obtenido de fórmula Ar_1-X-Ar_2 , puede el radical X transformarse en otro radical que represente a éste. Esta transformación se efectúa según métodos en sí conocidos, por ej. los arriba descritos, preferentemente con medios de oxidación que no conduzcan a la formación de productos de disociación - oxidativos o N-óxidos.

15. En los compuestos obtenidos se puede susti - tuir un átomo de hidrógeno ligado al átomo de nitróge - no de un radical amino-alcoxi inferior N-sustituído - por un radical orgánico, especialmente un radical de alquilo inferior, según métodos en sí conocidos, por ejemplo mediante reacción de una sal, por ej. de una sal de metal alcalino de un compuesto obtenido con un éster capaz de reacción de un alcohol, por ej. de un halogenuro de alquilo inferior o sulfato di-alquilo in - ferior, tal como por ej. los compuestos arriba mencio - nados.

25. Las sales de adición de ácido obtenidas se pueden transformar según procedimientos conocidos en - los compuestos libres, por ej. mediante tratamiento - con un medio básico, tal como un hidróxido de metal.

30. Se pueden transformar en otras sales según - métodos conocidos, por ej. mediante tratamiento con un

312265



intercambiador de iones adecuado o con una sal metálica adecuada de un ácido, preferentemente en presencia de un diluyente en el cual sea insoluble una sal inorgánica que se forme y por lo tanto se retire así del medio de reacción.

5. Un compuesto libre se transforma según métodos en sí conocidos en una sal de adición de ácido, por ej. mediante su tratamiento o de una solución del mismo en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, con un ácido o una solución del mismo, o con un intercambiador de aniones adecuado. Una sal se puede aislar en forma de un hidrato o puede contener disolvente en la estructura del cristal.

10. Los N-óxidos de los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos conocidos, por ej. mediante tratamiento de la base libre con un medio de N-oxidación adecuado en presencia de un disolvente inerte. Durante la formación de un N-óxido se puede transformar un radical tio o un radical sulfínico, que en el compuesto obtenido represente el radical X, en un radical sulfinilo y/o sulfonilo. Un N-óxido se transforma en su sal de adición de ácido según el procedimiento arriba descrito.

15. Los derivados amónicos cuaternarios de los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí ya conocidos, por ej. mediante reacción de la base con un éster capaz de reacción de un alcohol y un ácido fuerte, por ej. con uno de los halogenuros-alquilo inferior arriba mencionados, sulfatos di-alquilo inferior, ésteres alquilo infe-

20. 25. 30.

312265



rior de ácidos sulfónicos orgánicos o halogenuros fenil-alquilo inferior. La reacción de cuaternización se efectúa en presencia o ausencia de un disolvente, enfriando o a temperatura más elevada, si es necesario en un recipiente cerrado y/o bajo la atmósfera de un gas inerte, por ej. nitrógeno.

- Los compuestos amónicos cuaternarios obtenidos se pueden transformar en otros compuestos amónicos cuaternarios, por ej. en hidróxidos amónicos cuaternarios, por ej. mediante reacción de un halogenuro amónico cuaternario con óxido de plata o de un sulfato amónico cuaternario con hidróxido de bario, mediante reacción de una sal amónica cuaternaria con un intercambiador de aniones o según cualquier otro procedimiento adecuado. Un hidróxido amónico cuaternario se puede transformar mediante reacción con un ácido adecuado en una sal amónica cuaternaria. Esta se puede transformar también directamente en otra sal amónica cuaternaria; así se puede transformar por ej. un yoduro amónico cuaternario mediante reacción con cloruro de plata recién preparado o con ácido clorhídrico en metanol seco en el cloruro amónico cuaternario deseado, ó una sal amónica cuaternaria mediante tratamiento con un intercambiador de aniones adecuado en otra. Un compuesto amónico cuaternario se puede obtener en forma de hidrato o puede contener disolvente en la estructura del cristal.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Una mezcla de compuestos isómeros obtenidos se puede separar en los distintos isómeros. Por ejemplo se puede separar una mezcla de diastereoisó-

30.

312205



meros debido a sus diferencias físico-químicas en los distintos compuestos racémicos, mientras que los racematos se pueden separar en las formas ópticamente activas según procedimientos de resolución conocidos.

5. La invención comprende también aquellas modificaciones del procedimiento según las cuales un compuesto formado en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio se emplea como material de partida y las etapas del procedimiento que quedan se efectúan con éste, o según la cual un material de partida se emplea en forma de una sal o de un hidrato o bajo las condiciones de reacción, así como los nuevos productos intermedios.
- 10.

15. En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los productos finales caracterizados como productos preferentes del procedimiento.

20. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos que sean adecuados para la administración oral, parenteral o topical; por lo general contienen estos una cantidad farmacológicamente activa de uno de los compuestos de la presente invención junto con vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéuticamente aplicable. Estos preparados se pueden presentar en forma sólida, por ej. como cápsulas, tabletas o grageas, en forma líquida, por ej. como soluciones o suspensiones, o en forma de emulsiones, por ej. como unguentos o cremas. Materiales vehículo adecuados son
- 25.
- 30.

312265

26



- por ej. fécula, tal como la fécula de maiz, de trigo -
o de arroz, el azucar, tal como la lactosa, glucosa o
cucrosa, el ácido estearínico o las sales del mismo, -
tal como el estearato de magnesio o de calcio, al alco
5. hol bencílico, el alcohol estearílico, el alcohol cetí
lico, el petroletum, talco, goma, agua, tragacanto, el
sulfato laurílico de sodio, los glicoles polialquiléni
cos o el glicol propilénico. La cantidad y la clase de
los materiales vehículo puede variar y depende, entre
10. otras de las propiedades y del tamaño del preparado de
seado así como de su fabricación. Cuando sea necesario
los preparados pueden contener otros materiales auxi
liares, tales como medios de estabilización, humecta
ción o emulsión, sales para variar la presión osmótica
15. o tampones.

- Pueden contener asimismo otras substancias
de aplicación farmacológica. La obtención de los prepa
rados se efectúa según procedimientos generalmente co
nocidos, por ej. mediante la preparación de un granula
do.
20.

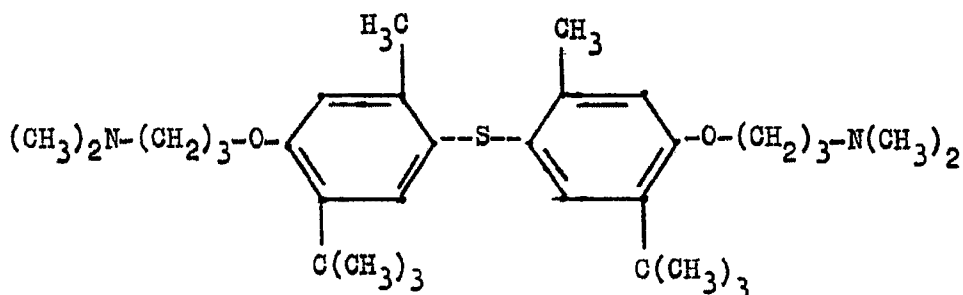
En los ejemplos siguientes se explica la
invención. Las temperaturas se indican en centígra -
dos.

EJEMPLO 1.

25. A una solución de 10,8 g de bis-(4-hidroxi-
2-metil-5-butil terc.-fenil)-sulfuro en una mezola de
50 ml de tolueno y 30 ml de formamida dimetflica se
agregan en porciones 2,7 g de una suspensión al 53% -
de hidruro sódico en aceite mineral, trabajándose ba
30. jo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar -



- durante 10 minutos se agrega una solución de 8,0 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en tolueno y la mezcla de reacción se calienta durante 1½ horas a 60° y después durante 4½ horas a 80°. Después de enfriar se
5. filtra la precipitación inorgánica y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en éter, la solución orgánica se lava con agua, se seca y se evapora hasta secar. El residuo se disuelve en éster etílico del ácido acético y la solución con
10. el bis- $\left[4-(3\text{-dimetilamino-propil})\text{-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil}\right]\text{-sulfuro}$ de fórmula



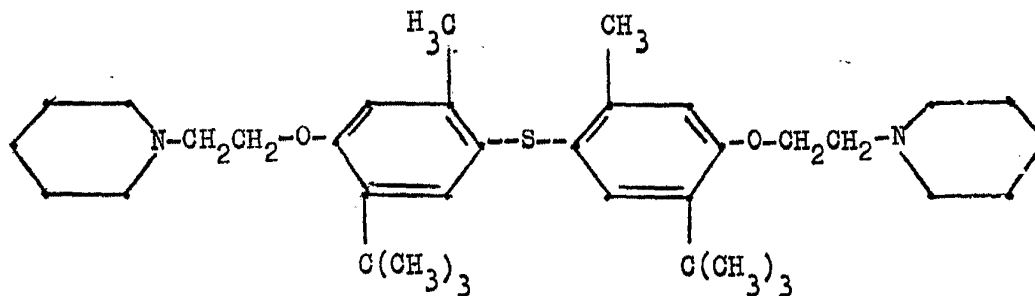
- se trata con una solución de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético y el dihidrocloruro cristalino obtenido se filtra; después de recrystallizar dos veces de isopropanol y éster etílico del ácido acético funde el producto a 209-211°.
- 15.

EJEMPLO 2.

- Mediante reacción de 10,8 g de bis-(4-hidroxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil)-sulfuro en una
20. mezcla de 50 ml de tolueno y 30 ml de formamida -



dimetílica con 2,7 g de una suspensión al 53% de hidru-
 26 de 1935
 dro sódico en aceite mineral y después con una solu-
 ción de 9,8 g de 1-(2-cloroetil)-piperidina en tolueno,
 según el procedimiento descrito en el ejemplo 1,
 5. se obtiene el bis-[4-(2-piperidino-etil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro de fórmula,



que, mediante una solución de ácido clorhídrico en acetato etílico, se transforma en el dihidrocloruro que funde a 270° bajo descomposición después de re-
 10. cristalizar de una mezcla de etanol y éster etílico del ácido acético.

EJEMPLO 3.

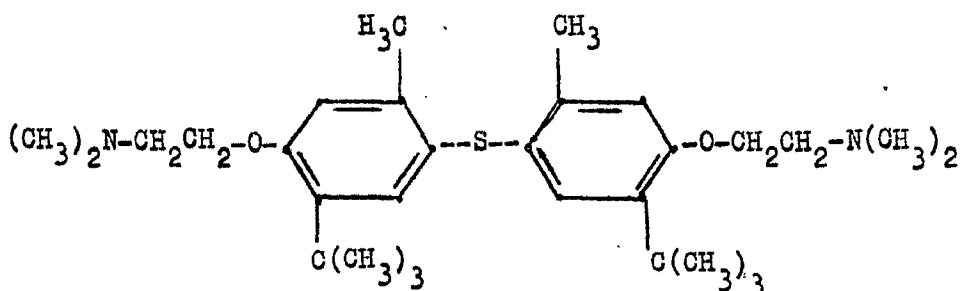
A una solución de 16,2 g de bis-(4-hidroxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil)-sulfuro en 45 ml de formamida dimetílica y 75 ml de tolueno se agregan -
 25. 4,0 g de una suspensión al 53% de hidruro sódico en aceite mineral, agitando y manteniendo una atmósfera de nitrógeno, y después se trata con una solución de 10,75 g de cloruro 2-dimetilamino-etílico en tolueno.
 30. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 60°

312265

20



- y después se deja reposar durante la noche. Después de filtrar se evapora la solución bajo presión reducida; el residuo se disuelve en éter, la solución orgánica se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en éster etílico del ácido acético y la solución, con el bis-4-(2-dimetilamino-etil)-oxi-2-metil-5-butilo-terc.-fe-nil-sulfuro de fórmula



- se trata con ácido clorhídrico en acetato etílico.
10. El dihidrocloruro cristalino obtenido se filtra y se recristaliza de una mezcla de etanol y acetato etílico. P.f. 270-273°.

EJEMPLO 4.

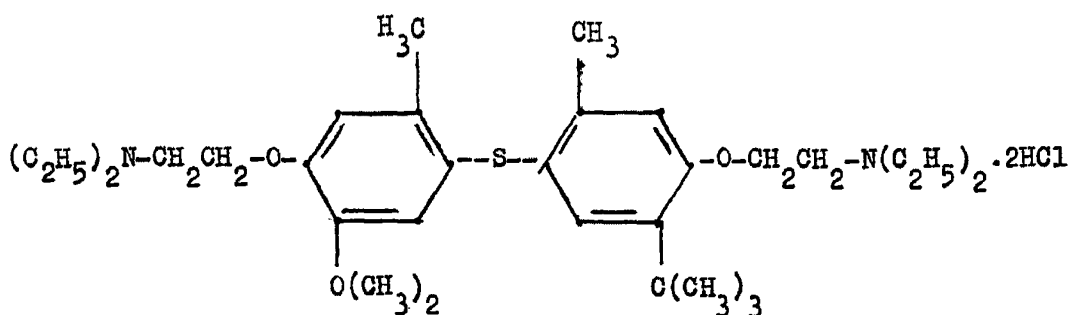
- A 10,8 g de bis-(4-hidroxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil)-sulfuro en 30 ml de formamida dimetánica y 50 ml de tolueno se agregan 2,7 g de una suspensión al 53 % de hidruro sódico en aceite mineral agitando y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante una hora se mezcla con una solución de 8,95 g de cloruro 2-dietilamino-etílico en
- 15.
- 20.



tolueno y la mezcla de reacción se agita durante 6 - horas a 75-80°. Después de enfriar se filtra, el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se recibe en éter y agua; la solución orgánica se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en acetato etílico y se trata con una solución de ácido clorhídrico en acetato etílico. El dihidrocloruro del bis-[4-(2-dietilamino-etil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro obtenido de

5. fórmula

10.

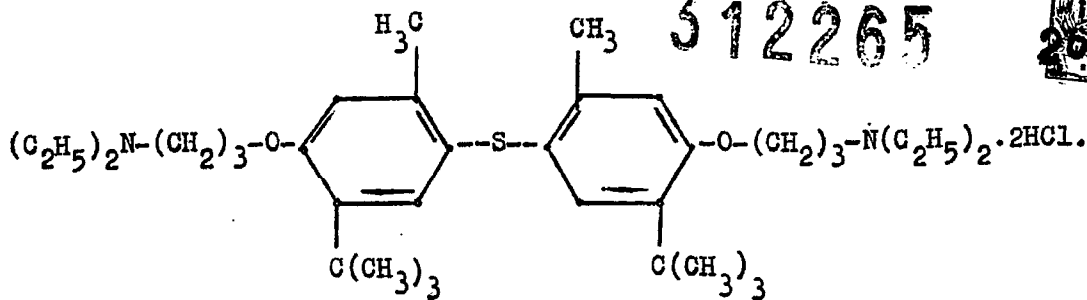


se filtra y se recristaliza de una mezcla de cetona metiletílica y acetato etílico; P.f. 192-193°.

EJEMPLO 5.

15. Si en el ejemplo 4 se sustituye el cloruro 2-dietilamino-etílico por 9,9 g de cloruro 3-dietilamino-propílico se obtiene el dihidrocloruro del bis-[4-(3-dietilamino-propil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro de fórmula

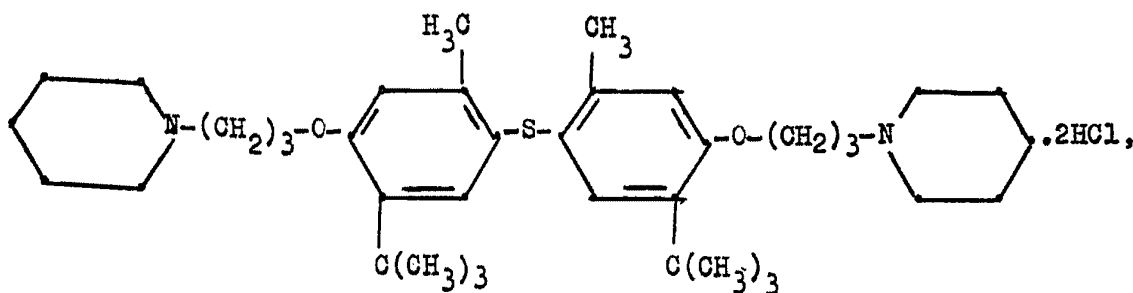
312265



Este funde, después de recristalizar de isopropanol y acetato etílico a 178-180°.

EJEMPLO 6.

5. Si en el ejemplo 4 se sustituye el cloruro 2-dietilamino-etílico por 10,7 g. de cloruro 3-piperidino-propílico se obtiene el dihidrocloruro del bis-[4-(3-piperidino-propil)-oxi-2-metil-5-but]o terc.-fenil]-sulfuro de fórmula



10. que, después de recristalizar de isopropanol, funde a 255-258°.

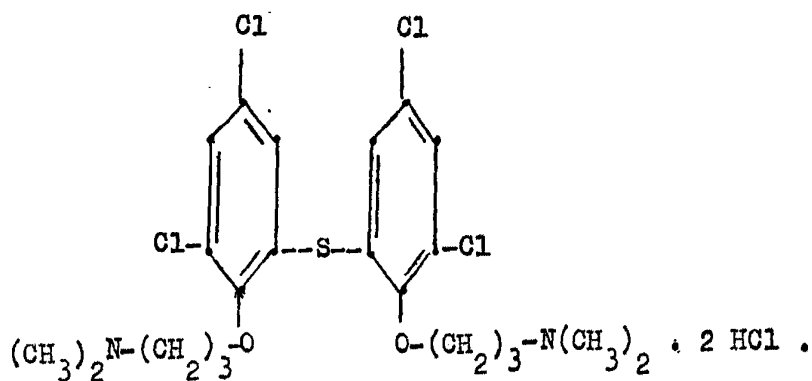
EJEMPLO 7.

15. A una mezcla de 8,9 g de bis-(2-hidrox-3,5-diclorobencil)-sulfuro en 25 ml de formamida dimetánica y 45 ml de tolueno se agregan bajo una atmósfera de nitrógeno 2,25 g de una suspensión al 53 % de hidruro sódico en aceite mineral en porcio-

312265



nes y agitando. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente se mezcla con una solución de 6,7 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en tolueno y la mezcla se calienta durante 8 horas a 70-80°. Después de enfriar se elabora la mezcla de reacción como en el ejemplo 4 y se obtiene así el dihidrocloruro del bis- $\sqrt{2}$ -(3-dimetilamino-propil)-oxi-3,5-diclorofenil $\sqrt{2}$ -sulfuro de fórmula



que después de recristalizar de una mezcla de isopropanol y acetato etílico funde a 215-216°.

EJEMPLO 8.

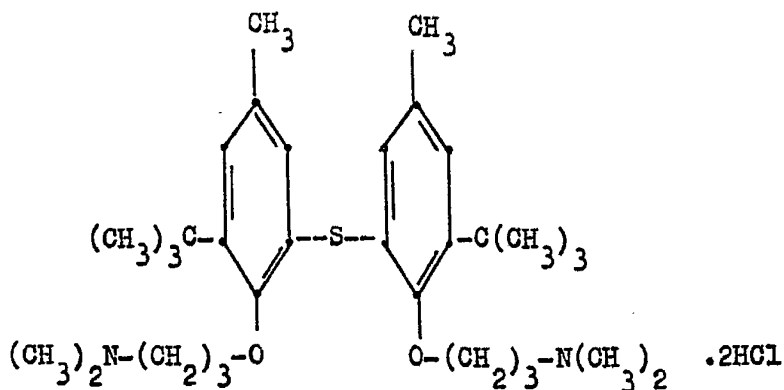
A una solución de 9,80 g de bis-(2-hidroxi-5-metil-3-butilo terc.-fenil)-sulfuro en 25 ml de formamida dimetánica y 45 ml de tolueno se agrega 2,25 g. de una suspensión al 53 % de hidruro sódico en aceite mineral, y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente y en una at

312265

26



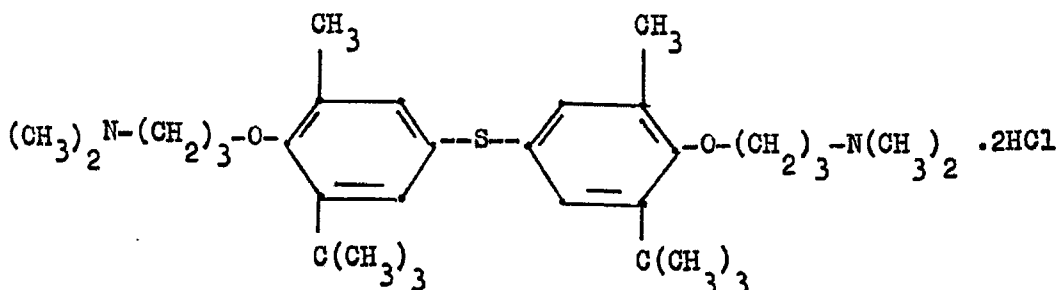
mósfera de nitrógeno. Entonces se agrega una solución de 6,7 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en tolueno y la reacción se efectúa como descrito en el ejemplo 4. Se obtiene así el dihidrocloruro del bis-[2-(3-dimetilamino-propil)-oxi-5-metil-3-butilo terc.-fenil]-sulfuro de fórmula



que después de recristalizar de isopropanol y acetato etílico funde a 223-225°.

EJEMPLO 9.

10. Cuando el material de partida en el ejemplo 8 se sustituye por 9 g de bis-(4-hidroxi-3-metil-5-butilo terc.-fenil)-sulfuro se obtiene el dihidrocloruro del bis-[4-(3-dimetilamino-propil)-oxi-3-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro de fórmula



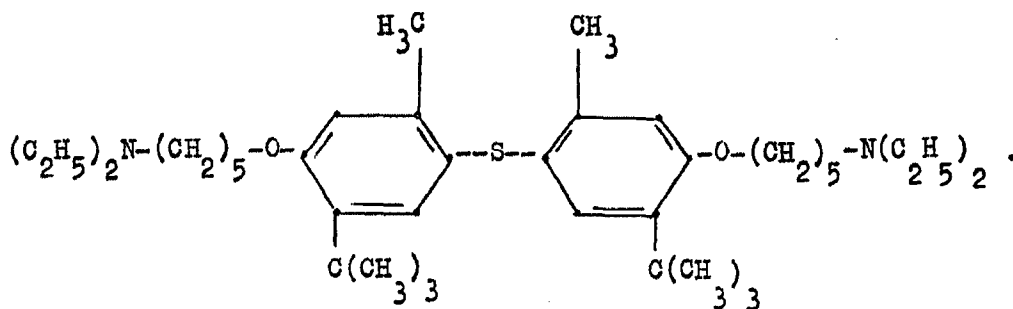
312265



que funde a 218-220°.

EJEMPLO 10.

- Mediante reacción de 10,8 g de bis-(4-hidroxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil)-sulfuro en 30 ml de formamida dimetífica y 50 ml de tolueno con 2,7 g. de una suspensión al 53 % de hidruro sódico en aceite mineral, seguido de 11,7 g de cloruro 5-dietilamino-pentílico en tolueno según el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se obtiene el bis-[4-(5-dietilamino-pentil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro en bruto de fórmula
- 5.
- 10.



- Este se transforma mediante reunión de una solución etérica de la base en bruto con una solución de una cantidad equivalente de ácido cítrico en acetato etílico en el dicitrato. Este se obtiene como una precipitación que solidifica lentamente; ésta se filtra y se seca. Calentando se reblandece y empieza a fundir a 105°.
- 15.

EJEMPLO 11.

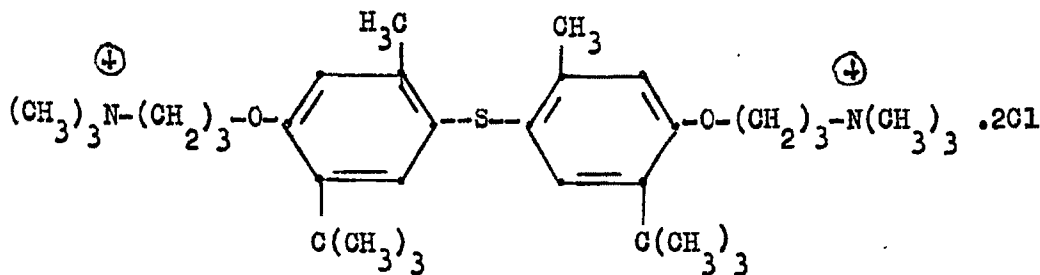
20. Una solución de 1,3 g de sal bisódica del



ácido 4,4'-metileno-bis-(3-hidroxi-2-naftoico) (pamoato bisódico) en 15 ml de agua se vierte a una solución de 1,81 g de dihidrocloruro del bis-[4-(3-dimetilamino-propil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro en 30 ml de agua. La sal pamoato se obtiene como precipitación que se filtra, se suspende dos veces con agua y se seca; funde bajo descomposición a partir de 175º.

EJEMPLO 12.

10. Una solución de 4,7 g de bis-[4-(3-dimetilamino-propil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro en 25 ml de metanol se satura introduciendo durante 45 minutos cloruro metilénico. Después de reposar durante 4½ horas se retira el disolvente bajo presión reducida y el residuo se cristaliza con acetona. El cloruro dimetilico del bis-[4-(3-dimetilamino-propil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro obtenido de fórmula
- 15.



se filtra y se seca; funde a 253-255º.

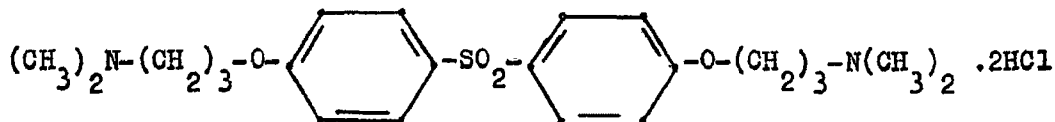
20. EJEMPLO 13.

Una solución de 6,2 g de bis-(4-hidroxifenil)-sulfon en 25 ml de formamida dimetilica y

31226E



- 45 ml de tolueno se mezcla agitando y en una atmósfera de nitrógeno con 2,25 g de una suspensión al 53 % de hidruro sódico; agitando a temperatura ambiente se mantiene durante otra hora más. Una solución de 6,7 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en 50 ml de tolueno se agrega entonces y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 70-80°. Después de filtrar, el filtrado se concentra bajo presión reducida, el residuo se recibe en éter, la solución orgánica se lava dos veces con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recibe en acetato etílico y se trata con una solución de ácido clorhídrico en acetato etílico. Se precipita el dihidrocloruro del bis-[4-(3-dimetilaminopropil)-oxifenil]-sulfon de fórmula
- 5.
- 10.
- 15.



se filtra y se recristaliza dos veces de etanol y acetona; P.f. 216-218°.

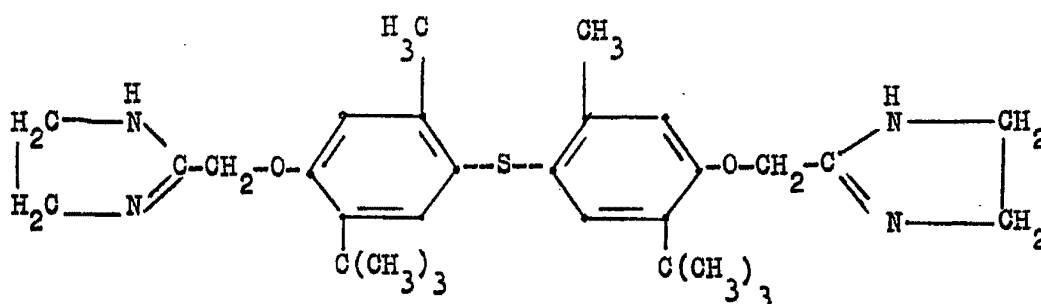
EJEMPLO 14.

- A una solución de 10,8 g de bis-(4-hidroxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil)-sulfuro en 30 ml de formamida dimetílica y 50 ml de tolueno se agregan agitando y en una atmósfera de nitrógeno 2,7 g de una suspensión al 53 % de hidruro sódico en aceite mineral.
- 20.

312265 26



- Después de agitar durante 10 minutos se mezcla la mezcla de reacción con una solución de 8,5 g de 2-clorometil-2-imidazolina en 110 ml de tolueno, y la mezcla de reacción se calienta a 50° y se mantiene durante 8
5. horas a esta temperatura. Después de reposar durante la noche se filtra y el material sólido se lava con benceno y formamida dimetílica, después se suspende en agua y se recristaliza de acetato etílico. Se obtiene así el bis- $\left[4-(2\text{-imidazolin-2-il-metil})\text{-oxi-2-metil-5-butiril terc.-fenil}\right]\text{-sulfuro}$ de fórmula
- 10.



- que funde a 192-195°. El dihidrocloruro se obtiene disolviendo la base libre en isopropanol, mezclando la solución con ácido clorhídrico en acetato etílico y enfriando; la sal obtenida funde a 285° (con descomposición).
- 15.

Mediante reacción del bis- $\left[4-(2\text{-imidazolin-2-il-metil})\text{-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil}\right]\text{-sulfuro}$ con un exceso de yoduro metílico se obtiene el -



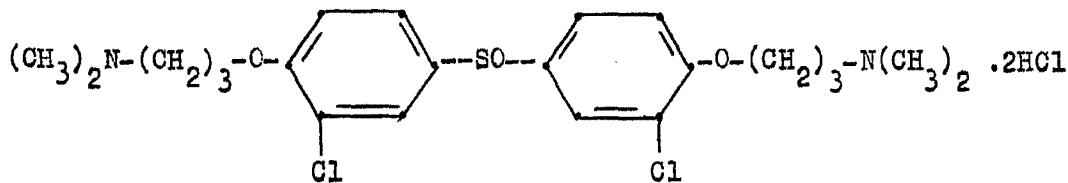
dihidroyoduro del bis-[4-(1-metil-2-imidazolin-2-il-metil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro.

EJEMPLO 15.

5. A una solución de 7,6 g de bis-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-sulfóxido en 25 ml de formamida dimetíllica y 45 ml de tolueno se agregan 2,25 g de una suspensión al 53% de hidruro sódico en aceite mineral. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente se mezcla la mezcla de reacción con una solución de

10. 6,7 g de cloruro 3-dimetilamino-propílico en 50 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calienta durante 12 horas a 70-80° y después de enfriar se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en éter, la solución se lava con agua, se seca y se concentra.

15. El residuo se disuelve en acetato etílico y se trata con una solución de ácido clorhídrico en acetato etílico; el dihidrocloruro del bis-[3-cloro-4-(3-dimetil-amino-propil)-oxi-fenil]-sulfóxido de fórmula



se obtiene, diluyendo con etanol, en forma cristalina.

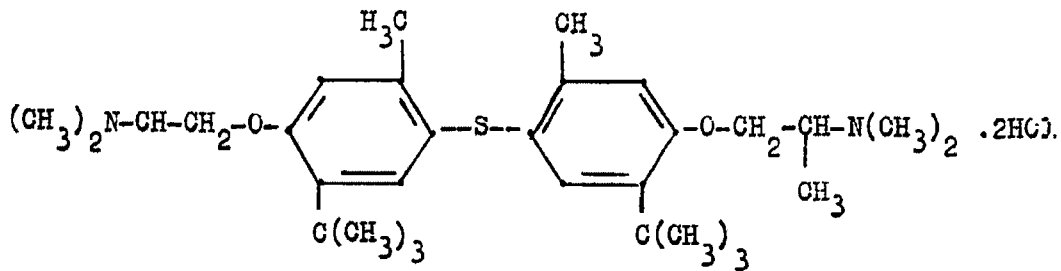
20. Funde a 203-205° después de recrystalizar de etanol y acetato etílico.

EJEMPLO 16.

Si en el Ejemplo 15 se substituyen los parti



5. cipantes en la reacción por 9 g de bis-(4-hidroximetil-5-butilo terc.-fenil)-sulfuro y 6,7 g de cloruro (3-dimetilamino-isopropílico se obtiene el dihidrocloruro del bis-[4-(2-dimetilamino-propil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro de fórmula



que después de recrystalizar de isopropanol y acetato etílico funde a 168° (bajo descomposición).

EJEMPLO 17.

10. Cápsulas (500 unidades) cada una con 0,5 g de material activo se preparan de la manera siguiente:

Componentes:

Dihidrocloruro del bis-[4-(3-dimetilamino-propil)-oxi-2-metil-5-butilo terc.-fenil]-sulfuro

15.	sulfuro	250,00 g
	Lactosa	65,00 g
	Estearato de magnesio	10,00 g

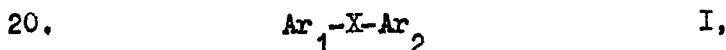
20. Estos componentes se mezclan entre sí en un mezclador adecuado, se pasan a través de un tamiz nº 40 y nuevamente se mezcla. Porciones de 0,65 g de la mezcla obtenida se llenan en cápsulas del nº 0.



N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del -
invento, así como la manera de realizarlo en la prácti
ca, debe hacerse constar que las disposiciones ante -
5. riormente indicadas son susceptibles de modificaciones
de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamen
tal. También se hace constar que el invento correspon
de a una solicitud de patente presentada en Suiza con
10. fechas 27 de Abril y 14 de Diciembre de 1.964 bajo los
números 362.937, 363.001 y 418.279 acogándose, por lo
tanto, a los beneficios que conceden los Convenios In
ternacionales en vigor y siendo lo que constituye la
esencia del referido invento y por lo que se solicita
15. Patente de Invención por 20 años, en España "Procedi
miento para la obtención de compuestos sulfúricos", ca
racterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la obtención de
compuestos sulfúricos" de fórmula I



- donde X significa un radical tio, sulfinilo o un radi
cal sulfonilo y cada uno de los radicales Ar_1 y Ar_2 -
25. significan un radical arilo monocíclico sustituido por
un radical amino-alcoxi inferior N-sustituido, donde -
el radical amino N-sustituido está separado del radi
cal oxi por lo menos por 2 átomos de carbono, sus sa
les, N-óxidos, sales de los N-óxidos y compuestos amó
30. nicos cuaternarios, caracterizado, porque en un com -

26 ABR 1955



- puesto de fórmula $Ar_1^0-X-Ar_2^0$ donde X tiene el significado arriba indicado y cada uno los radicales Ar_1^0 y Ar_2^0 significan un radical arilo monocíclico, que está sustituido por un resto R_0 transformable en un radical amino-alcoxi inferior N-sustituido, o en sal del mismo, el radical R_0 se transforma en el radical amino alcoxi inferior N-sustituido, donde el radical amino N-sustituido está separado del radical oxi por lo menos por 2 átomos de carbono y, si se desea, en un compuesto obtenido el radical X se transforma en otro radical que presente este resto y/o, si se desea, en un compuesto obtenido, donde el nitrógeno del sustituyente amino-alcoxi inferior N-sustituido lleva un átomo de hidrógeno, éste se sustituye por un radical orgánico y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal y/o, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en un N-óxido o en un derivado amónico cuaternario y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido o un N-óxido se transforma en una sal y/o si se desea, un compuesto cuaternario se transforma en otro compuesto amónico cuaternario y/o, si se desea, una mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.

25. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque el radical R_0 en el material de partida significa un radical hidroxilo.

3ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado, porque se emplea una sal de metal alcalino del material de partida, por ej. la sal sódica o potásica.

30. 4ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones

312265 26



nes 2ª y 3ª, caracterizado, porque el material de partida o una sal del mismo se hace reaccionar con un éster capaz de reaccionar de un amino-alcohol inferior N-sustituído o con una sal del mismo.

5. 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4ª, caracterizado, porque se emplea un éster capaz de reacción de un amino-alcohol inferior N-sustituído con un hidrácido halogénico o un ácido sulfónico orgánico fuerte.
10. 6ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 4ª y 5ª, caracterizado, porque se emplea un halogenuro del amino-alquilo inferior N-sustituído, tal como un cloruro o bromuro, o una sal del mismo como éster de un amino-alcohol inferior N-sustituído capaz de reacción.
15. 7ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2ª-6ª, caracterizado, porque la formación de la sal del material de partida se efectúa durante la reacción.
20. 8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque R_0 en el material de partida significa un radical R^O -alcoxi inferior, donde R^O significa un radical transformable en un radical amino N-sustituído o aminometílico N-sustituído.
25. 9ª.- Procedimiento, según la reivindicación 8ª, caracterizado, porque el radical R^O -alcoxi inferior significa un radical hidroxí-alcoxi inferior esterificado capaz de reacción.
30. 10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 8ª y 9ª, caracterizado, porque el radical R^O -alcoxi



inferior significa un radical halógeno-alcoxi inferior.

5. 11ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 8ª-10ª, caracterizado, porque el material de partida se hace reaccionar con un amina N-sustituída.

12ª.- Procedimiento, según la reivindicación 8ª, caracterizado, porque el radical R⁰-alcoxi inferior en el material de partida representa un radical carboxi-alcoxi inferior funcionalmente modificado.

10. 13ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 8ª y 12ª, caracterizado, porque el radical R⁰-alcoxi inferior en el material de partida significa un radical carboxi-alcoxi inferior funcionalmente modificado, nitrogenoso, donde R⁰ se puede transformar en un radical 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il que representa el resto aminometílico N-sustituído, y donde el resto metílico es parte de un sistema de anillo heterocíclico en el cual el radical amino N-sustituído es un miembro del anillo y el anillo contiene un segundo átomo de nitrógeno como miembro de anillo que está ligado con el resto metílico por una doble unión.

20. 14ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 8ª, 12ª y 13ª, caracterizado, porque R⁰ en un radical R⁰-alcoxi inferior significa en primer lugar un radical ciano así como un radical imidoéter, imidotioéter, imidohalogenuro, amidino, carboxilo esterificado, carboxihalogenuro, carboxiamido o tiocarboxiamido.

30. 15ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 12ª-14ª, caracterizado porque el radical R⁰ en un radical 1,3-diazo-2-cicloalquen-2-il se transforma -

3 12265 20



mediante tratamiento del material de partida con una diamina-alquileno inferior, en la cual los dos radicales amino están separados por 2-4 átomos de carbono, con un compuesto transformable con ayuda de amoníaco en tal diamina-alquileno inferior, o con un derivado N-sustituído capaz de reacción de una diamina-alquileno inferior de éstas.

5.

16^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 12^a-15^a, caracterizado, porque el material de partida con un radical R⁰-alcoxi inferior como sustituyente, donde R⁰ significa un radical ciano, se hace reaccionar con una diamina-alquileno inferior donde los 2 átomos de nitrógeno están separados por 2-4 átomos de carbono, en presencia de hidrógeno sulfurado o sulfuro de carbono.

10.

17^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 8^a y 12^a, caracterizado, porque R⁰ en un radical R⁰-alcoxi inferior significa un radical carboxamido.

15.

18^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 8^a, 12^a y 17^a, caracterizado, porque el material de partida con un radical carboxamido-alcoxi inferior N-sustituído como sustituyente se hace reaccionar con un medio de reducción de hidruro de metal ligero, especialmente hidruro de litio-aluminio.

20.

19^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 8^a y 12^a, caracterizado, porque R⁰ en un radical R⁰-alcoxi inferior significa un radical tiocarbamidico.

25.

20^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones -

30.

312265

ciones 8ª, 12ª y 19ª, caracterizado, porque el material de partida con un radical tiocarboxamido-alcoxi-inferior N-sustituído como sustituyente se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación, especialmente níquel Raney, en un disolvente alcohólico.

5.

21ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos sulfúricos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10.

Esta memoria consta de cuarenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 ABR. 1935

CIBA SOCIETE ANONYME,

26 ABR



J. GOMEZ ACIBO Y MODESTO
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAYO

312265