



341248

341248

PATENTE DE INVENCION

CIN 16/E.

Memoria Descriptiva

sobre:

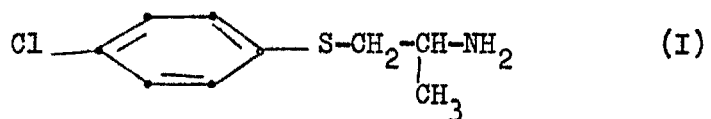
" Procedimiento para la obtención de
1-(4-clorofenil)-mercapto-2-propilamina".

.....

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

.....

El objeto de la presente invención es la
obtención de 1-(4-cloro-fenil)-mercapto-2-propilami-
na de fórmula



5. así como de sus sales.

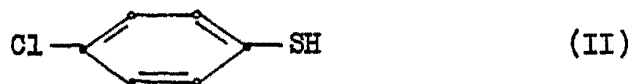
341248



Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas. Muestran en el ensayo con animales, por ejemplo en los ratones, un efecto antagónico contra la estimulación motora provocada por la mescalina y la hipotermia producida por la reserpina y responden en forma positiva al ensayo DOPA [Federation Proceedings, 23, 198 (1964)]. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medios específicamente antidepresivos, por ejemplo para el tratamiento de depresiones psicótica y neuróticas, así como timoanalépticos, y también para el tratamiento de depresiones andógenas y atípicas. A los compuestos de la presente invención les faltan total o casi totalmente los conocidos efectos secundarios de los otros medios estimulantes, tales como la estimulación de la actividad motora, la pérdida de la coordinación muscular y la influenciación de los reflejos espinales, lo que se puede comprobar mediante ensayos por ejemplo con ratones, ratas, gatos, conejos y monos como animales de ensayo.

La 1-(4-cloro-fenil)-mercapto-2-propilamina y sus sales muestran efectos específicamente antidepresivos en dosis diarias de 0,05 g hasta 0,15 g aproximadamente.

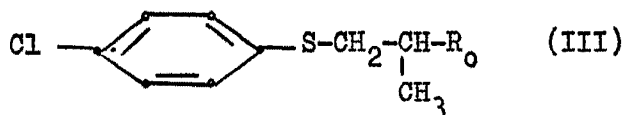
Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo haciendo reaccionar el p-cloro-tiofenol de fórmula II



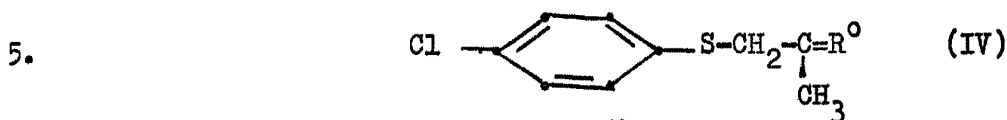
o una sal del mismo con 1,2-propilenoimina, o transformando en un compuesto de fórmula III

1 JUN 1967

341248



o de fórmula IV



10. en las que R_0 significa un resto transformable en un radical amino y R^0 un resto transformable, bajo saturación simultánea del doble enlace $-\text{C}=\text{R}^0$, en un radical amino, R_0 ó R^0 se transforma en el radical amino.

15. La reacción del p-cloro-tiofenol con la 1,2-propilenimina se efectúa bajo ausencia, preferentemente sin embargo en presencia de un diluyente, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo metanol, o de una mezcla de disolventes. Aquí, se trabaja, en primer lugar, bajo enfriamiento o a temperatura ambiente, si es necesario también a temperatura elevada, en un recipiente cerrado y/o, en una atmosfera de gas inerte. La 1,2-propilenimina se puede formar también in situ, por ejemplo de un 2-amino-propanol esterificado capaz de reacción, tal como un haluro 2-amino-propílico, por ejemplo el cloruro y por lo tanto emplearse también en forma de este producto intermedio.

25. Un resto R_0 transformable en un radical amino es un resto transformable en este mediante hidrólisis, hidrazinólisis, hidrogenólisis o reducción, así como mediante tratamiento con un ácido. Tal resto es entre otros un radical acilamino, en el cual el acilo representa el resto de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico

30.

341248



- mino adecuados son por ejemplo los radicales formilamino o ftalimido, así como los restos acilamino en los cuales el ácido significa el resto de un compuesto ácido carbónico, tales como los radicales carboetoxi, tricloroetoxicarbonilamino, terc.-butiloxicarbonilamino o carbobenzoxiamino, por ejemplo los radicales ureide o tioureido. Los radicales acilamino se pueden transformar por hidrólisis, por ejemplo con un agente ácido, tal como un ácido mineral acuoso, por ejemplo el ácido clorhídrico, o mediante hidrazinólisis (por ejemplo un radical ftalimido), reducción, por ejemplo con agentes de reducción químicos, tales como cinc y ácido acético acuoso (por ejemplo un radical 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilamino) o mediante tratamiento con un ácido, tal como el ácido trifluoroacético (por ejemplo un radical terc.-butiloxicarbonilamino) en el radical amino libre.

- Los radicales acilamino son también los N-restos de la forma deshidratada del ácido carbamínico o tiocarbamínico, es decir, el radical isocianato o isotiocianato; tales restos se pueden transformar asimismo mediante hidrólisis, por ejemplo con agua, en el radical amino.

- Restos R_0 asimismo transformables hidrolíticamente, especialmente mediante agentes de hidrólisis ácidos, en el radical amino son los radicales Ilidenamino, especialmente alquilidenamino, cicloalquilidenamino o aralquilidenamino; tales restos se pueden transformar en el radical amino por ejemplo con agentes ácidos, tal como el ácido clorhídrico acuoso o alcohólico.

341248



- Otros radicales R_0 son los radicales hidroxil esterificados, capaz de reacción, especialmente los átomos de halógeno, tales como del cloro, bromo o yodo, o los radicales orgánicos sulfoniloxi, tales como
5. los radicales metilsulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, p-tolilsulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi ó m-nitrofenilsulfoniloxi. Estos se transforman mediante tratamiento con amoníaco o un agente cededor de amoníaco, tal como la hexametilentetramina, en el radical amino.
10. También puede significar un radical R_0 transformable en el radical amino un radical nitro o nitroso; este se puede transformar en el radical amino deseado mediante reducción, especialmente con hidrógeno nascente o preferentemente con un hidruro como agente de reducción, tal como el hidruro de litio-aluminio.
15. Un resto R^0 transformable, bajo saturación simultánea del doble enlace $-C=R^0$ en el material de partida fórmula (IV) en el radical amino es el radical imino; este se puede transformar como por ejemplo
20. el radical nitro o nitroso, por reducción en el radical amino.
- En el procedimiento según la presente invención se efectúan las reacciones en forma en sí conocida, en presencia o bajo ausencia de disolventes y/o
25. catalizadores y/o agentes de condensación, si es necesario bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado bajo presión, y/o en la atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno.
- Según las condiciones de reacción se obtienen los nuevos compuestos de fórmula (I) en forma libre o en la forma de sus sales. Estas últimas son sa-
- 30.



341248

- les de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, por ejemplo aquellas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, pero también aquellas con ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, propiónico, glicólico, malónico, succínico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandelico, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxi-benzoico, emboico, glucuroico, nicotínico ó isonicotínico, o los ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, e-naftalín-sulfónico o N-ciclohexilsulfamínico, así como el ácido ascórbico. Estas y otras sales de adición de ácido pueden servir también como productos intermedios, por ejemplo para la purificación de los compuestos libres o para la preparación de otras sales, así como para su identificación. Las sales, que son especialmente adecuadas para esta última finalidad, son por ejemplo aquellas con ácido perclórico, con compuestos nitro orgánicos ácidos, por ejemplo el ácido pícrico picrolóico o flaviánico, o con ácidos complejos metálicos, por ejemplo el ácido fosforotungsténico, fosforomolibdico, cloroplatínico o Reinecke.

- Las sales obtenidas se pueden transformar en los compuestos libres por ejemplo mediante tratamiento con una base, tal como un hidróxido o carbonato

341248



de metal alcalino o alcalino-térreo, o con amoniaco, o con un intercambiador de iones adecuado.

- Las sales obtenidas se pueden transformar también en otras sales, por ejemplo mediante tratamiento con un intercambiador de iones o mediante reacción de una sal con un ácido inorgánico con una sal metálica, por ejemplo un sal sódica, bórica o de plata de un ácido, en un disolvente adecuado en el cual sea insoluble el compuesto inorgánico formado.
- 5.
10. El compuesto libre se puede transformar en sus sales de adición de ácido por ejemplo mediante tratamiento con ácidos, tales como los arriba mencionados, o de una solución de los mismos, así mediante tratamiento de una solución de la base en un disolvente o mezcla de disolventes inerte adecuados, o con un intercambiador de iones adecuado. Las sales se pueden obtener también en forma de sus hidratos o contener moléculas de disolventes de cristalización. Debido a la estrecha relación existente en los nuevos
- 15.
20. compuestos en forma libre y en la forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre o las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes o bien el compuesto libre.
25. Una mezcla de isómeros obtenida se puede separar según métodos conocidos en los distintos isómeros. Así se puede separar un racemato obtenido en las formas d y l ópticamente activas mediante cristalización en disolventes ópticamente activos, o mediante
30. tratamiento del compuesto racémico con una forma óp-

- 8 -
341248



5. ticamente activa de un ácido conteniendo un átomo de carbono asimétrico, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado, Especialmente adecuadas como fórmulas ópticamente activas de ácidos son el ácido d-tartárico y l-tartárico, así como las formas ópticamente activas del ácido málico, mandélico, canfor-10-sulfónico quinínico. Las sales diastereoisómeras obtenidas se pueden transformar en otras sales o en la base libre, ópticamente activa, y esta última
10. se puede transformar en sus sales de adición de ácido por ejemplo según los métodos arriba descritos; aquí se aísla preferentemente el isómero con efectos farmacológicos más destacados.

15. La invención se refiere asimismo a las modificaciones del presente procedimiento según las cuales se emplea como material de partida un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier
20. etapa, o según la cual un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado, por ejemplo de una sal del mismo.

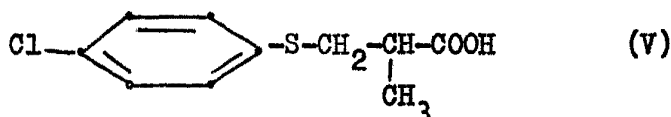
La invención comprende asimismo los nuevos compuestos formados como productos intermedios.

25. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se puede obtener por ejemplo un compuesto de fórmula (III) en la cual R_0 significa un radical formilamino, de la 4-clorofenilmercaptoacetona mediante tratamiento con
30. formamida, si es necesario en presencia de ácido fórmico.

- 9 -
341248



- co, según la reacción de Leuckart [Organic Reactions, 5, 301 (Wiley, 1949)]. Los compuestos en los cuales R_0 significa un radical ftalimido se obtienen por ejemplo mediante tratamiento de un compuesto correspondiente, en el cual R_0 significa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo, con un ftalimida de un metal alcalino, especialmente ftalimida de potasio, o del tiofenol de fórmula (II) con una N-(2-halógeno-propil)-ftalimida, en la cual halógeno significa en primer lugar un átomo de bromo. Los compuestos de fórmula (III) en la cual R_0 significa el N-resto de un ácido carbámico o tiocarbámico o especialmente un radical isocianato o isotiocianato se obtienen por ejemplo según la disociación de Hofmann [Organic Reactions, 3, 267 (Wiley, 1946)] de la carboxilamida de fórmula V



- mediante bromación alcalina o mediante disociación según Curtius [Organic Reactions, 3, 337 (Wiley, 1946)] de un éster de este ácido a través de su hidrazida y la ázida del ácido de fórmula (V). Los compuesto en los cuales R_0 significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, se pueden obtener por ejemplo mediante reacción del tiofenol de fórmula (III) con 1,2-propilenóxido o un medio cededor de éste, tal como un haluro 2-hidroxi-propílico, tal como el cloruro, y ulterior esterificación, por ejemplo mediante haluros de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el cloruro tionílico o el cloruro de p-toluenosulfónico. Un ma-

341248



terial de partida de fórmula (III), en la cual R_0 significa un radical nitro, se puede formar por ejemplo mediante adosamiento de 2-nitropropeno al tiofenol de fórmula (II).

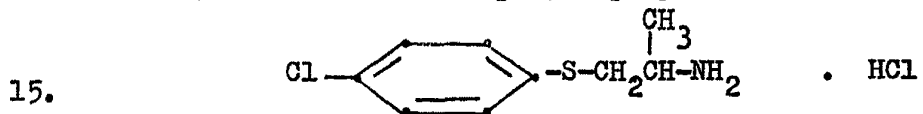
5. La administración de los medios de eficacia antidepressiva se efectúa preferentemente en forma de preparados farmacéuticos que contengan la substancia activa junto con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Como excipientes entran en consideración por ejemplo el agua, la gelatina, el azúcar, tal como la glucosa, la lactosa o la fructosa, las féculas, tales como la fécula de maíz, del arroz o del trigo, el ácido silícico coloidal, el ácido esteárico o sus sales, tales como estearato de magnesio o de calcio, el talco, los aceites vegetales, la goma, los polialquilenglicoles u otros agentes de relleno, ruptivos y/o lubricantes. Los preparados se pueden presentar en forma de tabletas, grageas, polvos, supositorios o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para regular la presión osmótica o tampones, así como colorantes, edulcorantes o aromatizantes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente activos y se preparan según los métodos usuales.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Los siguientes ejemplos explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

341248



Ejemplo 1

A una solución de 5 g de 4-cloro-tiofenol en 50 cc de metanol se agregan gota a gota 2 cc de 1,2-propilenimina. Terminada la adición se deja reposar la mezcla de reacción durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se mezcla el producto de reacción, que contiene la 1-(4-cloro-fenil-mercapto)-2-propilamina, con ácido clorhídrico gota a gota hasta un pH de 4, manteniéndose mediante refrigeración la temperatura por debajo de los 30°. Después de evaporar a un tercio del volumen se diluye con éter hasta presentarse enturbiamiento. El hidrocloreto de la 1-(4-clorofenil-mercapto)-2-propilamina de fórmula



cristaliza lentamente y se separa por filtración; después de lavar con éter seco y recristalizar en una mezcla de metanol y éter funde a 153°. La base libre se puede liberar mediante tratamiento de la sal de arriba con un medio alcalino, tal como hidróxido sódico.

Ejemplo 2

Tabletas conteniendo 0,02 g del material activo se preparan como sigue:

Componentes (para 1000 tabletas)

25.	Hidrocloreto de la 1-(4-clorofenil)-mercapto-2-propilamina	20 g
	Fécula de maíz	160 g
	Talco	14 g
	Estearato de magnesio	6 g
30.	Agua destilada	q.s.



341248

El hidrocloreuro de la 1-(4-clorofenil)-mercapto-2-propilamina y 130 g de la fécula de maíz se mezclan íntimamente y se trata con una pasta preparada de 30 g de fécula de maíz y 100 g de agua destilada.

5. La pasta se amasa bién, se granula y se seca a 45°. La mezcla del talco y del estearato de magnesio se añade al granulado y se mezcla bién con éste. El producto se elabora a tabletas de 0,2 g de peso.

10. Tabletatas conteniendo 0,05 g de material activo se obtienen elaborando la masa de arriba a tabletas de 0,5 g de peso (para 400 tabletas).

Ejemplo 3

15. Una solución de 50 g de hidrocloreuro de 1-(4-clorofenil)-mercapto-2-propilamina en agua destilada se diluye a 5000 cc con agua destilada y se filtra a través de un filtro de cristal sinterizado. El filtrado claro se llena en dosis de 1 cc, 2 cc y 5 cc en ampollas de cristal y estas se cierran y se esterilizan en el autoclave a 120° durante 1/2 hora.

20. 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 invento corresponde a solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números 8084/66 de 3 de Junio de 1966 y 5081/67 de 10 de Abril de 1967, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vi-
- 30.

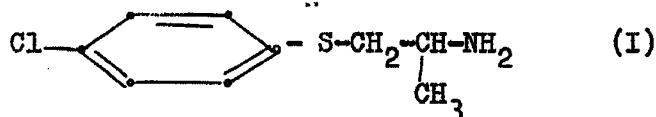
34⁻¹³⁻1248



gor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(4-CLOROFENIL)-MERCAPTO-2-PROPILAMINA", caracterizándose por lo siguiente:

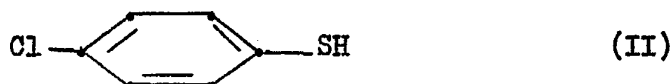
5.

1.- Procedimiento para la obtención de 1-(4-clorofenil)-mercapto-2-propilamina de fórmula I



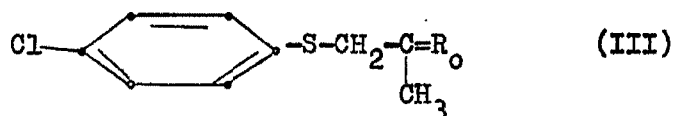
10.

o sales de la misma, caracterizado porque el tiofenol de fórmula II



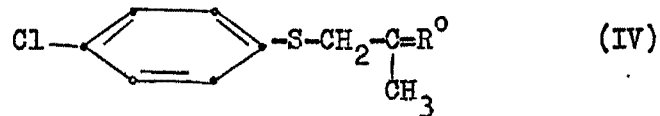
15.

o una sal del mismo se hace reaccionar con 1,2-propilnmina, o en un compuesto de fórmula III



20.

o de fórmula IV



25.

en las que R_o significa un resto transformable en un radical amino y R^o un resto transformable, bajo saturación simultánea del doble enlace $-\text{C}=\text{R}^o$, en un radical amino, R_o ó R^o se transforma en el radical amino y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en una sal obtenida en un compuesto libre o en otra

30.

sal, y/o si se desea, se separa una mezcla de isómeros

341248



obtenida.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la 1,2-propilenimina se forma in situ por ejemplo a partir de un 2-aminopropanol esterificado, capaz de reacción.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un haluro 2-amino-propílico.
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida de fórmula III en la que R_0 significa un resto transformable por hidrólisis, hidrazinólisis o reducción en el radical amino.
15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque R_0 significa un radical acilamino, en el que acilo representa el resto de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico.
20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque R_0 significa un radical formilamino o ftalimido, un radical acilamino, en el que acilo representa el resto de compuesto ácido carbónico, o el radical isocianato o isotiocianato.
25. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 y 6, caracterizado porque un radical acilamino se transforma por hidrólisis, hidrozínólisis, reducción o tratamiento con un ácido en el radical amino libre.
30. 8.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque R_0 significa un radical ilidenamino.

341248



- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un radical iledenamino se transforma por hidrólisis con medios ácidos en el radical amino.
5. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida de fórmula III en la que R_0 significa un radical hidroxí esterificado capaz de reacción.
10. 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque un átomo de halógeno significa un radical R_0 hidroxí/esterificado, capaz de reacción.
15. 12.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque un radical sulfoniloxi orgánico significa un radical hidroxí R_0 esterificado, capaz de reacción.
20. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 10-12, caracterizado porque R_0 se transforma en el radical amino mediante tratamiento con amoníaco o un medio cededor de amoníaco.
- 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los cuales R_0 significa un radical nitro.
25. 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los cuales R_0 significa un radical nitroso.
- 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean materiales de partida en los cuales R^0 significa el radical imino.
30. 17.- Procedimiento según una de las reivindi-

34 12 48

- 16 -



caciones 14 y 16, caracterizado porque R_0 ó R^0 se transforma por reducción en el radical amino.

18.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque R_0 se transforma por reducción en el radical amino.

19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque como material de partida se emplea un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 19, caracterizado porque un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado, tal como por ejemplo de una sal.

21.- Procedimiento para la obtención de 1-(4-clorofenil)-mercapto-2-propilamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

GIBA SOCIETE ANONYME

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI
Exp. Pat. 1.234.567

L. 1 JUN. 1967