

P.- 37.218

Lu 5-003

349217

Memoria descriptiva

1 MAR 1969



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de KEFALAS A/S

entidad / de nacionalidad danesa

con domicilio en 7 Ottiliavej, Copenhague-Valby, Dinamarca

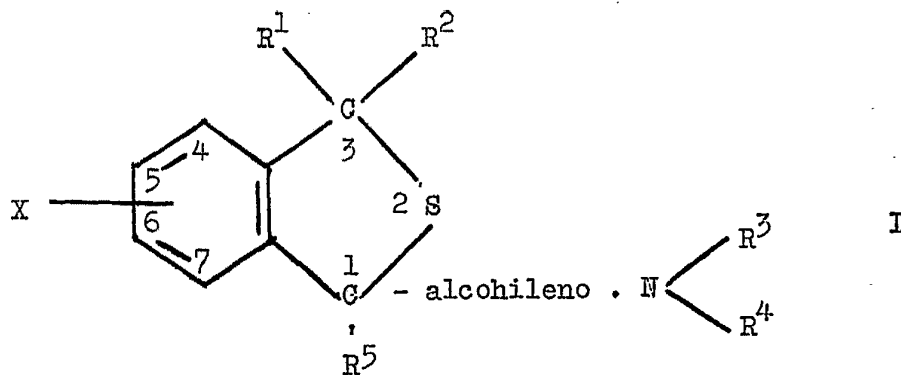
por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE TIOFTALANOS" (Clase Internacional CO7d)

=====

17.2.68.



El presente invento se refiere a un método pa
ra la preparación de nuevos compuestos de la siguiente
fórmula general



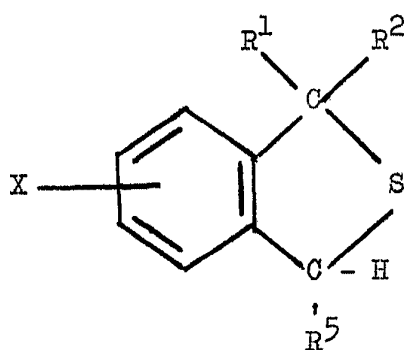
en que cada uno de R^1 y R^2 representan hidrógeno o un gru
po alcoholo inferior, cada uno de R^3 y R^4 representan hidróge
no, un grupo alcoholo inferior, o un grupo bencilo, o R^3
y R^4 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno re-
presentan el radical de una amina heterocíclica que tiene
un anillo saturado de 5 miembros o de 6 miembros, "alcohi
leno" representa una cadena alcoholeno recta o ramificada
con desde 2 a 6 átomos de carbono, estando al menos dos
átomos de carbono en la cadena que conecta directamente
el átomo de carbono del anillo con el átomo de nitrógeno,
X representa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo infe-
rior, un grupo alcoholo inferior-oxi o un grupo trihalome
tilo, y R^5 representa $-CO \cdot NHR^6$, $-COOR^7$, $-CO \cdot R^8$, $-CHOH \cdot R^8$
o fenilo, opcionalmente sustituido con un átomo de halóge
no, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholo infe-
rior-oxi o un grupo trihalometilo, en que R^6 representa
hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, fenilo o fenilo sus
tituido con uno o más grupos alcoholo inferior o alcoholo
inferior-oxi, R^7 representa hidrógeno o un grupo alcoholo



inferior, R^8 representa un grupo alcoholo inferior, un grupo fenilo, o un grupo fenil-alcoholo inferior, así como las sales por adición de ácido de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de fórmula I y las sales por adición de ácido de los mismos tienen fuertes efectos sobre el sistema nervioso central. En experimentos con animales, los compuestos muestran un efecto potenciador muy pronunciado sobre la adrenalina y la nor-adrenalina, y también un efecto anti-reserpina muy fuerte. Además, tienen efectos sedantes y anticolinérgicos. Estos efectos, juntamente con una toxicidad relativamente baja, hacen a los compuestos de fórmula I, así como a sus sales por adición de ácido, útiles en calidad de agentes timolépticos para el tratamiento en el campo de la psicoterapia, especialmente de depresiones endogénicas. Su solubilidad mejorada en los lipoides y su eficacia clínica mejorada indican una amplia y significativa utilidad para los productos en el campo mencionado.

20 De acuerdo con un método del invento, un compuesto de la siguiente fórmula



30 en que R^1 , R^2 , R^5 y X son tal como se define anteriormente.

17.2.68.



L 1 M

te, es condensado con un compuesto de la fórmula

hal . alcoholeno . U

III

5 en que "Hal" es halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, "alcoholeno" es tal como se define anteriormente, y U es halógeno o el grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{matrix}$, en que R^3 y R^4 son tal como se define anteriormente, en la presencia de un agente de condensación tal como hidruro o amida de metal alcalino, butil-litio o fenil-litio y, en el caso en que

10

U es el grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{matrix}$, se aisla el compuesto resultante

de fórmula I ya sea en la forma de la amina libre, ya sea en la forma de una sal por adición de ácido del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, y en el caso en que R^5 es $-COOR^7$, si se desea, se saponifica el éster, y en el caso en que U es un halógeno, se hace reaccionar el com

15

puesto halogenado intermedio con una amina $H_2N \begin{matrix} \swarrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{matrix}$ en

20

que R^3 y R^4 son tal como se define anteriormente, y se aisla el compuesto resultante de fórmula I ya sea en la forma de amina libre, ya sea en la forma de una sal por adición de ácido del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

25

Cuando se desean compuestos de la fórmula I en que R^5 es $-CO.NHR^6$, se ha obtenido frecuentemente, de acuerdo con el invento, un mejor rendimiento global preparando primeramente un compuesto de fórmula I, en que R^5 es un grupo éster, y haciendo reaccionar después con una amina H_2NR^6 o $R^6NH.Mg$. halógeno, y aislando la amida resul

30

17.2.68.

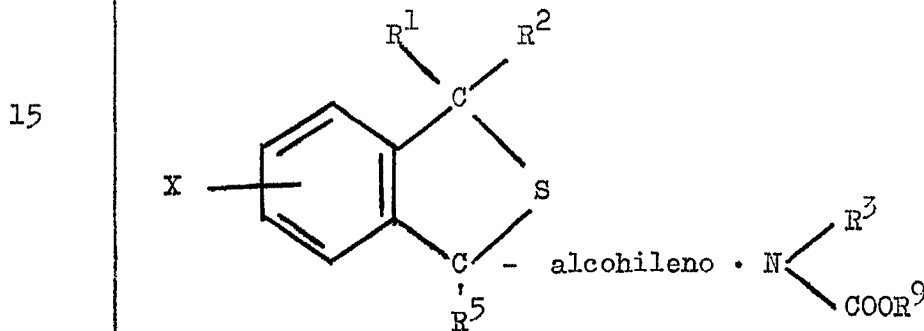


tante.

En ciertos casos, se ha mostrado como conveniente, de acuerdo con el invento, con el fin de preparar un compuesto de fórmula I, en que R³ es un grupo alcoholó inferior y R⁴ es hidrógeno, R⁵ es tal como se define anteriormente, con la excepción de -COOR⁷, preparar primera

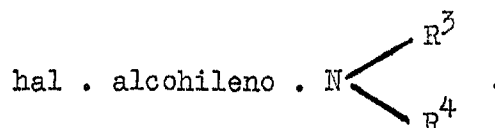
5 mente un compuesto de fórmula I, en que R³ y R⁴ son grupos alcoholo inferior o uno de los R³ y R⁴ es un grupo bencilo, y desalcoholar después haciendo reaccionar con

10 un éster de ácido clorofórmico de la fórmula Cl.COOR⁹, en que R⁹ es un grupo alcoholo inferior o un grupo bencilo, hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula:



20 y aislar el compuesto de fórmula I, en que R³ es un grupo alcoholo inferior y R⁴ es hidrógeno, de manera convencional, en forma de la amina libre o en forma de una sal por adición de ácido. Este método alternativo da frecuentemen

25 te un mejor rendimiento global que la condensación directa con el halogenuro de aminoalcoholo



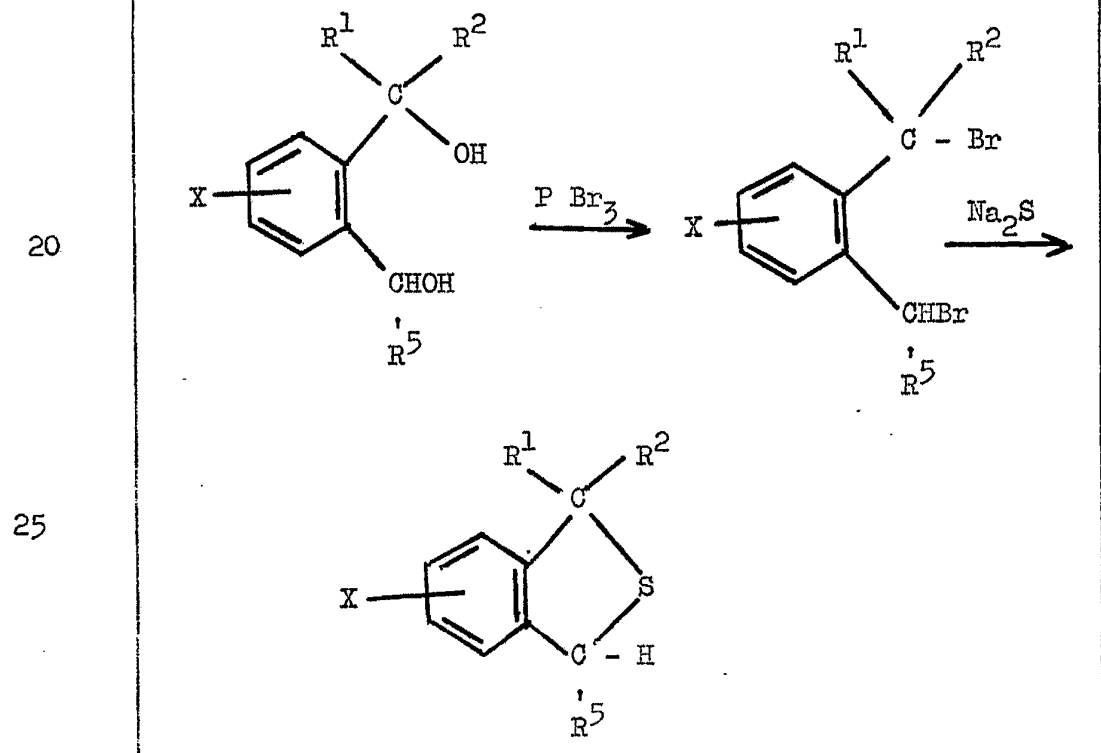
30
17.2.68.

Cuando se desean compuestos de la fórmula I en



que R^5 es $-CO.R^8$ o $-CHOH.R^8$, estos pueden ser preparados, de acuerdo con el invento, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I en que R^5 es $-CO.NH_2$ con un compuesto de Grignard $R^8Mg hal$, en que R^8 es tal como se define anteriormente, y hal es un átomo de cloro, bromo o yodo, hidrolizando la mezcla de reacción con un ácido diluido, y aislando el compuesto de fórmula I en que R^5 es $-CO.R^8$ y, si se desea, reduciendo este grupo a $-CHOH.R^8$ de manera bien conocida y aislando el compuesto de fórmula I así obtenido, en la forma de la base libre o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los compuestos de partida de fórmula II, que también son nuevos compuestos, pueden ser preparados convenientemente, cuando al menos uno de los R^1 y R^2 es hidrógeno, de acuerdo con el siguiente esquema



30
17.2.68.

R^5 es preferiblemente fenilo, opcionalmente

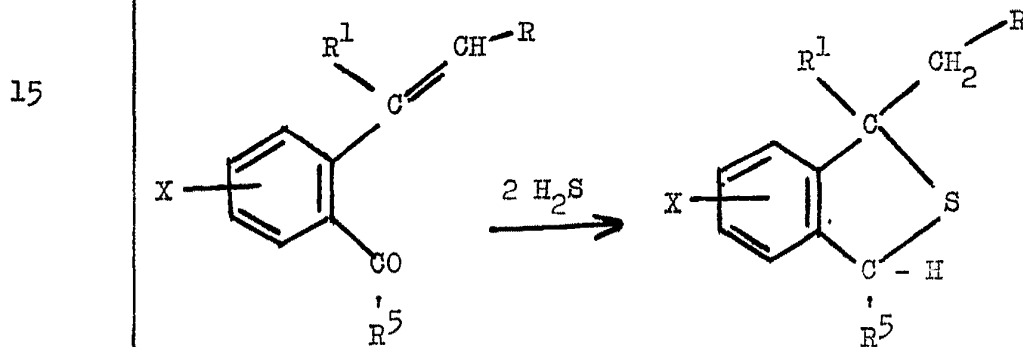
1 MAR



sustituído con un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholo-inferior-oxi o un grupo trihalo metilo.

5 El tribromuro de fósforo utilizado de acuerdo con el esquema puede, desde luego, ser sustituido con cualquier agente que sea capaz de sustituir a un grupo hidroxilo con un átomo de halógeno, tal como oxicloriguro de fósforo, cloriguro de tionilo o similares.

10 Los compuestos de partida de fórmula II, en que R^1 y R^2 son tal como se define anteriormente, y R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, pueden ser preparados convenientemente de acuerdo con el siguiente esquema:

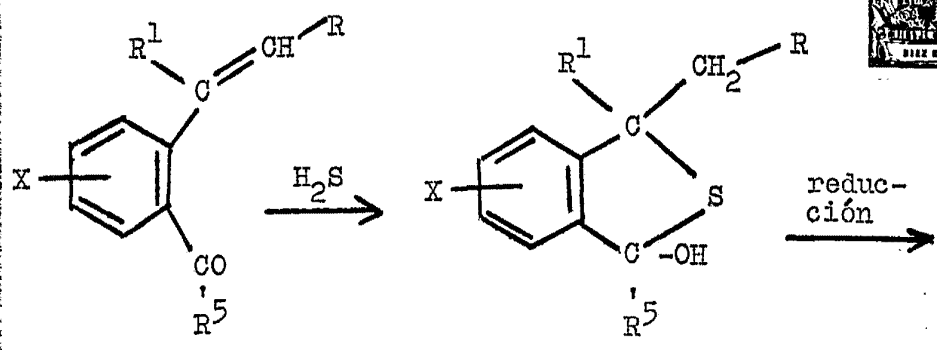


R es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior. Cuando solo se utiliza en la reacción un mol de sulfuro de hidrógeno, la reacción adoptará el siguiente transcurso:

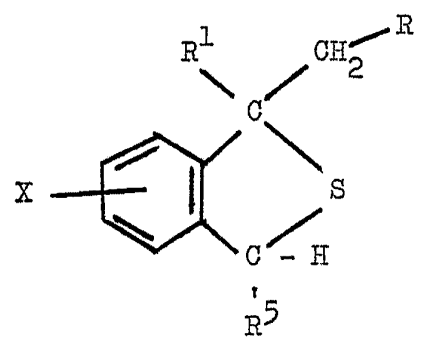
17.2.68.



5



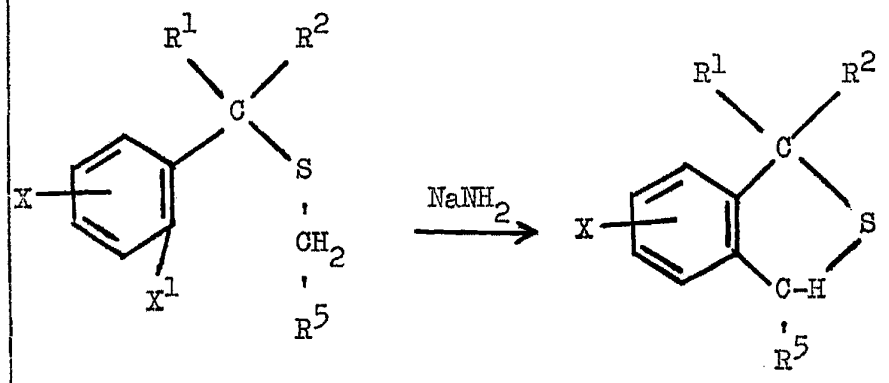
10



15

Los compuestos de partida de fórmula II también pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema:

20



25

X, R¹, R² y R⁵ son tal como se ha definido anteriormente y X¹ es un átomo de halógeno. Especialmente cuando R⁵ es -COOR⁷, -CHO o -CO.R⁸, este método será preferible.

30

Varios de los importantes compuestos intermedios, definidos en las anteriores secciones, son nuevos

17.2.68.



compuestos.

La condensación de acuerdo con el invento pue
de realizarse preferiblemente en un disolvente inerte, es
pecialmente sulfóxido de dimetilo. Sin embargo, también
5 han probado ser aceptables otros disolventes tales como
benceno, tolueno, xileno o similares.

En calidad de agentes de condensación se pue-
den utilizar preferiblemente hidruros o amidas de metal
alcalino, tal como hidruro de sodio, sodamida, amida de
10 potasio o similares, pero también se han encontrado úti-
les compuestos órgano-metálicos tales como butil-litio,
fenil-litio o similares.

Las sales por adición de ácido de los nuevos
compuestos de fórmula I son preferiblemente sales de áci-
15 dos no tóxicos farmacológicamente aceptables, tales como
ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido
bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y simila-
res, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido
acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico,
20 ácido metanosulfúrico y similares.

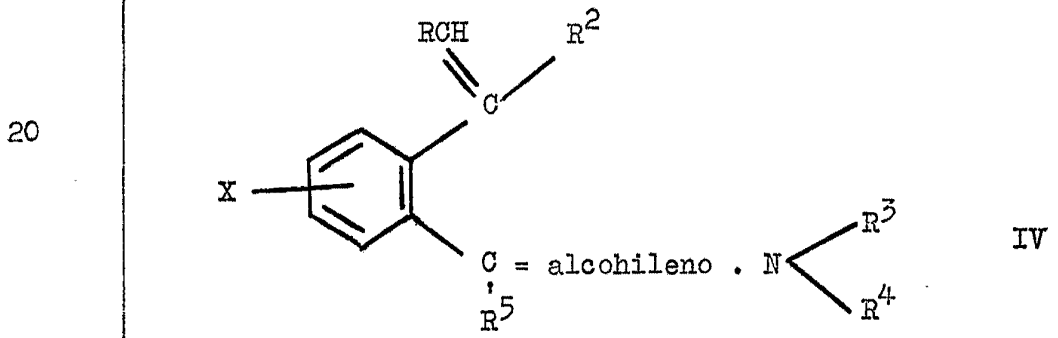
En la fórmula I precedente, y en cualquier lu
gar de esta memoria, los términos alcoholo inferior y al-
coholo inferior-oxi se refieren a radicales alcoholo o al-
coholo inferior-oxi que contienen hasta 8 átomos de carbono inclusi-
25 ve, y preferiblemente no contienen más de 3 átomos de car-
bono, los cuales radicales pueden tener una estructura de
cadena recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, pro-
pilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, hepti-
lo, octilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, hexi-
30 loxi, heptiloxi o similares.

30
17.2.68.



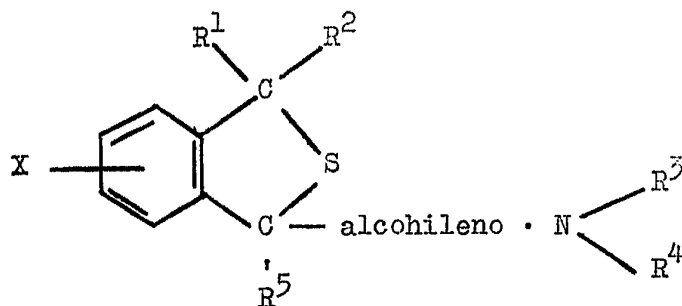
Como ejemplos representativos de radicales en los que R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno de la fórmula I, representan el radical de una amina heterocíclica que tiene un anillo saturado de 5 miembros o 6 miembros, se pueden mencionar pirrolidina, piperidina, morfina, tiamorfina, N'-alcoholo inferior-piperazinas, por ejemplo N'-metil-piperazina, N'-hidroxialcoholo inferior-piperazina, piperazina o dichos radicales que contienen de 1 a 4 o incluso más sustituyentes de alcoholo inferior en átomos de carbono, por ejemplo sustituyentes C-metilo, por ejemplo tetrametilpirrolidina, y radicales similares.

Los tioftalanos de fórmula I, en que al menos uno de los R^1 y R^2 es alcoholo inferior, y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido, pueden ser preparados también tratando con sulfuro de hidrógeno a un compuesto de la fórmula general:



25 en que R es un grupo alcoholo inferior, y aislando el compuesto resultante de la fórmula

17.2.68.



5

10

15

20

25

30

17.2.68.

En los ensayos farmacológicos, los compuestos de fórmula I, en que X es hidrógeno, R¹ y R² son hidrógeno o grupos metilo, "alcoholeno" es -CH₂.CH₂.CH₂-, y R³ y R⁴ son hidrógeno o grupos metilo, con la condición de que ambos no puedan ser simultáneamente hidrógeno, han mostrado tener propiedades farmacodinámicas especialmente sobresalientes, indicando alta utilidad en el tratamiento en el campo de la psicoterapia, especialmente de depresiones endogénicas. Propiedades farmacodinámicas especialmente sobresalientes, junto con una toxicidad moderadamente baja, fueron mostradas por el 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano así como por las sales por adición de ácido del mismo.

Los siguientes ejemplos están dados solo a título de ilustración, y no han de ser considerados como limitativos.

Ejemplo 1.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-tioftalano y su clorhidrato.

El 1-feniltioftalano, utilizado en calidad de material de partida, fue preparado de la siguiente manera:

74 g de alcohol alfa-fenil-ftalílico (preparado por reducción de ácido orto-benzoilbenzoico con hidru- ro de aluminio y litio) fueron disueltos en 500 ml de tetracloruro de carbono, y se añadieron 70 g de tribromuro

1 MAR



de fósforo recientemente destilado, disueltos en 200 ml de tetracloruro de carbono, al mismo tiempo que se agitaba y se mantenía la temperatura por debajo de 0°C por enfriamiento. Después de esto se dejó elevar la temperatura hasta la temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante aproximadamente 18 horas. Entonces se aumentó lentamente la temperatura de reacción hasta 70°C en el curso de una hora, después de lo cual la mezcla de reacción fue enfriada, la fase líquida fue decantada a partir del precipitado, fue lavada con hielo y agua, fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, fue filtrada y fue evaporada. Se obtuvo el dibromuro de alfa-fenilftalilo en forma de un aceite amarillo. Este aceite fue añadido gota a gota, mientras se agitaba, a una suspensión de sulfuro de sodio anhidro en etanol. Después que se hubo completado la adición, la mezcla de reacción fue calentada bajo reflujo durante 1 hora sobre un baño de vapor de agua. El bromuro de sodio formado por la reacción fue separado por filtración, la solución fue evaporada, y el residuo fue disuelto en éter, la fase en éter fue lavada con agua, fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, fue filtrada y fue destilada. De esta manera se obtuvo 1-fenil-tioftalano en forma de un aceite amarillo que hierve a 135-140°C 0,1 mm de Hg. Por cristalización a partir de éter de petróleo se le obtuvo en forma de una sustancia cristalina blanca que fundía a 60-62°C. Rendimiento 42 g.

2,7 g de hidruro de sodio (suspensión al 50% en aceite mineral) fueron añadidos a 40 ml de sulfóxido de dimetilo y se calentó hasta 100°C durante 5 minutos. Después, la solución fue enfriada hasta 20°C y se añadió

30
17.2.68.



ron, al mismo tiempo que se agitaba, 10 g de 1-fenil-tioftalano. La solución viró fuertemente a rojo, e inmediatamente se añadieron 7 g de cloruro de 3-dimetilaminopropilo bajo agitación continua, lo cual dió como resultado una vigorosa reacción y una elevación de temperatura hasta aproximadamente 40°C. Entonces, la solución fue vertida en agua helada, y fue extraída con éter. La solución en éter fue extraída con ácido clorhídrico diluído, después de lo cual se alcalinizó el extracto acuoso con solución diluída de hidróxido de sodio. La base que se separó fue recogida en éter, la fase en éter fue secada sobre carbonato de potasio anhidro, fue filtrada y fue evaporada sobre un baño de vapor de agua. El residuo fue disuelto en 50 ml de acetona, y la solución fue ajustada a pH 5 con una solución de cloruro de hidrógeno anhidro en éter. De esta manera, se separaron por cristalización 9 g del clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-tioftalano, y se filtró con succión. P. de f. 200-202°C.

Ejemplo 2.- 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-tioftalano y su clorhidrato.

Quando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando 7 g de cloruro de 3-metilaminopropilo en lugar de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-tioftalano en forma de cristales blancos que funden a 155-160°C. Rendimiento 7 g.

Ejemplo 3.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3-metil-tioftalano y su clorhidrato.

El material de partida, 1-metil-3-fenil-tioftalano fue preparado de la siguiente manera:

1 mol de 3-fenilftalida fue disuelto en 500 ml

30
17.2.68.



de tetrahidrofurano anhidro y se añadió gota a gota, bajo reflujo, 1 mol de yoduro de metilmagnesio en éter. Después de 30 minutos, la mezcla fue hidrolizada con hielo y ácido clorhídrico diluido y la mezcla fue extraída con éter. La fase en éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y fue evaporada sobre un baño de vapor de agua. Por cristalización del residuo a partir de éter y de éter de petróleo (50/50) se obtuvo orto-acetil-benzhidrol en forma de una sustancia cristalina blanca que fundía a 95-97°C. Rendimiento 0,75 moles.

Se preparó alcohol 2-metil-alfa'-fenil-ftalílico en forma de un aceite, por reducción de orto-acetil-benzhidrol con hidruro de litio y aluminio en éter anhidro.

A partir de 36 g de alcohol alfa-metil-alfa'-fenilftalílico se obtienen 12 g de 1-metil-3-fenil-tioftalano, exactamente tal como se describe en el Ejemplo 1 para la preparación de 1-fenil-tioftalano. P. de eb. 138 - 148°C/0,01 mm de Hg.

Cuando se lleva a cabo el Ejemplo 1 utilizando 10 g de 1-fenil-3-metil-tioftalano en lugar de 1-fenil-tioftalano, se obtiene el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3-metil-tioftalano en forma de cristales blancos que funden a 175-178°C. Rendimiento 9,5 g.

Ejemplo 4.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano y su clorhidrato.

El 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano de partida fue preparado de la siguiente manera:

55 g (0,25 moles) de orto-isopropenil-benzofenona fueron calentados en un autoclave con 40 g de sulfuro

30
17.2.68.



de hidrógeno a 250-260°C durante 1 hora. Después de enfriar y de evaporar el sulfuro de hidrógeno en exceso, el residuo fue extraído con éter de petróleo, el extracto fue filtrado, fue tratado con carbón activo, fue filtrado y fue enfriado.

5

De esta manera, se obtuvieron 30 g de 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano en forma de una sustancia amarilla, la cual, después de recristalización a partir de éter de petróleo, funde a 70-72°C.

10

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando la cantidad equivalente de 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano en lugar de 1-fenil-tioftalano, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano en forma de cristales incoloros, los cuales, después de recristalización a partir de etanol, funden a 224-226°C. Rendimiento 10 g.

15

Ejemplo 5.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano y su clorhidrato. .

20

El material de partida, 1-dimetilamino-4-(2'-isopropenil-fenil)-4-fenil-buteno-3, fue preparado a partir de 4-dimetilamino-1-(2'-isopropenilfenil)-1-fenil-butanol-1 por tratamiento con cloruro de tionilo en la presencia de piridina y tetracloruro de carbono en calidad de disolvente para la reacción. El clorhidrato funde a 170-173°C.

25

15 g de 1-dimetilamino-4-(2'-isopropenilfenil)-4-fenil-buteno-3 fueron hechos reaccionar en un autoclave con 15 ml de sulfuro de hidrógeno a 225-250°C durante 2,5 horas. Se dejó evaporarse al sulfuro de hidrógeno en exceso, y el residuo fue disuelto en ácido acético diluí-

30
17.2.68.



do y fue extraído con éter. La fase acuosa fue alcalinizada con amoníaco acuoso y fue extraída con éter. La fase en éter fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, fue filtrada y fue evaporada. De esta manera, se obtuvieron 10 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano. El clorhidrato funde a 224-226°C.

Ejemplo 6.- 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano y su clorhidrato.

El material de partida, 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano, fue preparado de la siguiente manera:

Una mezcla de 100 g de orto-isopropenilbenzofenona, 0,5 g de sesquisulfuro de molibdeno y 100 g de sulfuro de hidrógeno anhidro, fue calentada en un autoclave de 500 ml durante 3 horas a una temperatura de 180 a 185°C.

Después de enfriar, el exceso de sulfuro de hidrógeno es evaporado, el residuo es disuelto en 500 ml de éter de petróleo, es secado sobre sulfato de magnesio anhidro, es tratado con carbón activo y es filtrado. La solución es evaporada hasta 300 ml y es enfriada. Cristalizan de esta manera 87 g (80%) de 1-fenil-3,3-dimetiltioftalano en forma de una sustancia de color amarillo claro que funde a 67-69°C. Después de recristalización a partir de éter de petróleo, se le obtiene en forma de cristales blancos que funden a 71-72°C.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 2 utilizando 1-fenil-3,3-dimetil tioftalano en lugar de 1-fenil-tioftalano, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano por cristalización a partir de acetona en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 173-174°C.

30
17.2.68.



Ejemplo 7.- 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3-metiltioftalano y su clorhidrato.

5 Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 2 utilizando 1-fenil-3-metil-tioftalano en lugar de 1-fenil-tioftalano, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3-metil-tioftalano en forma de cristales blancos que funden a 156-162°C.

Ejemplo 8.- 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetiltioftalano y su clorhidrato.

10 El material de partida, 1-fenil-3,3-dimetiltioftalano, fue preparado de la siguiente manera:

Una mezcla de 100 g de orto-isopropenil-benzofenona, 1 g de sesquisulfuro de molibdeno y 50 g de sulfuro de hidrógeno, fue calentada en un autoclave de 500 ml durante 16 horas a 120°C. Después de enfriar, se evaporó el exceso de sulfuro de hidrógeno, y se trató el residuo tal como se describe en el Ejemplo 6. Se obtuvieron 50 g de 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano-ol-1 en forma de cristales blancos que funden a 84-85°C. 38 g de este tioftalano fueron calentados durante 2 horas en un baño de vapor de agua con 100 ml de ácido fórmico anhidro. El dióxido de carbono escapa de la mezcla de reacción y el tioftalano obtenido por la reducción se separa gradualmente en forma de un aceite amarillo. Se añaden 150 g de hielo finamente triturado y el 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano que se separa por cristalización se obtiene, después de recristalización a partir de éter de petróleo, con un rendimiento de 30 g. P. de f. 72-73°C.

30 30 g de 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano fueron disueltos en 200 ml de éter anhidro y se añadieron 35 g

17.2.68.



de una solución al 25% de butil-litio en hexano al mismo tiempo que se agitaba y enfriaba en una atmósfera de nitrógeno. La solución fue calentada hasta 18-20°C durante un minuto y fue enfriada hasta 0°C. Al mismo tiempo que se enfriaba y agitaba, se añadieron 16 g de cloruro de 3-metilaminopropilo. Después de esto, la solución fue vertida en hielo y agua, y fue tratada tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 33 g del clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetiltioftalano en forma de cristales blancos que funden a 173-174°C.

Ejemplo 9- 1-(3-aminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano y su benzoato.

El 1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano utilizado como material de partida fue preparado de la siguiente manera:

Una mezcla de 170 g de 2-(2-clorofenil)-propanol-2, 150 g de bencilmercaptano y 750 ml de ácido clorhídrico concentrado, fue agitada durante 18 horas sobre un baño de vapor de agua, después de lo cual la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo finamente triturado, fue extraída con éter, la fase en éter fue lavada con solución diluída de hidróxido de sodio, fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, fue tratada con carbón activo, fue filtrada y fue destilada. Se obtuvo 2-(2-clorofenil)-2-bencilmercapto-propano con un rendimiento de 171 g y hierve a 149-151°C a 0,7 mm de Hg.

Una mezcla de 4,8 g de hidruro de sodio (en suspensión oleosa al 50% en peso/peso) y 250 ml de sulfóxido de dimetilo, fue calentada sobre un baño de vapor de agua, después de esto fue enfriada hasta 20°C y se añadió



ron 57 g de 2-(2-clorofenil)-2-bencilmercaptopropano, man-
teniendo la temperatura entre 20 y 30°C. Después que se
hubo completado la adición, la mezcla fue agitada a la
temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo
5 cual la mezcla fue vertida sobre hielo finamente tritura-
do y fue extraída con éter. La solución en éter fue seca-
da y el éter fue evaporado sobre un baño de vapor de agua.
Después de recristalización del residuo a partir de éter
y de éter de petróleo (1:1), se obtuvo 1-fenil-3,3-dimetil-
10 -tioftalano con un rendimiento de 39 g. Funde a 70-72°C.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 4 utilizan-
do 5,4 g de hidruro de sodio en lugar de 2,7 g, y la can-
tidad equivalente del clorhidrato de cloruro de 3-amino-
propilo en lugar del cloruro de 3-dimetilaminopropilo, y
15 utilizando una solución de ácido benzoico en lugar de una
solución de cloruro de hidrógeno, se obtuvo el benzoato
de 1-(3-aminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano en
forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 197 -
200°C.

20 Ejemplo 10.- 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-
tioftalano y su clorhidrato.

Una mezcla de 15 g (0,63 moles) de hidruro de
sodio en suspensión oleosa (al 50%) y 400 ml de sulfóxido
de dimetilo, fue calentada sobre un baño de vapor de agua,
25 después fue enfriada hasta 20°C y se añadieron gota a go-
ta 55 g (0,2 moles) de 2-(2-clorofenil)-2-bencilmercapto-
propano al mismo tiempo que se mantenía la temperatura en-
tre 20 y 30°C. La mezcla fue agitada durante 5 horas adi-
cionales a aproximadamente 20°C, después de lo cual se añ-
30 dieron 32 g del clorhidrato de cloruro de 3-metilaminopro

30
17.2.68.



pilo, y se continuó la agitación hasta que hubo desaparecido el color rojo. La mezcla de reacción fue vertida entonces sobre hielo finamente triturado y fue extraída con éter. La fase en éter fue separada y extraída con ácido acético diluido. La solución en ácido acético fue alcalinizada con amoníaco acuoso diluido y fue extraída con éter. La fase en éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, fue tratada con carbón activo y fue evaporada. El residuo fue disuelto en acetona y fue neutralizado con una solución de cloruro de hidrógeno en éter. El precipitado cristalino fue separado por filtración y fue recristalizado a partir de acetona. Rendimiento 31 g del clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano, que funde a 173-174°C.

15 Ejemplo 11.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carbamil-3,3-dimetiltioftalano y su clorhidrato.

El material de partida, 1-carbamil-3,3-dimetiltioftalano, fue preparado de la siguiente manera:

Una mezcla de 341 g de 2-(2-clorofenil)propanol-2, 340 g de ácido tioglicólico y 1250 ml de ácido clorhídrico concentrado, fue calentada, al mismo tiempo que se agitaba sobre un baño de vapor de agua durante 4 horas, fue vertida sobre hielo finamente triturado y fue extraída con éter. La fase en éter fue extraída con amoníaco acuoso diluido, y el extracto acuoso fue acidificado con ácido clorhídrico diluido y fue extraído con éter. La fase en éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, el éter fue evaporado y el exceso de ácido tioglicólico fue separado por destilación en vacío. El residuo fue recristalizado a partir de éter y de éter de petróleo (1:1) y se obtuvo

17.2.68.



el ácido (1-metil-1-(2-clorofenil)-etilmercapto)-acético en forma de cristales incoloros que funden a 53-54°C. Rendimiento 367 g.

5 Una mezcla de 53 g de hidruro de sodio en sus pesnsión oleosa (al 50%) y 1300 ml de sulfóxido de dimetilo fue calentada sobre un baño de vapor de agua. Después que se hubo completado la reacción, la mezcla fue enfriada y se añadieron gota a gota, a 20-30°C, 245 g de ácido (1-metil-1-(2-clorofenil)-etilmercapto)-acético disuelto en sulfóxido de dimetilo. Después de agitar a 20°C durante 10 5 minutos, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo finamente triturado y la mezcla resultante fue extraída con éter. La fase acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado y fue extraída con éter. La fase en 15 éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y fue evaporada. El residuo fue recristalizado a partir de éter y de éter de petróleo (50:50) y se obtuvieron 187 g de ácido 3,3-dimetil-tioftalano-carboxílico-1 en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 86-87°C.

20 Una mezcla de 100 g de ácido 3,3-dimetil-tioftalano-carboxílico-1 y 230 g de cloruro de tionilo fue calentada bajo reflujo durante 15 minutos. El exceso de cloruro de tionilo fue separado por destilación, y el residuo, que consiste principalmente en cloruro de ácido 3,3-dimetil-tioftalano-carboxílico-1, fue disuelto en cloroformo 25 y fue añadido gota a gota a un exceso de amoníaco líquido. La mezcla fue agitada durante 30 minutos, fue calentada hasta la temperatura de reflujo, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. La fase en cloroformo fue secada, 30 fue tratada con carbón activo, fue filtrada y fue evaporada

17.2.68.



da. El residuo fue recristalizado a partir de éter y se obtuvieron 87 g de l-carbamil-3,3-dimetil-tioftalano en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 124-125°C.

5 A 20 g de sodamida en amoníaco líquido se añadieron 52 g de l-carbamil-3,3-dimetil-tioftalano al mismo tiempo que se agitaba, y se continuó la agitación durante 30 minutos, después de lo cual se añadieron 27 g de cloruro de 3-dimetil-aminopropilo, y se continuó la agitación
10 durante 15 minutos. Entonces se añadieron 30 g de cloruro de amonio y la mezcla fue vertida sobre hielo y fue extraída con éter. La fase en éter fue extraída con ácido acético diluído. La fase acuosa fue lavada con éter, fue alcalinizada con amoníaco acuoso y fue extraída con éter.
15 La fase en éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, fue tratada con carbón activo y fue evaporada. El residuo fue disuelto en acetona y el clorhidrato de l-(3-dimetilaminopropil)-l-carbamil-3,3-dimetil-tioftalano fue precipitado por neutralización con una solución de cloruro
20 de hidrógeno en éter. Después de recristalización a partir de acetona, funde a 208-210°C. Rendimiento: 27 g.

Ejemplo 12.- l-(3-dimetilaminopropil)-l-carboetoxi-3,3-dimetil-tioftalano, y su clorhidrato y oxalato.

25 El material de partida, l-carboetoxi-3,3-dimetil-tioftalano, fue preparado de la siguiente manera:

 100 g de ácido 3,3-dimetil-tioftalano-carboxílico-1, 300 ml de etanol absoluto y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, fueron calentados a reflujo durante 18
30 horas, fueron enfriados, fueron vertidos sobre hielo fina
17.2.68.



mente triturado y fueron alcalinizados con carbonato de hidrógeno y sodio y fueron extraídos con éter. La fase en éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, fue tratada con carbón activo y fue destilada. Rendimiento 95 g de 1-carboetoxi-3,3-dimetil-tioftalano que hierve a 108-111°C/0,2 mm de Hg.

Una mezcla de 6 g de hidruro de sodio en suspensión oleosa (50%) y 250 ml de sulfóxido de dimetilo, fue calentada sobre un baño de vapor de agua hasta que se hubo completado la reacción.

A una temperatura de 20 a 30°C, se añadieron 53 g de 1-carboetoxi-3,3-dimetiltioftalano y después 22 g de cloruro de 3-dimetilaminopropilo. Se continuó la agitación durante 5 minutos después de lo cual la mezcla fue vertida sobre hielo y fue tratada tal como se describe en el Ejemplo 11. De esta manera, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carboetoxi-3,3-dimetil-tioftalano en forma de cristales blancos que funden a 146-148°C. Rendimiento 45 g. La base libre hierve a 150-152°C/0,2 mm de Hg. El correspondiente oxalato funde a 132-140°C.

Ejemplo 13. - Acido 1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetil-tioftalano-carbónico-1 y su clorhidrato.

Una mezcla de 31 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carboetoxi-3,3-dimetil-tioftalano, 8,5 g de hidróxido de potasio y 250 ml de etanol, fue calentada a reflujo durante 4 horas, después de lo cual la mezcla fue neutralizada hasta pH 5-6 con una solución de cloruro de hidrógeno en éter y fue enfriada. El cloruro de potasio precipitado fue separado por filtración. El filtrado fue evaporado y se añadió éter anhidro. El precipitado consistía en ácido

17.2.68.



1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetil-tioftalano-carbónico-1, el cual después de recristalización a partir de acetona y cloroformo (1:1), funde a 184-185°C. Rendimiento 17 g. El correspondiente clorhidrato funde a 209-211°C, después de recristalización a partir de acetona.

Ejemplo 14.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carbometoxi-3,3-dimetil-tioftalano y su clorhidrato.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 12 utilizando metanol en lugar de etanol, aislando el 1-carbometoxi-3,3-dimetil-tioftalano intermedio que hierve a 122-124°C/0,5 mm de Hg, y procediendo por lo demás tal como se describe en el Ejemplo 12, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carbometoxi-3,3-dimetil-tioftalano en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 153-154°C.

El compuesto carbometoxílico puede ser obtenido también, sin embargo, esterificando directamente el ácido 1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetil-tioftalano-carbónico-1 de la siguiente manera:

Una mezcla de 30 g de ácido 1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetil-tioftalano-carbónico-1, 15 ml de ácido sulfúrico concentrado y 250 ml de metanol anhidro fue calentada a reflujo durante 4 horas, después de lo cual la mezcla fue vertida sobre hielo finamente triturado, fue alcalinizada con amoníaco acuoso y fue extraída con éter. La fase en éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y fue evaporada. El residuo fue disuelto en acetona y el clorhidrato cristalino de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carbometoxi-3,3-dimetil-tioftalano precipitó por neutralización con una solución de cloruro de hidrógeno en éter.



Después de recristalización a partir de acetona, funde a 153-154°C. Rendimiento 16 g.

Ejemplo 15.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenilcarbamil-3,3-dimetil-tioftalano y su clorhidrato.

5 Se preparó, de manera bien conocida, una solución de yoduro de metil magnesio en éter anhidro, a partir de 0,175 moles de yoduro de metilo y 0,33 moles de magnesio. A esta solución se añadieron 25 g de anilina anhidra y después de calentar a reflujo durante 10 minutos se añadieron 21 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carboetoxi-3,3-dimetil-tioftalano. La mezcla fue calentada a reflujo durante 2 horas, después fue hidrolizada con ácido clorhídrico diluído y fue lavada con éter. La fase acuosa fue alcalinizada y fue extraída con éter. La fase en éter fue evaporada y se eliminó la anilina en exceso por destilación. El residuo fue disuelto en ácido clorhídrico diluído, fue lavado con éter, fue alcalinizado y fue extraído con éter. La fase en éter fue secada y evaporada, el residuo fue disuelto en acetona y el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-carbamil-3,3-dimetil-tioftalano fue precipitado por neutralización con una solución de cloruro de hidrógeno en éter en forma de cristales blancos, los cuales después de recristalización a partir de cloroformo, funden a 209-210°C. Rendimiento 16 g.

15
20
25 Ejemplo 16.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(2,6-dimetilfenilcarbamil)-3,3-dimetil-tioftalano y su clorhidrato.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 15 utilizando la cantidad equivalente de 2,2-dimetilanilina en lugar de anilina, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilamino

30
17.2.68.



propil)-1-(2,6-dimetilfenilcarbamil)-3,3-dimetil-tioftalano en forma de cristales blancos que funden a 193-194°C. La base libre cristaliza a partir de éter de petróleo y funde a 108-110°C.

5 Ejemplo 17.- 1-(3-dimetilaminopropil)-1-acetil-3,3-dimetiltioftalano y su clorhidrato.

A una solución de yoduro de metilmagnesio en éter anhidro, preparada de manera bien conocida a partir de 0,40 moles de yoduro de metilo, se añadieron 27 g. de 10 1-(3-dimetilaminopropil)-1-carbamil-3,3-dimetil-tioftalano, disueltos en 150 ml de benceno anhidro. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 18 horas, los disolventes fueron evaporados y el residuo fue calentado sobre un baño de vapor de agua durante 4 horas, después de lo cual fue disuelto en ácido clorhídrico diluido y fue 15 extraído con éter. La fase acuosa fue alcalinizada con amoníaco acuoso y fue extraída con éter. La fase en éter fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, fue tratada con carbón activo y fue evaporada. El residuo fue disuelto en acetona y fue neutralizado con una solución de cloruro de 20 hidrógeno en éter. El precipitado, que fue separado por filtración y secado, consistía en el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-acetil-3,3-dimetil-tioftalano, el cual después de recristalización a partir de cloroformo y acetona (1:1), funde a 144-147°C. Rendimiento 4 g.

25 Ejemplo 18.- Otros 1-(3-aminopropil)-1-fenil-3,3-dimetiltioftalanos y sus clorhidratos.

30 Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 4 utilizando las cantidades equivalentes de cloruro de 3-dietilaminopropilo, de cloruro de 3-di-n-butilamino propilo, de cloruro



de 3-N-piperidinilpropilo, de cloruro de 3-(N'-metil-N-pi
 perazinil)propilo y de cloruro de 3-(4-morfolinil)propilo,
 respectivamente, en lugar del cloruro de 3-dimetilaminopro
 pilo, se obtuvieron, en forma de sustancias cristalinas
 blancas, los clorhidratos de 1-(3-dietilaminopropil)-1-
 fenil-3,3-dimetiltioftalano (P. de f. 130-132°C), de
 1-(3-di-n-butilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftala
 no, de 1-(3-N-piperidinilpropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tiof
 talano (P. de f. 190-192°C), de 1-3-(N'-metil-N-pipera
 zinil)-propil-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano y de 1-3-
 (4-morfolinil)-propil-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano.

Ejemplo 19.- 1-(2-dimetilaminoetil)-1-fenil-3,3-dimetil-
 tioftalano y su clorhidrato.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 4 utilizando
 la cantidad equivalente de cloruro de 2-dimetilaminoetilo,
 en lugar de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, se obtuvo,
 en forma de una sustancia cristalina blanca, el clorhidra
 to de 1-(2-dimetil-aminoetil)-1-fenil-3,3-dimetil-tiofta
 lano.

Ejemplo 20.- 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-
 tioftalano y su clorhidrato.

A una solución de 33 g (0,1 moles) de 1-(3-di
 metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano en 250
 ml de benceno anhidro, se añadieron gota a gota, mientras
 se agitaba, 33 g (0,3 moles) de cloroformiato de etilo.
 La temperatura se elevó hasta aproximadamente 35°C. Des
 pués que se hubo completado la adición, la mezcla fue ca
 lentada durante 1,5 horas a 40°C al mismo tiempo que se
 agitaba. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue la
 vada con ácido clorhídrico diluído y fue evaporada sobre

17.2.68.



un baño de vapor de agua y finalmente a presión reducida. De esta manera, se obtuvo en forma de un aceite amarillo, el 1-(3-(N-carboetoxi-metilamino)propil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano.

5 El aceite amarillo así obtenido fue hervido durante 20 horas bajo reflujo con una mezcla de 18 ml de agua, 18 g de hidróxido de potasio y 125 ml de dietilenglicol monometil éter. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en 600 ml de agua y fue extraída con éter. La fase en éter fue extraída entonces dos veces con ácido acético diluido, y el extracto en ácido fue alcalinizado con amoníaco acuoso, después de lo cual el aceite que se separó fue extraído con éter. La fase en éter fue secada sobre carbonato de potasio anhidro, fue filtrada y fue evaporada sobre un baño de vapor de agua. El residuo fue disuelto en 100 ml de acetona y fue neutralizado a pH 5 con una solución de cloruro de hidrógeno anhidro en éter. Los cristales blancos que se separaron consistían en el clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-tioftalano, y fundían a 173-174°C. Rendimiento 15 g.

Ejemplo 21.- Otros 1-(3-dimetilaminopropil)-tioftalanos sustituidos y sus clorhidratos.

25 Cuando se llevó a cabo el ejemplo 1, utilizando las cantidades equivalentes de 1-p-tolil-3,3-dimetil-tioftalano, 1-p-fluorofenil-3,3-dimetil-tioftalano, 1-m-trifluorometil-fenil-3,3-dimetil-tioftalano, 1-fenil-3,3-dimetil-6-cloro-tioftalano, 1-p-clorofenil-3,3-dimetil-tioftalano y 1-p-metoxifenil-3,3-dimetil-tioftalano, respectivamente, en lugar de 1-fenil-tioftalano, se obtuvie-

30 17.2.68.



1968

ron, respectivamente, los clorhidratos de 1-(3-dimetilami-
nopropil)-1-p-tolil-3,3-dimetiltioftalano, de 1-(3-dimeti-
laminopropil)-1-p-fluorofenil-3,3-dimetil-tioftalano, de
1-(3-dimetil-aminopropil)-1-m-trifluorometilfenil-3,3-di-
5 metil-tioftalano, de 1-(3-dimetilamino propil)-1-fenil-
3,3-dimetil-6-cloro-tioftalano de 1-(3-dimetilaminopropil)-
-1-p-clorofenil-3,3-dimetil-tioftalano y de 1-(3-dimeti-
laminopropil)-1-p-metoxifenil-3,3-dimetil-tioftalano.

Ejemplo 22.- Otros 1-(3-dimetilaminopropil)-tioftalanos
10 sustituidos y sus sales.

Se prepararon y aislaron, en forma de las sa-
les, los siguientes 1-(3-dimetilaminopropil)-tioftalanos
sustituidos, exactamente tal como se describe en el ejem-
plo 1, utilizando el tioftalano apropiadamente sustituido:
15 Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dime-
til-4-metoxi tioftalano; clorhidrato de 1-(3-dimetilamino
propil)-1-fenil-3,3-dimetil-6-etil-tioftalano; oxalato de
1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-5-trifluoro-
metil tioftalano (p. de f. 148-150°C) y clorhidrato de
20 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-di-isopropil-tiofta-
lano.

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 16 de Enero de 1967, ba-
jo el número 2327/67 y 29 de Septiembre de 1967, número
25 44.560/67 provisionales, se acoge a los beneficios del ar-
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

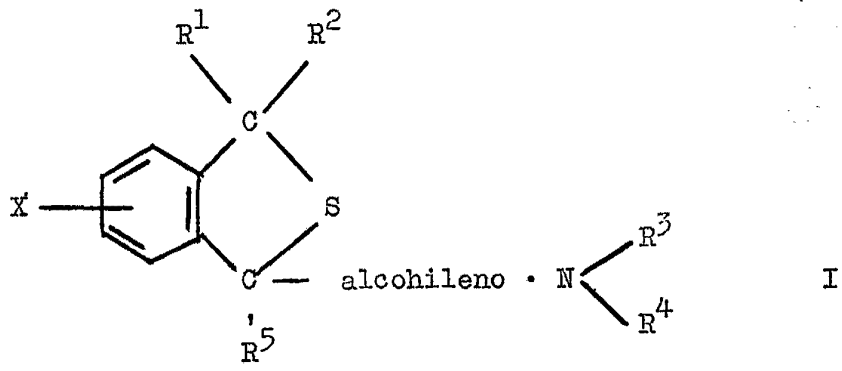
17.2.68.



N O T A

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

5 1.- Un método para la preparación de tioftalanos de la fórmula general:



en que R¹ y R² están seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alcoholo inferior, -N $\begin{matrix} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{matrix}$ está seleccio-

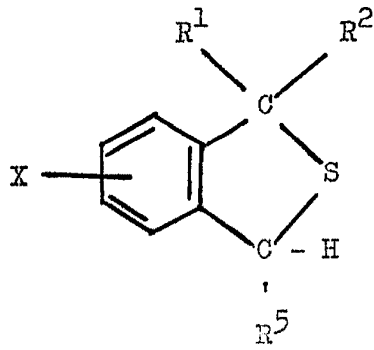
10 nado de la clase que consiste en amino, mono-alcoholo inferior-amino, di-alcoholo inferior-amino, bencil-alcoholo inferior-amino, dibencilamino, el radical de una amina heterocíclica de anillo saturado de cinco miembros y el radical de una amina heterocíclica de anillo saturado de seis miembros, "alcoholeno" es una cadena de alcoholeno que tie-

15 ne 2 a 6 átomos de carbono inclusive, estando al menos 2 átomos de carbono en la cadena que conecta directamente el átomo de carbono del anillo con el átomo de nitrógeno, R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en -CO.NHR⁶, COOR⁷,

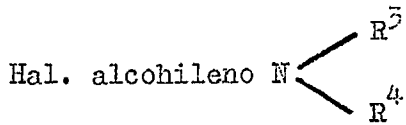
20
17.2.68.



5 -CO.R⁸, -CHOH.R⁸ y fenilo opcionalmente sustituido con un
 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en haló-
 geno, alcoholo inferior, alcoholo-inferior-oxi y trihalo-
 metilo, en que R⁶ está seleccionado del grupo que consis-
 te en hidrógeno, alcoholo inferior y fenilo opcionalmente
 sustituido con un sustituyente seleccionado de la clase
 que consiste en alcoholo inferior y alcoholo inferior-oxi,
 R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno
 y alcoholo inferior, y R⁸ está seleccionado del grupo que
 10 consiste en alcoholo inferior, fenilo y fenil-alcoholo in-
 ferior, y X está seleccionado del grupo que consiste en
 hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoholo inferior-
 oxi y trihalometilo, que comprende (a) hacer reaccionar
 un compuesto de la fórmula:



15 en que R¹, R², R⁵ y X son tal como se define anteriormen-
 te, excepto que R⁵ no puede ser -COOH, con un compuesto de
 la fórmula:

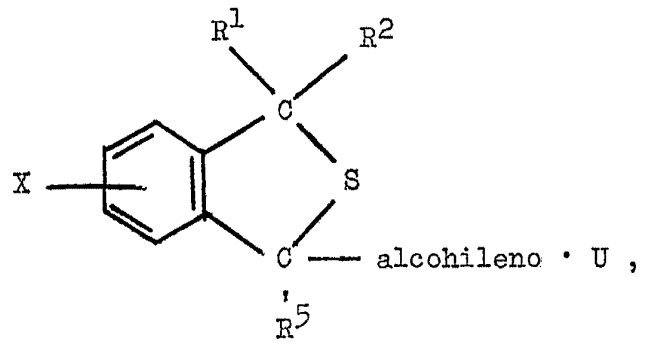


19
 17.2.68.

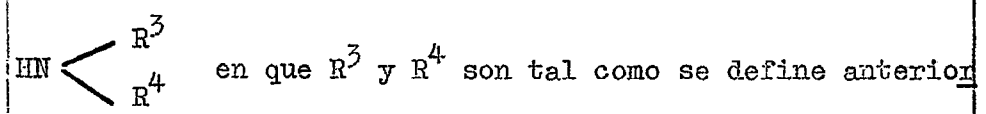
en que "alcoholeno", R³ y R⁴ son tal como se define ante-
 riormente y "Hal" representa cloro, bromo o yodo, en la



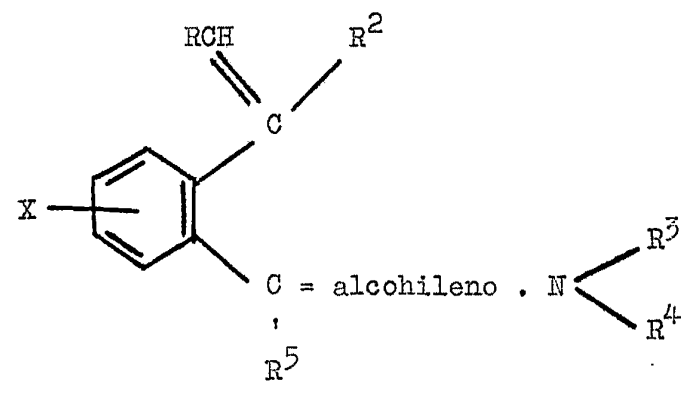
presencia de un agente de condensación, y en el caso en que R⁵ es un grupo ester, saponificar si se desea con el fin de obtener el ácido carboxílico libre, o (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5 en que R¹, R², R⁵, "alcoholeno" y X son tal como se define anteriormente y U es cloro, bromo o yodo con una amina



mente, o (c) tratar con sulfuro de hidrógeno a un compues to de la fórmula general:

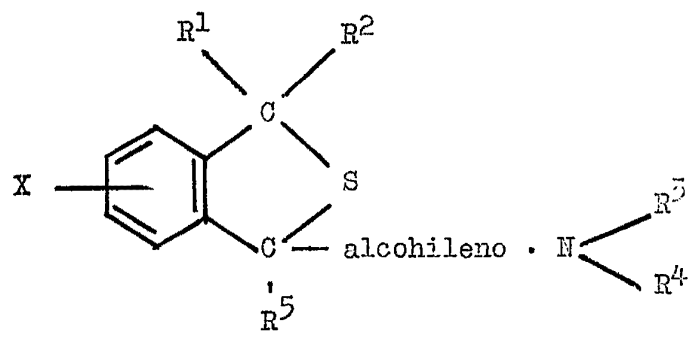


10 en que R y R² son hidrógeno o grupos alcoholo inferior, "alcoholeno", R³, R⁴ y X son tal como se define anterior mente y R⁵ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcohi lo inferior-oxi o un grupo trihalometilo, o (d) hacer

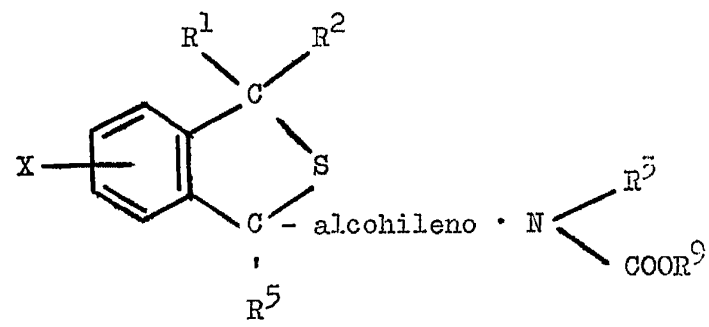
14
17.2.68.



reaccionar un compuesto de la fórmula general



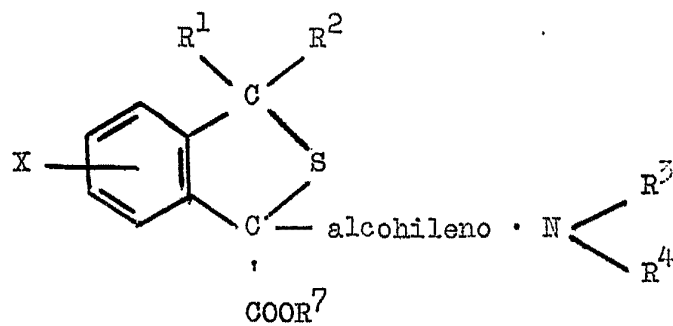
5 en que R¹, R², "alcoholeno" y X son tal como se define anteriormente, R³ es un grupo alcoholo inferior, R⁴ es un grupo alcoholo inferior o un grupo bencilo y R⁵ es tal como se define anteriormente, con la excepción de -COOR⁷, con un éster de ácido clorofórmico de la fórmula Cl.COOR⁹, en que R⁹ representa un grupo alcoholo inferior o un grupo bencilo e hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula:



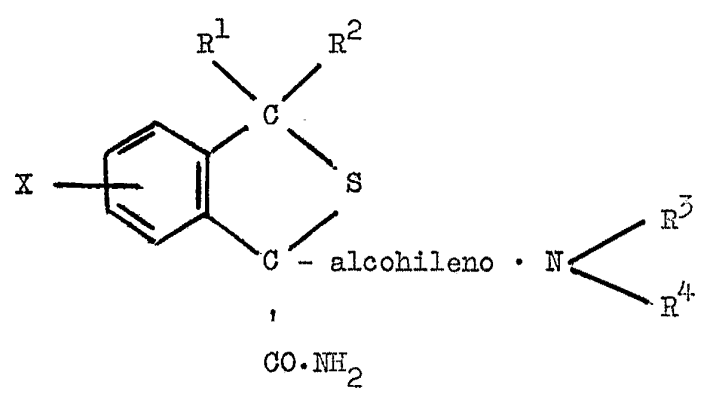
10 después de lo cual el compuesto de fórmula I obtenido es aislado en forma de la base libre o en forma de una sal por adición de ácido del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, o (e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general:

14

17.2.68.



5 en que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , "alcoholeno" y X son tal como se ha definido anteriormente y R^7 es un grupo alcoholo inferior, con una amina $H_2N.R^6$ o un compuesto de Grignard $R^6.NH.Mg.Hal$, en que R^6 es tal como se define anteriormente y "Hal" es cloro, bromo o yodo, y aislar el compuesto de fórmula I en que R^5 es $-CO.NHR^6$ en forma de la amina libre o de una sal por adición de ácido del mismo, o (f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general:



10 en que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , "alcoholeno" y X son tal como se define anteriormente, con un compuesto de Grignard $R^8.Mg.Hal$, en que R^8 es tal como se define anteriormente y "Hal" es cloro, bromo o yodo, hidrolizar la mezcla de reacción con una solución ácida diluída, y aislar el compuesto de fórmula I en que R^5 es $-CO.R^8$ y, si se desea, reducir este grupo a $-CHOH.R^8$ de manera bien conocida, y

15 17.2.68.



aislar el compuesto de fórmula I así obtenido en la forma de la base libre o de una sal por adición de ácido del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

5

2.- Un método según la reivindicación 1, en el que $\begin{matrix} & R^3 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R^4 \end{matrix}$ tiene los mismos significados indicados anteriormente, excepto los de bencil-alcoholo inferior-amino y dibencilamino.

10

3.- Un método según la reivindicación 1, en el que cada uno de R^1 y R^2 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, cada uno de R^3 y R^4 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, siempre que R^3 y R^4 no puedan ambos representar hidrógeno, o R^3 y R^4 tomados juntos con el átomo de nitrógeno representen el radical de una amina eterocíclica con un anillo saturado de cinco miembros o seis miembros, "alcoholeno" representa una cadena de alcoholeno recta o ramificada con dos a seis átomos de carbono, inclusive, conectando directamente al menos dos átomos de carbono de la cadena el átomo de carbono del anillo con el átomo de nitrógeno, R^5 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo trihalometilo, y X es hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo trihalometilo.

15

20

25

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada una de ellas hidrógeno o un grupo metilo, "alcoholeno" es $-CH_2-CH_2-CH_2-$, R^5 es fenilo y X es hidrógeno.

30

5.- Un método para la preparación de tioftalaminos.



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

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas - escritas a máquina por una sola de sus caras.

31 ENE. 1969

Madrid,

P.A.

[Handwritten signature]
Ministro de Hacienda
Madrid, España

28-1-69/RTA.-