

402640



402640

P.- 50.309

Case 1/383 Verfahr., B.  
Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA Int. Cl.: C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

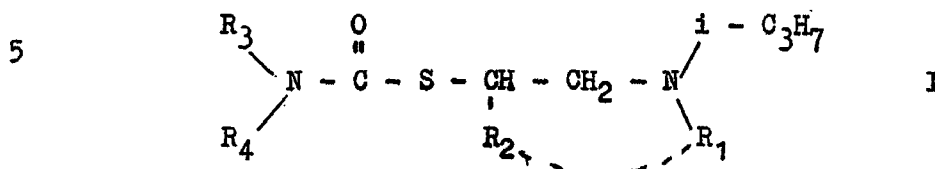
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTE  
RES ALCOHILICOS DE ACIDO TIOLCARBAMIDICO BASICA  
MENTE SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional C07c, C07d)



El invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general I



10 en que

$\text{R}_1$  significa un radical alcohilo con 1 a 7 átomos de carbono, un radical alquenilo con 2 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo o cicloalquenilo con 5 a 6 átomos de carbono;

15  $\text{R}_2$  significa un átomo de hidrógeno o forma - conjuntamente con  $\text{R}_1$  - un anillo nitrogenado de 5 ó 6 miembros;

20  $\text{R}_3$  significa un radical fenilo o piridilo, significando  $\text{R}_4$  también un radical fenilo o piridilo o un grupo cicloalcohilo o cicloalquenilo con 5-7 átomos de carbono, así como sus sales por adición de ácido y sales cuaternarias, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización en preparados farmacéuticos.

25 Para la preparación de los nuevos compues-

402640

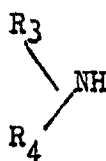


tos se han acreditado especialmente los siguientes procedimientos:

reacción de una amina de la fórmula general

IV

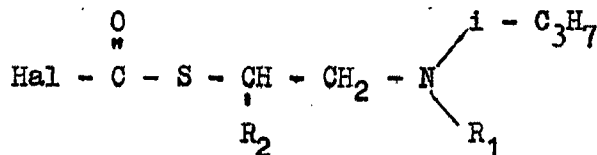
5



IV

10 en que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados  $\left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$  en caso deseado su sal de sodio, con compuestos de la fórmula general V

15



V

20

en que Hal significa un átomo de halógeno y  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico tal como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, cloruro de etileno, dioxano, piridina, quinoleína o trietilamina en presencia de agentes aceptadores de ácido, tales como por ejemplo una amina terciaria, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, alcoholato de sodio  $\left[ \text{pu} \right]$

25

402640

12



diendo desempeñar en caso deseado el papel del aceptador de ácido el participante en la reacción básica de la fórmula general IV o un disolvente básico, de manera de por si conocida, tal como está descrito por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, volumen 9, página 834 (1955);

Las aminas de la fórmula general IV utilizadas como sustancias de partida son parcialmente -- nuevas y pueden ser preparadas de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo por reacción de una amina aromática o una aminopiridina con un halogenuro de cicloalcohilo o de cicloalquenilo de acuerdo con J. Loewenich y otros, Berichte 62, 3093 (1929). Preferiblemente, su preparación tiene lugar mediante la reacción de una amina aromática o aminopiridina con una cicloalcanona o cicloalquenona para formar la correspondiente base de Schiff y por subsiguiente reducción de ésta por vía catalítica o (por ejemplo en el caso de la reacción con cicloalquenona) con un hidruro metálico complejo, por ejemplo borohidruro de sodio.

Los nuevos productos finales de la fórmula I, así obtenidos, pueden ser transformados de acuerdo con métodos usuales en sus sales por adición de ácido o sales cuaternarias.

402640

12



5 Para la formación de sales por adición entran en consideración preferiblemente ácidos con un anión fisiológicamente inocuo, por ejemplo ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleíco, ácido acético, ácido propiónico, ácido metansulfónico, ácido succínico, etc.

10 La síntesis de los compuestos cuaternarios se puede realizar por reacción de un compuesto de la fórmula general I con compuestos apropiados para la cuaternización, tales como por ejemplo halogenuros de alcoholo, ésteres de ácido sulfúrico o de ácido metansulfónico.

15 Se ha mostrado que los derivados del éster beta-aminoalcohólico de ácido tiolcarbamídico de acuerdo con el presente invento, muestran un efecto espasmolítico superior precisamente cuando están sustituidos en el grupo amido por al menos un radical arilo o heteroarilo y al mismo tiempo están sustituidos en el grupo amino por al menos un radical isopropilo. Dado que en los compuestos de acuerdo con el invento están disminuidos la toxicidad y los efectos secundarios indeseables, tales como midriasis, taquicardia e  
20 inhibición de la secreción de saliva, resulta para los  
25

402640



compuestos de acuerdo con el invento una amplitud te-  
rapéutica muy favorable.

Compuestos especialmente buenos son aque-  
llos en los cuales  $R_3$  significa un radical fenilo y  
5  $R_4$  significa un grupo cicloalcohilo, especialmente un  
grupo ciclopentilo. Entre estos a su vez se evalúa  
como el mejor el efecto del (beta-diisopropilamino-  
etil)-tioéster de ácido fenil-ciclopentil-carbamídi-  
co.

10 Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.

Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido fenil-ciclopentil-carbamídico

15 La solución de 16,1 g (0,1 moles) de beta-  
diisopropilaminoetantiol en 70 ml de cloroformo es  
hecha reaccionar con cloruro de hidrógeno a 0-5°C,  
bajo agitación hasta reacción fuertemente ácida. A  
-10°C se introduce fosgeno durante 3 horas, se agita  
20 posteriormente durante 3 horas más a -5°C y luego se  
deja reposar a la temperatura ambiente durante 12 ho-  
ras. Por concentración por evaporación en vacío a -  
50°C se obtienen 27 g de un aceite de color amarillo.  
A este se añaden 16,1 g (0,1 moles) de fenilciclopent-  
25 tilamina y 150 ml de cloroformo y se calienta a refluj

402640

12



jo hasta ebullición la mezcla de reacción durante 70 horas.

El disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo es recogido en 150 ml de tolueno, es extraído por agitación cinco veces con 50 ml de solución tampón de pH 3 y a continuación tres veces con 50 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado. La fase en ácido clorhídrico es alcalinizada con lejía de sosa bajo enfriamiento con hielo, es extraída tres veces cada vez con 50 ml de éter, se seca la solución etérea con sulfato de sodio anhidro, y se la concentra. El clorhidrato preparado de manera usual posee después de la recristalización en acetona/éter el punto de fusión de 143-144°C. El oxalato ácido tiene un punto de fusión de 153-154°C (en acetona).

Análogamente al Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 2

Clorhidrato de (beta-metil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 133-136°C.

Ejemplo 3

Clorhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioés-

402640



ter de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 152-153°C.

Ejemplo 4

5 Bromhidrato de (beta-n-propil-isopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 145-147°C.

Ejemplo 5

10 Clorhidrato de (beta-n-butil-isopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 154-156°C.

Ejemplo 6.

15 Clorhidrato de (beta-n-pentil-isopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 147-149°C.

Ejemplo 7

20 Clorhidrato de (beta-n-hexil-isopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 122-124°C.

Ejemplo 7a

25 Clorhidrato de (beta-n-heptil-isopropilaminoetil)-

402640



tiocéster de ácido fenilciclo-pentil-carbamídico.

P. de f. 148-150°C.

Ejemplo 8

5 Clorhidrato de (beta-ciclohexil-isopropilaminoetil)-  
tiocéster de ácido fenilciclo-pentil-carbamídico.

P. de f. 145-147°C.

Ejemplo 9

10 Clorhidrato de (beta-ciclo-pentil-isopropilaminoetil)-  
tiocéster de ácido fenilciclo-pentil-carbamídico.

P. de f. 170-171°C.

Ejemplo 10

15 Bromhidrato de (beta-crotil-isopropilaminoetil)-tioés-  
ter de ácido fenilciclo-pentil-carbamídico.

P. de f. 167-169°C.

Ejemplo 11

20 Bromhidrato de (beta-sec-butil-isopropilaminoetil)-  
tiocéster de ácido fenilciclo-pentil-carbamídico.

P. de f. 133-134°C.

Ejemplo 12

25 Clorhidrato de (beta-ciclohexen-(2)-il-isopropil-ami

402640 12



noetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbamídico.

P. de f. 174-176°C.

Ejemplo 13

5

Clorhidrato de (beta-ciclopenten-(2)-il-isopropil-aminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 151-153°C.

10

Ejemplo 14

Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilcicloheptilcarbámico.

P. de f. 107-109°C.

15

Ejemplo 15

Clorhidrato de (beta-etil-isopropil-aminoetil)-tioéster de ácido fenilbicyclo-(2,2,1)-heptil-2-carbámico.

20

P. de f. 133-135°C.

Ejemplo 16

Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico.

25

P. de f. 143-145°C.

402640

12



Ejemplo 17

Clorhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioés-  
ter de ácido fenilciclohexilcarbamídico.

P. de f. 156-158°C.

5

Ejemplo 18

Clorhidrato de (beta-ciclohexil-isopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenilciclohexilcarbamídico.

P. de f. 178-180°C.

10

Ejemplo 19

Clorhidrato de (beta-ciclo-pentil-isopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenilciclohexilcarbamídico.

P. de f. 175-177°C.

15

Ejemplo 20

Bromhidrato de (beta-sec-butil-isopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenilciclohexilcarbamídico.

P. de f. 128-130°C.

20

Ejemplo 21

Clorhidrato de (N-isopropil-piperidil-(3))-tioéster  
de ácido fenilciclohexilcarbamídico.

P. de f. 185-187°C.

25

Ejemplo 22

20.3.72

402640

12 MAR 1972



Clorhidrato de (N-isopropil-piperidil-(3))-tioéster  
de ácido fenilciclopentilcarbámico.

P. de f. 185-187°C.

Ejemplo 23.

5

Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido fenilciclohexen-(2)-il-carbámico.

P. de f. 164-166°C.

Ejemplo 24

10

Clorhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido fenilciclohexen-(2)-il-carbámico.

P. de f. 171-173°C.

Ejemplo 25

15

Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido piridil-(3)-ciclohexilcarbámico.

P. de f. 190-192°C.

Ejemplo 26

20

Bromhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido piridil-(2)-ciclohexil-carbámico.

P. de f. 127-130°C.

Ejemplo 27

25

20.3.72

- 12 -

402640



Bromhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioés-  
ter de ácido piridil-(2)-ciclohexil-carbamídico.

P. de f. 168-170°C.

Ejemplo 28

5

Bromhidrato de (beta-etil-isopropilamino-etil)-tioés-  
ter de ácido piridil-(2)-fenil-carbamídico.

P. de f. 138-139°C.

Ejemplo 29

10

Bromhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido piridil-(2)-fenil-carbamídico.

P. de f. 168-170°C.

Ejemplo 30

15

Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido difenil-carbamídico.

P. de f. 166-168°C.

Ejemplo 31

20

Clorhidrato de (beta-metilisopropilaminoetil)-tioés-  
ter de ácido difenil-carbamídico.

P. de f. 163-166°C.

Ejemplo 32

25

Bromometilato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster



de ácido fenilciclopentil-carbamídico.

5 5,0 g (0,016 moles) de (beta-diisopropilaminoetil)-  
tioéster de ácido fenil-ciclopentil-carbamídico son  
dejados reposar durante 4 días a la temperatura am-  
biente con 9,5 g (0,1 moles) de bromuro de metilo en  
50 ml de acetonitrilo. La solución de reacción es con-  
centrada en vacío, obteniéndose 5,4 g (85,0% de la -  
teoría) de cristales. El punto de fusión se encuentra  
en 204-205°C.

10 Análogamente al Ejemplo 32 se prepararon  
los siguientes compuestos:

Ejemplo 33

15 Bromometilato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster  
de ácido difenilcarbamídico a partir de (beta-diiso-  
propilaminoetil)-tioéster de ácido difenilcarbamídico  
y bromuro de metilo. P. de f. 188-189°C.

Ejemplo 34

20 Bromometilato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioés-  
ter de ácido fenilciclopentilcarbamídico a partir de  
(beta-etilisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenil  
ciclopentilcarbamídico y bromuro de metilo. P. de f.  
108-109°C.

25 Ejemplo 35

402640

12 MAYO 1972



5 Bromometilato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioés-  
ter de ácido fenilciclohexilcarbamídico a partir de  
(beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenil-  
ciclohexilcarbamídico y bromuro de metilo. P. de f.  
174-175°C.

10 La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en República Federal Alemana, con fecha  
15 de Octubre de 1.970, bajo el Número P 20 50 639.2,  
se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigen-  
te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15 - REIVINDICACIONES -

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

20.3.72

- 15 -



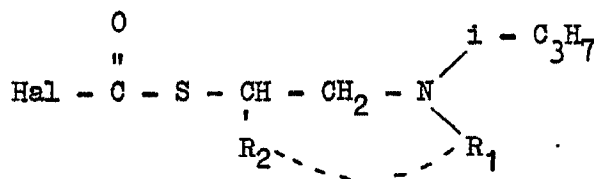
402640

13 S



en que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general V

5



10

en que Hal significa un átomo de halógeno y  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados; y porque se transforman los productos finales así obtenidos en sus sales por adición de ácido o sales cuaternarias.

15

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres alcohólicos de ácido tiolcarbámico básicamente sustituidos.

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

20

ME

10.9. 74

402640

13 SET 1974



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

Madrid,

13 SET. 1974'

P.A.

Alberto de Lizaso  
For (22/2)

*mle*

10.9.74

IAG/

- 18 -