

402642

402642

402642

P - 50.311

Case 1/383 Verfahr. D
Div. III

10 MAYO 1972



Int. Cl.: C07C, C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

Patente de Invención en España

por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

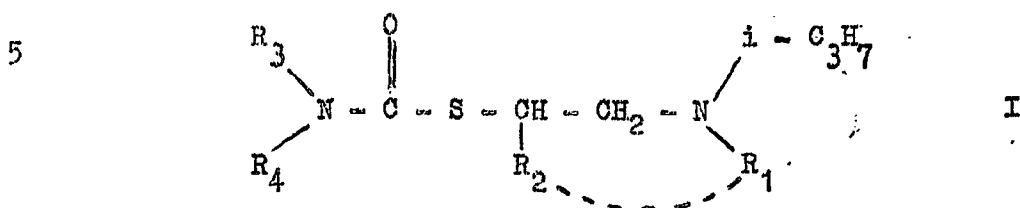
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
ALCOHILICOS DE ACIDO TIOLCARBAMIDICO BASICAMENTE
SUSTITUIDOS" (Clase Internacional C07c, C07d)

402642



El invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general I



10 en que

R_1 significa un radical alcohilo con 1 a 7 átomos de carbono, un radical alqueno con 2 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo o cicloalqueno con 5 a 6 átomos de carbono;

15 R_2 significa un átomo de hidrógeno o forma - conjuntamente con R_1 - un anillo nitrogenado de 5 ó 6 miembros;

R_3 significa un radical fenilo o piridilo, significando

R_4 también un radical fenilo o piridilo o un grupo cicloalcohilo o cicloalqueno con 5-7 átomos de carbono, así

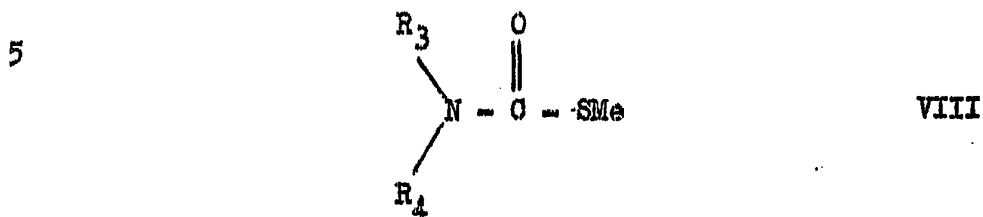
20 como sus sales por adición de ácido y sales cuaternarias, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización en preparados farmacéuticos.

Para la preparación de los nuevos compuestos se han acreditado especialmente los siguientes procedimientos:

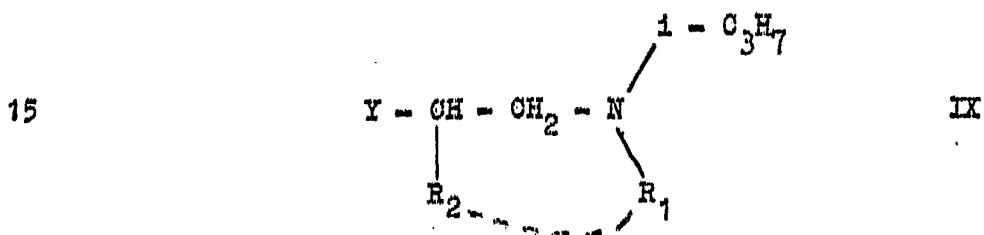
25



d) Reacción de sales de ácidos tiolcarbamídicos, eventualmente producidas "in situ", de la fórmula general VIII



10 en que Me significa un átomo de metal alcalino, mientras que R_3 y R_4 poseen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general IX



20 en que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados e Y significa un grupo de éster reactivo, tal como por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo de ácido alcohil-sulfónico, arilsulfónico o aralcohilsulfónico, en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo benceno, tolueno,
 25 dioxano, piridina, en presencia de bases fuertes tales co

402642



me sodio, amida de sodio, alcoholato de sodio, de una manera de por sí conocida.

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 cicloalcoholo o de cicloalqueno 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 cicloalqueno 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 cicloalqueno) con un hidruro metálico complejo, por ejemplo borohidruro de sodio.

Los compuestos de partida de la fórmula VIII se obtienen finalmente por reacción de una amina de la fórmula IV con un metal alcalino y a continuación con oxisulfuro de carbono de manera conocida, tal como está descrito en Houben-Weyl, 4ª edición, volumen 9, páginas 823-826 (1955).

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 sa-



les cuaternarias.

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 maleico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metansulfónico, ácido succínico, etc.

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 alcohol, ésteres de ácido sulfúrico o de ácido metánsulfónico.

Se ha mostrado que los derivados del éster beta-aminoalcohólico de ácido tiolcarbámico 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 inhibición de la secreción de saliva, resulta para los compuestos de acuerdo con el invento una amplitud terapéutica muy favorable.

402642



Compuestos especialmente buenos son aquellos en los cuales R_3 significa un radical fenilo y R_4 significa un grupo cicloalcohilo, especialmente un grupo ciclopentilo. Entre estos a su vez se evalúa como el mejor el efecto del (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenil-ciclopentil-carbamílico.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.

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

18,9 g (0,11 moles) de fenilciclohexilamina son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas en 200 ml de dioxano absoluto con 6 g de amida de sodio. En la solución hirviendo se introduce en el espacio de una hora oxisulfuro de carbono anhidro y se añade gota a gota a continuación durante 20 minutos una solución de 19,2 g (0,12 moles) de cloruro de diisopropilaminoetilo en 50 ml de dioxano absoluto y se calienta durante 4 horas más a reflujo. Después del enfriamiento se filtran con succión los cristales precipitados, se concentra el filtrado en vacío y se disuelve el residuo en tolueno, que es extraído cuatro veces con solución tampón de pH 3 y a continuación con ácido clorhídrico semiconcentrado. La fase en ácido clorhídrico es alcalinizada, el aceite que se separa es recogido con éter, la solución etérea es se



5 cada y concentrada. Quedan 31 g (82,9% de la teoría) de un aceite, a partir del cual se prepara de manera usual el clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico de punto de fusión 143-145°C.

Análogamente al Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos:

EJEMPLO 2.

10 Clorhidrato de (beta-metil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-metil-isopropilaminoetanol. P. de F. 133-136°C.

15 EJEMPLO 3.

Clorhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-etil-isopropilaminoetanol. P. de f. 152-153°C.

20

EJEMPLO 4.

25 Bromhidrato de (beta-n-propil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-n-propil-isopropilaminoetanol. P. de F. 145-147°C.

402642



EJEMPLO 5.

Clorhidrato de (beta-n-butil-isopropilaminoetil)-tioéster
de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro
de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-n-butil-isopro
5 pilaminoetantiol. P. de F. 154-156°C.

EJEMPLO 6.

Clorhidrato de (beta-n-pentil-isopropilaminoetil)-tioéster
de ácido fenilciclopentilcarbámico, a partir de cloruro
10 de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-n-pentil-iso
propilaminoetantiol. P. de f. 147-149°C.

EJEMPLO 7.

Clorhidrato de (beta-n-hexil-isopropilaminoetil)-tioéster
15 de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro
de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-n-hexil-isopro
pilaminoetantiol. P. de f. 122-124°C.

EJEMPLO 7a

20 Clorhidrato de (beta-n-heptil-isopropilaminoetil)-tioéster
de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro
de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-n-heptil-iso
propilaminoetantiol. P. de F. 148-150°C.

25 EJEMPLO 8.

Clorhidrato de (beta-ciclohexil-isopropilaminoetil)-tioéster



de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-ciclohexil-isopropilaminoetantiol. P. de F. 145-147°C.

5

EJEMPLO 9.

Clorhidrato de (beta-ciclopentil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico, a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-ciclopentil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 170-171°C.

10

EJEMPLO 10.

Bromhidrato de (beta-crotil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-crotil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 167-169°C.

15

EJEMPLO 11.

Bromhidrato de (beta-sec-butil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-sec-butil-isopropilaminoetantiol. P. de F. 133-134°C.

20

EJEMPLO 12.

Clorhidrato de (beta-ciclohexen-(2)-il-isopropil-aminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico, a partir de

25

402642



cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-ciclohesen-(2)-il-isopropilaminoetantiol. P. de f. 174-176°C.

5 EJEMPLO 13.

Clorhidrato de (beta-ciclopenten-(2)-il-isopropil-aminoetil)-tioéster de ácido fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclopentilcarbámico y beta-ciclopenten-(2)-il-isopropilaminoetantiol. P. de F. 151-153°C.

EJEMPLO 14.

15 Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilcicloheptilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilcicloheptilcarbámico y beta-diisopropilaminoetantiol. P. de f. 107-109°C.

EJEMPLO 15.

20 Clorhidrato de (beta-etil-isopropil-aminoetil)-tioéster de ácido fenilbicilo-(2,2,1)-heptil-2-carbámico a partir de cloruro de ácido fenilbiciclo(2,2,1)-heptil-2-carbámico y beta-etilisopropilaminoetantiol. P. de f. 133-135°C.

25

402642



EJEMPLO 16

5 Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclohexilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclohexilcarbámico y beta-diisopropilaminoetantiol. P. de f. 143-145°C.

EJEMPLO 17.

10 Clorhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico, a partir de cloruro de ácido fenilciclohexilcarbámico y beta-etil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 156-158°C.

EJEMPLO 18.

15 Clorhidrato de (beta-ciclohexil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclohexilcarbámico y beta-ciclohexil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 178-180°C.

20 EJEMPLO 19.

Clorhidrato de (beta-ciclopentil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico a partir de cloruro de ácido fenilciclohexilcarbámico y beta-ciclopentil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 175-177°C.

25

402642

10 MAY 1972



EJEMPLO 20.

Bromhidrato de (beta-sec-butil-isopropilaminoetil)-tio-
éster de ácido fenilciclohexilcarbámico a partir de
cloruro de ácido fenilciclohexilcarbámico y beta-sec-
5 butil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 128-130°C.

EJEMPLO 21

Clorhidrato de (N-isopropil-piperidil-(3)-tioéster de
ácido fenilciclohexilcarbámico a partir de cloruro de
10 ácido fenilciclohexilcarbámico y N-isopropil-piperidil
-(3)-tiol. P. de f. 185-187°C.

EJEMPLO 22

Clorhidrato de (N-isopropil-piperidil-(3)-tioéster de áci-
15 do fenilciclopentilcarbámico a partir de cloruro de áci-
do fenilciclopentilcarbámico y N-isopropil-piperidil-(3)
-tiol. P. de f. 185-187°C.

EJEMPLO 23

20 Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de
ácido fenilciclohexen-(2)-il-carbámico a partir de
cloruro de ácido fenilciclohexen-(2)-il-carbámico y
beta-diisopropilaminoetantiol. P. de f. 164-166°C.

25

402642 10 MAYO 1972



EJEMPLO 24

5 Clorhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexen-(2)-il-carbamídico a partir de cloruro de ácido fenilciclohexen-(2)-il-carbamídico y beta-etil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 171-173°C.

EJEMPLO 25

10 Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido piridil-(3)-ciclohexil-carbamídico a partir de cloruro de ácido piridil-(3)-ciclohexil-carbamídico y beta-diisopropilaminoetantiol. P. de f. 190-192°C.

EJEMPLO 26

15 Bromhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido piridil-(2)-ciclohexil-carbamídico a partir de cloruro de ácido piridil-(2)-ciclohexil-carbamídico y beta-diisopropilaminoetantiol. P. de f. 127-130°C.

EJEMPLO 27

20 Bromhidrato de (beta-etil-isopropilaminoetil)-tioéster de ácido piridil-(2)-ciclohexil-carbamídico a partir de cloruro de ácido piridil-(2)-ciclohexil-carbamídico y beta-etil-isopropilaminoetantiol. P. de f. 168-170°C.

25

402642



EJEMPLO 28

5 Bromhidrato de (beta-etil-isopropilamino-etil)-tioéster de ácido piridil-(2)-fenil-carbámico a partir de cloruro de ácido piridil-(2)-fenil-carbámico y beta-etil-isopropilaminoetanol. P. de f. 138-139°C.

EJEMPLO 29

10 Bromhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido piridil-(2)-fenil-carbámico, a partir de cloruro de ácido piridil-(2)-fenil-carbámico y beta-diisopropilaminoetanol. P. de f. 168-170°C.

EJEMPLO 30

15 Clorhidrato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido difenilcarbámico a partir de cloruro de ácido difenilcarbámico y beta-diisopropilaminoetanol. P. de f. 166-168°C.

EJEMPLO 31

20 Clorhidrato de (beta-metilisopropilaminoetil)-tioéster de ácido difenilcarbámico a partir de cloruro de ácido difenilcarbámico y beta-metilisopropilaminoetanol. P. de f. 163-166°C.

25

EJEMPLO 32

Bromometilato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclo-pentil-carbamídico

5 5,0 g (0,016 moles) de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenil-ciclo-pentil-carbamídico son dejados reposar durante 4 días a la temperatura ambiente con 9,5 g (0,1 moles) de bromuro de metilo en 50 ml de acetonitrilo. La solución de reacción es concentrada en vacío, obteniéndose 5,4 g (85,0% de la teoría) de cristales.

10 El punto de fusión se encuentra en 204-205°C.

Análogamente al Ejemplo 32 se prepararon los siguientes compuestos:

EJEMPLO 33

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

EJEMPLO 34

20 Bromometilato de (beta-etilisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclo-pentilcarbamídico a partir de (beta-etilisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclo-pentilcarbamídico y bromuro de metilo. P. de F. 108-25 109°C.

402642



EJEMPLO 35

Bromometilato de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico a partir de (beta-diisopropilaminoetil)-tioéster de ácido fenilciclohexilcarbámico y bromuro de metilo. P. de f. 174-175°C.

5

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 15 de Octubre de 1.970, bajo el número P 20 50 639.2., se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

REIVINDICACIONES

20

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres alcohólicos de ácido tiolcarbámico básica-

10.9.74

mg

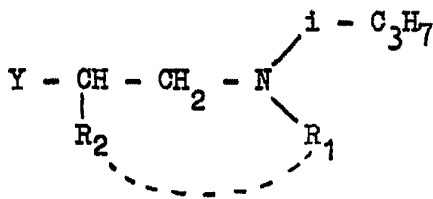
402642

13



en que Me significa un átomo de metal alcalino, mientras que R_3 y R_4 poseen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general IX

5



IX

10

en que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados e Y significa un grupo éster reactivo, tal como por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo alcohilsulfonilo, aralcohilsulfonilo o arilsulfonilo; 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 tiolcarbamídico básicamente sustituidos.

20

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

25

mle

10.9.74

402642



13 SET. 1974

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

Madrid,

P.A.

13 SET. 1974

Alberto de Elzaburo
Por Papel

ME

10.9.74
IAG/