



222907

222907

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIDINCOMPUESTOS QUE CONTIENEN AZUFRE", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de piridincompuestos que contienen azufre, el cual está caracterizado porque se transpone ácido 3-piridinsulfínico o sus sales con un benceno halogenosustituído, cuyo núcleo tiene que estar sustituido por un grupo activador del átomo de halógeno, o con un benceno halogenoalcoil o alfa-halogenoacil-sustituído, cuyo núcleo puede estar sustituido por halógeno, un grupo alcoxi, aciloxi, ciano, nitro, o acilamino, después de lo cual la sulfona formada es transformada en orden potestativo en una sal nor-
- 5.
- 10.



222907

mal, o en una sal cuaternaria, y/o los grupos nitro existentes pueden ser reducidos y/o los grupos aciloxi y acilamino existentes hidrolizados.

- Se elige, de preferencia, como grupo activador para el halogenosustituyente, un grupo nitro que se encuentra en posición orto y/o para respecto del núcleo bencénico. La transposición del ácido 3-piridinsulfínico o de sus sales con el bencencompuesto halogeno-, halogenoalcooil-, o alfa-halogenoacil-sustituído, tiene lugar convenientemente por calentamiento en un disolvente orgánico, inerte frente a los componentes reaccionales, como etanol, dimetilformamida, metiletilcetona, acetonitrilo, etc. Ejemplos de compuestos que pueden ser transpuestos con el ácido 3-piridinsulfínico o sus sales, son p-nitroclorobenceno, bromuro de p-nitrobencilo, cloruro de m-nitrobencilo, bromuro de p-nitrofenacilo, cloruro de p-clorobencilo, cloruro de fenacilo, bromuro de fenacilo, alfa-bromopropiofenona, bromuro de p-bromofenacilo, cloruro de p-metoxifenacilo, bromuro de p-acetoxifenacilo, bromuro de p-cianfenacilo, bromuro de p-nitrofenacilo, cloruro de p-acetaminofenacilo, etc.
5.
10.
15.
20.

- Las sulfonas que se originan con la transposición, pueden ser transformadas según métodos conocidos, en las sales normales con ácidos minerales o ácidos orgánicos, vg. con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico; o en las sales cuaternarias por tratamiento con medios de cuaternización, como halogenuros de alcoóilo, vg. bromuro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo, bromuro de amilo, bromuro de octilo; o en los respectivos cloruros o yoduros, con halogenuros de alquenilo, vg. bromuro de alilo, con haloge-
25.
30.



222907

- nuros de arilo activos, vg. p-nitroclorobenceno, con halogenuros de aralcoílo, vg. bromuro de bencilo, con halogenuros de fenacilo, vg. cloruro de fenacilo. Lo mejor es llevar a cabo la transposición de cuaternización en un disolvente orgánico, como por ejemplo acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, nitrometano, benceno, etc. Si en las sulfonas que se originan están presentes grupos acilamino, entonces éstos pueden ser convertidos por hidrólisis mediante ácidos minerales fuertes acuosos en los correspondientes compuestos con grupos amino libres. Los grupos nitro existentes pueden ser reducidos del modo usual en grupos amino, por ejemplo mediante hidrógeno catalíticamente excitado. Las 3-piridilsulfonas que presentan grupos de esta naturaleza modificables por reducción o hidrólisis, pueden ser potestativamente, primero cuaternizadas y seguidamente tratadas con medios reductores o hidrolizadores, o viceversa, ser expuestas, primero a la acción de los medios citados en último lugar, no siendo cuaternizadas sino entonces. Con la cuaternización de sulfonas con grupos amino libres, las últimas, convenientemente, son protegidas primero por acilación, de preferencia acetilación, siendo entonces desaciladas mediante hidrólisis después de efectuada la cuaternización.

- Las 3-piridilsulfonas y sus sales normales, o cuaternarias, que pueden ser preparadas según la invención, presentan propiedades antihelmínticas, por cuya razón pueden ser aplicadas como medios para la lucha contra la invasión por lombrices, particularmente contra lombrices de la familia de las Oxyuridae.

EJEMPLO 1.

- Una solución de 210 cc de hidrato de hidrazina al

222907



- 85% en 800 cc de etanol, es mezclada bajo agitación, paulatinamente con 194 g de clorhidrato de cloruro de 3-piridin-sulfonilo finamente pulverizado, tan despacio que la temperatura reaccional no rebase 30°. Seguidamente, la mezcla es
5. agitada enérgicamente durante 6 horas. Los cristales de monoclorhidrato de hidrazina que se forman, son filtrados, el filtrado es diluído con el mismo volumen de benceno y luego concentrado bajo presión normal a un volumen de 150 cc. Por filtración se separa una segunda cantidad de monoclorhidrato
10. de hidrazina. Entonces, el filtrado es mezclado tan lentamente, con 300 cc de acetona, que la temperatura no suba por encima de 40°. La solución obtenida, de coloración amarilla, es diluída con 2 litros de acetona, enfriada, y los cristales formados son filtrados de ácido 3-piridinsulfínico. Punto
15. de fusión 161-163°.

Se neutraliza una solución acuosa de ácido 3-piridin-sulfínico con hidróxido sódico, y se evapora a sequedad la solución incolora obtenida, por lo cual se obtiene la sal sódica amorfa, no higroscópica.

20. 16.6 g de la sal sódica seca de ácido 3-piridinsulfínico y 18 g de p-nitroclorobenceno, son disueltos en 115 cc de dimetilformamida y la solución es calentada durante 15 horas a ebullición bajo reflujo. Después del enfriamiento de la solución reaccional esta última es vertida en 800 cc de
25. agua, y los cristales que se forman son filtrados, lavados en agua y secados al aire. Después de la recristalización de etanol al 80% la p-nitrofenil-3-piridil-sulfona funde a 172-
- 174°.

30. 10 g de p-nitrofenil-3-piridil-sulfona son dispersados en 100 cc de acetonitrilo y mezclados con 150 cc de so-



lución de bromuro de metilo a la temperatura del hielo en acetona. La mezcla es calentada a 100° durante 8 horas en la bomba. Después del enfriamiento se filtra el producto reaccional amorfo, cristalizándolo de una mezcla de agua, metanol y éter. El semihidrato de bromuro de 1-metil-3-(p-nitrofenil-sulfonil)-piridinio así obtenido funde a 294-296°, con descomposición.

5.

E J E M P L O 2.

Se disuelve 1.15 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto y se adiciona 7.2 g de ácido 3-piridinsulfínico y 10.8 g de bromuro de p-nitrobencilo. Después de que la mezcla ha sido calentada durante 5 minutos a ebullición bajo reflujo, se vuelve turbia. Se continúa el calentamiento bajo reflujo y agitación durante 15 horas, se filtra en caliente, se lava los cristales en el filtro cuidadosamente con agua y se los seca al aire. La p-nitrobencil-3-piridil-sulfona obtenida es recrystalizada de acetonitrilo y funde entonces a 204-205°, con descomposición.

10.

15.

Las sales cuaternarias, obtenibles por calentamiento durante varias horas en la bomba, de la p-nitrobencil-3-piridil-sulfona en acetonitrilo con diversos agentes cuaternizadores, presentan los siguientes puntos de fusión:

20.

Sal cuaternaria con bromuro de metilo	227-228°	(descomposición)
" " " n-propilo	217-218°	"
" " " n-butilo	208-209°	"
" " " alilo	185-186°	"
" " " bencilo	208-210°	"
" " " p-nitrobencilo	137-139°	"

25.

Para la reducción del grupo nitro de la p-nitrobencil-3-piridil-sulfona se disuelve 41.8 g de esta última en

30.



222907

- 700 cc de dimetilformamida y se mezcla la solución con 2 cucharaditas, de las de café, de catalizador de níquel Raney. Se sacude la mezcla a 80° con hidrógeno bajo una presión de 70 ats. Seguidamente se filtra el catalizador, se destila el disolvente, y se disuelve el jarabe remanente en 300 cc de etanol hirviente. Al enfriar la solución se forman cristales que son filtrados y secados. La p-aminobencil-3-piridil-sulfona así obtenida, después de recristalización de etanol funde a 166-168°.
- 5.
10. Por transposición de la p-aminobencil-3-piridil-sulfona con acetato de isopropenilo se puede obtener p-acetamidobencil-3-piridil-sulfona de punto de fusión 181-183°. Por reacción de bromuro de metilo con la última en la bomba, se forma la correspondiente sal cuaternaria de punto de fusión 225-226°.
- 15.

E J E M P L O 3.

- Se mezcla 16.6 g de 3-piridinsulfonato sódico seco con 17.2 g de cloruro de m-nitrobencilo y 200 cc de etanol absoluto. La mezcla es calentada durante 12 horas a ebullición bajo reflujo y seguidamente enfriada. El producto reaccional que se forma es filtrado y extraído con metanol en un aparato de extracción Soxhlet. El extracto de metanol es enfriado y los cristales formados son filtrados y secados. La m-nitrobencil-3-piridil-sulfona obtenida, después de recristalizada en una mezcla de acetonitrilo y éter, funde a 158-160° con descomposición.
- 20.
- 25.

- A base de esta sulfona se puede obtener, por reacción de bromuro de metilo según el procedimiento reseñado en el ejemplo 2, la correspondiente sal cuaternaria de punto de fusión 225-226°.
- 30.



222907

5. Si en el presente ejemplo se utiliza p-nitrofenetil-bromuro en vez de cloruro de m-nitrobencilo, entonces se obtiene la p-nitrofenetil-3-piridil-sulfona de punto de fusión 171-173° que da, con bromuro de n-propilo, una sal cuaternaria de punto de fusión 172-174°.

EJEMPLO 4.

10. Se hace reaccionar 17.8 g de ácido 3-piridinsulfínico, según el procedimiento del ejemplo 2, con 20 g de cloruro de p-clorobencilo, obteniendo de esta manera la p-clorobencil-3-piridil-sulfona que, después de recristalización de etanol/éter, funde a 163-164°. La sal cuaternaria de la última con bromuro de metilo, funde a 225-227°.

EJEMPLO 5.

15. 19.9 g de 3-piridinsulfinato sódico seco son disueltos con 18.6 g de cloruro de fenacilo en 200 cc de etanol absoluto seco, y la solución es calentada a ebullición durante 15 horas bajo reflujo a ebullición. Después del enfriamiento el producto reaccional cristalizado es filtrado y extraído con metanol en un aparato extractor Soxhlet. El extracto de metanol es concentrado a un pequeño volumen, enfriado, después de lo cual son filtrados y secados los cristales que se han formado. La fenacil-3-piridil-sulfona, formada de este modo, es recristalizada de benceno y funde entonces a 106-107°.

25. 9.1 g de fenacil-3-piridil-sulfona son disueltos en 200 cc de acetona a la temperatura del hielo que contiene 40% de bromuro de metilo. Se deja calentar la solución paulatinamente hasta la temperatura ambiente, en un recipiente herméticamente cerrado, dejándola luego reposar durante la noche. Los cristales formados son filtrados, lavados con ace-
- 30.



222907

tona y secados. El bromuro de 1-metil-3-fenacil-sulfonil-piridinio cuaternario obtenido de esta manera, es recristalizado de una mezcla de acetonitrilo, acetona y éter, y funde a 124-127°. De modo similar pueden ser obtenidas ulteriores

5. sales cuaternarias con los siguientes puntos de fusión:

Sal cuaternaria con bromuro de etilo	163-164°
" " " n-propilo	181-182°
" " " n-butilo	164-166°
" " " n-amilo	120-122°
10. " " " n-nitrobencilo	178-180°
" cloruro de fenacilo	195-197°.

EJEMPLO 6.

Una suspensión de 28.6 g de ácido 3-piridinsulfínico en 250 cc de etanol absoluto, es mezclada bajo buena agitación con 12 g de metóxido sódico (85%). A la solución neutra obtenida se adiciona 42.6 g de alfa-bromopropiofenona. Se calienta durante 5 minutos a ebullición bajo reflujo, después de lo cual la solución se enturbia. El calentamiento es continuado bajo agitación aun durante 15 horas, después de lo cual se filtra en caliente. El filtrado es concentrado al vacío para separar las materias volátiles. El residuo es lavado con agua y llevado a cristalización en etanol/isopropanol. La alfa-metilfenacil-3-piridil-sulfona así obtenida, funde a 81-82°. Según el procedimiento indicado en el ejemplo 5, la sal cuaternaria de esta sulfona puede ser obtenida con bromuro de metilo. Funde a 179-180°, con descomposición.

EJEMPLO 7.

Se hace reaccionar 18 g de ácido 3-piridinsulfínico, según el procedimiento del ejemplo 6, con 33 g de bromuro de p-bromofenacilo. La p-bromofenacil-3-piridil-sulfona que se



222007

ha originado, después de la recristalización en una mezcla de dimetilformamida y agua, funde a 146-148°, con descomposición.

5. La correspondiente sal cuaternaria con bromuro de metilo funde a 133-134°, con descomposición.

E J E M P L O 8.

10. Se disuelve 2.98 g de sodio en 200 cc de etanol absoluto y se adiciona a la solución 18.7 g de ácido 3-piridinsulfínico y 24 g de cloruro de p-metoxifenacilo. La mezcla es calentada a ebullición durante 15 horas bajo agitación y al reflujo, y filtrada en caliente. Los cristales son lavados cuidadosamente con agua y secados al aire. La p-metoxi-fenacil-3-piridil-sulfona formada funde a 106-108°. De esta sulfona se forma, con bromuro de metilo, una sal cuaternaria de punto de fusión 183-185°.

E J E M P L O 9.

20. Se prepara el bromuro de p-acetoxifenacilo por mezclado paulatino de una solución de 24.7 g de p-acetoxiacetofenona en 100 cc de éter absoluto que contiene 0.2 g de cloruro de aluminio anhidro, con 22 g de bromo. Las materias volátiles son destiladas seguidamente al vacío, y el residuo es agitado con agua y éter de petróleo. El producto es filtrado y llevado a cristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo. Punto de fusión 65-67°.

25. 11.5 g de ácido 3-piridinsulfínico y 20 g de bromuro de p-acetoxifenacilo, son transpuestos entre sí según el procedimiento reseñado en el ejemplo 6. La p-acetoxifenacil-3-piridil-sulfona obtenida es recristalizada de una mezcla de acetona y éter, y funde entonces a 128-129°.

30. A base de esta sulfona se puede obtener, por reacción



222907

con bromuro de metilo, el bromuro de 1-metil-3-(p-acetoxifenacilsulfonil)-piridinio de punto de fusión 78-80°.

El grupo acetoxi de esta sal cuaternaria puede ser hidrolizado al grupo oxi libre, del modo siguiente: 17 g del

5. bromuro de 1-metil-3-(p-acetoxifenacil-sulfonil)-piridinio cuaternario son disueltos en 100 cc de agua y mezclados con 15 cc de ácido bromhídrico al 48%. La solución es calentada durante 3 horas a ebullición bajo reflujo. Seguidamente se destila las materias volátiles y el residuo es recristalizado de etanol acuoso. El bromuro de 1-metil-3-(p-oxifenacil-sulfonil)-piridinio funde a 207-208°, con descomposición.

EJEMPLO 10.

15. Se prepara, primero bromuro de p-cianfenacilo, adicionando lentamente 34 g de bromo a una solución de 34 g de p-cianacetofenona en 100 cc de éter absoluto que contiene 0.3 g de cloruro de aluminio anhidro. El disolvente es destilado al vacío, el residuo es agitado con agua y seguidamente llevado a cristalización en etanol. Punto de fusión 90-92°.

20. 28.6 g de ácido 3-piridinsulfínico y 44.8 g de bromuro de p-cianfenacilo son transpuestos entre sí según el procedimiento indicado en el ejemplo 6. El producto reaccional, o sea la p-cianfenacil-3-piridil-sulfona, es recristalizado de etanol al 60% y funde entonces a 169-170°. La correspondiente sal cuaternaria con bromuro de metilo funde a 206-207°.

EJEMPLO 11.

30. Se hace reaccionar entre sí, según el procedimiento indicado en el ejemplo 8, 14.3 g de ácido 3-piridinsulfínico y 24.4 g de bromuro de p-nitrofenacilo. De este modo se ob-



222907

tiene p-nitrofenacil-3-piridil-sulfona de punto de fusión 144-146°. Partiendo de esta sulfona puede ser obtenida, con bromuro de metilo, una sal cuaternaria de punto de fusión 195-196°.

5. E J E M P L O 12.

Se hace reaccionar entre si 28.6 g de ácido 3-piridinsulfínico y 42.4 g de p-acetamido-alfa-cloroacetofenona, según el procedimiento indicado en el ejemplo 9. La p-acetamido-fenacil-3-piridil-sulfona formada, después de recristalización de etanol al 60%, funde a 196-197°, con descomposición. La sal cuaternaria correspondiente con bromuro de metilo funde a 209-210° con descomposición.

El bromuro de 1-metil-3-(p-acetamidofenacil-sulfonil)-piridinio que acaba de obtenerse, de punto de fusión 209-210°, puede ser transformado por cocción con ácido bromhídrico al 48%, según el procedimiento del ejemplo 9, en el bromhidrato de bromuro de 1-metil-3-(p-aminofenacilsulfonil)-piridinio que funde por encima de 330°. Este producto puede ser recristalizado de una mezcla de agua, metanol y acetonitrilo.

La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



NOTA

222907

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense serial nº 441 949 y 441 950 del 7 de Julio de 1954.

5. Procedimiento para la preparación de piridin-compuestos que contienen azufre, caracterizado porque se transpone ácido 3-piridinsulfínico o sus sales, con un benceno halogenosustituído, cuyo núcleo tiene que estar sustituido por un grupo activador del átomo de halógeno, o con un benceno halogenoalcoil-, o alfa-halogenoacil-sustituído,
10. cuyo núcleo puede estar sustituido por halógeno, un grupo alcoxi, aciloxi, ciano, nitro, o acilamino, después de lo cual la sulfona formada puede ser convertida en cualquier orden en una sal normal o cuaternaria, y/o los grupos nitro existentes pueden ser reducidos, y/o los grupos aciloxi y acilamino existentes pueden ser hidrolizados.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo que activa el átomo de halógeno del benceno halogenosustituído, es un grupo nitro que se encuentra en posición orto y/o para respecto del núcleo bencénico.

20. 3. Procedimiento para la preparación de piridin-compuestos que contienen azufre.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de doce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 6 de Julio de 1955.

F. Hoffmann-La Roche & Cie. S. A.
p. a. JAIME ISERN

p. p.