



Memoria Descriptiva

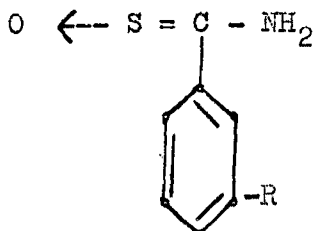
sobre:

"Procedimiento para la preparación de S-óxidos
derivados de la isotionicotinamida".

27 55 86

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente
en 21, rue Jean Goujon, PARIS, Francia.

La presente invención tiene por objeto
un nuevo procedimiento para la preparación de S-
óxidos de la isotionicotinamida y de sus derivados
y más especialmente de los productos de la fórmula
5. la general:



(I)

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que posee como máximo 5 átomos de carbono.

5. Ciertamente es ya conocido preparar S-óxidos de tioamidas : véase en particular KITAMURA [J, Pharm. Soc. Japan 58, 246, 809 (1938)] así como WALTER y CURTS [Berichte 93, 1511 (1960)]. En todos los casos los autores preparaban estos óxidos por oxidación de la tioamida correspondiente bajo la acción del agua oxigenada. Este procedimiento es el que hasta ahora se ha utilizado para preparar el S-óxido de isotionicotinamida (WALTER y CURTS loc. cit., y la patente inglesa 843.756).

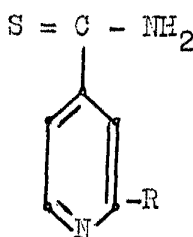
15. Se ha descubierto ahora que el S-óxido de isotionicotinamida y de un modo general todos los S-óxidos de los derivados de la isotionicotinamida, pueden prepararse por oxidación de las tioamidas correspondientes con ayuda de una perzal mineral, por ejemplo un perborato o un percarbonato de metal alcalino, a una temperatura comprendida entre 10 y 40°, en medio orgánico o hidroorgánico, por ejemplo, en mezclas piridina-etanol o etanol-
- 20.



agua.

El procedimiento según la presente invención se aplica más particularmente a la preparación de los compuestos de la fórmula I, a partir de los productos de la fórmula :

5.



(II)

en la que R tiene los significados expresados anteriormente.

Este nuevo procedimiento da de una vez productos obtenidos más puros que utilizando el agua oxigenado como agente de oxidación.

10.

Los S-óxidos derivados de isotionicotinamidas, especialmente los de la fórmula (I), poseen una actividad antituberculosa interesante unida a una buena tolerancia.

15.

Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo, demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

EJEMPLO 1 :

En una suspensión que comprenda : isotionicotinamida (13,8 g), perborato de sodio (23 g), etanol (150 cm³), agua (15 cm³), se añade, con agitación y manteniendo la temperatura a 25°, una mez-

20.



- cla de 12,5 cm³ de ácido clorhídrico 12 N y de 50 cm³ de etanol. Duración de la adición : 30 minutos. Terminada la adición, se continúa la agitación durante 4 horas mientras que la temperatura se iguala con la del laboratorio. Se crea un primer chorro de cristales amarillo oro que se lava con 100 cm³ de agua destilada para eliminar las sales minerales. Por concentración a reducido volumen (5 a 7 cm³) en vacío, se obtiene un segundo chorro. La mezcla de los cristales del 1^o y 2^o chorro se tritura después con 100 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El insoluble se orea y se lava con agua y después se seca. Se obtienen 7 g de S-óxido de isotionicotinamida en cristales amarillos que funden a 228-230^o.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2 :

- En una suspensión que comprenda : etil-2 isotionicotinamida (33,2 g), perborato de sodio (46 g), piridina (100 cm³), etanol (150 cm³), puesta a la temperatura de 30^o, se introducen, en 40 minutos y sin exceder los 35^o, 23,4 cm³ de ácido clorhídrico 12 N. Terminada la adición, se continúa la agitación durante 1 hora dejándola volver a la temperatura del laboratorio. Se introducen entonces, por pequeñas porciones, con agitación, 20,6 g de carbonato de potasio en polvo y se mantiene la agitación durante 12 horas. Se crea el precipitado de sales minerales, y se le lava con 80 cm³ de etanol. El filtrado y el lavado reunidos se concentran en vacío hasta un reducido volumen (20 cm³).
- 20.
- 25.
- 30.

17 MAR



El residuo aceitoso se tritura con 150 cm³ de acetato de etilo, se deja en la nevera durante 2 horas y después se orea. El producto amarillo obtenido se recristaliza en 160 cm³ de metiletilcetona, se

5. orea, se lava con 40 cm³ de acetato de etilo y después se seca. Se obtienen 14,5 g de S-óxido de etil-2 isotionicotinamida, amarillo vivo que funden a 142^o)

EJEMPLO 3 :

- En una suspensión que comprende : n-butil-2
10. isotionicotinamida (19,4 g), perborato de sodio (23 g), piridina (50 cm³), etanol (100 cm³), puesta a 30^o, se introduce, en 30 minutos y manteniendo la temperatura entre 30 y 35^o, una mezcla de 11,7 cm³ de ácido clorhídrico 12 N y 40 cm³ de etanol.
15. Terminada la adición se deja volver a la temperatura ordinaria, agitando durante 1 hora y después se añaden, en 5 minutos, 14 cm³ de sosa 10 N. Después de esta adición, se continúa la agitación durante 15 minutos y luego se orea y se lava con 150 cm³ de
20. etanol. El filtrado y los lavados reunidos se concentran en vacío a 15 cm³ alrededor. El residuo aceitoso amarillo-anaranjado se vuelve a tratar con 250 cm³ de cloruro de metileno. La solución obtenida se lava por decantación con 100 cm³ de agua, y después
25. se evapora en seco al baño María. El residuo vuelve a tratarse con 40 cm³ de acetato de etilo y se deja 4 horas en la nevera. El precipitado cristalino amarillo vivo se orea, se lava con 40 cm³ de éter y después se seca. Se obtienen 9 g de S-óxido
30. de n-butil-2 isotionicotinamida en forma de cristales



amarillo vivo. Este producto presenta una primera fusión pastosa a 82-84° seguida de resolidificación y de una segunda fusión neta a 92-93°.

EJEMPLO 4 :

5. Se mezclan 33,2 g de etil-2 isotionicotinamida, 30 g de percarbonato de sodio, 100 cm³ de piridina y 50 cm³ de etanol, después, en una hora con agitación mecánica y sin exceder 26-27°, se añaden 44 g de ácido clorhídrico (d = 1,19). Terminada la adición, se continúa la agitación durante 30 minutos a la temperatura ordinaria, se orea, y se lavan en dos veces con 10 cm³ de etanol las sales minerales insolubles en el medio.

15. El filtrado y los lavados reunidos se evaporan en seco en vacío (0,2 mm de mercurio) calentándolos al baño María a 25-28°. El residuo cristalino se extrae con 100 cm³ de cloroformo. La solución clorofórmica obtenida se agita en dos veces con 30 cm³ de agua destilada, después se seca con 15 g de sulfato de sodio anhidro; después de filtración, se añaden 300 cm³ de acetato de etilo. Se inicia la cristalización y se deja 1 hora en la nevera. Se forma un precipitado cristalino amarillo que se orea, se lava en dos veces con 25 cm³ de acetato de etilo y se seca a 20° en vacío (0,2 mm de mercurio).

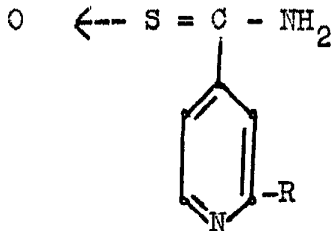
Se obtienen así 18 g de S-óxido de etil-2 isotionicotinamida que funde a 141°.

N O T A

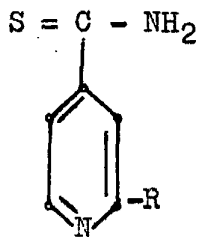
30. Descrita suficientemente la naturaleza del



- invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que la disposición anteriormente indicada es susceptible de modificaciones de detalle en cuanto no alteren sus principios fundamentales. También se hace constar que el
5. invento corresponde a una prioridad de patente presentada en Francia con fecha 1 de junio de 1961, núm. 863.625, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales, en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
10. Patente de invención en España por 20 años: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE S-OXIDOS DERIVADOS DE LA ISOTIIONICOTINAMIDA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 1ª.- Procedimiento para la preparación de S-óxidos derivados de la isotionicotinamida, caracterizado porque se oxida la isotionicotinamida o sus derivados por reacción de una persal mineral,
20. a una temperatura comprendida entre 10 y 40º, en medio orgánico o hidroorgánico.
- 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque la persal utilizada es un percarbonato o un perborato de metal alcalino.
- 25.
- 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, para la preparación de compuestos de la fórmula :



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tenga todo lo más 5 átomos de carbono, a partir de un compuesto de la fórmula :



en la que R se define como anteriormente.

5. 4ª.- Procedimiento para la preparación de S-óxidos derivados de la isotionicotinamida, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

17 MAR. 1952
Madrid,
RHONE-POULENC, S.A.
J. GOMEZ ACEBO Y MODET