

301922

10 JUL 1964

P- 26.913

D 41963 IVd/12p



301922

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

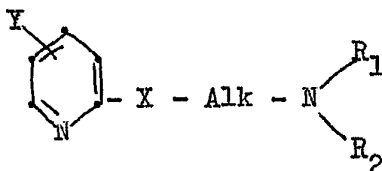
en

ESPAÑA

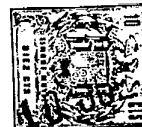
por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana, por:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACCION FARMACEUTICA "

En la patente española 285.623 se describen compuestos de la fórmula general:



En el nuevo perfeccionamiento de estos inventos se encontraron nuevos compuestos de la fórmula anterior. Aquí R_1 y R_2 significan restos alcohólicos, que preferiblemente están cerrados en un anillo, que también puede estar interrump



304

pido por un heteroátomo, especialmente oxígeno. ALK es un grupo alcohileno lineal o ramificado con 4 átomos de carbono como máximo. Y significa hidrógeno o un átomo de halógeno, preferiblemente en posición-3, pero puede significar 5 también un grupo alcohilo, trihalogenmetilo o alcoxi, o los restos-CN, -COOR o -CONR₃R₄. Aquí R, R₃ y R₄ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o grupos alcohilo inferiores. X significa el resto -SO o -SO₂-.

Los ensayos han mostrado que estos nuevos compues
10 tos tienen buena actividad analgetica.

Según el invento, se preparan los nuevos compues-
tos de manera que se oxida, de manera de por sí conocida,
un compuesto mercaptano correspondiente, o sea un compues-
to de la fórmula anterior en que X significa un puente de
15 azufre, o su sal. Las bases libres así obtenidas pueden ser transformadas en su caso en sus sales ácidas o compuestos cuaternarios.

Los materiales de partida se pueden obtener por ejemplo según procedimientos que están descritos en los
20 ejemplos 1, 5, 7, 9 12, 13, 14 y 15, de la patente española 285.623. Para la oxidación se pueden utilizar aparte de las bases mercaptánicas libres, también sus sales ácidas, por ejemplo sus clorhidratos.

Como oxidantes se pueden utilizar con buen éxito
25 por ejemplo peróxido de hidrogeno, permanganato potásico, ácido peracético, ácido nítrico u otros oxidantes conocidos.

Para la preparación de aquellos compuestos, en que X significa un grupo-SO; se utiliza preferiblemente como oxi
30 dante peróxido de hidrógeno, y para aquellos en que X es un



grupo $-SO_2-$, permanganato potásico.

Aquí se trabaja adecuadamente en presencia de agua o de disolventes, por ejemplo alcoholes, ácido acético, éster etílico del ácido acético, benzol, acetona o cloroformo. 5 Están bien indicados especialmente los alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, o también ácido acético.

Ejemplo 1: Se disuelven en 250 partes de metanol 48 partes de 2-(morfolinoetil-mercapto-)piridina, y se acidifica con ácido clorhídrico en metanol hasta un $pH=4$. Entonces se ca-
10 lienta por encima de $50^{\circ}C$, y se añaden, con agitación, 23 partes de solución de peróxido de hidrógeno al 35%. Subsiguientemente se hierve 5 horas con reflujo, después se evapora en vacío, y se recristaliza a partir de etanol. Se obtienen 42 partes del monoclorhidrato de 2- (morfolinoetilo-
15 mercapto-)piridinsulfóxido. El punto de fusión está en $186^{\circ}C$.

Ejemplo 2: Se disuelven, en 200 partes de metanol, 20 partes de 2-(morfolinoetilmercapto-) -3-cloropiridina, se acidifica con ácido clorhídrico hasta un $pH=4$ y se calienta por encima de $50^{\circ}C$. Se añaden entonces 8 partes de peróxido de
20 hidrógeno y se hierve 5 horas con reflujo. Después de evaporar en vacío se recristaliza a partir de metanol. Se obtienen 19,5 partes del clorhidrato de 2-(morfolinoetilmercapto-)-3-cloropiridin-sulfóxido. El punto de fusión está en $202^{\circ}C$ (descomposición).

25 Ejemplo 3: Se disuelven en 450 partes de acético glacial 50 partes de 2-(morfolinoetilmercapto-)-3-cloropiridina y se calientan por encima de $40^{\circ}C$. Se añaden entonces en porciones 55 partes de permanganato potásico disuelto en 500 partes de agua. Entonces la temperatura sube por encima de $65^{\circ}C$.
30



Se agita posteriormente durante una hora y subsiguientemente se aspira del peróxido de manganeso formado, con ayuda de Kieselgur como ayuda de filtro. El filtrado se mezcla con un poco de ácido formico para la destrucción del permanganato
5 eventualmente todavía presente, se hace alcalino y se extrae con benzol. La solución en benzol evaporada da 35 partes de base cristalina de 2-(morfolinoetilmercapto-)-3-cloropiridin-sulfona, de la que se precipita en metanol el clorhidrato con un punto de fusión de 219°C.

10

Ejemplo 4: Si se procede como en el ejemplo 2, con utilización de 2-(morfolinoetilmercapto-)-6-cloropiridina, se obtiene el clorhidrato del correspondiente sulfoxido, que funde a 193°C.

15

Ejemplo 5: Si se procede como en el ejemplo 3 con utilización de 2-(morfolinoetilmercapto-)-6-cloropiridina, se obtiene la correspondiente sulfona, cuyo clorhidrato funde a 211°C.

20

Ejemplo 6: Si se oxida, como se describe en el ejemplo 1, 2-(dietilaminoetilmercapto-)-piridina con peróxido de hidrógeno, se obtiene el correspondiente sulfóxido, cuyo clorhidrato forma un aceite viscoso claro.

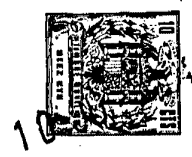
25

Ejemplo 7: Si se procede como se describe en el ejemplo 2 con 2-(dietilaminoetilmercapto-)-6-cloropiridina, se obtiene el correspondiente sulfóxido, cuyo clorhidrato funde a 115°C.

30

Ejemplo 8: Si se procede como en el ejemplo 3 con utilización de 2-(morfolino-etilmercapto)-piridina, se obtiene la correspondiente sulfona, cuyo clorhidrato funde entre 222

301922



y 225°C.

Ejemplo 9: Si se procede como en el ejemplo 2, con utilización de 2-(piperidinoetilmercapto)-piridina, se obtiene el clorhidrato del correspondiente sulfóxido, que funde a 188°C.
5

Ejemplo 10: Si se procede como en el ejemplo 2 con utilización de 2-(piperidinoetilmercapto)-6-cloro-piridina, se obtiene el clorhidrato del correspondiente sulfóxido, que funde entre 191 y 192°C.

10 Ejemplo 11: Si se procede como en el ejemplo 2 con utilización de las correspondientes aminoalcoholmercaptopyridinas terciarias, se obtienen los clorhidratos de los siguientes sulfóxidos:

15 a) Clorhidrato de 2-(dietilaminoetilmercapto)-piridinsulfóxido p. de f: 142-144°C

b) Clorhidrato de 2(morfolinoetilmercapto)-6-bromopiridinsulfóxido p. de f: 200 - 202°C.

c) Clorhidrato de 2-(morfolinoetilmercapto)-5-cloropiridinsulfóxido p. de f: 216-218°C.
20

d) Clorhidrato de 2-(morfolinoetilmercapto)-3-cianopiridinsulfóxido p. de f: 210°C.

e) Fumarato de 2-(3'-morfolinopropilmercapto-(2'))-piridinsulfóxido p. de f: 130°C.

25 f) Fumarato de 2-(dietilaminoetilmercapto)5-cloropiridinsulfóxido p. de f: 124-126°C.

g) Clorhidrato de 2-(dietilaminoetilmercapto)-3-cloropiridinsulfóxido p. de f: 204 - 205.

30 Ejemplo 12: Si se procede como en el ejemplo 3 con utiliza -

301922



ción de las correspondientes aminoalcoholmercaptopyridinas terciarias, se obtienen las siguientes sulfonas:

- a) Clorhidrato de 2-(morfolinoetilmercapto-)-6-bromopiridin-sulfona p. de f: 207-210°C
- 5 b) Clorhidrato de 2-(morfolinoetilmercapto-)-5-cloropiridin-sulfona p. de f: 237 -240°C
- c) Clorhidrato de 2-(dietilaminoetilmercapto-)-piridin-sulfona p. de f. 208 - 210°C.
- 10 d) Clorhidrato de 2-(dietilaminoetilmercapto-)-6-cloropiridin-sulfona p. de f: 151 - 153°C
- e) Clorhidrato de 2-(dietilaminoetilmercapto-)-5-cloropiridin-sulfona p. de f: 138 - 140°C

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 11 de Julio de 1963, bajo el nº D.41.963 IVd/12p., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

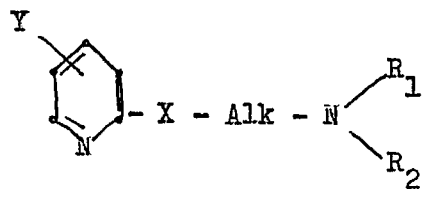
20

- N O T A -

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

- 1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de acción farmacéutica de la fórmula general

301022



5 significando R_1 y R_2 restos alcoholos, que están cerrados pre-
feriblemente en un anillo, que puede ser interrumpido por un
heteroátomo, especialmente oxígeno; Alk un grupo alcoholeno
lineal o ramificado con cuatro átomos de carbono como máximo;
e Y un átomo de hidrógeno o de halógeno, preferiblemente en
10 posición -3, pero también un grupo alcoholo, trihalogenmetilo,
alcoxi o los restos -CN, -COOR o -CONR₃ R₄; siendo R, R₃ y R₄
iguales o distintos y significando hidrógeno o grupos alcoholo
inferiores; caracterizado, porque, para la preparación de
compuestos en que X significa el resto -SO-O - SO₂-, se oxida
15 de forma de por sí conocida un compuesto de la fórmula arriba
indicada, en que X significa el resto -S, o su sal, trans-
formándose la base en su caso en su sal o su compuesto cuater-
nario.

2.- Un procedimiento para la preparación de compues-
20 tos de acción farmacéutica.

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

La presente Memoria consta de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid,

10 JUL 1964
Alberto de Eizaburo
Por Poder
301922

PPR. *am. am*