

P.- 42.727

E 2593/DA

372200

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C-07 A-01
SUBCLASE	e h

Memoria descriptiva



: 4 OCT. 1968

para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por **20 años**

a nombre de **DELALANDE S.A.**

~~entidad / de nacionalidad~~ **Sociedad anónima francesa**

con domicilio en **32 rue Henri Regnault, COURBEVOIE
(Alto-del-Sena), Francia**

por: **"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS SULFOXIDOS"**
(Clase Internacional C07c)

10.9.69

4 OCT 1969



5 medio de reacción el compuesto de fórmula (3). La agitación se mantiene durante 4 horas, el amoniaco es evaporado y la mezcla es hidrolizada. El precipitado es extraído con cloroformo, es recogido por evaporación y es cristalizado.

Las preparaciones siguientes están dadas a título de ejemplos no limitativos para ilustrar el invento.

10 Ejemplo 1: Metilsulfinil-2-para-dimetilaminofenil-1-etanol-1.

15 A 3,9 g (0,1 moles) de amiduro de sodio en 100 ml de amoniaco líquido y anhidro, se añaden 7,8 g (0,1 moles) de sulfóxido de dimetilo diluido en su volumen de éter. Después de una hora de agitación, se introducen 14,9 g (0,1 moles) de para-dimetilaminobenzaldehido y se mantiene la agitación durante 4 horas. Después de evaporar el amoniaco, la mezcla de reacción es hidrolizada y el precipitado es extraído con cloroformo. El disolvente es evaporado y el producto bruto obtenido es recogido.

20 Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: 224°C.

Rendimiento: 40%

	Fórmula empírica:	C	H	NO	S	
		11	17	2		
25	Análisis elemental:	C	H	N	O	S
	Calculado	58,12	7,54	6,16	14,08	14,10
	Encontrado	58,08	7,54	6,20	13,88	14,27

30 Ejemplo 2: Metilsulfinil-2-bis(para-dimetilaminofenil)-1,1-etanol-1.

El metilsulfinil-2-bis(para-dimetilaminofenil)-

372209



4 OCT 1960

1,1-etanol-1 ha sido preparado según el ejemplo 1, pero sustituyendo el para-dimetil-aminobenzaldehido por la tetrametil-para,para'-diamino-benzofenona. Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: 170°C.

5

Rendimiento: 46%

Fórmula empírica: C H N O S
19 26 2 2

Análisis elemental:	C	H	N	O	S
Calculado	65,86	7,56	8,09	9,24	9,25
Encontrado	66,12	7,51	7,91	9,55	9,54

10

Ejemplo 3: Metilsulfinil-2-fenil-1-(tienil-2')-1-etanol 1.

El metilsulfinil-2-fenil-1-(tienil-2')-1-etanol-1 ha sido preparado según el ejemplo 1, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la feniltien-2-iloetona. Punto de fusión después de cristalización en benceno: 138°C.

15

Rendimiento: 31%

Fórmula empírica: C H O S
13 14 2 2

20

Análisis elemental:	C	H	O	S
Calculado	58,61	5,30	12,01	24,08
Encontrado	58,68	5,24	12,13	23,86

25

Ejemplo 4: Metilsulfinilmetil-5-hidroxi-5-dibenzocicloheptadieno.

El metilsulfinilmetil-5-hidroxi-5-dibenzocicloheptadieno ha sido preparado según el Ejemplo 1, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la dibenzocicloheptadien-5-ona. Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: 158°C.

30

10.9.69

372200



Rendimiento: 50%

Fórmula empírica: C H O S
17 18 2

	<u>Análisis elemental:</u>	C	H	O	S
5	Calculado	71,29	6,34	11,17	11,20
	Encontrado:	71,43	6,35	11,30	11,07

Ejemplo 5: Fenilsulfinil-2-para-dimetilamino-fenil-1-etanol-1.

10 A 3,9 g (0,1 moles) de amiduro de sodio en 100 ml de amoníaco líquido y anhidro, se añaden 14 g (0,1 moles) de sulfóxido de metil fenilo diluido en su volumen de éter. Después de una hora de agitación, se introducen 14,9 g (0,1 moles) de para-dimetilaminobenzaldehido y se mantiene la agitación durante 4 horas. Después de evaporar el amoníaco, la mezcla de reacción es hidrolizada y el pre-
12 cipitado es extraído con cloroformo. El disolvente es evaporado y el producto bruto obtenido es recogido. Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: -118°C.

20 Rendimiento: 20%

Fórmula empírica: C H NO S
16 19 2

	<u>Análisis elemental:</u>	C	H	N	O	S
	Calculado	66,40	6,62	4,84	11,06	11,08
25	Encontrado	66,60	6,57	5,08	11,10	11,16

Ejemplo 6: Fenilsulfinil-2-difenil-1,1-etanol-1.

30 El fenilsulfinil-2-difenil-1,1-etanol-1 ha sido preparado según el ejemplo 5, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la benzofenona. Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: 152°C.

372200



Rendimiento: 68%

Fórmula empírica: C H O S
20 18 2

	<u>Análisis elemental:</u>	C	H	O	S
5	Calculado	74,50	5,63	9,92	9,95
	Encontrado	74,27	5,74	10,12	10,12

Ejemplo 7: Fenilsulfinil-2-fenil-1-(tienil-2'-)-1-etanol-1.

10 El fenilsulfinil-2-fenil-1-(tienil-2'-)-1-etanol-1 ha sido preparado según el ejemplo 5, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la feniltien-2-il cetona. Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: 154°C.

15 Rendimiento: 47%

Fórmula empírica: C H O S
18 16 2 2

	<u>Análisis elemental:</u>	C	H	O	S
	Calculado	65,82	4,91	9,74	19,53
	Encontrado	65,96	4,91	9,88	19,73

20 Ejemplo 8: Fenilsulfinil-2-fenil-1-(piridil-3')-1-etanol-1.

25 El fenilsulfinil-2-fenil-1-(piridil-3')-1-etanol-1 ha sido preparado según el Ejemplo 5, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la benzoil-3-piridina. Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: 124°C.

372209

4 OCT. 1969



Rendimiento: 46%

Fórmula empírica: C H NO S
19 17 2

<u>Análisis elemental:</u>		C	H	N	O	S
Calculado		70,56	5,30	4,33	9,89	9,92
Encontrado		70,37	5,31	4,52	10,03	9,73

5

Ejemplo 9: Fenilsulfinil-2-fenil-1-(piridil-4')-1-etanol-1.

El fenilsulfinil-2-fenil-1-(piridil-4')-1-etanol-1 ha sido preparado según el ejemplo 5, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la benzoil-4-piridina. Punto de fusión después de cristalización en etanol de 95^o: 160^oC.

10

Rendimiento: 43%

Fórmula empírica: C H NO S
19 17 2

<u>Análisis elemental:</u>		C	H	N	O	S
Calculado		70,56	5,30	4,33	9,89	9,92
Encontrado		70,32	5,47	4,29	10,18	9,92

15

Ejemplo 10: Fenilsulfinilmetil-1-ciclohexanol-1.

El fenilsulfinilmetil-1-ciclohexanol-1 ha sido preparado según el ejemplo 5, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la ciclohexanona. Punto de fusión después de cristalización en éter isopropílico: 98^oC.

20

25

Rendimiento: 13%

Fórmula empírica: C H O S
13 18 2

<u>Análisis elemental:</u>		C	H	O	S
Calculado		65,51	7,61	13,43	13,45
Encontrado		65,24	7,65	13,61	13,32

30

372209

4 OCT. 1969



Ejemplo 11: Fenilsulfinilmetil-9-hidroxi-9-fluoreno.

5 El fenilsulfinilmetil-9-hidroxi-9-fluoreno ha sido preparado según el Ejemplo 5, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la fluoren-9-ona. Punto de fusión después de cristalización en benceno: 178°C.

Rendimiento: 28%

Fórmula empírica: C H O S
20 16 2

10	<u>Análisis elemental:</u>	C	H	O	S
	Calculado:	74,97	5,03	9,99	10,01
	Encontrado:	75,02	4,97	9,93	9,93

Ejemplo 12: Fenilsulfinilmetil-5-hidroxi-5-dibenzocicloheptadieno.

15 El fenilsulfinilmetil-5-hidroxi-5-dibenzocicloheptadieno ha sido preparado según el Ejemplo 5, pero sustituyendo el para-dimetilaminobenzaldehido por la dibenzocicloheptadien-5-ona. Punto de fusión después de cristalización en acetato de etilo: 146°C.

Rendimiento: 28%

Fórmula empírica: C H O S
22 20 2

25	<u>Análisis elemental:</u>	C	H	O	S
	Calculado:	75,83	5,79	9,18	9,20
	Encontrado:	75,77	6,03	9,36	9,37

30 Los compuestos aislados están, todos ellos, cristalizados y son insolubles en agua. Presentan en infrarrojos una frecuencia hacia 1040 cm⁻¹ que se puede atribuir al grupo sulfóxido, y una frecuencia hacia 3240

372209

4 OCT 1968

cm⁻¹ debida a la función alcohol.

Ensayados sobre los animales de laboratorio, los sulfóxidos de fórmula (1) han mostrado:

5 a) que eran capaces de proteger al ratón contra las torsiones y los estiramientos dolorosos provocados por inyección intraperitoneal de ácido acético;

b) que poseían la propiedad de reducir la inflamación resultante de la inyección sub-plantar de un agente flogógeno, tal como carragenina, en el ratón.

10 A título de ejemplo, el metilsulfinil-2-fenil-1-(tienil-2')-1-etanol-1 cuya DL₅₀ por vía oral en el ratón es del orden de 650 mg/kg, ejerce un significativo efecto analgésico con la dosis de 100 mg/kg y un significativo efecto antiinflamatorio con la dosis de 200 mg/kg, en 15 las condiciones experimentales antes descritas y por vía oral.

Igualmente, el metilsulfinilmetil-5-hidroxi-5-dibenzocicloheptadieno, que no ejerce ningún efecto de toxicidad aguda en la dosis de 2 g/kg por vía oral en el 20 ratón, es capaz de ejercer, en este mismo animal y por la misma vía, un efecto analgésico y antiinflamatorio significativo con 200 mg/kg.

c) que ejercían un antagonismo con relación a los efectos experimentales de la reserpina, especialmente 25 sobre la ptosis provocada por esta sustancia en el ratón, y sobre las ulceraciones gástricas que ella produce en la rata.

A título de ejemplo, el fenilsulfinil-2-paradimetilaminofenil-1-etanol-1, cuya DL₅₀ por vía oral en 30 el ratón es del órden de 1500 mg/kg es activo sobre estos

372209

4 OCT 1968



dos síndromes en la dosis de 50 mg/kg por vía oral.

d) que eran capaces de entrañar una hipermotilidad en el ratón. Esta acción ha sido puesta en evidencia en el curso del ensayo de la evasión.

5 A título de ejemplo, el fenilsulfinil-2-fenil-1-(piridil-4')-1-etanol-1, cuya DL₅₀ por vía oral en el ratón es del orden de 3,5 g/kg, aumenta en 93% el número de salidas sobre el plano inclinado del recinto del ensayo de la evasión con la dosis de 100 mg/kg por vía oral.

10

Los sulfóxidos de fórmula (1) poseen, por lo tanto, una actividad analgésica y antiinflamatoria así como una acción antidepresora y una acción estimulante sobre el sistema nervioso central.

15

Tal como se desprende de los resultados que anteceden, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficientemente grande para permitir la utilización de los compuestos de fórmula (1) en terapéutica.

20

Estos compuestos están indicados para el tratamiento de los dolores reumáticos, de estados de depresión, de astenias, de apatía y del cansancio.

25

Serán administrados bajo forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina o supositorios dosificados de 50 a 500 mg de principio activo, así como de pomadas que contienen 0,5 a 10% de principio activo.

30

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 15 de Noviembre de 1.968, bajo el núm. PV 173.828 y el 12 de Febrero de 1.969, bajo el núm. PV 183.251, se acoge a los beneficios del artículo 51 del

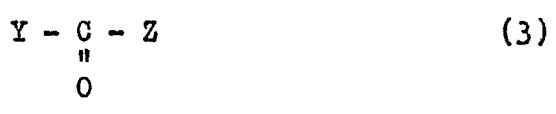
10.9.69

372200

4 OCT 1969



to de fórmula



5 en la cual Y y Z tienen los mismos significados que en la fórmula (1).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar como compuesto de fórmula 3, un compuesto en el cual uno al menos de los sustituyentes Y y Z significa un grupo para-dimetilaminofenilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar como compuesto de fórmula 3, un compuesto en el cual uno al menos de los sustituyentes Y y Z significa un núcleo piridilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar como compuesto de fórmula 3, un compuesto en el cual uno al menos de los sustituyentes Y y Z significa un núcleo tienilo.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar como compuesto de fórmula 3, un compuesto en el cual los sustituyentes Y y Z representan, con el átomo de carbono al que están unidos, un radical dibenzocicloheptadienilo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar como compuesto de fórmula 3, un compuesto en el cual los sustituyentes Y y Z representan, con el átomo de carbono al que están unidos, un radical fluorenilo.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar como compuesto de fórmula 3, un com-

372000

10.9.69

4 OCT 1969

puesto en el cual los sustituyentes Y y Z representan, con el átomo de carbono al que están unidos, un radical ciclohexilo.

5 8.- Procedimiento de preparación de nuevos sulfoxidos.

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

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

10

Madrid, 4 OCT. 1969

P.A.

Arta

10.9.69
MGM/-

- 13 - 375000