



ESPAÑA

NUMERO	1451209
FECHA DE PRESENTACION	3 SEP. 1975

ES (11)
(21)
(22)

(10) A1

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION
27 OCT 1977

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 23 39 220.5	(32) FECHA 3. 9. 1975	(33) PAIS Alemania
---	--------------------------	-----------------------

(47) FECHA DE PUBLICACION	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C C07D ; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
---------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS".

(71) SOLICITANTE (ES)
LUDWIG HEUMANN & CO GmbH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
NURNBERG (Alemania), Heideloffstr., 18-28.

(72) INVENTOR (ES)
Profesor Dr. Manfred Haake - Reinhold Pothmann - Dr. Kurt Henning y Dr. Edgar Fritschl.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. MANUEL DE ARPE GARCIA, Agente Oficial de Propiedad Industrial

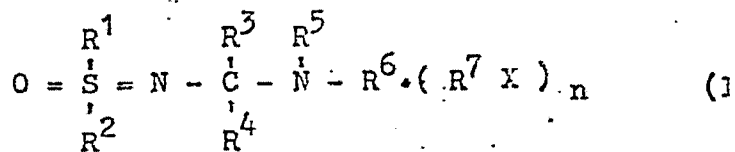
PATENTE DE INVENCION

por 20 años por

"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUS
TITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", a favor de
la firma de nacionalidad alemana LUDWIG HEUMANN &
CO, G.M.B.H., domiciliada en NURNBERG (Alemania),
Heideloffstr, 18-28.

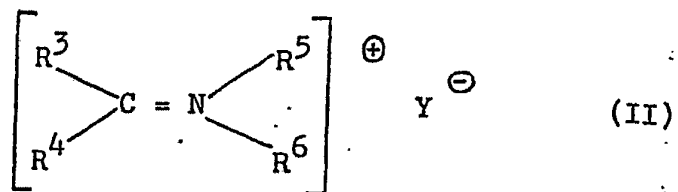
MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

El objeto del presente invento se refier
a las sulfoximidias sustituidas y sus sales de fór
mula general (I)



- 5.- en la que los restos R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, de cadena recta o grupos alquilos o aralquilos o conjuntamente con un átomo de azufre formando un sistema anular, los restos R^3 y R^4 pueden ser tambien iguales o diferentes, representando átomos de hidrógeno, o grupos de alquilos de cadena recta o ramificada, o bien grupos de arilo sustituidos; los restos R^5 y R^6 representan, conjuntamente con un átomo de nitrógeno, formando un anillo heterocíclico; el resto R^7 , representa un átomo de hidrógeno, o bien un grupo de cadena recta o ramificada de alquilos; X representa un anión inorgánico u orgánico de un ácido fisiológicamente tolerable y n de 0 ó 1.
- 10.-
- 15.-

- 20.- El objeto del invento se refiere por tanto al procedimiento de fabricación de las citadas sulfoximidias sustituidas y de sus sales, caracterizado por la transformación de una combinación de S,S-bisustituída de sulfoximidias-alcali en un disolvente o en un medio de suspensión, con una sal de iminio de fórmula (II)



- 25.- en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , tienen la significación antes citada y en la que Y representa un anión que se transmite, en el caso de los productos transformados de forma usual, a sus sales de amonio.

tiantreno o en su caso fenotiacino-n sustituido.

60.-

Los restos R^3 y R^4 , representan grupos alquilos de cadena recta o ramificada de 1 a 12 con preferencia de 1 a 8, con mayor preferencia de 1 a 6 y de máxima preferencia de 1 a 3 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo-etilo, n-propilo, isopropilo,

65.-

n-butilo, isobutilo, pentilo o grupos de hexilo o bien grupos de cicloalquilos de 5 a 8 átomos de carbono, como ciclopentilo o ciclohexilo, grupos de arilo como fenilo, naftilo o grupos de difenilo en su forma meta u orto, o por átomos de halógenos, como

70.-

cloro, bromo o fluor, o bien mediante grupos de trifluormetilo, o grupos de alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, como metoxi, etoxi por grupos alquilos de 1 a 3 átomos de carbono sustituidos o que se bisustituyen con los restos citados, como por ejemplo, un grupo de clorofenil, metoxifenil o tolilo.

75.-

Los restos R^5 y R^6 , representan grupos de alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 12, con preferencia de 1 a 8, con mayor preferencia de 1 a 6 y de máxima preferencia de 1 a 3, átomos de carbono como por ejemplo, metilo-etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, o grupos de hexilo o cicloalquilos de 5 a 8 átomos de carbono, como ciclopentilo o ciclohexilo.

80.-

Los restos R^5 y R^6 , pueden formar también conjuntamente con un átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, que puede contener además otro átomo hetero, como de nitrógeno, oxígeno o azufre, como por ejemplo, piperidina, morfolina,

85.-

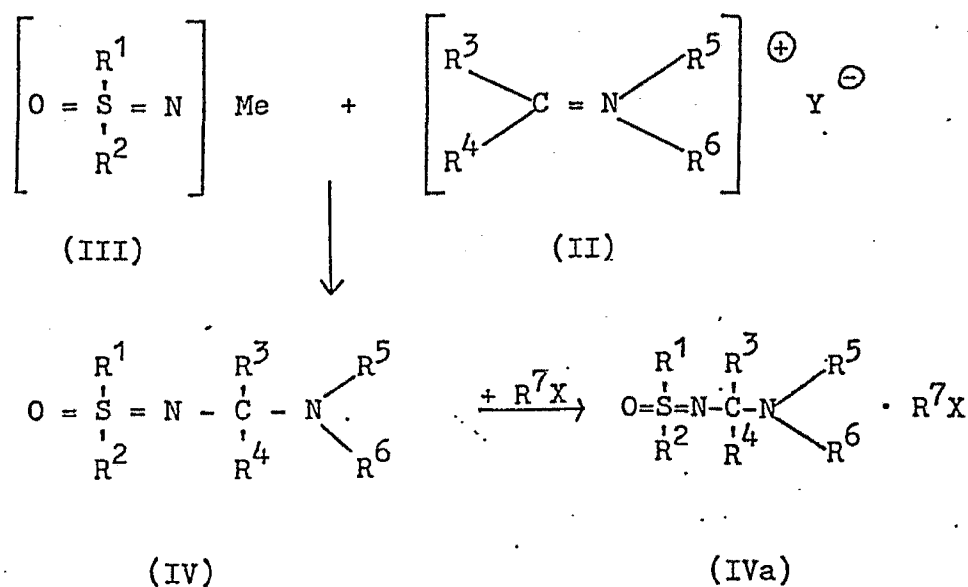
o un anillo de pirolidina.

- 90.- El resto R⁷, representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, como por ejemplo, un grupo bajo de alquilo de 1 hasta 6, y con preferencia de 1 a 3, átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo o un grupo hexilo.

- 95.- El símbolo X, representa un anión inorgánico u orgánico de un ácido fisiológicamente tolerable, por ejemplo, ácido clorhídrico, hidrácido de bromo, ácido fosfórico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido perclorhídrico o ácido sulfúrico de metilo.

- 100.- La transformación de la combinación de S,S-bisustituida de sulfoximida-alkali, con la sal de iminio, se realiza según el siguiente esquema de reacción:

105.-



En cuyas fórmulas el símbolo Lie, representa un metal alcalino, mientras que el símbolo Y, representa un anión de halógeno, perclorato o fluor-borato.

- 110.- La transformación de la sal de iminio (II), sensible a la hidrólisis, se realiza eliminando la humedad en un medio disolvente y de suspensión respectivamente como benzol, tetrahidrofuran, acetonitrilo, a temperaturas de -20 hasta +60°C. Las sales reactivas de iminio se transforman preferentemente a las temperaturas más bajas, siendo menos reactivas a medida que la temperatura se eleva hasta 60°C. Para ello se trabaja generalmente con cantidades equivalentes de los componentes de reacción, aunque es posible también trabajar con un exceso de una de las combinaciones de origen. La transformación de las bases (IV) en las sales (IVa), preferentemente en forma cuaternaria, se efectúa mediante métodos generales de alquilización, en medios disolventes secos e inertes, como eter o acetonitrilo, añadiendo el compuesto de símbolo R⁷X.
- 115.-
- 120.-
- 125.-

- 130.- Los compuestos objeto del presente invento de fórmulas (I), (IV) y (IVa), se muestran farmacológicamente activos, por ejemplo, como espasmolíticos y pueden considerarse utilizables como medicamentos.

- 135.- Las sustancias objeto del presente invento se han sometido a comprobaciones respecto a sus efectos espasmolíticos y broquiolíticos tanto

- 140.- en "vivo" como "in vitro". Con ello, se ha demostrado que son espasmolíticos de buen efecto neurotrópico y musculopropéico, en comparación con la atropina. Mediante histamina y acetilcolina causa de los espasmos bronquiales, estos han sido combatidos, mediante la administración de tales sustancias, durante un tiempo prolongado. El buen resultado obtenido después de la administración intragastral e intraduodenal, respectivamente, permite suponer una buena reabsorción enteral.

- 150.- Las sustancias objeto del presente invento se caracterizan por cuanto sometidas a pruebas referentes a toxicidad aguda, presentan una intoxicidad relativa. Un LD₅₀ intragastral en un ratón, es mayor de 1.600 mg/Kg. Contrariamente a la atropina, las sustancias objeto del presente invento, antagonizan los espasmos causados por la histamina y el cloruro de bario en la misma proporción.

- 155.- El presente invento concierne igualmente a los medicamentos que contengan una cantidad eficaz de los compuestos a que se refieren, y de fórmula general (I), aparte de sus medios de disolución y de los productos portadores o vehículos utilizados convencionalmente.

- 160.- Los compuestos del presente invento pueden presentarse como medicamentos, según las formulaciones y procedimientos generales de administración, en forma de tabletas, cápsulas, gotas, supositorios o inyecciones. Pudiendo suministrar-

se por tanto por via oral, rectal o parenteral.

A continuación para aclarar el presente invento se citan los siguientes ejemplos:

170.-

Ejemplo 1

N-(dietilamino-metil)-S-metil-S-fenil-sulfoximida.

Una suspensión de 0,05 Mol de sal sódica de S-metil-S-fenil-sulfoximida y 0,05 Mol de cloruro de dietilamina-metileno-iminio.

175.-

Se mezclan en 150 ml de benzol puro eliminando la humedad a temperatura ambiente durante 2 horas, y posteriormente se filtra y se elimina el benzol por vacio. Obteniéndose 11,8 g (97%) de un producto practicamente puro en forma de aceite de color amarillento que se descompone durante la destilación bajo vacio y que es higroscópico.

180.-

Fórmula: $C_{12}H_{20}H_2OS$; peso mol. = 240,40.

185.-

1H -NMR-Espectro en CCl_4 (δ en ppm):
 CH_3 (3,0); C_6H_5 (7,5; 7,9); CH_2 (3,8);
N (C_2H_5)₂ (2,6; 1,0).

Ejemplo 2

N-(metil-piperidina)-S-metil-S-fenil-sulfoximida y sus bromuros-metílicos-piperdínios.

190.-

Se mezclan durante 2 horas a temperatura ambiente una suspensión de 0,03 Mol de la sal sódica de S-metil-S-fenil-sulfoximida y 0,03 Mol de cloruro de N-piperidinometilo-iminio en 80 ml de benzol eliminando la humedad, se filtra a continuación y se elimina el benzol bajo vacio. Obte-

195.-

niéndose 6,6 g (85%) de un producto practicamente puro en forma de un aceite amarillento-viscoso que cristaliza después de un reposo prolongado a baja temperatura en un refrigerador apropiado y que se descompone durante la destilación bajo vacío.

200.-

Fórmula: $C_{13}H_{20}N_2OS$; peso mol. = 252,4

1H -NMR-Espectro en CCl_4 (δ en ppm):

205.-

CH_3 (3,0); C_6H_5 (7,4; 7,8); CH_2 (3,7); $N(CH_2)_5$ (2,4; 1,4).

Para su transferencia al bromuro metilic-piperidinio se procederá analogamente al ejemplo 3.

210.-

Volumen de producción: casi cuantitativa.

Fórmula: $C_{14}H_{23}H_2OSBr$; peso mol. = 347,4

1H -NMR-Espectro en $CDCl_3$ (δ en ppm)

215.-

SCH_3 (3,2); C_6H_5 (7,6; 7,9); CH_2 (4,6); NCH_3 (3,3); $N(CH_2)_5$ (3,2; 1,8).

Ejemplo 3

N-(dimetilamino-metil)-S,S-difenil-sulfoximida y sus bromuros de trimetil-amonio.

220.-

Se mezclan durante 2 horas a temperatura ambiente una suspensión de 0,05 Mol de sal sódica de S,S-difenil-sulfoximida y 0,05 Mol de cloruro de dimetilamino-metileno-iminio en 150 ml

225.-

de benzol puro eliminando la humedad y se filtra a continuación y eliminándose el benzol bajo vacío. Resultando 13,5 g (98%) de producto practi-

ca y analíticamente puro en forma de un aceite amarillento que cristaliza en reposo a baja temperatura en un refrigerador adecuado y que se descompone durante la destilación bajo vacío.

230.-

Fórmula: $C_{15}H_{18}N_2OS$; peso mol. = 274,4

1H -NMR-Espectro en CCl_4 (δ en ppm)

C_6H_5 (8,0; 7,5); CH_2 (3,9; N (CH_3)₃) (2,3).

235.-

Para su transferencia al bromuro de

trimetil-amonio se disuelve la base aceítosa en eter puro, enfriándose a $-20^\circ C$, mezclándolo con una cantidad 5 veces mayor o quintuple de bromuro de metilo y se conserva estando bien cerrado a la

240.-

temperatura ambiente. Obteniéndose una sal cuaternaria casi cuantitativa y practicamente pura. Se descompone a partir de $150^\circ C$.

Fórmula: $C_{16}H_{21}N_2OSBr$; peso mol. = 369,4

1H -NMR-Espectro en $CDCl_3$ (δ en ppm).

245.-

C_6H_5 (7,5; 7,9) : CH_2 (4,7); N (CH_3)₃

(3,4).

Ejemplo 4

N- (α -dimetilamino-bencil)-S,S-difenil-sulfoximida y sus bromuros de trimetil-amonio.

250.-

Se mezclan durante 5 horas una suspensión de 0,05 Mol de sal sódica de S,S-difenil-sulfoximida y 0,05 Mol cloruro de dimetil-bencilin-iminio en 150 ml de benzol eliminando la humedad de la temperatura ambiente, a continuación se filtra

255.-

y se elimina el benzol. Obteniéndose aproximadamente el 90% de un producto en forma de aceite amarillo que cristaliza a baja temperatura en un

refrigerador apropiado.

Fórmula: $C_{12}H_{22}N_2OS$; peso mol. = 350,5

260.- 1H -NMR-Espectro en CCl_4 (δ en ppm)
 SC_6H_5 (7,4; 8,0); CC_6H_5 (7,3); CH (4,8);
N $(CH_3)_2$ (2,2)

La transferencia al bromuro de trimetil-
amonio se efectua de manera análoga al ejemplo 3

265.- y se obtiene la sal cuaternaria en forma de crista-
les incoloros.

Fórmula: $C_{22}H_{25}N_2 OSBr$; peso mol. = 445,5

270.- 1H -NMR-Espectro en $CDCl_3$ (δ en ppm)
 SC_6H_5 (7,5; 8,0); CC_6H_5 (7,3); CH (5,4);
N $(CH_3)_3$ (2,9).

Ejemplo 5

N-(piperidina-metil)-S-S dimetil-sulfoxi-
mida.

275.- Se mezclan una suspensión de 0,03 Mol
de sal sódica de dimetil-sulfoximida y 0,03 Mol de
cloruro de N-piperidina-metileno-iminio en 100 ml
de benzol puro eliminando la humedad durante 2 ho-
ras a la temperatura ambiente, seguidamente se
filtra y se elimina el benzol bajo vacio. Obte-

280.- niéndose 4,9 g (86%) de producto practicamente
puro en forma de un aceite amarillento que es hi-
groscópico y calentándolo tiende hacia su simetri-
zación en bis-piperidina-metano y metileno-bis-sul-
foximida.

285.- Fórmula: $C_8H_{18}N_2OS$; peso mol. = 190,3

1H -NMR-Espectro en $CDCl_3$ (δ en ppm)

SCH₃ (3,0); CH₂ (3,8); N (CH₂)₅ (2,4; 1,5).

Ejemplo 6

N-(piperidina-metil)-S-n-butyl-sulfoximi-

290.-

da.

Preparación análoga al ejemplo 5;

Aceite casi incoloro que es higroscópico.

Producto: 6,2 g (88%).

Fórmula: C₁₁H₂₄N₂OS; peso mol. = 232,4

295.-

¹H-NMR-Espectro CDCl₃ (δ en ppm).

CH₃ (2,9); n-butilo (3,1; 1,6; 1,0); CH₂ (3,8); N (CH₂)₅ (2,4; 1,5).

Ejemplo 7

N-(piperidina-metil)-tetrahidrotiofeno-

300.-

S,S-oximida

Preparación análoga al ejemplo 5.

Aceite casi incoloro, higroscópico.

Producto: 6,3 g (97%).

Fórmula: C₁₀H₂₀N₂OS; peso mol. = 216,3

305.-

¹H-NMR-Espectro en CDCl₃ (δ en ppm).

(CH₂)₄S (3,1; 2,2); CH₂ (3,8); N (CH₂)₅ (2,4; 1,5).

Ejemplo 8

N-(piperidina-metil)-fenoxtina-S,S-

310.-

oximida y sus bromuros de metil-piperidina.

Preparación análoga al ejemplo 5.

Aceite amarillento, higroscópico.

Producto: 6,2 g (94%).

Fórmula: C₁₈H₂₀N₂O₂S; peso mol. = 328,4

315.-

¹H-NMR-Espectro en CDCl₃ (δ en ppm).

Fenoxatina (8,0; 7,4); CH₂(3,8); N (CH₂)
(2,3; 1,3).

320.- Para su transferencia al bromuro de metil-piperidina se disuelve la base en eter puro, se enfria a - 40°C y se mezcla con un quintuple exceso de metil-bromuro y se mezcla en la obscuridad calentándolo lentamente a la temperatura de ambiente. Obteniéndose una sal práctica cuantitativa y analiticamente pura.

325.- (Fp = 128 - 129°C).

Fórmula: C₁₉H₂₃BrN₂O₂S; peso mol. = 423,4

¹H-NMR-Espectro en d₆-DMSO (δ en ppm).

Fenoxatina (8,2; 7,6); CH₂ (4,6); N
(CH₂)₅ (3,3; 1,7); NCH₃ (3,0).

330.- Ejemplo 9

N-(dimetilamina-metil)-fenoxatina-S,S-oximida y sus bromuros de trimetil-amonio.

Preparación análoga al ejemplo 5.

Aceite amarillento higroscópico

335.- Producto: 8,0 gr (93%)

Fórmula: C₁₅H₁₆N₂O₂S; peso mol. = 288,4

¹H-NMR-Espectro en CDCl₃ (δ en ppm).

Fenoxatina (7,9; 7,3); CH₂ (3,8); N
(CH₃)₂ (2,1).

340.- Bromuro de trimetil-amonio análogo al ejemplo 8.

Producto: Cuantitativo.

Fórmula: C₁₆H₁₉BrN₂O₂S; peso mol. = 382,3

¹H-NMR-Espectro en d₆-DMSO (δ en ppm).

345.- Fenoxatina (8,2; 7,6); CH₂ (4,6); N

$(\text{CH}_3)_3$ (3,0).

Conforme a los ejemplos de 1 hasta 9 se pueden sintetizar entre otras también las siguientes composiciones:

350.-

Ejemplo 10

N-(α -dimetilamina-bencil)-S,S-dimetil-sulfoximida y sus bromuros de trimetil-amonio.

Ejemplo 11

355.-

N-(α -morfolina-tolilo-S-n-butil-metil-sulfoximida y sus metasulfatos de metil-morfolina.

Ejemplo 12

360.-

N-dimetilamina-metil-S-metil-S-(β -feniletíl)-sulfoximida y sus bromuros de trimetil-amonio.

Ejemplo 13

N-(α -dimetilamina- α , α -difenil-metil)-S,S-dimetil-sulfoximida.

Ejemplo 14

365.-

N-(α -pirolidina- α -isopropil-metil)-S,S-difenil-sulfoximida y su perclorato.

Ejemplo 15

N-(α -dimetilamina- α , α -difenil-metil)-S,S-difenil-sulfoximida.

370.-

Ejemplo 16

N-(α -morfolina-p-clorobencil)-S,S-difenil-sulfoximida.

Ejemplo 17

375.-

N-dietilamina-metil-S-fenil-S-Ciclohexil-sulfoximida y sus yoduros de plata de metil-dietil-amonio.

Ejemplo 18

N-(α -dimetilamina- α - α -difenil-metil)-
S-fenil-S-ciclohexil-sulfoximida.

380.-

Ejemplo 19

N-dietilamina-metil-S-fenil-S- (β -fenile-
til-sulfoximida y sus bromuros de metil-dietil-
amonio.

Ejemplo 20

385.-

N-dimetilamina-metil-S,S-(p-metoxifenil)-
sulfoximida y sus bromuros de trimetilamonio.

Ejemplo 21

N-piperidina-metil-S,S- (p-tolilo)-sul-
foximida y sus bromuros de metil-piperidina.

390.-

Ejemplo 22

N-(α -pirrolidina- α - isopropil-metil)-
tiaciclohexano-S,S-óximida y sus metasulfatos de
metil-pirrolidina.

Ejemplo 23

395.-

N-dietilamina-metil-tioxanteno-S,S-oxi-
mida y sus hidrocioruros.

Ejemplo 24

N-piperidina-metil-dibenzotiofeno-S,S-
oximida y sus cloruros de metil-piperidina.

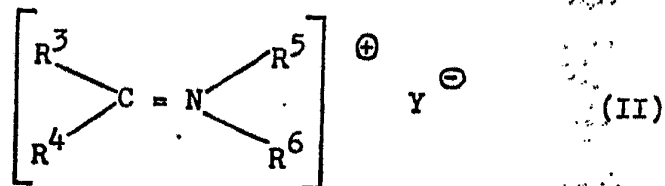
400.-

Suficientemente que hemos descrito el
objeto de la patente de invención que nos ocupa
hemos de señalar que los ejemplos descritos los
son solamente con tal fin, sin que sus modifica-
ciones de forma, de proceder, cantidades empleadas
etc., desvirtuen la esencialidad del procedimiento
descrito.

405.-

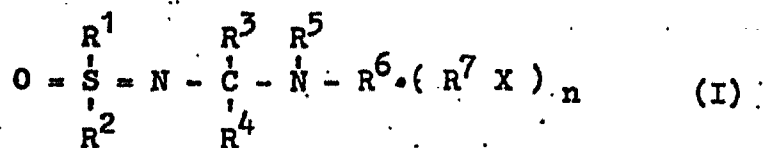
La patente de invención descrita, recaerá
pues sobre las siguientes reivindicaciones:

- 410.- 1a.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE
SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS",
caracterizado por cuanto a tal fin se procederá a
la transformación de una combinación de S,S-bisustitui-
da de sulfoximidas-alcali en un disolvente o en un
medio de suspensión, con una sal de iminio con la
siguiente fórmula



- 420.- en la que los restos R^3 y R^4 pueden ser iguales o
diferentes, representando átomos de hidrógeno, o
grupos de alquilos de cadena recta o ramificada,
o bien grupos de arilo sustituidos; y los restos
 R^5 y R^6 representan, conjuntamente con un átomo de
nitrógeno, formando un anillo heterocíclico; y
en la que Y representa un anión que se transmite,
en el caso de los productos transformados de forma
usual, a sus sales de amonio.

- 425.- En la fórmula general resultante



los sustituyentes R^1 y R^2 , representan grupos al-
quilos de cadena recta o ramificada de 1 a 12 con
preferencia de 1 a 8 de mayor preferencia de 1 a 6,

- 430.- y de máxima preferencia de 1 a 3 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo-etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo o grupos de hexilo o de cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono, como ciclopentilo o grupos de ciclohexilo, grupos de arilo, como por ejemplo, fenil, naftil o grupos de difenil que pueden ser sustituidos en su forma meta u orto o por átomos de halógeno, como cloro, bromo o fluor, o por grupos de trifluor-metil, o por grupos de alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono como metoxi, etoxi o por grupos de alquilos de 1 hasta 3 átomos de carbono, pudiendo bisustituirse, como antes se ha dicho, por ejemplo, por grupos de clorofenil, metoxifenil, o grupos de tolilo, los restos R^1 y R^2 , pueden también representar grupos de aralquilos, en cuyo caso la parte de alquilo puede contener de 1 a 3 átomos de carbono como por ejemplo, un grupo de bencilo o de feniletíl.

- 445.- Los restos R^1 y R^2 , conjuntamente con un átomo de azufre, pueden formar un sistema anular de 5 ó 6 miembros, condensado con sustancias aromáticas como por ejemplo, el tiaciclo-pentano, tiaciclohexano, 1,4-tioxano, isotiocromano, benzotiofeno, dibenzo-tiofeno, tioxanteno, fenoxtin, tiantreno o en su caso fenotiacino-n sustituido.

- 455.- Los restos R^3 y R^4 , representan grupos alquilos de cadena recta o ramificada de 1 a 12 con preferencia de 1 a 8, con mayor preferencia de 1 a 6 y de máxima preferencia de 1 a 3 átomos

- 460.- de carbono, como por ejemplo, metilo-etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo o grupos de hexilo o bien grupos de cicloalquilos de 5 a 8 átomos de carbono, como ciclopentilo o ciclohexilo, grupos de arilo como fenilo, naftilo o grupos de difenilo en su forma meta u orto, o
- 465.- por átomos de halógenos, como cloro, bromo o fluor, o bien mediante grupos de trifluormetilo, o grupos de alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, como metoxi, etoxi o por grupos alquilos de 1 a 3 átomos de carbono sustituidos o que se bisustituyen
- 470.- con los restos citados, como por ejemplo, un grupo de clorofenil, metoxifenil o toliilo.

Los restos R^5 y R^6 , representan grupos de alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 12, con preferencia de 1 a 8 con mayor preferencia de 1 a 6 y de máxima preferencia de 1 a 3 átomos de carbono como por ejemplo, metilo-etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, o grupos de hexilo o cicloalquilos de 5 a 8 átomos de carbono, como ciclopentilo o ciclohexilo.

- 475.-
- 480.- Los restos R^5 y R^6 , pueden formar tambien conjuntamente con un átomo de nitrógeno, un anillo heterociclico, que puede contener además otro átomo hetero, como nitrógeno, un anillo heterociclico, que puede contener además otro átomo hetero, como nitrógeno, oxígeno o azufre, como por ejemplo, piperidina, morfolina, o un anillo de pirolidina.
- 485.-

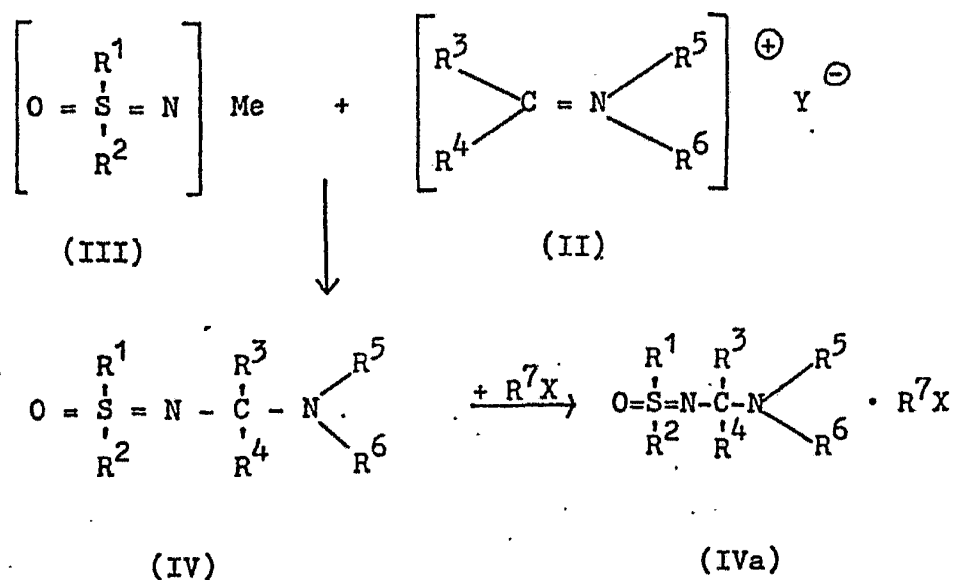
El resto R^7 , representa un átomo de

490.- hidrógeno o un grupo de alquilo, como por ejemplo, un grupo de bajo de alquilo de 1 hasta 6, y con preferencia de 1 a 3, átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo o un grupo hexilo.

495.- El símbolo X, representa un anión inorgánico u orgánico de un ácido fisiológicamente tolerable, por ejemplo, ácido clorhídrico, hidrácido de bromo, ácido fosfórico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido perclorhídrico o ácido sulfúrico de metilo.

500.- 2ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", conforme la primera reivindicación, caracterizado por cuanto la transformación de la combinación de S,S-bisustituída de sulfoximida-alcali, con la sal de iminio, se realiza según el siguiente esquema de reacción:

505.-

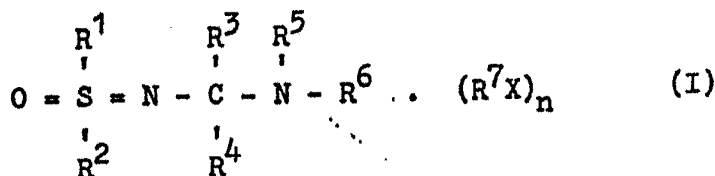


510.- En cuyas fórmulas el símbolo Me, representa un metal alcalino, mientras que el símbolo Y, representa un anión de halógeno, perclorato o fluor-borato.

515.- La transformación de la sal de iminio (II), sensible a la hidrólisis, se realiza eliminando la humedad en un medio disolvente y de suspensión, respectivamente, benzol, tetrahidrofurán, acetonitrilo, a temperaturas de -20 hasta +60°C. Las sales reactivas de iminio se transforman preferentemente a las temperaturas más bajas, siendo menos reactivas a medida que la temperatura se eleva hasta 60°C. Para ello se trabaja generalmente con cantidades equivalentes de los

520.- componentes de reacción, aunque es posible también trabajar con un exceso de una de las combinaciones de origen. La transformación de las bases (IV) en las sales (IVa), preferentemente en forma cuaternaria, se efectúa mediante métodos generales de alquilización, en medios disolventes secos e inertes, como éter o acetonitrilo, añadiendo el compuesto de símbolo R⁷X.

530.- 3ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", caracterizado por cuanto la fórmula general de constitución de sus sales es la siguiente



- 535.- en la que los restos R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes y pueden representar grupos alquilos de cadena recta o ramificada y/o grupos sustituidos de arilos o aralquilos o conjuntamente con un átomo de azufre formando un sistema anular, los restos R^3 y R^4 , pueden ser iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno
- 540.- grupos de alquilos de cadena recta o ramificada y en ciertos casos grupos de arilo sustituidos, los restos R^5 y R^6 , representan grupos de alquilo, o conjuntamente con un átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, el resto R^7 , puede ser
- 545.- un átomo de hidrógeno o representar un grupo de cadena recta o ramificada de alquilos, X representa un anión inorgánico u orgánico de un ácido tolerable fisiológicamente y en el que n es de 0 ó 1.
- 550.- 4ª.-"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", conforme la tercera reivindicación, caracterizado por cuanto los restos R^1 y R^2 , representan grupos de alquilos de 1 hasta 8 átomos de carbono o grupos cicloalquilos de 5 hasta 8 átomos de carbono, o
- 555.- bien grupos sustituidos de fenilo, naftilo, o difenilo o grupos de aralquilo, en los cuales la parte de alquilo contendrá de 1 hasta 3 átomos de carbono.
- 560.- 5ª.-"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", conforme a la reivindicación tercera, caracteri-

565.- zado por cuanto los restos R^1 y R^2 , forman conjuntamente con un átomo de azufre y en su caso con sustancias aromáticas, un sistema anular de 5 ó 6 elementos.

570.- 6^a.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según cualquiera de las reivindicaciones tercera a quinta, caracterizado por cuanto los restos R^1 y R^2 , representan un grupo de alquilos de 1 hasta 4 átomos de carbono o bien un grupo de fenilo o conjuntamente con un átomo de azufre forman un sistema anular de tetrahidrotiofeno o fenoxatina.

575.- 7^a.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según cualquiera de las reivindicaciones tercera a sexta, caracterizado por cuanto los restos R^3 y R^4 , representan átomos hidrógenos o grupos de alquilo de 1 hasta 8 átomos de carbono o en su caso grupos igualmente sustituidos de fenilo, naftilo o difenilo.

580.- 8^a.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según cualquiera de las reivindicaciones tercera a sexta, caracterizado por cuanto los restos R^3 y R^4 , representan hidrógeno o fenilo.

585.- 9^a.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según las reivindicaciones tercera a septima, caracterizado por cuanto los restos R^5 y R^6 , representan grupos de alquilo de 1 hasta 8 átomos de

590.-

595.- carbono y forman conjuntamente con el átomo nitrógeno un sistema anular de piperidina, morfolina o pirrolidina.

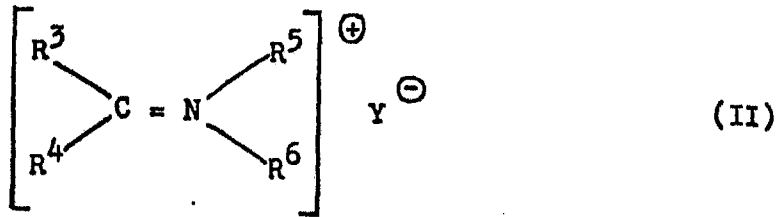
600.- 10ª.-"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según cualquiera de las reivindicaciones tercera a novena, caracterizado por cuanto los restos R^5 y R^6 , representan grupos alquilo de 1 hasta 2 átomos de carbono o conjuntamente con el átomo de nitrógeno forman un sistema anular de piperidina o de pirrolidina.

605.- 11ª.-"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según una de las reivindicaciones tercera a décima, caracterizado por cuanto el resto R^7 , representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de 1 hasta 8 átomos de carbono.

610.- 12ª.-"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según una de las reivindicaciones tercera a decimoprimeras, caracterizado por cuanto el resto R^7 , representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo.

620.- 13ª.-"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS" según las reivindicaciones tercera a decimosegunda, caracterizado por cuanto la transformación de una combinación de S,S- bisustituída de sulfoximidias-alcali se realiza en un disolvente o en un medio de suspensión con una sal de inicio con fór-

mula



625.- en la cual R³, R⁴, R⁵ y R⁶, representan compuestos conforme a la reivindicación primera, en la que Y representa un anión, llevando los productos de la transformación en su caso de manera general sus sales de amonio.

630.- 14ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS", según la reivindicación décimotercera, caracterizado por cuanto la transformación se realiza a temperaturas que oscilan entre 20 hasta +60°C.

635.- 15ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE SULFOXIMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS SALES MEDICAMENTOSAS".

Todo ello tal y conforme queda descrito, representado y reivindicado.

640.- Esta memoria consta de veinticuatro hojas mecanografiadas y foliadas por una sola de sus caras, conteniendo un total de seiscientas cuarenta líneas.

MADRID A 9 DE SEPTIEMBRE DE 1977

MANUEL DE ARPE
P. P.

