

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 NUMERO 463234	12 A 1
	22 FECHA DE PRESENTACION 14 OCT. 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
42683/76	14.10.76	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ARIL AZUFRE
--

71 SOLICITANTE (S) LILLY INDUSTRIES LIMITED
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Henrietta House, Henrietta Place, Londres, W.1., Inglaterra
--

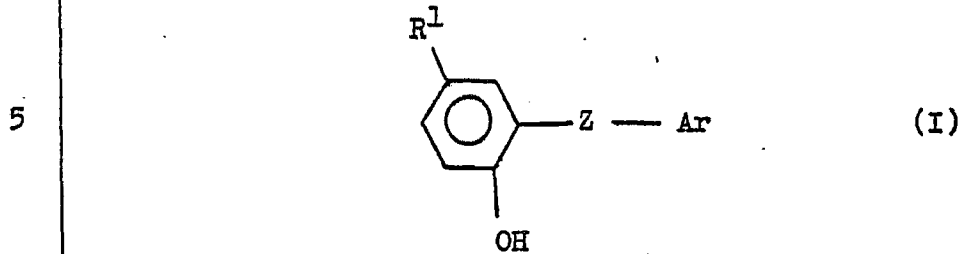
72 INVENTOR (ES) Delme Evans., John Christopher Saunders., William Robert Nigel Williamson

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

20 JUN. 1978
Concedido en el registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar una clase de nuevos compuestos de aril azufre, útiles para el tratamiento de estados alérgicos, cuyos compuestos corresponden a la fórmula (I):

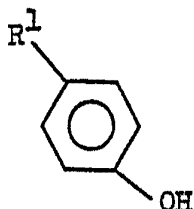


en la que R¹ es alquilo C₁₋₄; Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₄ y Z es S o SO, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 Con preferencia R¹ es etilo y/o Ar representa un grupo fenilo sustituido con un para-sustituyente tal como cloro o metilo.

15 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención son útiles para preparar una formulación farmacéutica mediante asociación de un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable con un vehículo para el mismo farmacéuticamente aceptable. Dichas formulaciones son de utilidad para el tratamiento de mamíferos susceptibles a los estados alérgicos y en particular para el tratamiento de enfermedades de hipersensibilidad inmediata, tal como asma, mediante administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como anteriormente se ha definido.

25 El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I), comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



5 en presencia de cloro, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde Z es S; seguido, si se desea, por oxidación para dar un compuesto de fórmula (I) en la que Z es SO.

10 La oxidación de un compuesto de fórmula (I) en la que Z es S puede efectuarse convenientemente empleando peróxido de hidrógeno. Deben emplearse cantidades sustancialmente equimolares del compuesto de fórmula (I) y peróxido de hidrógeno.

15 Debe eviarse el empleo de peróxido de hidrógeno en exceso a 2 moles por mol del compuesto de fórmula (I) en la que Z es S, puesto que ésto conducirá a la formación de un compuesto del tipo (I) en donde Z es SO₂.

20 Los compuestos de aril azufre obtenidos por el procedimiento de la invención son útiles en el tratamiento profiláctico de enfermedades de hipersensibilidad inmediata, tal como asma, y en el alivio de status asthmaticus en el hombre. Los compuestos tienen baja toxicidad.

25 Los compuestos obtenidos por esta invención, o sus composiciones, pueden administrarse por diversas vías y, para esta finalidad, pueden formularse de distintas formas. Así, los compuestos o composiciones pueden administrarse por vía oral y rectal, localmente, parenteralmente, por ejemplo, por

inyección y por infusión intra-arterial continua o discontinua, en forma, por ejemplo, de tabletas, comprimidos, tabletas sublinguales, sellos, elixires, suspensiones, aerosoles, ungüentos, por ejemplo conteniendo de 1 a 10% en peso del compuesto activo en una base adecuada, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones y suspensiones inyectables en medios fisiológicamente aceptables y polvos estériles envasados absorbidos sobre un material soporte para la producción de soluciones inyectables. Ventajosamente, para esta finalidad, las composiciones pueden proporcionarse en formas de unidades de dosificación, con preferencia conteniendo cada una de ellas de 5 a 500 mg de un compuesto de fórmula (I) (de 5 a 50 mg en el caso de administración parenteral, de 5 a 50 mg en el caso de inhalaciones y de 25 a 500 mg en el caso de administración oral o rectal).

Pueden administrarse dosis de 0,5 a 100 mg/kg por día, preferiblemente 2 a 20 mg/kg, de ingrediente activo. Sin embargo, podrá entenderse fácilmente que la cantidad del compuesto o compuestos de fórmula (I) administrada realmente, se determinará por el médico a la luz de todas las circunstancias relevantes, incluyendo el estado a tratar, la elección del compuesto a administrar y la elección de la vía de administración y, por tanto, la gama de dosificación preferida anterior no intenta limitar el alcance de la invención de modo alguno.

La invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

4-etil-2-(feniltio)fenol

Se pasa gas cloro por una solución agitada, fría (0°C), de 30,5 g de 4-etilfenol y 22 g de tiofenol en 100 ml

de diclorometano, durante 3 horas. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente, se destila el disolvente en un evaporador rotativo y se destila el aceite residual, estando el producto en la fracción de punto de ebullición superior (160-180°C a unos 0,5 cm Hg). Esta fracción se cromatografía sobre una columna de sílice, eluyéndose con hexano progresivamente enriquecido con cloroformo para dar el compuesto del título (12,5 g) como un líquido claro, $n_D^{23} = 1,6130$.

EJEMPLOS 2 y 3

Por el método del ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:

2-(4-clorofeniltio)-4-etilfenol, $n_D^{22} = 1,6205$; y

4-etil-2-(4-metilfeniltio)fenol.

EJEMPLO 4

2-(4-clorofenilsulfinil)-4-etilfenol

Se disuelven 1,3 g de 2-(4-clorofeniltio)-4-etilfenol en 50 ml de ácido acético glacial y se trata con 0,57 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% p/v. La mezcla se mantiene bajo nitrógeno y se calienta bajo reflujo durante una hora. Trás enfriar, la solución se vierte en 400 ml de agua y se separa un sólido gomoso. Este sólido gomoso se extrae con acetato de etilo y la fracción orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dejar un aceite residual. El aceite se disuelve en hexano caliente, se trata con carbón vegetal, se filtra y se enfría, tras lo cual se separa el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (0,7 g); p.f. 137°C.

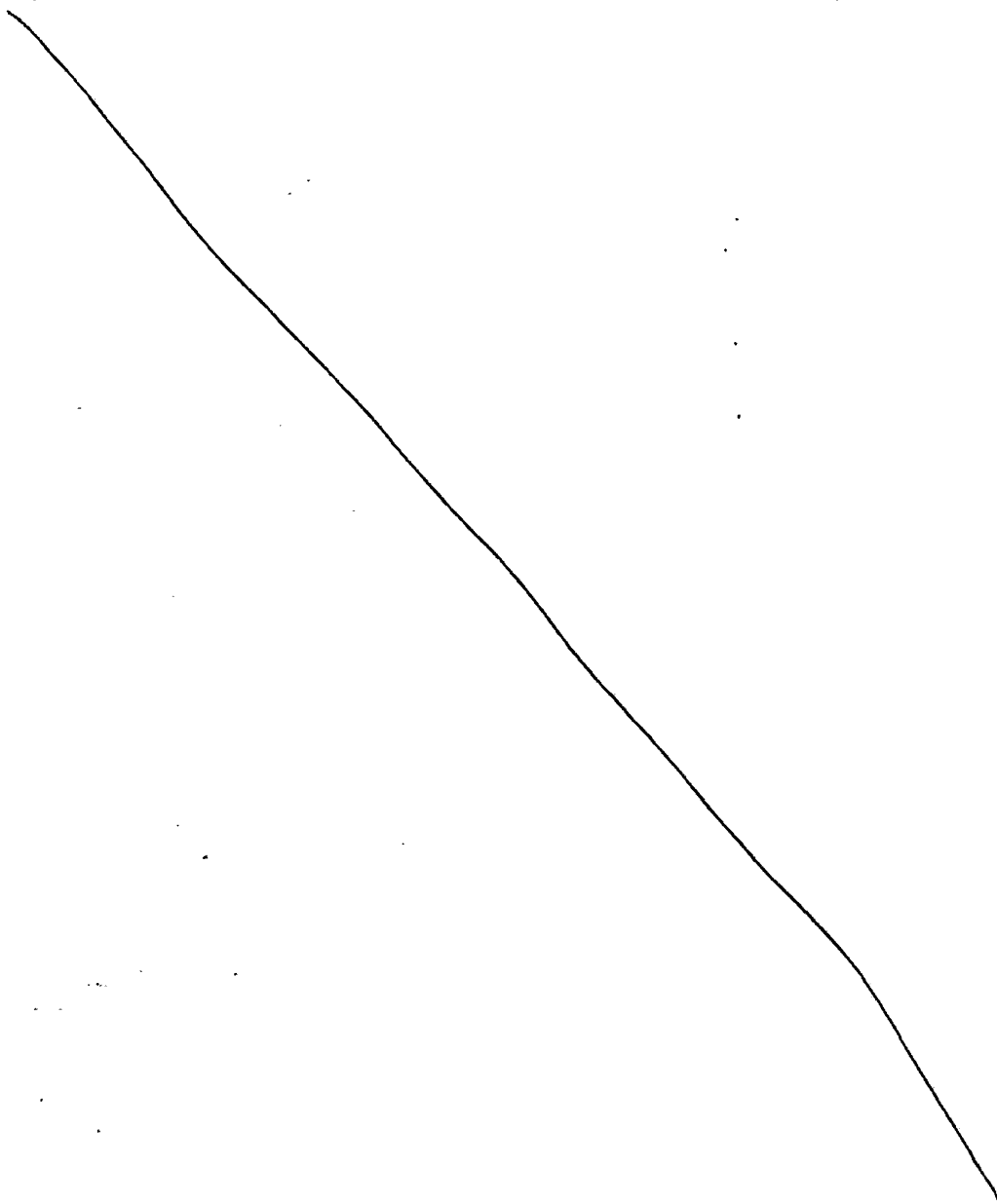
EJEMPLOS 5 y 6

Por el método del ejemplo 4, se preparan los siguientes compuestos:

4-~~etil~~-2-(fenilsulfinil)fenol, p.f. 145°C y
4-~~etil~~-2-(4-metilfenilsulfinil)fenol.

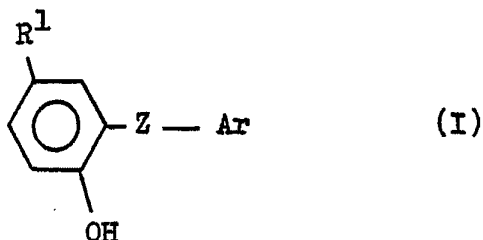
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

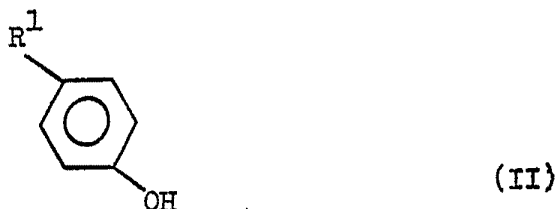


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar compuestos de aril azufre, de fórmula (I):



5 en la que R¹ es alquilo C₁₋₄; Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₄ y Z representa S ó SO; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10 con un compuesto de fórmula:



en presencia de cloro para dar un compuesto de fórmula (I) en la que Z es S; seguido, si se desea, por oxidación para dar un compuesto de fórmula (I) en la que Z es SO.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R¹ es un grupo etilo.

3.- Procedimiento para preparar compuestos de aril azufre, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

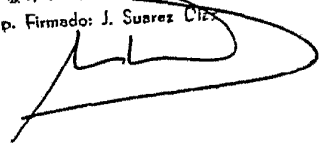
20

Esta memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 OCT. 1977

LILLY INDUSTRIES LIMITED.

J. M. CAMPELLO Y POMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz



pey