

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

11	475268	10	A1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		

475268

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	---		---		---

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COYC		---

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIOSALICILICO"

71	SOLICITANTE (S)
	La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	MADRID C/Emilio Vargas, nº 2

72	INVENTOR (ES)
	Don Fernando MONTORO Don José CALATAYUD Don Angel VILAR

73	TITULAR (ES)
	ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)

74	REPRESENTANTE

Esta invención tiene por objeto la síntesis de nuevos derivados del ácido tiosalicílico. Los compuestos de la presente invención se caracterizan por poseer unas propiedades analgésicas,

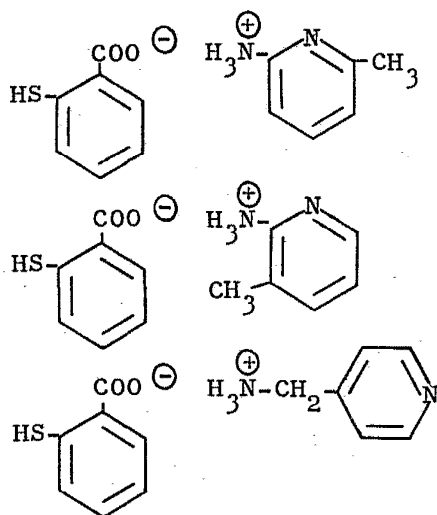
- 5.- antipiréticas y antirreumáticas superiores a los ácidos salicílico y acetil-salicílico, sobre todo en uso tópico.

Este procedimiento de obtención se ha aplicado a cuatro derivados del ácido tiosalicílico:

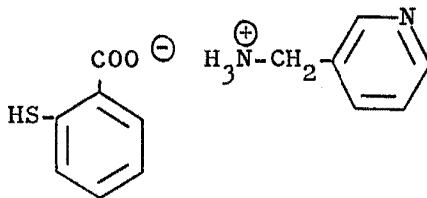
- 10.- Tiosalicilato de 2-amino-6-picolina, tiosalicilato de 2-amino-3-picolina, tiosalicilato de (4-amino-metil)-piridina y tiosalicilato de (3-amino-metil)-piridina.

Las estructuras respectivas de estos cuatro

- 15.- nuevos derivados, son los siguientes:



.../...



DESCRIPCION DEL PROCESO

El proceso de obtención de estos nuevos compuestos se lleva a cabo, disolviendo el ácido

5.- tiosalicílico en etanol. A esta disolución se le agrega, gota a gota y con fuerte agitación, una solución etanólica de la amina correspondiente a cada caso. Se mantiene la agitación hasta

10.- que se forma un precipitado del correspondiente derivado tiosalicílico y, después durante una hora. El producto es filtrado o centrifugado y lavado con etanol.

EJEMPLO I

TIOSALICILATO DE 2-AMINO-6-PICOLINA

15.- En un reactor de tres bocas, provisto de agitación, embudo de adición y refrigerante de aire, se disuelven 15,4 gr (0,1 mol) de ácido tiosalicílico en 80 ml de etanol. Con fuerte agitación, se añaden, gota a gota, 10,8 gr (0,1 mol) de

20.- 2-amino-6-picolina disueltos en 50 ml de etanol. La agitación se mantiene hasta la formación de un precipitado y, después durante una hora. El precipitado de tiosalicilato de 2-amino-6-pico-

../...

lina se filtra, se lava con etanol y se seca a vacío.

Se obtienen 20 gr de tiosalicilato de 2-amino-6-picolina. Por adición a las aguas maldres de 50 ml de acetona se obtienen, adicionalmente, 3 gr de producto.

Rendimiento: 87%

Punto de fusión: 147°C

ANALISIS ELEMENTAL

10.-

CALCULADO				ENCONTRADO			
%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
59,51	5,38	10,68	12,22	59,1	5,4	11,0	12,2

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

Una solución del producto al 1% en etanol presenta máximos de absorción a $304 \pm 2 \text{nm}$ y $221 \pm 2 \text{nm}$, con valores de $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ de 348 y 748 respectivamente.

15.- ESPECTRO INFRARROJO

Una dispersión del producto en BrK presenta bandas de absorción a

3280, 3040, 2800, 1680, 1530, 1370, 990, 840, 780 y 750 cm^{-1}

ESPECTRO RMN

SEÑAL (ESCALA δ)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION	ASIGNACION
8-6,5 ppm	compleja	7 H	Protones aromáticos
2,4 ppm	singlete	3 H	CH ₃ -Ar

El espectro ha sido realizado en Dimetilsulfó-
xido deuterado.

5.4 EJEMPLO II

TIOSALICILATO DE 2-AMINO-3-PICOLINA

En un reactor de tres bocas, provisto de agi-
tación, embudo de adición y refrigerante de aire,
se disuelven 15,4 gr (0,1 mol) de ácido tiosali-
10.- cílico en 80 ml de etanol. Con fuerte agitación
se añaden, gota a gota, 10,8 gr (0,1 mol) de
2-amino-3-picolina disueltos en 50 ml de etanol.
La agitación se mantiene hasta la formación de
un precipitado y, después, durante una hora. El
15.- precipitado de tiosalicilato de 2-amino-3-pico-
lina se filtra, se lava con etanol y se seca a
vacío.

Se obtienen 21 gr de tiosalicilato de 2-ami-
no-3-picolina. Por adición a las aguas madres de
20.- 50 ml de acetona se obtienen, adicionalmente,
4 gr de producto.

Rendimiento: 95%

Punto de fusión: 188°C

.../...

ANALISIS ELEMENTAL

ENCONTRADO				CALCULADO			
%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
59,51	5,38	10,68	12,22	59,6	5,5	10,4	12,1

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

Una solución del producto al 1% en etanol presenta máximos de absorción a $298 \pm 2 \text{nm}$ y $221 \pm 2 \text{nm}$ con valores de $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ de 333 y 713 respectivamente.

ESPECTRO INFRARROJO

Una dispersión del producto en BrK presenta máximos de absorción a

10.- 3480, 3320, 3050-2660, 1660, 1480, 1380, 1040, 980, 830 y 750 cm^{-1}

ESPECTRO RMN

SEÑAL(ESCALA δ)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION	ASIGNACION
8-6,5 ppm	compleja	7 H	Protones aromáticos
2,1 ppm	singlete	3 H	$\text{CH}_3\text{-Ar}$

El espectro ha sido realizado en Dimetilsulfó-

15.- xido deuterado.

EJEMPLO III

TIOSALICILATO DE (4-AMINO-METIL)-PIRIDINA

En un reactor de tres bocas, provisto de agi-

.../...

tación, embudo de adición y refrigerante de aire son disueltos: 15,4 gr (0,1 mol) de ácido tiosalicílico en 80 ml de etanol. Con fuerte agitación se añaden, gota a gota, 10,8 gr (0,1 mol) de (4-amino-metil)-piridina disueltos en 50 ml de etanol. La agitación se mantiene hasta la formación de un precipitado y, después, durante una hora. El precipitado de tiosalicilato de (4-amino-metil)-piridina se filtra, se lava con etanol y se seca a vacío.

Se obtienen 19 gr de tiosalicilato de (4-amino-metil)-piridina. Por adición a las aguas madres de 50 ml de acetona se obtienen, adicionalmente, 6 gr de producto.

15.- Rendimiento: 95%

Punto de fusión: 144°C

ANALISIS ELEMENTAL

ENCONTRADO				CALCULADO			
%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
59,51	5,38	10,68	12,22	59,3	5,4	10,6	12,1

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

20.- Una solución del producto al 1% en etanol presenta máximos de absorción a 249[±]2nm y 218[±]2nm con valores de E_{1cm}^{1%} de 358 y 741 respectivamente.

.../...

ESPECTRO INFRARROJO

Una dispersión del producto en BrK presenta bandas de absorción a

3000-2500, 1620, 1570, 1530, 1380, 1000, 840 y

5.- 750 cm^{-1} .

ESPECTRO RMN

SEÑAL (ESCALA δ)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION	ASIGNACION
8,7-6,5 ppm	compleja	8H	Protones aromáticos
4,1 ppm	singlete	2H	Ar-CH ₂ -N

El espectro ha sido realizado en Dimetilsulfóxido deuterado.

10.- EJEMPLO IV

TIOSALICILATO DE (3-AMINO-METIL)-PIRIDINA

En un reactor de tres bocas, provisto de agitación, embudo de adición y refrigerante de aire, se disuelven 15,4 gr (0,1 mol) de ácido tiosalicílico en 80 ml de etanol. Con fuerte agitación se añaden, gota a gota, 10,8 gr (0,1 mol) de (3-amino-metil)-piridina disueltos en 50 ml de etanol. La agitación se mantiene hasta la formación de un precipitado y, después, durante una hora. El precipitado de tiosalicilato de (3-amino-metil)-piridina se filtra, se lava con etanol y se seca a vacío.

Se obtienen 22 gr de tiosalicilato de (3-amino-metil)-piridina. Por adición de 50 ml de acetona a las aguas madres se obtienen, adicionalmente, 2 gr. de producto.

5.- Rendimiento: 91%

Punto de fusión: 121°C

ANALISIS ELEMENTAL

ENCONTRADO				CALCULADO			
%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
59,51	5,38	10,68	12,22	59,8	5,5	10,7	12,0

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

10.- Una solución del producto al 1% en etanol presenta máximos de absorción a $250 \pm 2\text{nm}$ y $206 \pm 2\text{nm}$ con valores de $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ de 340 y 713 respectivamente.

ESPECTRO INFRARROJO

Una dispersión del producto en BrK presenta bandas de absorción intensas a 3350, 3000-2400, 1640, 15.- 1600, 1570, 1440, 1380 y 750 cm^{-1}

.../...

ESPECTRO RMN

SEÑAL (ESCALA δ)	MULTIPLICIDAD	INTEGRACION	ASIGNACION
8,7-7 ppm	compleja	8H	Protones aromáticos
4,1 ppm	singlete	2H	Ar-CH ₂ -N

El espectro ha sido realizado en Dimetilsulfóxido deuterado.

5.- NOTA

La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la Vigente Legislación, deberá recaer sobre:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIOSALICILICO", según las características de las siguientes

REIVINDICACIONES

1a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIOSALICILICO, caracterizado por-
15.- que se hace reaccionar el ácido tiosalicílico, con distintas aminas aromáticas heterocíclicas en un medio alcohólico, como el etanol, metanol e isopropanol, preferentemente el primero.

2a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIOSALICILICO, según reivindicación anterior, caracterizado porque las aminas aromáticas empleadas para el proceso son:

2-amino-6-picolina

2-amino-3-picolina

(4-amino-metil)-piridina

(3-amino-metil)-piridina

- 5.- 3a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIOSALICILICO, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los productos finales son aislados, en una primera fase, por precipitación y, en una segunda fase, por adición de acetona a las aguas madres, obteniéndose así, una cantidad adicional de los productos finales.

- 10.- 4a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIOSALICILICO, según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 NOV. 1978

Especialidades Latinas Medicamentos Universales, S/A.
"ELMU" S. A.

Consejero - Delegado

109