

28E



CERTIFICADO
DE
ADICIÓN

172336
172336

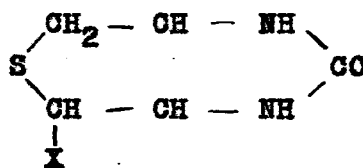
por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 170.346",
a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie.,
S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la patente principal Nº 170.346, concierne
a un procedimiento para la preparación de derivados del tiofeno
en relación con la biotina, teniendo la fórmula general siguien-
te

5.



10.

en la cual X representa un radical alcoilado o un radical
alcoilado ω -substituído; en este caso, se parte de éteres-sales
2-X-3-oxotiofeno-4-carbónicos que, en varios estados, pueden
ser transformados en cuerpos citados anteriormente, pasando por
el éter-sal 2-X-tiofeno-3,4-dicarbónico. Según el presente pro-
cedimiento, se obtiene una combinación que tiene la acción de
15. la biotina, si se parte del éter-sal 2-(ω -metoxi-butil)-tio-

28 EN



172336

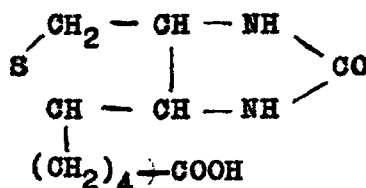
feno-3,4-dicarbónico. Esta combinación está constituida por una mezcla de estereo-isomeros; la preparación y las propiedades de estos cuerpos, que en la patente principal constituían un producto intermediario, están descritas en la patente principal.

- 5. Según el presente procedimiento, se hace reaccionar el éter-sal 2-(ω-metoxi-butil)-tiofeno-3,4-dicarbónico con el hidrato de hidrazina; las aguas madres, que se obtienen después de la precipitación de una combinación cristalizabile, son adicionadas con nitrito de sodio, descomponiéndose la azida ácida obtenida en 3,4-diuretano, por calentamiento en alcohol, evaporándose la solución bajo presión reducida, y a partir de la solución bencénica del residuo se separa, por cromatografía, una fracción fácilmente eludible. Las fracción más difícilmente eludible, es transformada en dihidrobromuro del 2-(ω-bromo-butil)-3,4-diamino-tiofeno por calentamiento con ácido bromhídrico, y la sal formada es tratada por el fosgeno. Sobre el producto de la reacción obtenida, se hace obrar sucesivamente cianuro de potasio y un agente saponificante; a continuación, después de acidificación, se puede aislar el 2-(ω-carboxi-butil)-3,4-(imidazolidona-2')-tiofeno bajo forma cristalina.
- 10.
- 15.
- 20.

El aislamiento del producto cristalino final puede, por ejemplo, ser obtenido eterificando el 2-(ω-carboxi-butil)-3,4-(imidazolidona-2')-tiofeno, haciendo recrystalizar el éter-sal después de la purificación cromatográfica del separado y haciendo obrar un cuerpo saponificante para obtener ácido carbónico cristalino.

La combinación obtenida de esta manera, posee la fórmula siguiente

30.





1.2536

28 E

Este cuerpo homogéneo desde el punto de vista estereométrico, racémico, cristaliza bajo forma de agujas incoloras, fundiendo a 233-235°C; es insoluble en el éter, difícilmente en agua fría y ligeramente en los alcoholes etílico y metílico. Desde el

5. punto de vista biológico, presenta la acción de la biotina sobre el crecimiento del *Sacaromices cerevisiae* y del *Streptococcus lactis*.

Para facilitar la explicación, se expone a continuación el siguiente

10. EJEMPLO.-

318,5 partes en peso del éter-sal dietílico del ácido 2-(ω -metoxi-butil)-tiofeno-3,4-dicarbónico, son disueltas en 1650 partes en volumen de metanol, y calentadas durante 72 horas al refrigerante a reflujo, con 200 partes en peso de hidrato de hidrazina. Después del enfriamiento, precipita una dihidrazida, teniendo un punto de fusión de 204-205°C.

15. 290 partes en peso de dihidrazida del ácido 2-(ω -metoxi-butil)-tiofeno-3,4-dicarbónico aceitoso, son disueltas en 835 partes en volumen de ácido clorhídrico 3 n, recubiertas con
20. 8000 partes en volumen de éter y adicionadas, gota a gota, agitando y refrigerando con hielo, de una solución constituida por 138 partes en peso de nitrito de sodio y 1000 partes de agua. La solución eterada, que contiene la azida, es evaporada en el vacío, sobre un baño a 25°C., el residuo es recuperado
25. con 7000 partes en volumen de alcohol absoluto y transformado en uretano por calentamiento a 75°C. La solución alcohólica es evaporada enteramente en el vacío: el residuo contiene el uretano bajo forma de un líquido aceitoso espeso. Se disuelve éste en 5000 partes en volumen de benceno, la solución es después
30. absorbida en una columna de óxido de aluminio. Después de lavado con benceno, se separa con cloroformo. El separado es deseca-

972536

28 ENE.



do bajo presión reducida.

5. 348 partes en peso del 2-(ω -metoxi-butil)-3,4-diuretano-tiofeno así obtenidas, son calentadas a 100-105°, con 4000 partes en volumen de ácido bromhídrico a 48 %, hasta el cese de la producción de ácido carbónico. Después de la evaporación del ácido bromhídrico en el vacío, queda el dihidrobromuro bajo forma de una masa higroscópica.

10. 415 partes en peso de dihidrobromuro de 2-(ω -bromo-butil)-3,4-diamino-tiofeno, son disueltas en 2000 partes en volumen de lejía de sosa normal y adicionadas, refrigerando en hielo y agitando, con 99 partes en peso de fosgeno (bajo forma de una solución a 20 % en tolueno) y con 2000 partes en volumen de lejía de sosa normal, haciendo caer en ella, gota a gota, al mismo tiempo la lejía y la solución de fosgeno, de 15. tal suerte que el pH de la solución sea de 7-8. El producto de la reacción es desecado en el vacío. El producto bruto así obtenido es inmediatamente vuelto a trabajar.

20. 279 partes en peso de 3,4-(imidazolidona-2')-2-(ω -bromo-butil)-tiofeno, son calentadas durante 24 horas al refrigerante a reflujo, en 2000 partes en volumen de alcohol, con 65 partes en peso de cianuro de potasio. Después de la evaporación del alcohol, se añaden 112 partes en peso de hidróxido de potasio en 2000 partes de agua, y se saponifica a 90°C., 25. durante 2 horas. La solución alcalina es filtrada, acidificándola con ácido clorhídrico, empleando el congo, y evaporada en el vacío.

30. El residuo es disuelto en alcohol metílico, esterificado con diazometano y evaporado en el vacío. El líquido aceitoso persistente es disuelto en cloroformo, y la solución adsorbida en una columna de óxido de aluminio, El cromatograma es lavado

112536

28FN



5. primeramente con cloroformo, después el éter-sal es separado con la acetona; por concentración del separado acetónico, el dl-3,4-(imidazolidona-2')-2-(ω -carbometoxi-butyl)-tiofeno cristaliza bajo forma de agujas incoloras que, después de redisolución en una mezcla de éter-sal acético o de alcohol metílico-éter, presenta un punto de fusión de 131-132° C. Para la saponificación, el éter-sal metílico es rápidamente calentado con lejía de sosa acuosa diluída; después de la adición de ácido clorhídrico hasta acidificación al congo, el dl-3,4-
10. -(imidazolidona-2')-2-(ω -carboxi-butyl)-tiofeno cristaliza. Después de recristalización en el agua, las agujas cristalinas tienen un punto de fusión situado a 233-235° C.

15. El invento, dentro de su esencialidad, puede ser llevado a la práctica en otras formas de realización que las indicadas a título de ejemplo, empleándose pues, los aparatos más adecuados para el fin propuesto, con los tiempos de reacción, temperaturas y proporciones de elementos más convenientes: por entrar todo dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

20. Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, haciéndose constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la patente suiza N° 31, depositada el día 2 de Febrero de 1945:

25. 1ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal N° 170.346, procedimiento para la preparación de un derivado

1.2556

28 EN



5. del tiofeno, consistente en hacer reaccionar éteres-sales del ácido 2-(ω -metoxi-butil)-tiofeno-3,4-dicarbónico con hidrato de hidrazina, en adicionar nitrito de sodio a las aguas madres que se obtienen después de la separación de una combinación cristalizabile, en descomponer la azida ácida así obtenida en 3,4-diuretano por calentamiento con alcohol, en evaporar bajo presión reducida la solución, en separar la solución bencénica del residuo por cromatografía una fracción fácilmente eludible, en transformar la fracción más difícilmente eludible en dihidro-
10. bromuro del 2-(ω -bromo-butil)-3,4-diamino-tiofeno por calentamiento con ácido bromhídrico, en hacer reaccionar fosgeno sobre la sal obtenida, en hacer reaccionar sobre el producto de la reacción obtenido, sucesivamente, cianuro de potasio y un agente saponificante, y en aislar bajo forma cristalina después
15. de acidificación el 2-(ω -carboxi-butil)-3,4-(imidazolidona-2')-tiofeno así formado.

- 2.- Mejoras según la reivindicación 1ª, consistentes en eterificar el 2-(ω -carboxi-butil)-3,4-(imidazolidona-2')-tiofeno, en recrystalizar el éter-sal a partir del separado después de purificación cromatográfica, y en hacer reaccionar un agente saponificante para obtener el ácido carboxílico cristalino.
- 20.

3.- Mejoras en el objeto de la patente principal N^o 170.346.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Enero de 1946.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

p.a.