



No. 344.194

**344194**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY.

RESIDENCIA: Thompson Road, EAST SYRACUSE,

New York, ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-

CION DE AGENTES TERAPEUTICOS".

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....

344194<sup>13</sup>



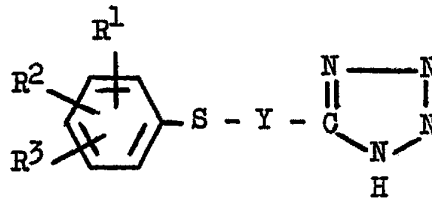
1 Este invento se refiere a nuevos compuestos que po  
 seen valiosa utilidad terapéutica como agentes hipocoleste  
 rolémicos y a procedimientos útiles en la preparación de -  
 los mismos. Más particularmente, este invento se refiere a  
 5 ciertos [feniltioalquilen(inferior)]tetrazoles y a sus S-  
 óxidos y S-dióxidos; y a las sales no tóxicas y farmacéuti  
 camente aceptables de los mismos.

Un objeto de este invento es proporcionar una nue-  
 va clase de compuestos con actividad hipocolesterolémica.  
 10 Otro objeto del presente invento es proporcionar un proce-  
 dimiento para la preparación de los nuevos compuestos tera  
 péuticos.

Mediante este invento se proporciona un procedimien  
 to para la preparación de compuestos de fórmula

15

I



20

donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno de ellos hidrógeno,  
 cloro, bromo, flúor, yodo, trifluormetilo, alquilo (in  
 ferior), alcoxilo (inferior), alquiltio (inferior),  
 dialquilamino (inferior), dialquil (inferior)aminoal  
 25 coxilo (inferior), nitro, fenilo, fenoxi o bencilo y  
 donde

25

Y es alquileno (inferior) y sus S-óxidos y S-dióxidos y  
 las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables -  
 de los mismos;

30

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un nitrilo

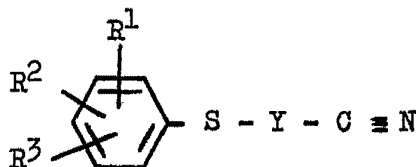
344194

13



1 de fórmula

II



5

10

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e Y son los definidos anteriormente, con una cantidad equimolecular, por lo menos, de una azida, en un medio de reacción líquido y a una temperatura superior a la temperatura ambiente; y, si se desea, hacer reaccionar de nuevo el producto con un agente oxidante para formar el correspondiente S-óxido ó S-dióxido.

15

20

Las azidas preferidas para uso en este proceso incluyen, por ejemplo, azida sódica, azida potásica, azida de litio, azida de aluminio, azida amónica, azidas de amonio sustituido, por ejemplo azida de tetrametilamonio, azida de morfolinio, azida de piperidinio y ácido hidrazoico, Si se desea, puede añadirse como catalizador un ácido de Lewis, por ejemplo trifluoruro de boro-eterato, cloruros de tetra-alquilamonio, hidrocioruro de anilina, cloruro amónico o cloruro de litio. El compuesto azídico puede ser añadido per se o preparado in situ. En particular puede hacerse uso de los procedimientos de las patentes estadounidenses 2.977.372; 3.155.666; 3.123.615 y los dados por McManus et al., J. Org. Chem., 24, 1464 (1959); Finnegan et al., J. Am. Chem. Soc., 80, 3908-3911 (1958); F.R. Benson, Chem. Rev. 41, 1 (1947); o en E. H. Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IV, págs. 481-486, D.H. Van Nostrand Co. Inc., New York, N.Y. (1957) o en las referencias citadas en dicha obra, para la preparación de tetrazoles sustituidos en posición 5.

25

30



344194

1 De preferencia, el tiempo de reacción debe ser por lo menos de 12 horas aproximadamente. Aunque la temperatura de reacción no es crítica, el intervalo de temperatura preferido es de unos 80° a 140°C.

5 El medio de reacción líquido utilizado en el proceso de este invento es preferentemente anhidro. Los medios líquidos preferidos son los éteres monometílicos y etílicos de etilenglicol y dietilenglicol, tetrahidrofurano, formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, etilenglicol, dietilenglicol, sulfóxido de dimetilo, dimetilsulfona, alcanoles de 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo n-butanol y triamida de ácido hexametilfosfórico (llamada también hexametilfosforamida).

10

Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de este invento son las sales metálicas no tóxicas como las de sodio, potasio, calcio, aluminio y similares, la sal amónica y las sales de amonio sustituido, por ejemplo sales de aminas no tóxicas como trialquilaminas incluyendo la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, l-efenamina, N,N-dibenciletilediamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletilediamina, N-alquil(inferior)piperidinas, por ejemplo N-etilpiperidina, morfolina, dimetilamina, metilciclohexilamina, glucosamina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con la bencilpenicilina. Las sales de los compuestos de este invento se preparan por procedimientos convencionales descritos en la bibliografía química.

15

20

25

El término "alquilo (inferior)" en el sentido utilizado aquí significa radicales hidrocarbonados alifáticos de cadena lineal y ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono,

30



344194

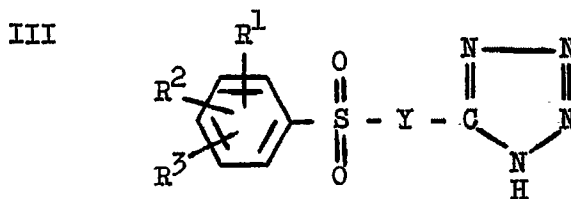
19

1 por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-  
butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, 2-etilhexilo y oc-  
tilo.

5 El término "alquileno (inferior)" en el sentido uti-  
lizado aquí significa radicales alquileno de cadena lineal  
y ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo meti-  
leno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobuti-  
leno, terc-butileno, amileno, hexileno, 2-etilhexileno, me-  
tilmetileno y dimetilmetileno.

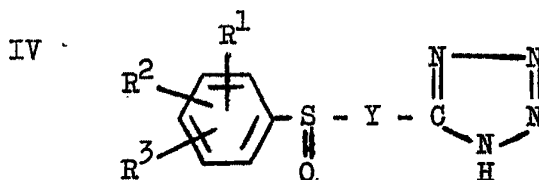
10 Análogamente, cuando se utiliza el término "(infe-  
rior)" como parte de la descripción de otro grupo, por ejem-  
plo alcóxido (inferior), se refiere a la porción alquímica  
de este grupo que, por lo tanto, es el descrito en rela- -  
ción con alquilo (inferior).

15 Los S-dióxidos de los compuestos de fórmula I tie-  
nen la fórmula:



25 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Y son los descritos anteriormente, y se  
preparan por oxidación de un tetrazol de fórmula I con un  
agente oxidante, como peróxido de hidrógeno a temperaturas  
elevadas.

Los S-óxidos de los compuestos de fórmula I tienen  
la fórmula:



344194 13 30



1 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e Y son los descritos anteriormente, y se  
preparan por un procedimiento similar al descrito más arri  
ba en relación con la preparación de los S-dióxidos, excep  
to que la oxidación se realiza en condiciones más suaves,  
5 es decir, temperatura más baja y preferiblemente la tempe  
ratura ambiente.

Un grupo preferido de compuestos del presente in--  
vento son los de fórmula I en los que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  están se  
leccionados cada uno de ellos entre hidrógeno, cloro, bro-  
mo, flúor, yodo, trifluormetilo, alquilo (inferior), alco-  
xilo (inferior) y nitro.  
10

Los compuestos de este invento poseen un alto gra-  
do de actividad hipocolesterolémica, que les hace potentes  
agentes hipocolesterolémicos; cuando se administran por vía  
15 oral o parenteral, en cantidades efectivas, reducen eficaz  
mente el colesterol del suero.

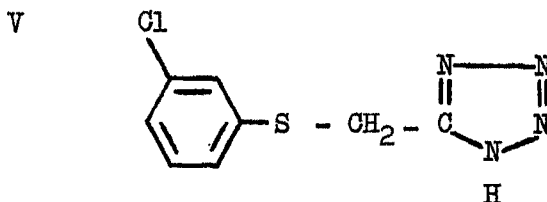
Los ensayos hipocolesterolémicos de los compuestos  
del presente invento se realizaron administrando los com--  
puestos (suspendidos en solución de carboximetilcelulosa -  
al 0,5%), a dosis de 400 mg/kg de peso del organismo, a ra  
tas, una vez al día durante 4 días. Las ratas de control -  
fueron tratadas de forma análoga con un volumen igual de -  
carboximetilcelulosa al 0,5% solamente. Al comenzar la tar  
de del cuarto día, las ratas fueron sujetadas. El quinto -  
25 día se analizó el colesterol en el suero de las ratas tra  
tadas y las de control y se compararon las cantidades de -  
colesterol. El resultado se expresa como porcentaje de dis  
minución del colesterol del suero.

En el ensayo descrito, un compuesto preferido del  
30 presente invento, de fórmula

344194



1



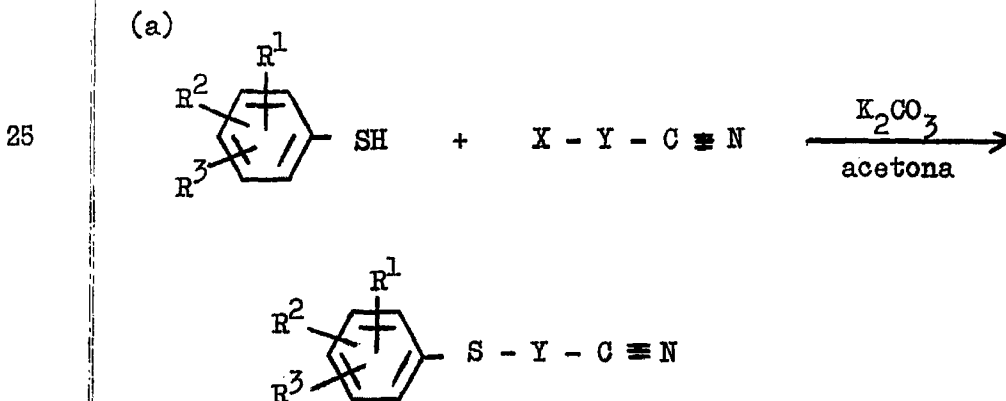
5

5-(m-clorofeniltiometil)tetrazol

dió el siguiente porcentaje de disminución del colesterol en suero, a las dosis en mg/kg dadas entre paréntesis: 40 (400), 28 (200), 16 (100). Este compuesto presenta una  $DL_{50}$  (oral) de 2100 mg/kg en la rata. Por lo tanto, este compuesto es un agente hipocolesterolémico de gran potencia.

Los nitrilos de fórmula II utilizados como materiales de partida son compuestos existentes en el mercado, bien conocidos en la técnica, o se preparan fácilmente siguiendo procedimientos orgánicos normales previamente descritos en la bibliografía química. Por ejemplo, son descritos varios nitrilos en la patente estadounidense 2.953.567 y por R. Dijkstra y H.J. Backer, Rec. Trav. Chim., 73, 569 (1954).

Los nitrilos de fórmula II pueden ser preparados convenientemente mediante uno de los siguientes esquemas de reacción:



25

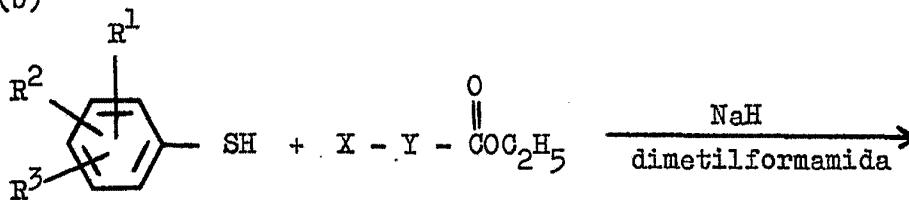
30

344194

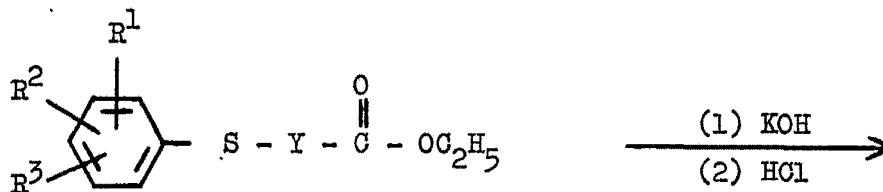


1

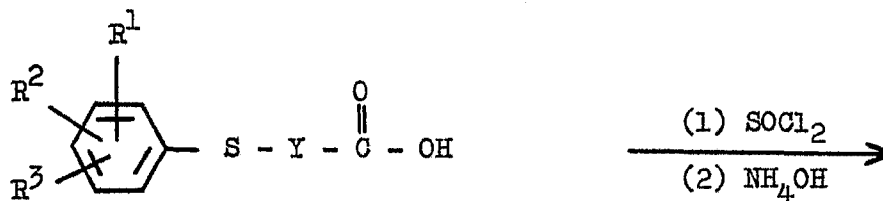
(b)



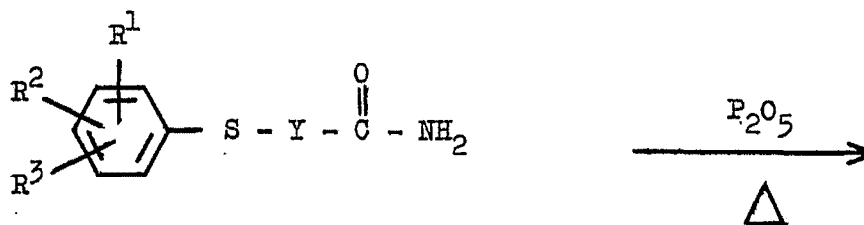
5



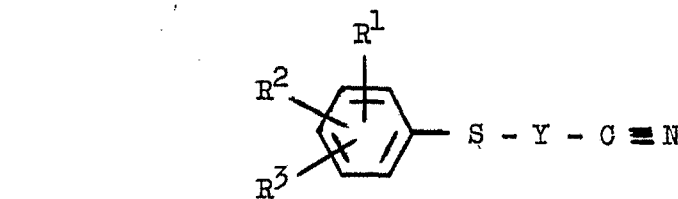
10



15

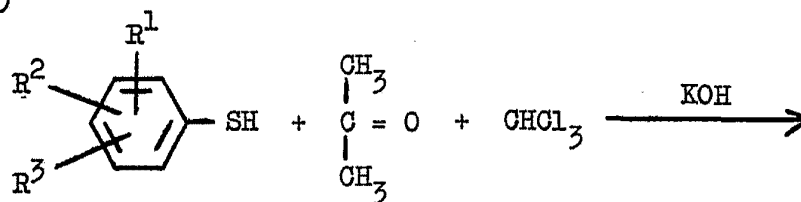


20



25

(c)

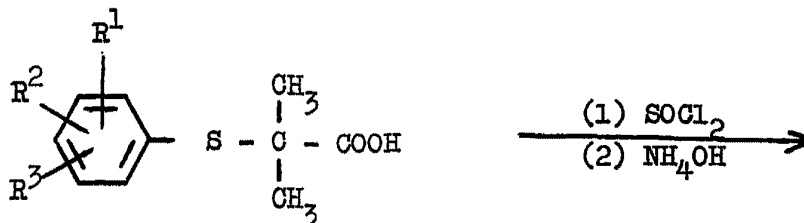


30

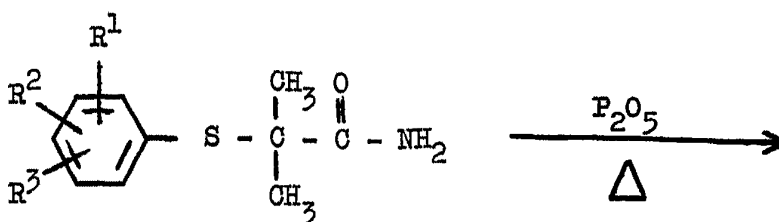
344194<sup>3</sup>



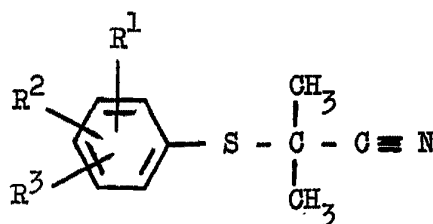
1



5

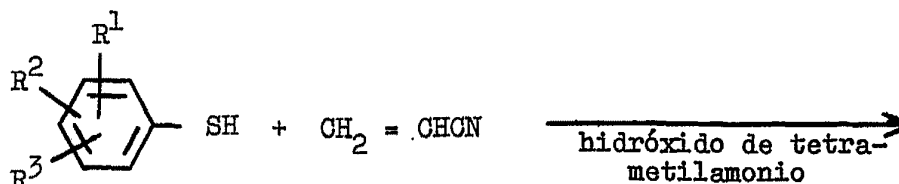


10

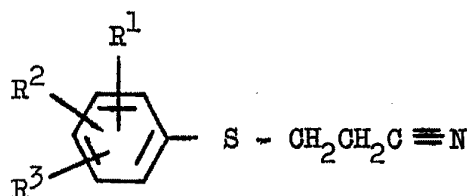


15

(d)



20



25

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $Y$  son los descritos anteriormente y  $X$  es cloro o bromo.

Algunos de los compuestos del presente invento contienen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan normalmente como mezcla racémica de los dos isó-

30

13



344194

1 meros ópticos. Ambos isómeros son activos y están incluidos  
dentro del presente invento los dos isómeros y las mezclas  
de los mismos. Los isómeros individuales se preparan en -  
5 forma pura a partir de una mezcla racémica por resolución  
con una amina ópticamente activa, por ejemplo D-anfetamina,  
deshidroabietilamina, yohimbina, por el procedimiento uti-  
lizado sobre otros ácidos, por ejemplo ácido  $\alpha$ -fenoxipro-  
piónico.

10 Los compuestos de este invento son ácidos y pueden  
ser utilizados en su forma libre o en forma de sus sales -  
no tóxicas. Pueden ser mezclados y formulados en prepara-  
ciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación,  
para administración por vía oral o parenteral, con materia  
15 les sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, que sean  
vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones  
pueden adoptar la forma de tabletas, polvos, gránulos, cáp-  
sulas, suspensiones, soluciones y similares. Tales composi-  
ciones se consideran dentro de los límites de este invento.

20 Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar  
el invento descrito aquí, sin restringirlo indebidamente.

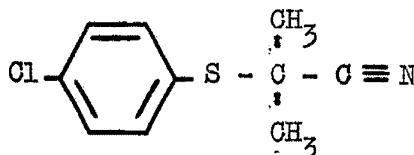
EJEMPLOS

A. PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Ejemplo A-1

Preparación de  $\alpha$ -(4-clorofeniltio)isobutironitrilo

25



30



344194



1 tionilo en exceso y el benceno se separan por evaporación  
 a presión reducida, dejando un aceite de color pardo cla-  
 ro. Por destilación se obtiene el cloruro de ácido (67,1  
 g) en forma de aceite incoloro (p.e. 124-133°C / 0,25  
 5 mm.).

El cloruro de ácido (67,1 g, 0,27 moles) se vierte  
 con agitación, sobre 600 ml de solución concentrada de hi-  
 dróxido amónico. El sólido precipitado se filtra, se lava  
 con agua y se cristaliza en alcohol isopropílico. Del pro-  
 ducto sólido resultante se separa el cloruro aniónico por  
 10 disolución en cloroformo, separando la sal insoluble por -  
 filtración. Después de separar el disolvente se obtienen  
 54,8 g del producto (p.f. 104,5-108,5°C). Por recristaliza-  
 ción en alcohol isopropílico se obtiene el material puro -  
 15 (p.f. 106-109°C).

d.  $\alpha$ -(4-Clorofeniltio)isobutironitrilo.- Una mezcla inti-  
 ma de 51,1 g (0,22 moles) de  $\alpha$ -(4-clorofeniltio)isobutira-  
 mida y un exceso de peróxido de fósforo se calienta en al-  
 to vacío, en un aparato de destilación. El producto (37,0  
 20 g) destila en forma de aceite de color amarillo claro (p.e.  
 91-120°C/0,2-0,5 mm.) que cristaliza al enfriar. Por recris-  
 talización en "Skellysolve B" (disolvente de petróleo, p.e.  
 60-68°C, esencialmente n-hexano) se obtienen agujas incolo-  
 ras del producto puro,  $\alpha$ -(4-clorofeniltio)isobutironitri-  
 25 lo (p.f. 51,5-53,5°C).

Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{10}ClNS$ : C, 56,73 %; H, 4,76 %;  
 Cl, 16,75 %; N, 6,62 %.

Encontrado: C, 56,28 %; H, 4,70 %; Cl, 16,80 %;  
 N, 6,17 %.

30

Ejemplo A-2

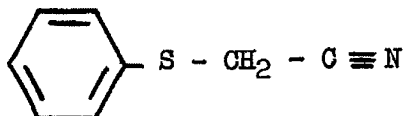
344194

13



1

Preparación de feniltioacetnitrilo



5

10

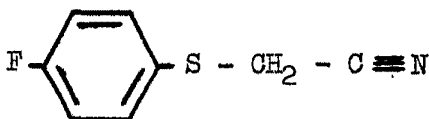
15

Sobre una solución enfriada de 30,3 g (0,275 moles) de tiofenol en 75 ml de metanol, se añade en porciones sodio recién cortado (0,25 g - aceite: 5,7 g) mientras se agita la solución. Después de disuelto todo el sodio, se añaden gota a gota y con agitación 18,9 g (0,25 moles) de cloroacetnitrilo. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. El cloruro sódico resultante se separa filtrando con succión y se lava con éter. Los disolventes (éter, metanol) se separan de los filtrados combinados a vacío de trompa de agua y el residuo se destila en alto vacío dando 31,3 g del producto, - feniltioacetnitrilo, en forma de aceite incoloro (p.e. 118-123°C/0,4 mm.).

20

Ejemplo A-3

Preparación de p-fluorfeniltioacetnitrilo



25

30

Se calienta a reflujo durante 8½ horas una mezcla de 15 g (0,117 moles) de p-fluortiofenol, 8,83 g (0,117 moles) de cloroacetnitrilo y 16,15 g (0,117 moles) de carbonato potásico anhidro en 50 ml de acetona seca. A continuación la mezcla se vierte sobre 200 ml de agua que contiene 10 g de hidróxido sódico. Por extracción con éter, secado



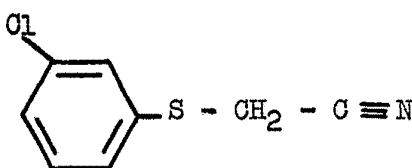
344194

1 de los extractos (MgSO<sub>4</sub>) y separación del disolvente, se -  
 obtiene un aceite amarillo que cristaliza al dejarlo en re-  
 5 po. El sólido y el aceite recuperado de las aguas madres  
 se combinan y se mezclan con 16 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se destila la -  
 mezcla a vacío obteniéndose 10,7 g del producto, p-fluorfe-  
 niltioacetónitrilo (p.e. 84-92°C/0,1 mm.).

Ejemplo A-4

Preparación de m-clorofeniltioacetónitrilo

10



15

20

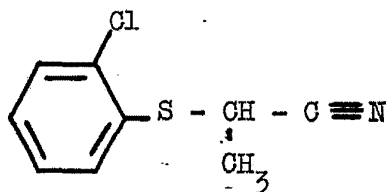
25

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla -  
 de 28,9 g (0,2 moles) de m-clorotiofenol, 15,1 g (0,2 moles)  
 de cloroacetónitrilo y 27,6 g (0,2 moles) de carbonato po-  
 15 tástico anhidro en 60 ml de acetona seca. A continuación se  
 vierte la mezcla sobre 250 ml de agua que contiene 12,5 g  
 de hidróxido sódico. Por extracción con éter, secado de -  
 los extractos (MgSO<sub>4</sub>) y separación del disolvente se obtie-  
 20 ne un aceite de color pardo claro que cristaliza al en-  
 friar. Los cristales se disuelven en cloroformo y la solu-  
 ción se trata con "Skellysolve B" hasta precipitación com-  
 pleta (en baño de hielo). El sólido se filtra y se seca en  
 25 alto vacío dando 25,8 g del producto, m-clorofeniltioaceto-  
 nitrilo (p.f. 50-52°C).

Ejemplo A-5

Preparación de α-(2-clorofeniltio)propionitrilo

30



344194

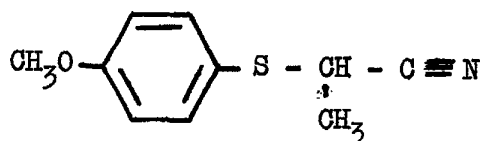


1 Sobre una solución enfriada de 6,5 g (44,8 mmoles)  
de o-clorotiofenol en 50 ml de dimetilformamida seca se  
añaden, en porciones, 2,01 g (49 mmoles) de dispersión de  
hidruro sódico en aceite mineral al 58,6 %. Cuando cesa el  
5 desprendimiento de hidrógeno se añaden gota a gota 6,0 g  
(44,9 mmoles) de  $\alpha$ -bromopropionitrilo, no permitiendo que  
la temperatura de la mezcla de reacción pase de 35°C. A  
continuación se agita a la temperatura ambiente durante  
1 3/4 horas, se vierte sobre 200 ml de solución de hidróxi  
10 do sódico al 5 % y se extrae 3 veces con éter. Los extrac-  
tos etéreos se lavan dos veces con agua y se secan sobre  
sulfato sódico anhidro. Se elimina el éter y el aceite mi-  
neral se separa del aceite residual disolviéndolo en aceto  
nitrilo y extrayendo con 3 porciones de n-pentano. Separan  
15 do el acetonitrilo por evaporación a vacío y destilando se  
obtiene un aceite de color pardo claro (5,8 g, p.e. 90-95°C  
a 0,125 mm.). Mediante nueva destilación se obtiene el  
producto,  $\alpha$ -(2-clorofeniltio)propionitrilo (p.e. 82,5-86°C  
a 0,1 mm.).

20 Análisis: Calculado para  $C_9H_8ClNS$ : C, 54,68 %; H, 4,08 %;  
Cl, 17,94 %; N, 7,08 %; S, 16,22 %.  
Encontrado: C, 54,63 %; H, 4,28 %; Cl, 18,12 %;  
N, 6,74 %; S, 16,21 %.

Ejemplo A-6

25 Preparación de  $\alpha$ -(4-metoxifeniltio)propionitrilo





344194

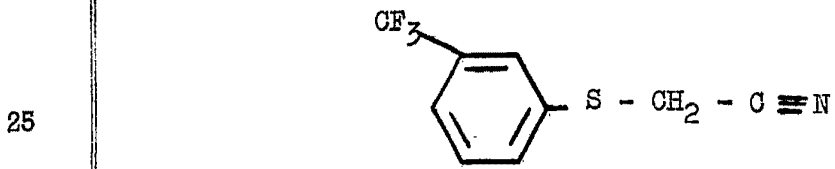
1 Sobre una solución enfriada de 21 g (0,15 moles) de  
 p-metoxitiofenol en 200 ml de dimetilformamida seca, se añ  
 den, en porciones, 6,75 g (0,165 moles) de dispersión de hi  
 druro sódico en aceite mineral al 58,6 %. Cuando cesa el  
 5 desprendimiento de hidrógeno, se añaden gota a gota 20 g  
 (0,15 moles) de 2-bromopropionitrilo, no permitiendo que la  
 temperatura de la mezcla de reacción pase de 35°C. A conti-  
 nuación la mezcla se agita durante 1½ horas a la temperatu-  
 ra ambiente y se vierte sobre 500 ml de solución de hidróxi  
 10 do sódico al 5 %. Por extracción con éter, secado de los ex-  
 tractos etéreos con sulfato magnésico anhidro y separación  
 del éter se obtiene el producto crudo que se separa del  
 aceite mineral disolviéndolo en acetonitrilo, extrayendo  
 con pentano para separar el aceite mineral y evaporando el  
 15 acetonitrilo. Por destilación se obtienen 22,5 g del produc-  
 to puro, α-(4-metoxifeniltio)propionitrilo (p.e. 98-103°C  
 a 0,125 - 0,15 mm.).

Análisis: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS: C, 62,15 %; H, 5,74 %;  
 N, 7,25 %.

20 Encontrado: C, 61,65 %; H, 57,73 %; N, 7,36 %.

Ejemplo A-7

Preparación de m-trifluorometilfeniltioacetoneitrilo



30 Durante 3 horas se agita a la temperatura de reflu-  
 jo una mezcla de 24,9 g (0,14 moles) de m-trifluorometiltio-  
 fenol, 19,3 g (0,14 moles) de carbonato potásico anhidro y  
 10,6 g (0,14 moles) de cloroacetoneitrilo en 100 ml de aceto



1 na seca. A continuación se vierte la mezcla sobre 200 ml  
de solución de hidróxido sódico al 5 %, se extrae con éter  
y los extractos etéreos se lavan con agua y se secan sobre  
5 sulfato sódico anhidro. Por separación del éter y destila-  
ción del aceite resultante se obtienen 22,9 g del producto  
puro, m-trifluormetilfeniltioacetónitrilo (p.e. 83-86°C a  
0,03 mm.).

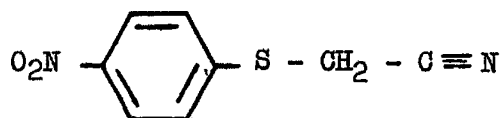
Análisis: Calculado para  $C_9H_6F_3NS$ : C, 49,77 %; H, 2,78 %;  
N, 6,45 %.

10 Encontrado: C, 49,87 %; H, 3,02 %; N, 6,30 %.

Ejemplo A-8

Preparación de p-nitrofeniltioacetónitrilo

15



20

25

30

Se agita y se calienta a reflujo durante 4½ horas  
una mezcla de 40,0 g (0,258 moles) de p-nitrotiofenol, 19,5  
g (0,258 moles) de cloroacetónitrilo y 35,6 g (0,258 moles)  
de carbonato potásico anhidro en 100 ml de acetona seca. A  
continuación, la mezcla se vierte sobre 500 ml de solución  
de hidróxido sódico al 5 %, se extrae con éter y los ex-  
tractos etéreos se lavan con agua y se secan sobre sulfato  
sódico anhidro. Por separación del éter y destilación del  
aceite residual se obtienen 29,4 g del producto en forma -  
de aceite ambarino (p.e. 158-170°C a 0,075 - 0,2 mm.). La  
purificación final se realiza por destilación evaporativa  
y dos recristalizaciones en cloroformo "Skellysolve B", dan-  
do el producto puro, p-nitrofeniltioacetónitrilo, en forma  
de sólido amarillo (p.f. 83,5-85,5°C).



344194

1 Análisis: Calculado para  $C_8H_6N_2O_2S$ : C, 49,47 %; H, 3,11 %;  
N, 14,43 %; S, 16,51 %.

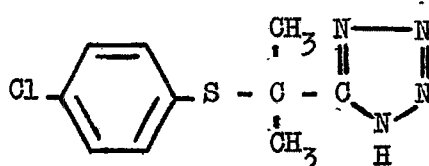
Encontrado: C, 49,30 %; H, 3,17 %; N, 14,54 %;  
S, 16,46 %.

5 B. PREPARACION DE PRODUCTOS

Ejemplo B-1

Preparación de 2-(p-clorofeniltio)-2-(5<sup>o</sup>-tetrazolil)propano

10



15

20

25

30

Sobre una mezcla de 22,3 g (0,105 moles) de  $\alpha$ -(4-clorofeniltio)isobutironitrilo y 20,6 g (0,316 moles) de azida sódica se añade una solución de 15,5 g (0,116 moles) de cloruro de aluminio en 400 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agita y se calienta a reflujo intensamente durante 22 horas. Después de enfriar, se añaden 400 ml de agua y el tetrahidrofurano se separa por evaporación a presión reducida. La suspensión acuosa residual se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se extrae 3 veces con éter. A su vez los extractos etéreos se extraen 3 veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Acidulando los extractos en bicarbonato (ácido clorhídrico) extrayendo con éter, secando ( $Na_2SO_4$ ) y separando el éter se obtienen 19,0 g del producto cristalino blanco. Por recristalización en cloroformo se obtiene el producto puro, 2-(p-clorofeniltio)-2-(5<sup>o</sup>-tetrazolil)propano, (p.f. 180,5-183<sup>o</sup>C).

Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{11}ClN_4S$ : C, 47,15 %; H, 4,35 %;  
Cl, 13,92 %; N, 22,00 %.

344194



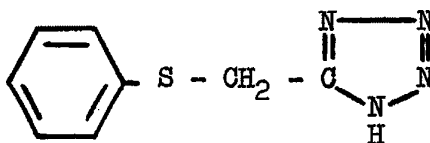
1

Encontrado: C, 47,20 %; H, 4,38 %; Cl, 14,31 %;  
N, 22,22 %.

Ejemplo B-2

Preparación de 5-(feniltiometil)tetrazol

5



10

Una mezcla de 22,4 g (0,15 moles) de feniltioacetoni-  
trilo, 10,7 g (0,165 moles) de azida sódica y 8,8 g (0,165  
moles) de cloruro amónico en 100 ml de dimetilformamida se  
agita y se calienta a 120°C durante 21½ horas. La dimetil-  
formamida se separa a presión reducida en baño de vapor y se  
añaden al residuo 250 ml de agua destilada. La suspensión  
acuosa residual se acidula con ácido clorhídrico concentra-  
do. Se obtiene un precipitado oleoso que después cristaliza.  
Por cristalización en etanol acuoso se obtienen 23,3 g de  
producto en forma de cristales blancos (p.f. 113-115°C). Por  
recristalización en cloroformo se obtiene el producto, 5-  
(feniltiometil)tetrazol (p.f. 114-116°C), cuyos espectros  
infrarrojo y RMN concuerdan con la estructura.

15

20

Análisis: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S: C, 49,98 %; H, 4,19 %;  
N, 29,15 %; S, 16,68 %.

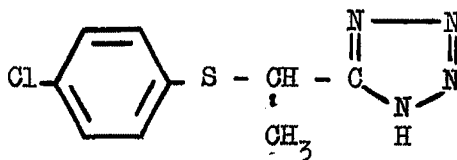
25

Encontrado: C, 49,89 %; H, 4,26 %; N, 29,05 %;  
S, 16,80 %.

Ejemplo B-3

Preparación de 1-(p-clorofeniltio)-1-(5-tetrazolil)etano

30



344194<sup>13</sup>



1 Una mezcla de 13,6 g (68,8 mmoles) de  $\alpha$ -(4-cloro-  
 feniltio)propionitrilo, 4,92 g (75,7 mmoles) de azida sódica y 4,0 g (75,7 mmoles) de cloruro amónico en 300 ml de -  
 5 dimetilformamida se agita a 100-108°C durante 16 horas. Se  
 separa la dimetilformamida a presión reducida en baño de -  
 vapor y se añaden al residuo 200 ml de agua destilada con  
 lo que se forma un precipitado. La mezcla se acidula con -  
 ácido clorhídrico concentrado, se separa el sólido por fil-  
 10 tración y se lava con agua. Una solución-suspensión del só-  
 lido en éter se evapora a presión reducida, se añade cloro-  
 formo y se evapora para separar el agua posible. Por re-  
 cristalización en alcohol isopropílico se obtienen 14,06 g  
 del sólido (p.f. 169,5-171°C). Por recristalización en al-  
 15 cohol isopropílico se obtiene el producto, 1-(p-clorofenil-  
 tio)-1-(5-tetrazolil)etano (p.f. 169-170,5°C).

Análisis: Calculado para  $C_9H_9ClN_4S$ : C, 44,91 %; H, 3,77 %;  
 Cl, 14,73 %; N, 23,28 %; S, 13,32%.

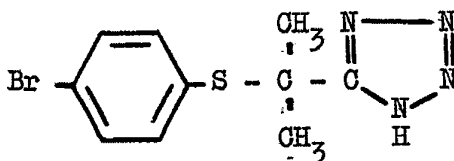
Encontrado: C, 45,14 %; H, 3,89 %; Cl, 15,19 %;  
 N, 23,47 %; S, 13,32 %.

20

Ejemplo B-4

Preparación de 2-(p-bromofeniltio)-2-(5-tetrazolil)propano

25



30

Se agita a 90°C durante 22 horas una mezcla de 23,0  
 g (0,09 moles) de  $\alpha$ -(4-bromofeniltio)isobutironitrilo, 6,5  
 g (0,1 moles) de azida sódica y 5,35 g (0,1 moles) de cloru-  
 30 ro amónico en 100 ml de dimetilformamida. La mezcla se vier-  
 te sobre 650 ml de agua fría y se acidula con ácido sulfúri

344194



1 co 6N. El precipitado blanco resultante se filtra, se seca  
sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío y da 26,0 g del tetrazol crudo (p.f.  
175-178°C). Por recristalización en cloroformo se obtiene  
5 el producto, 2-(p-bromofeniltio)-2-(5-tetrazolil)propano  
(p.f. 192,5-194,5°C).

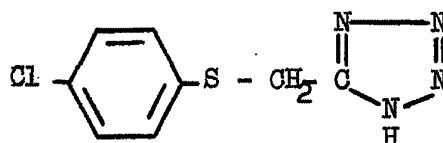
Análisis: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>S: C, 40,14 %; H, 3,71 %  
N, 18,73 %; Br, 26,71 %.

Encontrado: C, 40,13 %; H, 3,79 %; N, 18,84 %;  
Br, 26,85 %.

10

Ejemplo B-5

Preparación de 5-(p-clorofeniltiometil)tetrazol



15

Una mezcla de 25,0 g (0,136 moles) de p-clorofenil  
tioacetónitrilo, 9,11 g (0,14 moles) de azida sódica y 7,5  
g (0,14 moles) de cloruro amónico en 125 ml de dimetilfor-  
mamida se calienta a 100°C, con agitación, durante 20 ho-  
20 ras. La mayor parte de la dimetilformamida se separa a va-  
cío y el residuo se vierte sobre 1000 ml de agua fría y se  
acidula con ácido sulfúrico 6 N. Después de enfriar en un  
baño de hielo, el tetrazol precipitado se filtra y recris-  
taliza en etanol-agua, dando 25,3 g de producto (p.f. 158-  
25 159°C). Una segunda recristalización en etanol-agua da el  
producto, 5-(p-clorofeniltiometil)tetrazol (p.f. 157-159°C).

25

Análisis: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>S: C, 42,38 %; H, 3,12 %;  
N, 24,72 %.

30

Encontrado: C, 42,31 %; H, 3,22 %; N, 24,71 %.



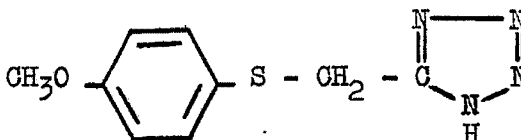
344194

1

Ejemplo B-6

Preparación de 5-(p-metoxifeniltiometil)tetrazol

5



10

Una mezcla de 18,7 g (0,104 moles) de p-metoxifeniltioacetoneitrilo, 7,15 g (0,11 moles) de azida sódica y 5,88 g (0,11 Moles) de cloruro amónico en 100 ml de dimetilformamida se agita a 100-110°C durante 18 horas. La mezcla se vierte en agua y se acidula con ácido sulfúrico 6 N. El tetrazol crudo precipita al enfriar en forma de sólido de color naranja. Por recristalización en alcohol isopropílico (con tratamiento con "Norit") se obtienen 18,2 g de tetrazol (p.f. 133-135°C). Por recristalización en alcohol isopropílico se obtiene el producto, 5-(p-metoxifeniltiometil)tetrazol (p.f. 137-141°C).

15

Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 48,63 %; H, 4,54 %; N, 25,21 %.

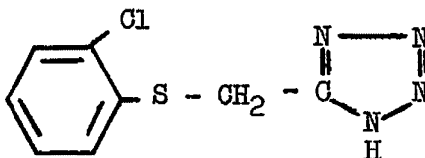
20

Encontrado: C, 49,02 %; H, 4,76 %; N, 25,19 %.

Ejemplo B-7

Preparación de 5-(o-clorofeniltiometil)tetrazol

25



30

Una mezcla de 29,3 g (0,16 moles) de o-clorofeniltioacetoneitrilo, 11,4 g (0,175 moles) de azida sódica y 9,4 g (0,175 moles) de cloruro amónico en 500 ml de dimetilformamida se agita y se calienta a 100-110°C durante 22 horas.

344194<sup>13</sup>



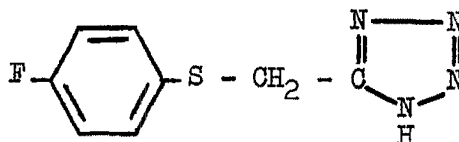
1 A continuación la mezcla se evapora a presión reducida pa-  
 2 ra separar la dimetilformamida y el residuo se disuelve en  
 3 250 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico concen-  
 4 trado. El aceite resultante cristaliza al enfriar y el só-  
 5 lido se recristaliza en cloroformo, dando 26,0 g de tetra-  
 6 zol (p.f. 103,5-105°C). Por recristalización en cloroformo  
 7 se obtiene el producto, 5-(o-clorofeniltiometil)tetrazol,  
 8 (p.f. 104-107°C).

9 Análisis: Calculado para  $C_8H_7ClN_4S$ : C, 42,39 %; H, 3,11 %;  
 10 Cl, 15,64 %; N, 24,72 %; S, 14,14%.  
 Encontrado: C, 42,62 %; H, 3,28 %; Cl, 15,86%;  
 N, 24,57 %; S, 14,03 %.

Ejemplo B-8

Preparación de 5-(p-fluorfeniltiometil)tetrazol

15



16 Una mezcla de 8,0 g (47,8 mmoles) de p-fluorfenil-  
 17 tioacetronitrilo, 3,26 g (50 mmoles) de azida sódica y 2,68  
 18 g (50 mmoles) de cloruro amónico en 100 ml de dimetilforma-  
 19 mida se agita a 105°C durante 11 horas. La mezcla se vier-  
 20 te sobre agua de hielo y se acidula con ácido sulfúrico 6N.  
 21 El tetrazol crudo precipita como cristales blancos y por -  
 22 posterior secado a vacío sobre  $P_2O_5$  da 7,7 g del producto  
 23 crudo (p.f. 135-138°C). Por recristalización en cloroformo  
 24 se obtiene el producto, 5-(p-fluorfeniltiometil)tetrazol -  
 25 (p.f. 137,5-139°C).

26 Análisis: Calculado para  $C_8H_7FN_4S$ : C, 45,70% H, 3,36; N,  
 27 26,65 %.

30



344194

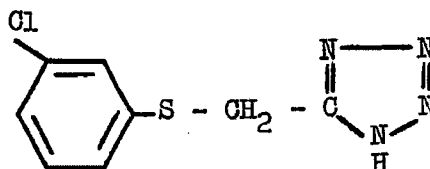
1

Encontrado: C, 45,76 %; H, 3,45 %; N, 26,37 %.

Ejemplo B-9

Preparación de 5-(m-clorofeniltiometil)tetrazol

5



10

Una mezcla de 18,4 g (0,1 moles) de m-clorofenil-  
 tioacetoniitrilo, 7,2 g (0,11 moles) de azida sódica y 5,9  
 g (0,11 moles) de cloruro amónico en 250 ml de dimetilfor-  
 mamida se agita y se calienta a 110-115°C durante 18 horas.  
 La dimetilformamida se evapora a presión reducida y se añe-  
 den al residuo 200 ml de agua. La suspensión acuosa resi-  
 dual se acidula con ácido clorhídrico concentrado. La mez-  
 15 cla se extrae 3 veces con éter. Los extractos combinados -  
 se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y  
 se evaporan a presión reducida dando 19,7 g del producto -  
 (p.f. 126-128°C). Por recristalización en alcohol isopropí-  
 lico se obtiene el producto, 5-(m-clorofeniltiometil)tetra-  
 20 zol (p.f. 126-128°C).

20

Análisis: Calculado para  $C_8H_7ClN_4S$ : C, 42,39 %; H, 3,11 %;  
 Cl, 15,64 %; N, 24,72 %; S, 14,14%.

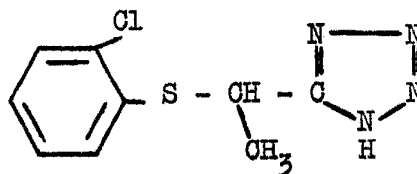
Encontrado: C, 42,74 %; H, 3,28 %; Cl, 15,84 %;  
 N, 24,79 %; S, 14,20 %.

25

Ejemplo B-10

Preparación de 1-(o-clorofeniltio)-1-(5-tetrazolil)etano

30





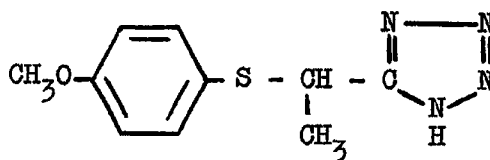
1           Una mezcla de 4,18 g (21,1 mmoles) de  $\alpha$ -(2-cloro-  
feniltio)propionitrilo, 1,51 g (23,2 mmoles) de azida sódica y 1,24 g (23,2 mmoles) de cloruro amónico en 50 ml de -  
5           dimetilformamida se agita a 110-115°C durante 15 horas. A  
continuación la mezcla se evapora a presión reducida para  
separar la dimetilformamida y el residuo se disuelve en 100  
ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico concentrado.  
La suspensión ácida se extrae 3 veces con éter. Los extrac-  
tos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato -  
10          sódico anhidro y se evaporan a presión reducida dando 4,94  
g del tetrazol (p.f. 110-113°C). Por recristalización en -  
cloroformo-tetracloruro de carbono se obtiene el producto,  
1-(o-clorofeniltio)-1-(5-tetrazolil)etano (p.f. 114,5-115,5  
°C).

15          Análisis: Calculado para  $C_9H_9ClN_4S$ : C, 44,91 %; H, 3,77 %;  
N, 23,28 %; S, 13,32 %.

Encontrado: C, 45,23 %; H, 3,97 %; N, 23,26 %;  
S, 13,31 %.

Ejemplo B-11

20          Preparación de 1-(p-metoxifeniltio)-1-(5-tetrazolil)etano



25           Una mezcla de 3,32 g (17,2 mmoles) de  $\alpha$ -(4-metoxi-  
feniltio)propionitrilo, 1,23 g (18,9 mmoles) de azida sódica y 1,01 g (18,9 mmoles) de cloruro amónico en 50 ml de -  
dimetilformamida se agita a 100°C durante 18 horas. A con-  
tinuación se evapora la mezcla a presión reducida para se-  
30          parar la dimetilformamida y el residuo se disuelve en 150



344194

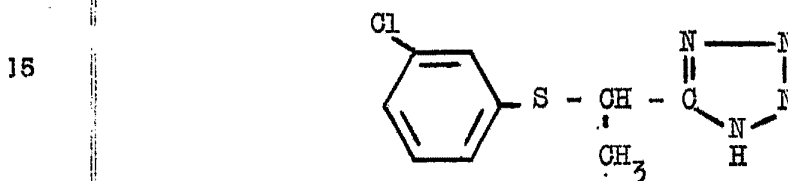
1 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico concentrado.  
 La suspensión ácida se extrae 3 veces con éter. Los extrac-  
 5 tos combinados se evaporan a presión reducida dando 3,9 g  
 del tetrazol crudo. Por recristalización en acetato de eti-  
 lo, seguido de dos recristalizaciones adicionales en alco-  
 hol isopropílico se obtiene el producto, 1-(p-metoxifenil-  
 tio)-1-(5-tetrazolil)etano (p.f. 115-158°C).

Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{12}N_4OS$ : C, 50,83 %; H, 5,12 %;  
 N, 23,71 %; S, 13,57 %.

10 Encontrado: C, 50,80 %; H, 5,15 %; N, 24,01 %;  
 S, 13,50 %.

Ejemplo B-12

Preparación de 1-(m-clorofeniltio)-1-(5-tetrazolil)etano



Una mezcla de 14,35 g (72,6 mmoles) de  $\alpha$ -(3-cloro-  
 20 feniltio)propionitrilo, 5,19 y (79,8 mmoles) de azida sódica  
 y 4,27 g (79,8 mmoles) de cloruro amónico en 250 ml de  
 dimetilformamida se agita y se calienta a 100°C durante 21  
 horas. Se separa la dimetilformamida y el residuo se sus-  
 pende en 250 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico  
 25 concentrado. La mezcla se extrae con éter, se secan los ex-  
 tractos etéreos y se separa el éter. El sólido crudo resul-  
 tante se recristaliza en cloroformo-tetracloruro de carbo-  
 no dando 14,1 g del tetrazol crudo (p.f. 114,5-115,5°C). -  
 Por nuevas recristalizaciones en cloroformo y alcohol iso-  
 propílico se obtiene el producto, 1-(m-clorofeniltio)-1-(5-  
 30 tetrazolil)etano (p.f. 115-116,5°C).

-27  
344194

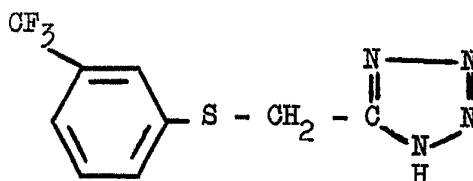


1 Análisis: Calculado para  $C_9H_9ClN_4S$ : C, 44,91 %; H, 3,77 %;  
N, 23,28 %; S, 13,32 %.

Encontrado: C, 45,27 %; H, 3,95 %; N, 23,73 %;  
S, 13,30 %.

5 Ejemplo B-13

Preparación de 5-(3-trifluorometilfeniltiometil) tetrazol



Una mezcla de 19,78 g (0,09 moles) de m-trifluorme-  
tilfeniltioacetoniitrilo, 6,5 g (0,10 moles) de azida sódica y 5,4 g (0,1 moles) de cloruro amónico en 50 ml de dime-  
tilformamida se agita y se calienta a 105°C durante 18 ho-  
ras. A continuación la mezcla se evapora a presión reduci-  
da para separar la dimetilformamida y el residuo se disuel-  
ve en 100 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico -  
concentrado. La suspensión ácida se extrae 3 veces con -  
éter. Los extractos combinados se extraen dos veces con so-  
lución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extrac-  
tos combinados se acidulan con ácido clorhídrico concentra-  
do y se extraen dos veces con cloroformo. Los extractos en  
cloroformo combinados se lavan con agua y se secan sobre -  
sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida -  
dando un aceite viscoso de color pardo. Por recristaliza-  
ción en benceno, "Skellysolve B" se obtienen 14,3 g del -  
producto. Con una segunda recristalización en benceno, se  
obtiene el producto 5-(3-trifluorometilfeniltiometil)tetra-  
zol (p.f. 96,5-98,5°C).

30 Análisis: Calculado para  $C_9H_7F_3N_4S$ : C, 41,54 %; H, 2,71 %;

344194



1

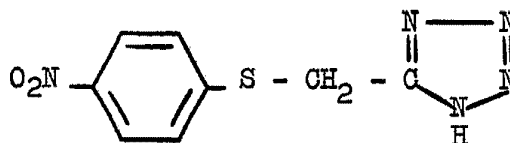
N, 21,33 %.

Encontrado: C, 41,65 %; H, 2,86 %; N, 21,49 %.

Ejemplo B-14

Preparación de 5-(p-nitrofeniltiometil)tetrazol

5



10

Una mezcla de 25,0 g (0,129 moles) de p-nitrofenil-  
 tioacetónitrilo, 9,2 g (0,142 moles) de azida sódica y 7,6  
 g (0,142 moles) de cloruro amónico en 200 ml de dimetilfor-  
 mamida se agita y se calienta a 100-120°C durante 18 horas.  
 A continuación la mezcla se evapora a presión reducida pa-  
 ra separar la dimetilformamida y el residuo se suspende en  
 15 250 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico concen-  
 trado. La suspensión ácida se extrae 3 veces con éter. Los  
 extractos combinados se lavan 2 veces con agua, se secan -  
 sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión redu-  
 cida dando 22,2 g de un sólido marrón. Por recristalización  
 20 (con decoloración) en acetato de etilo y dos recristaliza-  
 ciones más en alcohol isopropílico se obtiene el producto,  
 5-(p-nitrofeniltiometil)tetrazol (p.f. 151-153°C).

Análisis: Calculado para  $C_8H_7N_5O_2S$ : C, 40,50 %; H, 2,97 %;  
 N, 29,52 %; S, 13,52 %.

25

Encontrado: C, 40,89 %; H, 3,20 %; N, 29,67 %;  
 S 13,23 %.

Ejemplo B-15

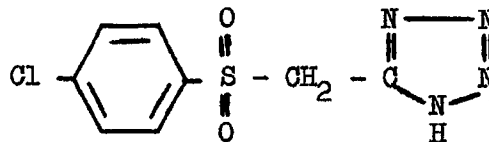
Preparación de 5-(p-clorobencenosulfonilmetil)tetrazol

30



160

1



5

Sobre una suspensión de 5,0 g (22 mmoles) de 5-(p-clorofeniltiometil)tetrazol en 50 ml de ácido acético glacial se añaden 7,48 (66 mmoles) de solución de peróxido de hidrógeno al 30 % y la mezcla se calienta en baño de vapor durante 2 horas. A continuación la mezcla se enfría y se vierte sobre 200 ml de agua. El precipitado blanco se filtra y se seca, dando 3,6 g de producto crudo. Por recristalización en alcohol isopropílico se obtiene el producto, 5-(p-clorobencenosulfonilmetil)tetrazol, (p.f. 213,5-215,5 °C).

10

15

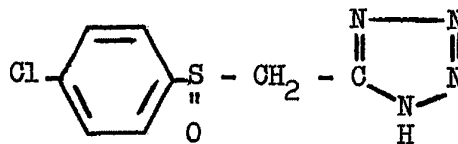
Análisis: Calculado para  $C_8H_7ClN_4O_2S$ : C, 37,14 %; H, 2,73%; N, 21,66 %; S, 12,39 %.

Encontrado: C, 37,63 %; H, 2,89 %; N, 21,67 %; S, 12,55 %.

Ejemplo B-16

20

Preparación de 5-(p-clorobencenosulfonilmetil)tetrazol



25

Sobre una suspensión de 5,0 g (22 mmoles) de 5-(p-clorofeniltiometil)tetrazol en 50 ml de ácido acético glacial se añaden 7,48 g (66 mmoles) de solución de peróxido de hidrógeno al 30 % y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación la mezcla se vierte sobre 200 ml de agua. El precipitado se filtra y se se-

30

344194



1967

1 ca, dando el producto, 5-(p-clorobencenosulfinilmetil)tetra-  
zol.

Ejemplo B-17

Preparación de 5-(3-clorofeniltiometil)tetrazol sódico

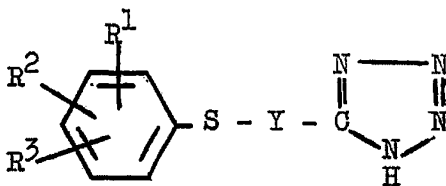
5 Se disuelven 30,0 g (0,1323 moles) de 5-(3-clorofe-  
niltiometil)tetrazol en 300 ml de etanol al 95 %. El pH de  
la solución se ajusta a 7 utilizando solución acuosa al 6%  
de NaOH y la solución se evapora a presión reducida. Des-  
10 pués de eliminar el etanol y el agua, se añade benceno dos  
veces y se separa a presión reducida. El residuo se seca a  
vacío durante 17 horas dando 32,8 g del producto, 5-(3-clo-  
rofeniltiometil)tetrazol sódico.

Aunque este invento se ha descrito e ilustrado en  
relación con su realización preferida, los expertos en la  
15 técnica observarán que pueden introducirse modificaciones  
sin apartarse del espíritu y alcance de este invento.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta, recaerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

20 1. Un procedimiento para la preparación de agentes  
terapéuticos de fórmula:

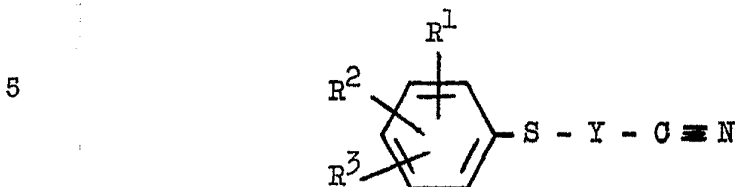


25 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno de ellos hidrógeno,  
cloro, bromo, fluor, yodo, trifluormetilo, alquilo infe-  
rior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, dialquil(infe-  
rior)amino, dialquil(inferior)aminoalcoxi(inferior), nitro,  
30 fenilo, fenoxi o bencilo; y donde Y es alquilleno inferior



1967

1 y sus S-óxidos y S-dióxidos y las sales no tóxicas, farma-  
céticamente aceptables, de los mismos; cuyo procedimiento  
consiste en hacer reaccionar un nitrilo de fórmula:



10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Y son los definidos anteriormente, con  
un peso equimolecular, por lo menos, de una azida, en un  
medio de reacción líquido, a una temperatura superior a la  
ambiente, y si se desea, hacer reaccionar después el pro--  
ducto con un agente oxidante para formar el S-óxido o S-  
dióxido correspondientes.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que la azida es azida sódica, azida potásica, azida de  
litio, azida de aluminio, azida de amonio, azida de tetra-  
metilamonio o ácido hidrazoico.

20 3. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-  
dicaciones 1 ó 2, en el que se utiliza como catalizador un  
ácido de Lewis.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-  
dicaciones 1 a 3, en el que la reacción se lleva a cabo a  
una temperatura comprendida entre 80° y 140°C.

25 5. Se reivindica por último como objeto sobre el -  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita :  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES TERAPEUTI-  
COS".

344194



1567

1

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 17 de Agosto de 1.967

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30