374540

137

374549

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A61
SUBCLASE D K

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad francesa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIAZOLIL BENZOICO "

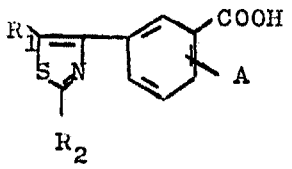
==========

Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido tiazolil benzoico, conforme se describe a continuación.

374549

La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido tiazolil benzóico de fórmula general I:

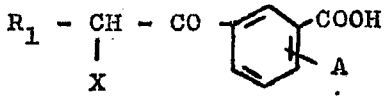


I

en la cual:

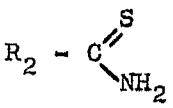
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada, R_2 representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilalquilo, fenilo o fenilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno, o radicales alquilo o alcoxi inferiores que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, y A representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo, o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Estos derivados son nuevos y pueden ser preparados por un método conocido, descrito por Hantzsch y al. Ann.294 1 (1888), haciendo reaccionar una α-halógeno cetona de formula general II:



II

en la cual R_1 y A toman los significados precedentemente definidos y X representa un átomo de cloro o de bromo, sobre una tioamida de fórmula general III:



III

en la cual R_2 tiene el significado precedentemente definido.

Los derivados de fórmula general I pueden ser transformados en sales de adición con bases minerales u orgánicas, tales como por ejemplo las bases de metales alcalinos y las aminas secundarias y terciarias, tales como las di- y trietilaminas. Estas sales forman, igualmente, parte de la presente invención.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Los puntos de fusión están determinados mediante la platina candente de Kofler, bajo microscopio (M.K.) o mediante banco Kofler (K.).

EJEMPLO 1

Acido hidroxi-2 (metil-2 tiazolil-4)-5 benzóico

Se agrega, gota a gota, en 15 minutos, bajo agitación enérgica, una solución de 53 g (0.2 de mol) de ácido hidroxi-2 (α-bromoacetil)-5 benzóico en 250 ml de etanol tibio, a una solución de 15 g (0.2 de mol) de tioacetamida en 60 ml de etanol. Se forma, poco a poco, un precipitado blanco en el curso de la reacción que es ligeramente exotérmica. Se mantiene la agitación durante una hora y, luego, la mezcla reactiva se diluye en 500 ml de agua. El precipitado se lava, entonces, con agua y el producto se recristaliza en el etanol. Se obtienen 40,6 g de ácido hidroxi-2 (metil-2 tiazolil-4)-5 benzóico, P.F. (K.) 250-253ºC (rendimiento 83%). Una cantidad suplementaria de producto se obtiene por concentración de las aguas madres etanólicas. Se agrega 3,1 g (0.0425 de mol) de dietilamina a una suspensión de 10 g (0.0425 de mol) del ácido preparado arriba en 50 ml. de etanol. La mezcla se agita durante 30 minutos y luego se concentra hasta secarse. El residuo se recristaliza en el benceno. Se obtienen 10,3 g de hidroxi-2

(metil-2 tiazolil-4)-5 benzoato de dietilamonio, P.F. (M.K.) 128-132ºC con recristalización progresiva, y segundo P.F. 249-250ºC (rendimiento 78%).

Por encima de su punto de fusión, la sal de dietilamonio libera la dietilamina, regenerando, entonces, el ácido correspondiente; el segundo punto de fusión corresponde, por lo tanto, a la transformación completa en ácido libre.

EJEMPLOS 2 a 9

Los derivados siguientes han sido preparados siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1:

2. Acido hidroxi-2 (fenil-2 tiazolil-4)-5 benzóico, P.F. (M.K.) 210-211ºC, con sublimación (acetonitrilo), preparado a partir del ácido hidroxi-2 (α-bromoacetil)-5 benzóico y de la tiobenzamida.

3. Acido hidroxi-2 [(dimetoxi-3,4 fenil)-2 tiazolil-4]-5 benzóico monohidratado, P.F. (K.) 140ºC y, luego, 218-222ºC (etanol), preparado a partir del ácido hidroxi-2 (α-bromoacetil)-5 benzóico y de la tioveratramida.

4. Acido metoxi-2 (fenil-2 tiazolil-4)-5 benzóico, P.F. (K.) 169-170ºC, preparado a partir del ácido metoxi-2 (α-bromoacetil)-5 benzóico y de la tiobenzamida.

5. metoxi-2 (metil-2 tiazolil-4)-5 benzoato de dietilamonio, P.F. instantáneo (K.) 130-132ºC, (benceno), P.F. (K.) del ácido correspondiente 157-160ºC, preparado a partir del ácido metoxi-2 (α-cloroacetil)-5 benzóico y de la tioacetamida.

6. (metil-2 tiazolil-4)-3 benzoato de dietilamonio, P.F. (K.) 135-137ºC, P.F. (K.) del ácido correspondiente 194-196ºC, preparado a partir del ácido (α-bromoacetil)-3 benzóico y de la tioacetamida.

7. cloro-2 (metil-2 tiazolil-4)-5 benzoato dietilamonio, P.F. (M.K.) 145-150ºC (benceno), P.F. (M.K.) del ácido correspondiente 206-209ºC preparado a partir del ácido cloro-2 (α-bromoacetil)-5 benzóico y de la tioacetamida.

8. Acido (dimetil-2,5 tiazolil-4)-3 benzóico, P.F. (M.K.) 150-154ºC (acetonitrilo) preparado a partir del ácido (α-bromo propionil)-3 benzóico y de la tioacetamida.

9. Acido metoxi-2 (benzil-2 tiazolil-4)-5 benzóico, P.F. (M.K.) 136-139ºC (etanol), preparado a partir del ácido metoxi-2 (α-bromoacetil)-5 benzóico y de la feniletano tioamida.

Los nuevos derivados del ácido tiazolil benzóico y sus sales fisiológicamente tolerables, de la presente invención, poséen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, principalmente fibrinolítica, antiadhesiva plaquetaria, antiúlcera, e influyen en los procesos inmunológicos.

Su toxicidad es muy débil y la DL_{50} en el ratón varía de 187,5 mg/kg a > 1000 mg/kg por la via intraperitoneal y de 1000 mg/kg a > 2000 mg/kg por via oral.

La actividad fibrinolítica ha sido estudiada por el método de von Kaulla (Am. J. Clin. Path. 29 104 (1958)). Administrando los productos por via intravenosa en la rata, a dosis de 5 a 10 mg/kg, se obtiene una disminución de 6 a 64 % del tiempo de lisis de las euglobulinas, de 10 a 30 minutos después de la inyección. En administración oral, las dosis de 50 a 100 mg/kg provocan una disminución de 4 a 54% del tiempo de lisis de las euglobulinas, de 1 a 3 horas después de la administración.

Utilizando el método de S. Wessler (J. Clin. Invest. 34.647-651 (1955)), se puede observar que ciertos derivados de la invención, administrados por via intravenosa a dosis

de 50 mg/kg, inhiben total o parcialmente la formación de coágulos en la vena yugular del conejo, provocada por la inyección de un suero heterólogo, demostrando asi la actividad de los productos, tanto fibrinolítica como inmunológica.

La actividad sobre la adhesividad plaquetaria ha sido puesta en evidencia por el método de Salzmann (J.Dab. Clin. Med. 62, 724 (1963)). Se ha hallado que los nuevos derivados administrados al conejo, en dosis de 10 a 25 mg/kg por via intravenosa y en dosis de 50 a 100 mg/kg por via oral, disminuyen la adhesividad plaquetaria de 30 a 50 %.

Los nuevos productos inhiben, en la rata, la úlcera gástrica compulsa (S. Bonfils y col. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. XI.343 (1966)). Administrados a dosis de 20 a 200 mg/kg por via peritoneal se comprueba una protección de 25 a 75 % de los animales tratados.

La secreción gástrica se inhibe, igualmente, mediante los nuevos productos (H.Shay y Col. Gastroenterology 5. 43 (1945)). Las dosis de 10 a 150 mg/kg intraperitoneal inhiben de 40 a 90 % el caudal de ácido clorhídrico libre de la rata.

La débil toxicidad y las propiedades arriba descritas permiten la utilización de los derivados de la invención en terapéutica, principalmente en la prevención y el tratamiento de las trombosis, de la arterioesclerosis, de la úlcera y de la hipersecreción gástrica.

La invención tiene, igualmente, por objeto los compuestos farmacéuticos que comprendan un derivado de la fórmula general I o una de sus sales fisiológicamente compatibles, mezcladas o asociadas a un excipiente farmacéutico apropiado como, por ejemplo, agua destilada, glucosa, lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio, manteca de cacao, etc. Los

compuestos farmacéuticos, asi obtenidos, pueden revestir la forma de grageas, supositorios o soluciones y pueden ser administrados por via oral, rectal o parenteral en dosis de 5 a 500 mg, 1 a 5 veces al dia.

El ejemplo siguiente ilustra la composición de un preparado farmacéutico tal.

EJEMPLO 10

Comprimidos grageados

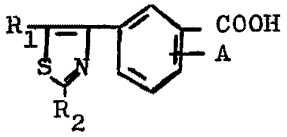
Hidroxi-2(metil-2 tiazolil-4)-5 benzoato de dietilamonio.....	100 mg
Lactosa	102 mg
Almidón	50 mg
Talco	20 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Para un comprimido a gragear.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido tiazolil benzóico de fórmula general I



I

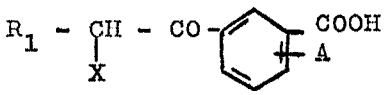
en la cual:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, en cadena

374549 13

lineal o ramificada, y R_2 representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilalquilo, fenilo o fenilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno o radicales alquilo o alcoxi inferiores que contienen de 1 a 5 átomos de carbono;

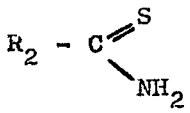
- A representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi inferiores que contienen de 1 a 5 átomos de carbono; asi como sus sales de adición con las bases minerales u orgánicas, caracterizado en que se hace reaccionar una α-halógeno cetona de fórmula general II



II

en la cual R_1 y A toman los valores enunciados arriba y X es un átomo de cloro o de bromo,

sobre una tioamida de fórmula general III



III

en la cual R_2 toma el significado precedentemente definido.

SEGUNDA.- " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIAZOLIL BENZOICO "

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de Diciembre de 1.969
P.A. de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE
Victor Gil Vega .