

410333

22



P.- 52.960

N/Dossier
No. 938/72

F.E.25-2-75

Int. Cl.: <i>CO7D//A61K</i>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

entidad francesa

establecida en 195, Route d'Espagne, 31023 Toulouse, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS TIAZOLICOS"

(Clase Internacional CO7d)

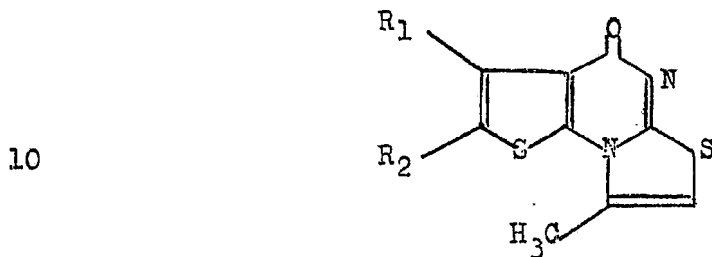
410333

22 MAR 1973



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados tiazólicos utilizables en medicina humana y veterinaria.

Los nuevos compuestos preparados según la invención responden a la fórmula general:



15 en la cual R_1 y R_2 representan individualmente hidrógeno o un radical alcohilo inferior, o bien forman juntos un puente alcohileno $-(CH_2)_n-$ en el que n es un número entero comprendido entre 2 y 6.

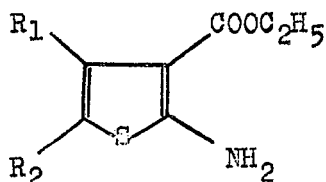
20 Los radicales alcohilo inferiores representados por R_1 y R_2 tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y son particularmente radicales metilo o etilo; el puente alcohileno $-(CH_2)_n-$ es particularmente un puente tetrametileno $-(CH_2)_4-$.

25 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar un derivado del ácido



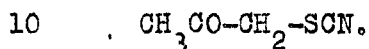
2-amino-tiofeno-3-carboxílico de fórmula

5



(II)

en la cual R_1 y R_2 son tales como se ha definido anteriormente, con la tiocianatoacetona de fórmula



La reacción se efectúa con preferencia en caliente en medio alcohólico (butanol por ejemplo) en presencia de un pequeño volumen de ácido mineral fuerte (ácido clorhídrico concentrado por ejemplo).

15

Los compuestos de partida de fórmula (II) se pueden preparar según los procedimientos descritos por K.GEWALD (Chem. Ber., 1965, 3571) y K.GEWALD, E.SCHINKE y H.BOTTCHER (chem. Ber., 99, 1966, 94).

20

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título de ilustración del procedimiento de la invención.

25

EJEMPLO 1 - Preparación de la 1,6,7-trimetil-5H-tiazolo-[2,3-b]-tieno-[2,3-d]-pirimidin-5-ona (derivado nº 1)

410333

22



40 g de éster etílico del ácido 2-amino-4,5-
-dimetil-tiofeno-3-carboxílico, preparado según el pro-
cedimiento de K.GEWALD y colaboradores, 40 ml de tio-
cianatoacetona y 1 ml de ácido clorhídrico concentra-
do se mezclan en 400 ml de butanol y se calientan a
5 reflujo durante 6 h.

Al enfriar, se forma un precipitado de 14,6
g de cristales amarillentos.

Se recogen estos cristales por filtración
10 a vacío, se lavan con éter y se recristalizan en áci-
do acético glacial. Se obtienen cristales incoloros
que se descomponen a una temperatura de 335° - 339°C.

EJEMPLO 2 - Preparación de la 1-metil-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5H-[1]-benzotieno-[2,3-d]-tiazolo-
15 -[2,3-b]-pirimidin-5-ona (derivado nº 2)

78 g de éster etílico del ácido 2-amino-
-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
78 ml de tiocianatoacetona y 2 ml de ácido clorhí-
rico concentrado se mezclan en 750 ml de butanol y se
20 calientan a reflujo, durante 4 a 5 h.

Al enfriar, se forma un precipitado que pro-
porciona, después de filtración a vacío, lavado con
etanol y secado a la estufa, 51 g de cristales amari-
25 llentos.

410333



Después de recristalización en etanol, se obtienen cristales incoloros cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 290°-293°C.

5 Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se relacionan a continuación, ponen de relieve las interesantes actividades de los derivados de fórmula (I), particularmente las actividades anti-inflamatorias, antálgicas y sedantes, que los hacen valiosos en terapéutica.

10

I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

Este estudio se ha efectuado sobre la toxicidad aguda de los compuestos, su toxicidad crónica y retardada, y su tolerancia.

15

Los resultados han puesto de manifiesto la escasa toxicidad de los derivados de fórmula (I). A título indicativo, en el ratón, la dosis letal al 50 por ciento en 24 horas por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa es de 100 mg para el derivado nº 1 y de 165 mg para el derivado nº 2.

20

Estos compuestos presentan la ventaja, además, de una excelente tolerancia y no han provocado jamás, en los animales sometidos a experiencias, reacciones locales, particularmente al nivel de las mucosas gástricas, ni generales, así como tampoco pertur-

25

410333

23 JUN 1973



baciones en los controles biológicos efectuados con regularidad.

II - ESTUDIO FARMACOLOGICO

5 Este estudio se ha efectuado sobre las acciones anti-inflamatoria, antiálgica y sedante.

1ª) Acción anti-inflamatoria

Se ha puesto en evidencia una neta acción anti-inflamatoria.

10 a) Método del edema localizado provocado por la carragenina.

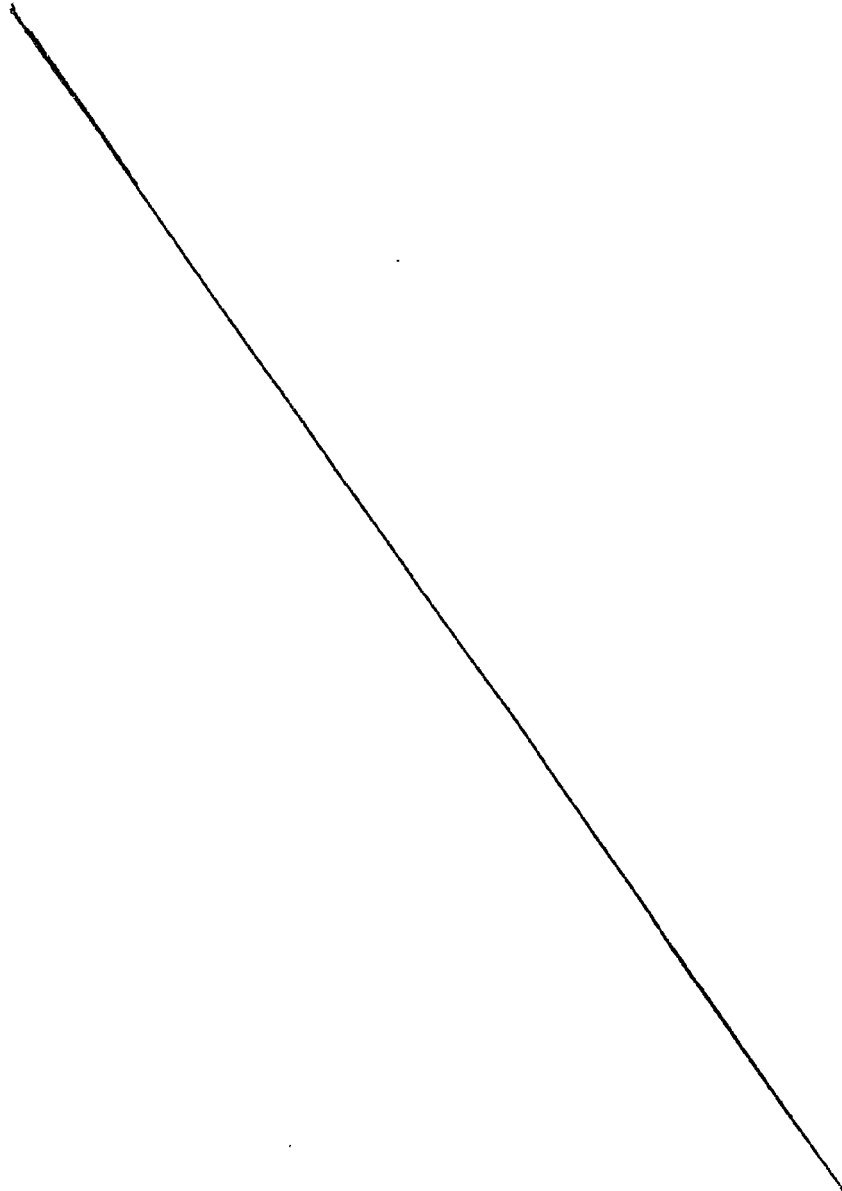
15 La inyección de un volumen de 0,1 ml de una solución acuosa de carragenina al 1 por ciento en los flexores metatarsianos de la pata posterior derecha, en la rata, produce una reacción edematosa. La experimentación se efectuó sobre 2 lotes de ratas, recibiendo el lote testigo una inyección de carragenina, mientras que el lote tratado recibe, además, una hora antes y al mismo tiempo que la inyección de carragenina, 20 100 mg/kg del derivado a ensayar.

25 Las medidas efectuadas con ayuda de un micrómetro de Roch, en el tiempo 0 (inyección de carragenina) y 1h, 2h, 3h, 4h y 5h después de esta inyección en las patas de los animales testigos y de los animales tratados, permiten determinar el porcentaje de ac-

410333



tividad anti-inflamatoria de los derivados de fórmula (I) en función del tiempo. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:



12-1-73

410333



Porcentaje de disminución de la inflamación con relación al lote testigo					
	<u>1ª Hora</u>	<u>2ª Hora</u>	<u>3ª Hora</u>	<u>4ª Hora</u>	<u>5ª Hora</u>
Derivado nº 1	28	35	42	49	29
Derivado nº 2	31	36	44	52	33

b) Método del edema generalizado provocado por la ovoalbúmina.

Una inyección intraperitoneal de 1 ml de ovoalbúmina provoca, en la rata, una reacción edematosa. Los animales del lote tratado reciben, además, al mismo tiempo y una hora después de la inyección de ovoalbúmina, 100 mg del derivado a ensayar por vía oral.

Atribuyendo arbitrariamente el valor 5 al edema generalizado y el valor 1 al edema localizado en el escroto, habiéndose atribuido los valores intermedios a los edemas de las patas, las orejas y el hocico, se ha demostrado que en los animales tratados, los valores medios del síndrome inflamatorio son netamente menos elevados que en el lote testigo.

Las medidas, efectuadas cada hora durante 5 horas a partir de la inyección de ovoalbúmina, se relacionan en la tabla siguiente:

20

410333



Valores medios de la intensidad inflamatoria					
	<u>1ª Hora</u>	<u>2ª Hora</u>	<u>3ª Hora</u>	<u>4ª Hora</u>	<u>5ª Hora</u>
Testigo	2,2	2,8	3,1	3,9	4,3
Derivado nº1	0,5	1,1	1,8	2,0	2,1
Derivado nº 2	0,8	1,2	1,6	1,7	1,9

410333

29) Acción antálgica

a) Método de los estímulos químicos (Koster, Anderson y de Beer, Feder, Proceedings 18 y supp. Pharmacology, 1959, 412-426)

5 Una inyección intraperitoneal de 60 mg de una solución acuosa de ácido acético al 0,6 por ciento provoca, en el ratón, reacciones dolorosas características (estiramientos).

10 Los animales de los lotes tratados han recibido, un cuarto de hora antes de la inyección de ácido acético, 100 mg/kg del derivado a ensayar, por vía oral.

15 El número de estiramientos provocados por el dolor se cuenta durante la media hora que sigue a la inyección irritante, y se determina para cada lote el número medio de estiramientos. Los porcentajes de antalgia así obtenidos son de 78 por ciento (lote tratado con el derivado nº 1) y de 73 por ciento (lote tratado con el derivado nº 2).

20 b) Método de los estímulos mecánicos (Haffner, Deutsch Wisch., 1959, 55, 731-733)

25 Una pinza de compresión colocada en la base de la cola del ratón provoca reacciones características del animal, que bajo el efecto del dolor mueve la pinza e intenta desembarazarse de ella.

410333



1973

Los derivados a ensayar se administran por vía oral, en dosis de 100 mg/kg. En tiempos que varían desde + 15 minutos a + 2 horas, se coloca la pinza de forcipresión y durante un minuto se cuenta el número de mordeduras.

5

Se obtiene así, para cada lote, el número medio de mordeduras, y se determinan durante este período los porcentajes de antalgia producidos, que son de 71 por ciento para el derivado nº 1 y de 68 por ciento para el derivado nº 2.

10

32) Acción sedante

Este estudio ha puesto de manifiesto la neta acción sedante de los derivados de fórmula (I). Administrados en dosis orales de 100 mg/kg, potencian considerablemente la acción de los barbitúricos; así, provocan con gran rapidez el adormecimiento de los ratones que han recibido una dosis infraliminar de barbitúricos.

15

Ejercen, además, una neta acción anticonvulsiva frente al pentetrazol en el ratón y frente a los electrochoques en la rata.

20

Los resultados de este estudio demuestran que los compuestos de fórmula (I) poseen actividades anti-inflamatoria, antálgica y sedante.

25

Dichos compuestos se pueden formular para

410333



la utilización terapéutica como comprimidos, comprimidos en forma de gragea, cápsulas, gotas o jarabe para la administración oral. Se pueden presentar también, para la administración parenteral, en forma de soluto inyectable, y para la administración rectal en forma de supositorios.

Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de 0,050 g a 0,500 g, pudiendo variar las dosis administrables en 24 horas desde 0,050 g a 1,50 g.

Los derivados de fórmula (I) se administran útilmente en terapéutica.

Como sedantes, producen una acción neuroequilibradora muy útil en el tratamiento del eretismo nervioso, de la neurotonía, de los estados de excitación con insomnio, de los insomnios nerviosos del niño, y de los problemas de la atención.

Por sus acciones anti-inflamatoria y antálgica, están indicados en todos los estados inflamatorios dolorosos, cualquiera que sea su etiología. Pueden ser administrados en curas cortas o prolongadas, gracias a su excelente tolerancia, en los reumatismos inflamatorios, en los reumatismos degenerativos, en las lumbalgias, en traumatología, y en cirugía odontostomatológica.

La presente solicitud, que corresponde a la

410333

22 ENE 1973



presentada en Austria, el 4 de Enero de 1972, bajo el
Nº A 35/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

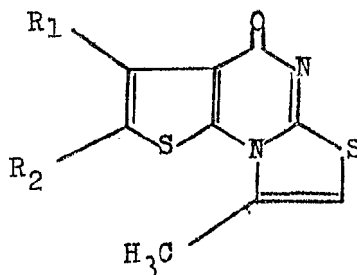
5 Los puntos de invención propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud
de Patente de Invención en España, por VEINTE años,
son los que se recogen en las reivindicaciones siguient
tes:

10 1ª.- Un procedimiento de preparación de comp
puestos de fórmula

m/c



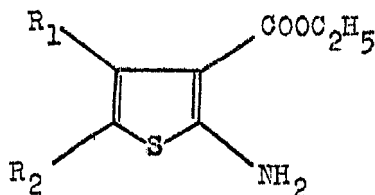
5



(I)

en la cual R_1 y R_2 representan individualmente hidrógeno o un radical alcohilo inferior, o bien forman juntos un puente alcohileno $-(CH_2)_n-$ en donde n es un número entero comprendido entre 2 y 6, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado del ácido 2-amino-tiofeno-3-carboxílico de fórmula

15



(II)

20

en la cual R_1 y R_2 son tales como se ha definido arriba, con la tiocianatoacetona de fórmula CH_3CO-CH_2-SCN .

25

2A - Un procedimiento de acuerdo con la rei-

12-1-73

mle

410333



vindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción en caliente en medio alcohólico en presencia de un ácido mineral fuerte.

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se utiliza como derivado de fórmula (II) el ácido 2-amino-4,5-dimetil-tiofeno-3-carboxílico y se obtiene la 1,6,7-trimetil-5H-tiazolo-[2,3-b]-tieno-[2,3-d]-pirimidin-5-ona.

10 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se utiliza como derivado de fórmula (II) el ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo [6]-tiofeno-3-carboxílico y se obtiene la 1-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1]-benzotieno-[2,3-d]-tiazolo [2,3-b]-pirimidin-5-ona.

15

5ª.- Un procedimiento de preparación de derivados tiazólicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

20 Este Memoria consta de diecisiete hojas

ME

410333

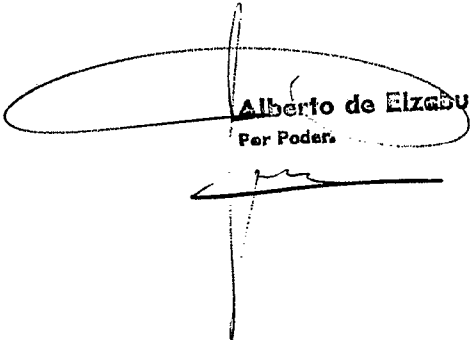
22 ENE



escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 ENE. 1973

P.A.


Alberto de Elzaburu
Per Poder.

me

12-1-72
JAR.

- 17 -