



414,821

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

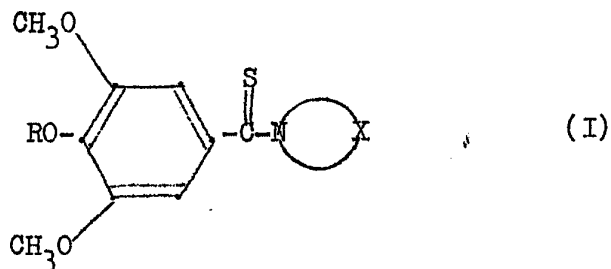
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TIOAMIDAS DE ACIDO SIRINGICO 4-SUBSTITUIDO", a favor de la firma italiana I.S.F. S.p.A., residente en Via Calatafimi 5-9, MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas tioamidas de ácido siríngico 4-substituido que tiene una actividad interesante farmacológicamente y a los métodos para su preparación.

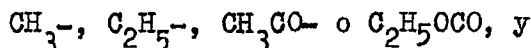
5. De acuerdo con uno de sus aspectos, la invención proporciona compuestos de la fórmula general





en la que

R representa



5.



representa el radical de una amina secundaria cíclica saturada que tiene 4, 5, 6, ó 7 átomos en el anillo, en donde X representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o bien $-\text{NH}-$. Ejemplos de aminas secundarias

10.

cíclicas de las cuales pueden derivarse los grupos



preferidos en las tioamidas de la presente invención son: pirrolidina, 1,3-tiazolidina, imidazolina, 1,2-oxazolidina, 1,3-oxazolidina, piperidina, pipericina, tetrahidro-1,2-oxacina, 1,3-oxacina, tetrahidro-1,4-oxacina (morfolina), tetrahidro-1,4-tiacina y perhidroacepina.

15.

20.

Según otro aspecto de la invención, las nuevas tioamidas aquí descritas, pueden utilizarse en terapia, estando dotadas de una acción atáxica o tranquilizante prolongada sobre el sistema nervioso central sin comprometer los reflejos y la coordinación motora. Además, muestran toxicidad muy baja, un coeficiente terapéutico favorable y ausencia de efectos colaterales sobre el círculo.

25.

Además, las nuevas tioamidas de la invención están dotadas de una actividad que inhibe la secreción gástrica. Dan buenos resultados en antagonizar la formación de lesiones gástricas en varias condiciones experimentales, y tienen una actividad terapéutica interesante en gastritis crónica en la rata.

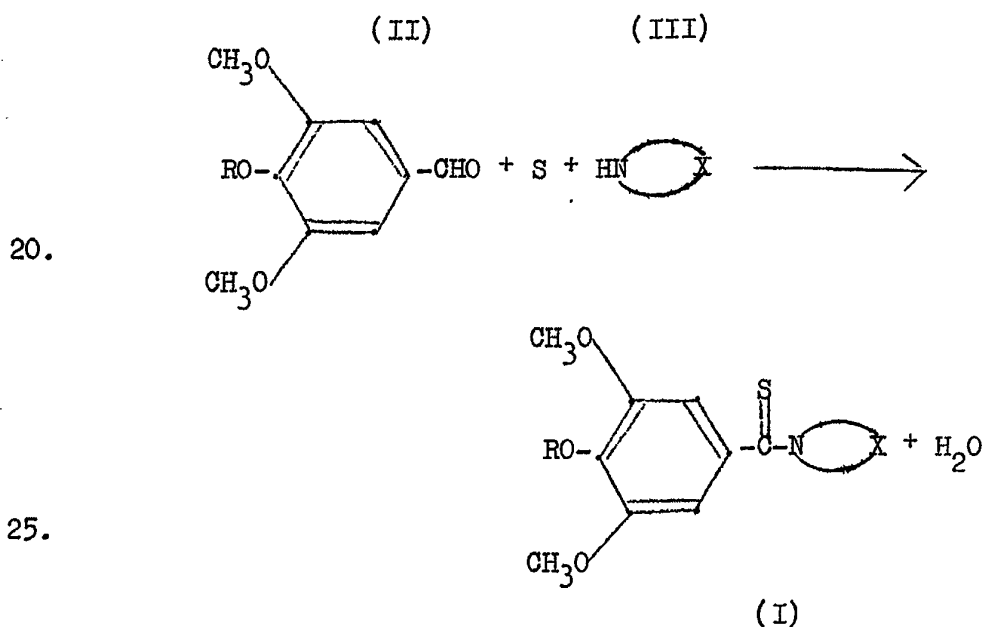


Las nuevas tioamidas de la invención, como se ejemplifican aquí a continuación tienen en general un efecto más prolongado que las amidas correspondientes. Aunque no se desee atribuir a la presente invención cualquier interpretación teórica particular, puede conjeturarse que

5. este efecto prolongado es debido a la mayor resistencia a la hidrólisis que presenta el grupo tioamídico comparado con el grupo amídico.

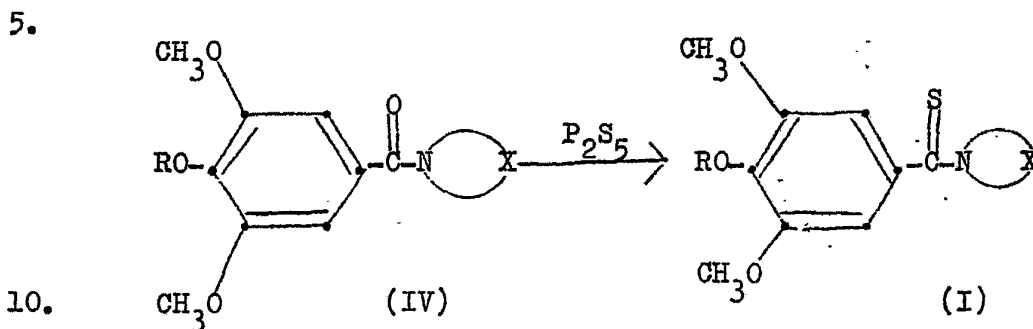
Los nuevos compuestos de la presente invención
10. pueden prepararse ahora según uno de los métodos de síntesis siguientes :

(1) Se hace reaccionar a temperatura elevada un exceso de un aldehído siríngico 4-substituído (II) con azufre y una base heterocíclica secundaria (III) en las condiciones de
15. reacción de Willgeroth. La ruta de reacción es como sigue:





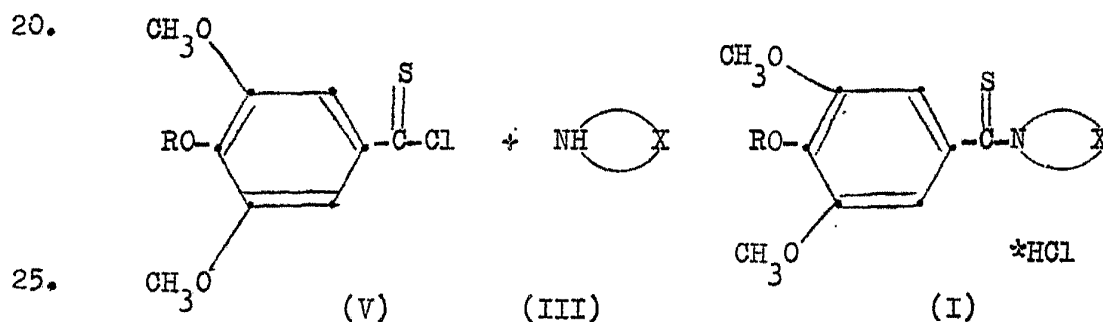
(2) Un segundo método comprende tratar una amida terciaria de ácido siríngico 4-substituido (IV) con un exceso de pentasulfuro de fósforo según la ruta de reacción siguiente:



La reacción de sulfuración se efectúa usualmente en un disolvente orgánico, tal como piridina, a una temperatura de 70°C a 150°C y de preferencia al calentar a 100°C y mantener esa temperatura por varias horas.

15.

(3) Una tercera variante del método preparativo comprende la condensación de un cloruro de ácido tiobenzoico de la fórmula (V) con un exceso de una amina secundaria cíclica (III) según la ruta de reacción siguiente:



La invención se ilustra ahora en detalle mediante los ejemplos siguientes:



EJEMPLO 1

4-(3,4,5-trimetoxitiobenzoil)-tetrahydro-1,4-oxacina.

5. Se calentó a 140° C por 75 minutos una mezcla de 3 g de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0,53 g de azufre precipitado y 0,95 g de morfolina. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo cristalizó en etanol proporcionando un rendimiento muy bueno del producto deseado, punto de fusión 138-140°C. El espectro infra-rojo (aceite mineral): 1580 y 1500 (extensión del anillo bencénico), 1110 (tetrahydro-1,4-oxacina) y 850 cm⁻¹ (gamma CH aromático).

10. Calculado para C₁₄H₁₀NO₄S : C 56,55; H 6,44; N,4,71; S 11,10
Hallado : C 56,42; H 6,70; N 4,84; S 11,10.

EJEMPLO 2

15. 4-(3,4,5-trimetoxitiobenzoil)-tetrahydro-1,4-tiazano.

20. Se calentó a 140°C una mezcla de 4,1 g de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 0,72 de azufre precipitado y 1,57 g de tetrahydro-1,4-tiazano y se mantuvo a esta temperatura por 1 hora y media. Luego se trató el residuo bruto como en el ejemplo 1, proporcionando un rendimiento muy bueno del producto deseado, punto de fusión 163-165°C. Espectro infra-rojo (aceite mineral):1580 y 1490 (extensión del anillo bencénico), 1125 (C-O) y 845 cm⁻¹ (gamma CH aromático).

25. Análisis:

Calculado para C₁₄H₁₀NO₃S₂: C 53.63; H 6.11; N 4.47,
S 20.45
Hallado : C 53.26; H 6,20; N 4.56;
S 20.90



EJEMPLO 3

3-(3,4,5-trimetoxitiobenzoil)-1,3-tiazolidina.

5. Se calentó con agitación a 100°C una mezcla de 5 g de 3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1,3-tiazolidina y 4 g de pentasulfuro de fósforo en 50 cc de piridina anhidra y se mantuvo a esta temperatura por 6 horas. Luego se enfrió, se vertió en una solución diluida de ácido clorhídrico, se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos se lavaron con una solución diluida de carbonato de sodio y luego con agua. Tras secar sobre sulfato de sodio se destiló el disolvente y el residuo cristalizó en éter isopropílico-etanol 95:5. Se obtuvo el producto deseado en un rendimiento muy bueno, punto de fusión 132-134°C. Espectro infrarrojo (aceite mineral): 1590 y 1500 (extensión del anillo bencénico) 1125 (C-O éter) y 832 (gamma CH aromático).
- 10.
15. Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{17}NO_3S_2$	C 52.17; H 5.72; N 4.68;
	S 21.40
Hallado:	C 52.33; H 5.77; N 4.60
	S 21,23

20.

EJEMPLO 4

2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1,2-oxazolidina.

25. Se calentó a 100°C una mezcla de 17 g de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1,2-oxazolidina y 14 g de pentasulfuro de fósforo en 150 cc de piridina anhidra y se mantuvo agitada a esta temperatura por 5 horas. Luego se enfrió, se vertió en una solución diluida de ácido clorhídrico y se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se recogieron juntamente y se lavó con una solución diluida de carbonato de sodio, luego con agua y finalmente



- se secó sobre sulfato de sodio. Se disolvió el disolvente y el residuo se sometió dos veces a cromatografía sobre una columna de gel de sílice desactivado al eluir con cloroformo/metanol 95:5. Las fracciones centrales unitarias,
5. tras control sobre una placa ($R_f = 0,46$) se extrajeron con metanol y el disolvente se evaporó. El residuo cristalizó dos veces en metanol para proporcionar un rendimiento bueno del producto deseado, punto de fusión $105-107^{\circ}\text{C}$. Espectro infra-rojo (aceite mineral): 1590 y 1500 (extensión de anillo bencénico), 1120 (C-O éter) y 850 cm^{-1} (gamma CH aromático).
- 10.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$: C 55,10; H 6,05; N 4,94; S 11,31

Hallado : C 54,85; H 6,04; N 4,97; S 11,66

15.

EJEMPLO 5

4-(4-acetoxi-3,5-dimetoxitiobenzoil)-tetrahydro-1,4-tiazano.

- Se calentó con agitación a 100°C una mezcla de 1 g de 4-(4-acetoxi-3,5-dimetoxibenzoil)-tetrahydro-1,4-tiazano, 0,82 g de pensulfuro de fósforo y 10 cc de piridina anhidra y se mantuvo a esta temperatura por 5 horas, luego se enfrió y se vertió en un exceso de ácido clorhídrico al 10%. La mezcla se extrajo repetidamente con cloroformo, los extractos colectados se lavaron con una solución diluida de Na_2CO_3 , luego con agua y después se secaron sobre sulfato de sodio. Se destiló el disolvente y el residuo cristalizó en etanol-acetato de etilo. Se obtuvo el producto deseado en buen rendimiento, punto de fusión $222-224^{\circ}\text{C}$. Espectro infra-rojo (aceite mineral); 1760 (C-O éster), 1600 y 1500 (extensión de anillo bencénico),
- 20.
- 25.



1135 (C-O) y 850 cm^{-1} (gamma CH aromático).

Análisis:

	Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$:	C 52,69; H 5,61; N 4,10;
		S 18.77
5.	Hallado :	C 52,50; H 5,70; N 4,00;
		S 19.01

- Los ensayos siguientes se emplearon para evaluar la actividad neuropsíquica de los compuestos de la invención sobre animales: Selección de comportamiento utilizando ratones según Irwin (Gordon Res. Conf. Med, Chem., New London, N. H.-1959), motividad espontánea en ratones (Dunham y Mija - Am. Pharm. Assoc.; Sci. Ed. 46, 208, 1957), coordinación motora en ratones, reflejos condicionados en ratas según el método de Cook y Weidloy (Annals N.Y. Acad. Sci., 66, 740, 1957) modificado por Maffii (J. Pharm. Pharmac., 11, 129, 1959). Estos métodos se describen brevemente como sigue.
- 10.
- 15.

La selección de comportamiento utilizando ratones consiste en observación sistémica de grupos de tres ratones por dosis dotados con dosis normalizados (10-30-60-100-300-1000 mg/kg i.p.) de los productos farmacéuticos de ensayo. Se observaron y evaluaron las actividades psicosedante, neurosedante, neurovegetativa, miórrrolajante y la toxicidad aguda.

20.

La motividad espontánea en ratones se evaluó utilizando grupos de cinco ratones dotados con varias dosis. Los ratones se dispusieron en una caja que tenía un piso realizado de barras de acero a través de las cuales pasaba corriente de voltaje muy bajo. Al moverse, los animales

25.



ocasionan el cierre de los circuitos con las patas y los citados movimientos se fijaron, examinaron y registraron mediante un aparato de impresión especial.

- La coordinación motora se evaluó con el ensayo
5. "rota rod" que consiste en poner ratones tratados con varias dosis de los productos farmacéuticos sobre una barra de material plástico rasposo que gira a una velocidad de 12 revoluciones por minuto. Los controles permanecen sobre la barra por más de tres minutos: la actividad del producto
10. sobre la coordinación motora se evaluó considerando el tiempo de permanencia sobre la barra.

- La acción sobre los reflejos condicionados se evaluó al utilizar el ensayo "polo climbing avoidance": el aparato consiste en una caja antisonora, cuyo piso consiste en barras de metal conectadas a un estimulador eléctrico. Adicionalmente la caja contiene un reloj y una estaca de madera que se fija al centro de la tapa y se extiende hacia abajo a dos cm. del piso.
- 15.

- La estaca representa el área de seguridad sobre la cual las ratas pueden guardarse para escapar de un choque eléctrico. El esquema experimental al cual se subvencionan las ratas tras introducción en la caja fué el siguiente: 15 segundos de silencio, 15 segundos de estímulos acústicos y 30 segundos de estímulos acústicos y eléctricos asociados. La respuesta del animal interrumpe este esquema. El trepado del animal sobre la estaca durante el período de silencio se llamó CR_2 (respuesta secundaria condicionada), el trepado durante el estímulo acústico se llamó CR_1 (respuesta primaria condicionada), y el trepado du-
- 20.
- 25.



rante el estímulo eléctrico se llamó UR (respuesta no condicionada). El CR₂ se interpretó como una respuesta inquietada y para esta evaluación se aplicó el ensayo.

En la tabla que sigue se muestran algunos resultados representativos, en la cual la referencia "i.p." significa "intraperitoneal", la referencia "i.v." significa "intravenosa" y la referencia "os" significa "oralmente".

T A B L A

10. Compuesto del ejemplo	actividad psicose-dante DE ₅₀ mg/kg i.p.	actividad neurose-dante DE ₅₀ mg/kg i.p.	actividad neurovegetativa DE ₅₀ mg/kg i.p.	actividad miorelajante DE ₅₀ mg/kg i.p.	DL ₅₀ en ratón mg/kg i.p.
1	100	300	1000	300	> 1000
3	250	400	1000	500	> 1000
15. 4	200	500	400	300	700

TABLA (continuación)

20. Compuesto del ejemplo	actividad arterial presora DE ₅₀ mg/kg i.v.	motilidad espontánea DE ₅₀ mg/kg os	rota rod DE ₅₀ mg/kg os	respuesta ansiosa DE ₅₀ mg/kg os i.p.
1	>30	165	200	>30 20
3	>30	600	>600	>40 25
4	>30	220	220	35 15

25.

Del examen de los datos contenidos en la tabla precedente puede observarse que la actividad más importante de los productos ensayados es la actividad antiansiosa observada por medio del ensayo "pole climbing avoidance" en la rata, mientras que las actividades psicosedante y neurosedante son menos importantes. La actividad neurovegetativa



en el ratón no existe. De nuevo en el ratón, los productos muestran una ligera actividad miorrelajante y pequeña influencia en la actividad espontánea y la coordinación motora. Las propiedades descritas junto con una baja toxicidad y una actividad presora no significativa (determinada al medir la presión arterial en el gato anestesiado), permiten que estos compuestos se definan como medicamentos que tienen carácter selectivo-psicoactivo. La administración de los productos puede efectuarse oral o parentéricamente, y los productos pueden administrarse solos o en combinación con vehículos sólidos o líquidos apropiados, farmacéuticos.

Un hecho muy importante que se evidenció por los ensayos realizados sobre los animales al evaluar la actividad neuropsíquica de los compuestos de la presente invención, reside en la observación de que la citada actividad se hace más elevada al pasar de los roedores a animales tales como los gatos, perros y monos. Por este hecho, puede predecirse una posibilidad muy buena para utilizar estos compuestos en el hombre.

Además, como se ha indicado anteriormente, las tioamidas descritas muestran una actividad interesante inhibidora de la secreción gástrica. Los compuestos de esta serie han dado buenos resultados como antagonizadores en la formación de lesiones gástricas bajo varias condiciones experimentales. Asimismo, estos productos poseen un poder curativo interesante para gastritis crónicas previamente contraídas por ratas. Estas características son compartidas por todos los derivados de esta clase.

Aquí se relacionan los resultados obtenidos, en



particular, por ensayo farmacológico de 4-(3,4,5-trimevoxi-benzoil)-tetrahidro-1,4-oxacina, que está presentado como ejemplo 1.

Actividad sobre secreción gástrica en ratas.

5. a) Ligación pilórica.

Se evaluó la actividad inhibidora en secreción gástrica espontánea en ratas por ligación pilórica realizada de acuerdo con H. Shay & coll. (Gastroenterology, 43, 5 (1945)). El producto se administró inmediatamente después de la ligadura pilórica; los animales se sacrificaron 4 horas después por operación quirúrgica. Se midió el volumen en cc de secreción gástrica, así como también la acidez total de la misma en meq.

Los resultados se muestran en la tabla 2.

15.

TABLA 2

Nº de animales	Dosis mg/kg	Secreción gástrica		Acidez total	
		cc.	% cambio	meq.	% cambio
10	blanco	6.79	-	0,536	-
10	50	4.58	-32,6	0,360	-33.4
20	blanco	6.71	-	0.697	-
20	100	3.60	-46.3	0.319	-54,2

b) Hipersecreción inducida por histamina.

25.

Se adoptó el método descrito por M.N. Ghosch y H. O. Schild (Brit. J. Pharmac. Chemot. 13, 54 (1958)). Se utilizaron ratas anestesiadas con etil uretano, cuyo estómago se roció continuamente con una solución acuosa conteniendo 0,9% de NaCl y cuyo pH se ajustó a 9 con NaOH. Se midió



5. ininterrumpidamente el pH de la solución existente en el estómago y se determinó la cantidad de ácido excretado por titulaciones realizadas a intervalos de 10 minutos. Se indujo la hipersecreción mediante inyecciones de histamina (0,5-1 mg/kg i.v.). Luego se estudió el efecto inhibitor debido a la administración del producto bajo hipersecreción inducida por histamina. En la tabla 3 se muestran los resultados.

TABLA 3

	Nº de animales	Dosificación en estimulador mg/kg i.v.	Dosificación del producto mg/kg i.v.	Decrecimiento máximo de pH	Incremento de secreción (meq./10 min) en el momento de secreción máxima
10.	4	histamina 1	-	1,70	11.2
	4	histamina 1	100	1,00	5.3
15.	4	histamina 0.5	-	0,87	4.2
	4	histamina 0.5	100	0,69	3.0

Actividad bajo úlcera gástrica en ratas.-

20. Se evaluó la acción ejercida por el producto bajo varios tipos de úlceras experimentales en ratas. Se utilizaron ratas macho de la estirpe Wistar; su peso era de 160-180 gramos en el inicio del experimento. El producto se administró oral y/o intraperitonealmente, en dependencia de los varios esquemas adoptados, pero en cada caso se sincronizó y suspendió finamente en H₂O.

25. Se adoptó la evaluación de la entidad de lesiones adoptando un código de 6 grados de gravedad. El valor 0 de la escala adoptada significa ausencia de lesiones, mientras que el valor 5 significa presencia de úlcera per-



forante.

a) Úlcera inducida por ligadura pilórica.

Se adoptó con modificaciones el método descrito por Shay.

5. Bajo anestesia de éter etílico, se aplicó ligadura pilórica junto con ligadura del esófago, de modo que se evitó la ingestión de saliva. Se administró intraperitonealmente 5 minutos después de la operación quirúrgica el producto a examen. Los animales se sacrificaron 18 horas después y se evaluó la entidad de las lesiones gástricas.

En la tabla 4 se muestran los resultados

TABLA 4

Nº de animales	Dosificación mg/kg. i.v.	Gravedad de lesiones (promedio)	% de cambio
15. 20	en blanco	2,35	-
20	50	1,45	-37,8
20	100	0,8	-66,0

b) Úlcera inducida por ayuno.

20. Se indujeron lesiones gástricas por un ayuno de 8 días. Los animales se alimentaron solamente mediante acceso "ad libitum" a una solución de glucosa al 20%, conteniendo 0,4% de NaCl. Se administró oralmente el producto así examinado una vez al día durante la duración total del experimento. En el octavo día del tratamiento, se sacrificaron los animales y se evaluó la gravedad de las lesiones.

En la tabla 5 se muestran los resultados.



TABLA 5

Nº de animales	Dosificación mg/kg per os	Gravedad de lesiones (promedio)	% de cambio
20	en blanco	3,75	-
10	50	2,60	30.7
20	100	1,90	49.3

5.

c) Úlcera inducida por reserpina.

10. Se indujo daño gástrico por administración intraperitoneal de reserpina en la cantidad de 5 mg/kg, de acuerdo con lo sugerido por C. Radouco-Thomas et al (Arzneim. Forsch. 10, 588 (1960)). El producto se administró intraperitonealmente 60 minutos antes y 3 horas después de la inyección de reserpina. Los animales se sacrificaron 18 horas después de la administración del agente inductor de úlcera, y se evaluó la

15. gravedad de las úlceras.

En la tabla 6 se muestran los resultados.

TABLA 6

Nº de animales	Dosificación mg/kg. i.p.	Gravedad de lesiones (promedio)	% de cambio
20.	Blanco	2.35	-
	25 + 25	2.30	-2.1
	50 + 50	1.40	-40.4

20.

d) Úlceras inducidas por fenilbutazona.

25. Se indujeron lesiones gástricas por administración de una dosis oral simple de fenilbutazona de 200 mg/kg como sugirió J. Thuillier et al (Chem. Therap. 3, 53 (1968)). El producto se administró oral o intraperitonealmente 60 minutos antes y 8 horas después de la administración de fenilbu-



tazona. Los animales se sacrificaron 24 horas después de la administración del agente inductor de úlcera, y se evaluó la gravedad de las lesiones.

En la tabla 7 se muestran los resultados.

5.

TABLA 7

Nº de animales	Dosificación mg/kg.	Vía	Gravedad de lesiones (promedio)	% cambio	Número de animales con lesiones/Nº total de animales
10	Blanco	-	1.1	-	7/10
10	50 + 50	os	0.6	45	4/10
10	100 + 100	os	0.4	63	2/10
10	50 + 50	i.p.	0.6	45	4/10
10	100 + 100	i.p.	0.2	82	2/10

10.

15.

Actividad sobre gastritis crónica en ratas.-

Se evaluó la actividad del producto sobre gastritis crónica que se desarrolla en ratas que tienen lesiones de riñón. Los experimentos se condujeron sobre ratas afectadas por hipertensión que se deriva de insuficiencia renal,

20.

realizados de acuerdo con el método de A. Grollman (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 102 (1944)) y que tienen grave deficiencia renal desde un período superior a tres meses. El producto se administró oralmente por 5 días, durante dos veces al día. Se evaluó la seriedad de la gastritis adoptando

25.

un código de cinco niveles de gravedad, en donde 0 significa sin lesiones y 5 significa su fusión ampliamente extendida con varias erosiones.

En la tabla 8 se muestran los resultados.



TABLA 8.

Nº de animales	Dosificación mg/kg os	Gravedad de lesiones (promedio)	% cambio
5. 9	blanco	0.55	-
8	25	0.38	-31
21	blanco	1.50	-
21	50	0.85	-43

10.

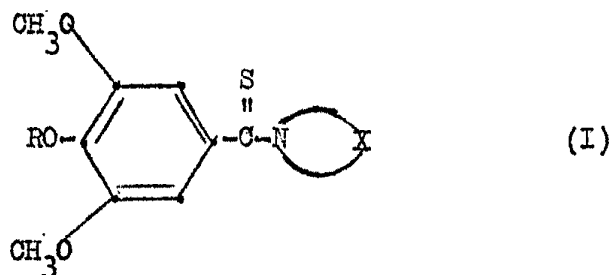
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran como no divulgadas ni practicadas en España, las siguientes reivindicaciones:

15.

1.- Un procedimiento para la preparación de tiamidas de ácido siríngico 4-substituído, de la fórmula general (I),

20.



25.

en la que R representa CH_3- , C_2H_5- , $\text{CH}_3\text{CO}-$, o $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}-$; y



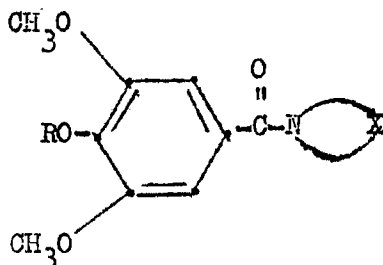
representa el radical de una amina secundaria cíclica saturada que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo,

X representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, cuyo procedimiento comprende:



hacer reaccionar una amida terciaria de la fórmula general

5.



10.

en la que

R y X son como se ha definido para la fórmula (I) con un exceso de pentasulfuro de fósforo.

2.- Un procedimiento para la preparación de tioamidas de ácido siríngico 4-substituido.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Mayo de 1973

P.a.

JAVIER KERN
P. P.

Firmado: JCSE L. MORAN

mpc.