

CONCEDIDA

23 JUL. 1976

Tr. 6113: 007 D // A. B. L. H.

437803

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin -
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE TIOFENO".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos derivados de tiofeno activos como antilipo-
líticos.

5 Se ha demostrado que concentraciones patológicamente
acrecentadas de triglicéridos en el suero sanguíneo son respon-
sables de la formación y del progreso de variaciones arterioes-
cleróticas de las paredes vasculares. Aparte de proceder de la
nutrición, los triglicéridos contenidos en el suero proceden -
del hígado, en donde son sintetizados en parte a partir de la -
10 sangre utilizando ácidos grasos libres (AGL). Una disminución -
del contenido de AGL en el suero tiene como consecuencia una -

reducción de la concentración de triglicéridos en el hígado y en la sangre (BIZZI, VENERONI y GARATTINI, J. Pharm. Pharmac., 18, 611, 1966; PAOLETTI y PUGLISI, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak., 269, 317, 1971).

5 Dado que la concentración de AGL en el suero depende en primer término del grado del desdoblamiento de triglicéridos (lipólisis) en los tejidos grasos, una inhibición farmacológica de este proceso constituye una medida eficaz para disminuir el nivel de triglicéridos en el suero y para impedir -
10 variaciones arterioescleróticas de los vasos sanguíneos. Esto fue demostrado experimentalmente en animales (BIZZI, VENERONI y GARATTINI, J. Pharm. Pharmac., 18, 611, 1966; BIZZI, GARATTINI, VENERONI, HOWARD, GRESHAM y JENNINGS, Atherosclerosis, en impresión, 1974). También en el hombre se midió una disminu-
15 ción de la concentración de triglicéridos en el suero después de haber tratado con sustancias inhibitorias de la lipólisis (BERINGER, BANDER, GLANINGER, MAYRHOFER y SCHNACK, Horm. Metab. Res., 2, 81, 1970).

20 Además de ello, una disminución de la concentración de AGL en el suero por inhibición de la lipólisis en los tejidos grasos es también un principio terapéutico apropiado para el tratamiento de la diabetes mellitus. Según investigaciones de RANDLE y colaboradores (RANDLE, P. J. en B.S. LEIBEL y G.A. WRENSHALL, editores: On the Nature and Treatment of Diabetes,
25 (acerca de la naturaleza y del tratamiento de la diabetes), - Excerpta Medica Foundation, Amsterdam - Nueva York - Londres - Milan - Tokio - Buenos Aires, página 361, 1965) los ácidos gra-

5 sos libres (AGL) interfieren con el aprovechamiento de glucosa con el fin de obtener energía en la periferia corporal (muscultura). La absorción de glucosa en las células musculares es un proceso dependiente de la insulina. Dado que la insulina -
inhibe al mismo tiempo también la lipólisis y, por consiguiente, la cesión de ácidos grasos libres desde los tejidos grasos a la sangre, en la diabetes mellitus, que está caracterizada -
por una limitada secreción y producción de insulina, el aprovechamiento de glucosa en la periferia corporal es perturbada -
10 por doble razón.

En primer término el déficit de insulina conduce a una perturbación de la absorción de glucosa en las células musculares. Esta es reforzada por el aumento de la concentración de AGL en la sangre que resulta al mismo tiempo y con la oferta acrecentada de AGL a la periferia corporal que va aparejada con ello. En el caso de una inhibición farmacológica de la lipólisis en los tejidos grasos se suprime este factor, se mejora la utilización de glucosa y disminuye la concentración acrecentada de glucosa en la sangre. Esto fue mostrado primero en
15 investigaciones experimentales con animales, específicamente -
ratas, con un déficit de insulina (FROESCH, WALDVOGEL, MEYER, JAKOB y LABHART, Mol. Pharmacology, 3, 442, 1967) y pudo ser confirmado en un enfermo diabético por una inequívoca mejora de la tolerancia para la glucosa, una disminución del nivel -
20 acrecentado de glucosa en la sangre y una reducción de la segregación de glucosa en la orina. En este caso, las sustancias -
25 inhibitorias de la lipólisis se manifestaban activas en una te

rapia única o eran capaces en el caso de enfermos con fracasos secundarios de una terapia con sulfonilureas α -citótropas o con sulfonilureas y biguanidas en combinación con estos medicamentos, de normalizar nuevamente el metabolismo desarreglado de carbohidratos (BERINGER, BÄNDER, GLANINGER, MAYRHOFER y SCHNACK, Horm. Metab. Res., 2, 81, 1970; GEYER y SOKOPP, Wien. klin. Wschr. 81, 701, 1969; GEYER y SOKOPP, Med. u Ernähr., 10, 115, 1969; NEUMANN, MICHAELIS, BIBERGEIL y WULFERT, Dtsch. Ges. Wesen, 27, 972, 1972).

Compuestos utilizados hasta ahora en tales investigaciones como sustancias inhibitorias de la lipólisis, tales como ácido nicotínico, 3-piridin-metanol, 5-(3-piridil)-tetrazol, 3,5-dimetilpirazol, 3,5-dimetilisoxazol, los metabolitos activos, que resultan en el organismo a partir de las dos sustancias mencionadas en último término, a saber ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico y ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico, otros diversos derivados de pirazol y de isoxazol así como una serie de derivados de adenosina producen ciertamente todos ellos una disminución inicial del contenido de AGL en el suero, pero por diversas razones no pueden entrar en consideración para una terapia permanente y larga de anomalías del metabolismo. Con excepción de los derivados de adenosina, todas las sustancias mencionadas, sobre todo el ácido nicotínico y compuestos derivados del mismo, después de haber cesado su efecto de disminución de los AGL, conducen a un aumento excesivo de los ácidos grasos libres en el suero por encima del nivel de partida (fenómeno de rebote) y suprimen por consiguiente nuevamente las

consecuencias positivas de su efecto inicial (BIZZI y GARATTI-
NI, en :Metabolic Effects of Nicotinic Acid and Its Derivati -
ves,(efectos metabólicos de ácido nicotínico y sus derivados)
Hans Huber Verlag, Berna, página 207, 1971). Los derivados de
5 pirazol y de isoxazol así como también el piridiltetrazol, adē
más de ello, al ser administrados varias veces en días sucesi-
vos pierden después de un tiempo más corto o más largo su capa-
cidad de inhibir la lipólisis y por consiguiente de disminuir
la concentración de AGL en el suero. Este comportamiento, de -
10 signado como taquifilaxia, fue observado en un experimento con
animales (BIZZI y GARATTINI, en: Metabolic Effects of Nicotinic
Acid and its Derivatives, Hans Huber-Verlag, Berna, 1971, pági-
na 207; FROESCH, WALDVOGEL, MEYER, JAKOB y LABHART, Mol.Pharma-
col. 3, 442, 1967; SCHILLINGER y LOGE, Biochem. Pharmacol., en
15 impresión 1974), y encontró su confirmación con el hombre en la
administración clínica de ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico y
de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (NEUMANN, MICHAELIS,
BIBERGEIL y WULFERT, Dtsch. Ges. Wesen 27, 972, 1972; GEYER y
SOKOPP, Acta endocr. (Kbh.), Suppl 173, 127, 1973). De acuerdo
20 con los resultados encontrados que antes se han mencionado, el
fenómeno de la taquifilaxia no debe depender indispensablemente
del fenómeno de rebote, exactamente igual a como éste es, no -
obstante, prohibitivo para una terapia permanente.

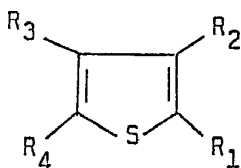
Ciertamente, derivados de adenosina activos como anti
25 lipolíticos no tienen como consecuencia ni después de la dismi-
nución inicial un aumento excesivo de los AGL en el suero por
encima del nivel de partida ni tampoco una pérdida de efecto -

después de varias administraciones (SCHILLINGER y LOGE, Biochem. Pharmacol., en impresión 1974).

Estos poseen no obstante una amplitud terapéutica extraordinariamente pequeña, dado que ya en dosis eficaces como lipolíticas o sólo un poco por encima de las mismas influyen sobre la actividad cardíaca y conducen a una disminución de la frecuencia de latidos (MAHNESMANN, publicación en preparación, 1974). A causa de este peligroso efecto sobre el sistema circulatorio cardíaco los derivados de adenosina no entran en consideración para una terapia permanente en el hombre.

En la búsqueda de sustancias inhibitorias de la lipólisis que fueran apropiadas para una administración a largo plazo en el hombre, se ha encontrado sorprendentemente que los nuevos derivados de tiofeno de acuerdo con el invento no muestran ni el fenómeno de taquifilaxia ni la formación en exceso de los ácidos grasos libres después de la disminución inicial (fenómeno de rebote). Además de ello no se comprobó ninguna influencia sobre la frecuencia de latidos en el corazón; la amplitud terapéutica es muy grande a este respecto.

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de derivados de tiofeno de la fórmula general I



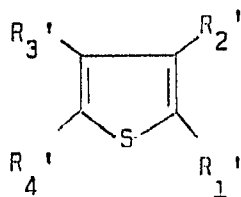
I,

den ser de cadena recta o ramificada o saturados o insaturados; a modo de ejemplo se mencionarán los grupos isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter.-butilo, n-pentilo, n-hexilo. Se prefieren los grupos alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo grupos metilo, etilo y n-propilo.

Los grupos alcoholo de los grupos alcoxi corresponden a los grupos alcoholo antes mencionados. Como grupos alcoxi entran en consideración por consiguiente, a modo de ejemplo, grupos n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter.-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, pero preferiblemente grupos metoxi y etoxi.

Como átomos de halógeno se han de entender átomos de flúor y yodo, pero preferiblemente átomos de cloro y de bromo. Las sales farmacológicamente compatibles se derivan de bases orgánicas e inorgánicas, tal como se utilizan usualmente para la formación de sales por un técnico en la materia. Como bases entran en consideración preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, glucamina, N-metilglucamina, N,N-dimetilglucamina, etanolamina, dietanolamina, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, morfolina, etc.

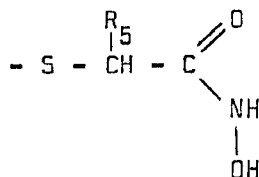
Son objeto del invento además modos de procedimiento para la preparación de derivados de tiofeno de la fórmula general I, que están caracterizados porque, de manera en sí conocida, un compuesto de la fórmula general II



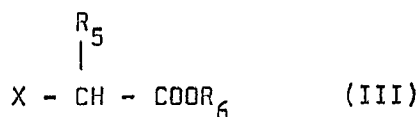
(II),

5 en donde uno de los sustituyentes R₁', R₂', R₃' y R₄' significa un grupo -S-H; 0, 1 ó 2 sustituyentes tienen el significado antes mencionado de R_y y los restantes sustituyentes significan hidrógeno, o una sal de metal alcalino del tiol,

a) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que R_x tiene el significado de un grupo

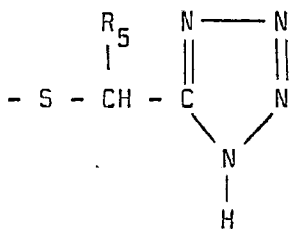


10 se hace reaccionar con un éster halogenado de la fórmula general III



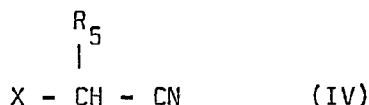
15 donde R₅ tiene los significados antes mencionados; X significa un átomo de halógeno y R₆ significa un grupo alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, y los ésteres obtenidos se hacen reaccionar con hidroxilamina o con una sal de la misma para formar el derivado de ácido hidroxámico; o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I,
en que R_x tiene el significado de un grupo



se hace reaccionar con un halogenonitrilo de la fórmula general IV

5



en donde X y R_5 tienen los significados antes mencionados, y el nitrilo obtenido se hace reaccionar con una azida de metal alcalino para formar el derivado de tetrazol y eventualmente a continuación se somete al compuesto obtenido según el modo a) o según el modo b) a un desdoblamiento de racemato y/o se le transforma con una base en sus sales farmacológicamente compatibles.

10

15

Como sales de metales alcalinos del tiol de la fórmula general II han de entenderse sales de sodio y de potasio, pero preferiblemente la sal de litio.

Como átomos de halógeno en los ésteres halogenados y halogenonitrilos entran en consideración preferiblemente átomos de cloro y de bromo.

La reacción del tiol o de una sal de metal alcalino del mismo con el éster halogenado, de modo análogo a la reacción a), se efectúa en presencia de un disolvente orgánico - inerte, preferiblemente utilizando un éter, tal como, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano en calidad de disolvente. En este caso la adición del éster halogenado se efectúa a temperaturas entre -50°C y 0°C , preferiblemente a alrededor de -20°C . Después de efectuarse la adición, la mezcla de reacción es agitada durante varias horas a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

La reacción del éster con hidroxilamina, que se emplea preferiblemente en forma de clorhidrato de hidroxilamina, análogamente a la reacción a), se efectúa o bien en lejía alcalina acuosa o en estado anhidro en alcohol, preferiblemente en metanol o etanol, con adición de un alcoholato de metal alcalino, preferiblemente metilato de sodio, etilato de sodio, metilato de potasio o etilato de potasio a temperaturas entre 0 y 40°C , preferiblemente a alrededor de la temperatura ambiente.

La reacción del tiol o de una sal de metal alcalino del mismo con un halogenonitrilo, análogamente a la reacción b), se efectúa en lo esencial igual que la reacción con el éster halogenado; sólo que la temperatura, en el transcurso de la reacción, no deberá exceder de 40°C . La reacción del nitrilo con una azida de metal alcalino se efectúa o bien en un disolvente, tal como por ejemplo tolueno a temperaturas por en-

cima de 100°C o en etanol, propanol y butanol a la temperatura de ebullición, pero preferiblemente en dimetilformamida a temperaturas sobre 100°C, preferiblemente entre 120°C y 140°C, con adición de cloruro de litio y/o de cloruro de amonio o -
5 preferiblemente en disolventes, tales como por ejemplo dimetilformamida o hexametiltriámina de ácido fosfórico, en presencia de un ácido carboxílico orgánico débil, tal como ácido acético o ácido fórmico.

Si en el transcurso del procedimiento resultan productos del mismo que contienen un átomo de carbono asimétrico, en caso deseado los productos del procedimiento racémicos, obtenidos en primer término, pueden ser desdoblados en sus formas ópticamente activas según métodos en sí conocidos. Dado que los productos del procedimiento reaccionan de modo suficientemente
10 ácido, se transforme el producto primario racémico, de modo - conveniente con una base ópticamente activa, en una de sus sales y se separan las formas ópticamente activas por cristalización fraccionada. Después de haberse efectuado el desdoblamiento, se pone en libertad de modo usual el producto del procedimiento desde la sal. Bases ópticamente activas preferiblemente
15 apropiadas son, por ejemplo, brucina, estricnina, α -feniletilamina, α -neftiletilamina, etc.

Los tioles utilizados como materiales de partida o sus sales de metales alcalinos, o son conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos
25 conocidos de la bibliografía.

Se ha manifestado como especialmente ventajoso some-

ter a litiación con butil-litio a un derivado de tiofeno adecuadamente sustituido, y transformarlo a continuación con azufre en el tiol. Este procedimiento tiene la ventaja de que el tiol que resulta en forma de sal de litio, no necesita ser aislado, sino
5 que puede ser transformado ulteriormente de modo directo.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento son apropiados para disminuir de modo permanente los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo de animales y hombres, sin que después de una disminución inicial
10 se llegue a un nuevo aumento excesivo o haya que contar con influencias indeseables o perjudiciales sobre el sistema circulatorio cardíaco. Los compuestos abren una posibilidad enteramente nueva, en cuanto a su principio, de tratamiento de en
del metabolismo, tales como por ejemplo diabetes mellitus, hiperlipemia y arterioesclerosis. En el tratamiento de la diabetes mellitus esta posibilidad de tratamiento ha de ser alineada como
15 cuarta posibilidad equivalente a las tres terapias medicamentosas habituales (con insulina, con compuestos sulfonilamínicos y con biguanidas).

20 En este caso los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento tienen importancia especial en la terapia de combinación con los medicamentos habituales en el tratamiento de la diabetes mellitus.

En las siguientes Tablas se han comparado algunos de
25 los compuestos de acuerdo con el invento, a modo de ejemplo, con las sustancias comparativas conocidas como patrones, ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico o ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico en cuanto a su "perfil diario" de la disminución de AGL (en el caso de una sola administración) y en cuanto a su perfil

de la disminución de AGL en el caso de administración diaria -
durante varios días "perfil de taquifilexia".

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento, después de una sola administración por vía oral, disminuyen de manera significativa los ácidos grasos libres (AGL) en el suero de ratas en ayunas, tal como se desprende de las Tablas A, B y C en el ejemplo de los compuestos de acuerdo con el invento, ácido (2-tieniltio)-acetohidroxámico y (2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro en comparación con el ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico conocido.

En los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento, después de una disminución inicial de los AGL no se llega a un nuevo aumento indeseable de los mismos, tal como se observa después del tratamiento con ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico. Este fenómeno de "rebote" independiente de la dosis, observado también con otras sustancias inhibitorias de la lipólisis habituales, suprime las consecuencias positivas de la disminución inicial y hace dudoso el valor terapéutico de uno de tales compuestos.

En la tabla D se representa el efecto antilipolítico de ácido (2-tieniltio)-acetohidroxámico después de tratamiento durante varios días. El compuesto después de cinco días, en un momento en el que la sustancia de referencia ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico ya no manifiesta ninguna disminución de los AGL, muestra un efecto antilipolítico inalterado. Esta falta de efectos taquifilácticos, característica de los compuestos de acuerdo con el invento, es una condición previa indicada para la administración crónica de una sustancia inhibitoria de la lipólisis.

TABLA A . Perfil diario de los ácidos grasos libres (AGL) en el suero de ratas en ayunas durante 24 horas después de tratamiento por vía oral con ácido (2-tieniltio)-acetohidroxámico (I) y con ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (II) en comparación con el grupo testigo no tratado (III).

Valores centrales o promedios de 10 animales:

	AGL después de ... horas	AGL en mVal/l después de		
		I, 50 mg/kg	II, 5 mg/kg	III
10	0,5	<u>0,845</u>	<u>0,350</u>	1,150
	1	<u>0,715</u>	<u>0,330</u>	1,055
	2	<u>0,620</u>	<u>0,355</u>	0,945
	3	<u>0,855</u>	<u>0,395</u>	1,115
15	4	<u>1,055</u>	<u>0,730</u>	1,640
	5	<u>0,730</u>	<u>0,605</u>	0,875
	6	<u>1,130</u>	1,560	1,450
	7	0,605	<u>1,025</u>	0,775
	9	<u>0,610</u>	1,150	0,940
20	11	<u>0,785</u>	<u>1,315</u>	1,045
	13	<u>0,640</u>	1,170	1,140
	16	0,990	1,315	1,370
	19	0,835	<u>0,985</u>	0,850
	24	0,745	0,825	0,910

 : significativamente diferente del grupo testigo.

TABLA B. Perfil diario de los ácidos grasos libres (AGL) en el suero de ratas en ayunas durante 24 horas después de tratamiento por vía oral con ácido (2-tieniltio)-acetohidroxámico (I) y ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (II) en comparación con el grupo testigo no tratado (III)

5

Valores centrales o promedios de 10 animales.

	AGL después de ... horas	AGL en mVal/l después de		
		I, 50 mg/kg	II, 5 mg/kg	III
10	1	0,775	<u>0,215</u>	0,945
	3	<u>0,705</u>	<u>0,350</u>	0,870
	5	<u>0,955</u>	<u>0,940</u>	1,335
	7	0,915	<u>1,320</u>	0,910
	9	<u>0,645</u>	<u>1,460</u>	0,980
15	16	1,195	1,270	1,300
	19	1,100	1,205	1,160
	24	0,875	1,070	1,095

_____: significativamente diferente del grupo testigo.

TABLA C. Perfil diario de los ácidos grasos libres (AGL) en el suero de ratas en ayunas durante 24 horas después de tratamiento por vía oral con (2-tienil)-(5-tetrazolil metil)-sulfuro (I) y ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico (II) en comparación con el grupo testigo no tratado (III)

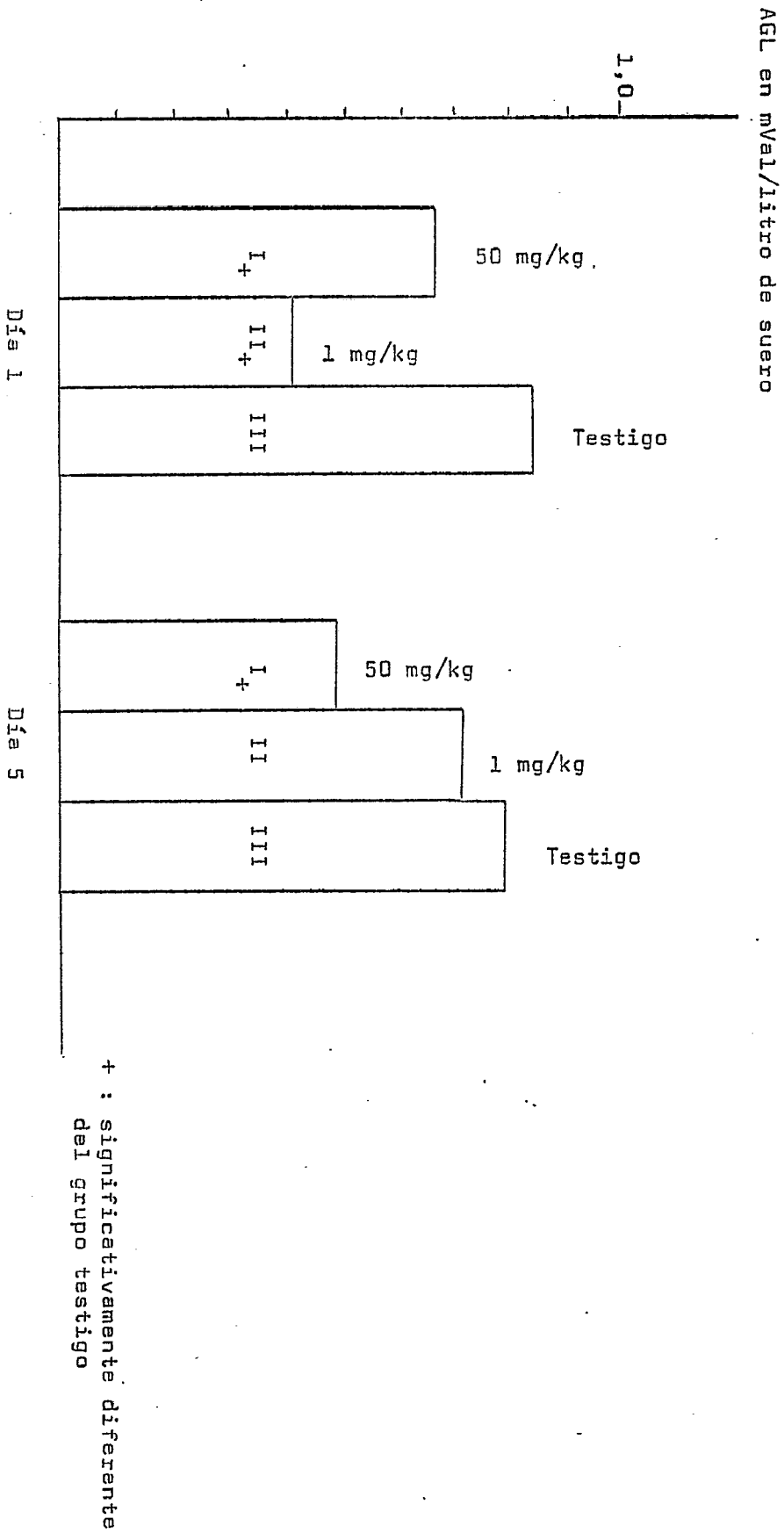
5

Valores promedio de 9 animales

	AGL después de ... horas	I, 50 mg/kg	AGL en mVal/l después de II, 5 mg/kg	III
10	0	1,168	1,188	1,296
	1	<u>0,547</u>	<u>0,304</u>	1,054
	2	<u>0,551</u>	<u>0,260</u>	0,977
	4	<u>0,598</u>	<u>0,497</u>	1,004
	7	<u>0,632</u>	1,167	0,994
15	9	<u>0,660</u>	<u>1,344</u>	1,019
	14	1,082	1,206	1,001
	19	0,853	0,951	0,943
	24	0,692	0,805	0,862

 : significativamente diferente del grupo testigo.

TABLA D. Efecto de disminución de los AGL de ácido (2-tieniltio)-acetohidroxémico (I) y de ácido 5-metilisoaxazol-3-carboxílico (II) en comparación con el grupo testigo no tratado (III) en los días 1 y 5 del tratamiento por vía oral de ratas en ayunas durante 24 horas (ensayo de taquifilaxia).



Las nuevas sustancias activas pueden ser administradas por vía oral o por vía parenteral. La formulación debe efectuarse sin aditivos o con los aditivos, sustancias excipientes, agentes correctores del sabor, etc., usuales en la farmacia galénica, a saber, por ejemplo, en forma de polvo, en forma de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, en forma de suspensiones o en forma de soluciones.

La cantidad de sustancia activa a administrar puede oscilar entre 1 y 100 mg/kg, preferiblemente entre 1 y 30 mg/kg de peso corporal y por día. Las unidades de dosificación pueden contener de 10 mg a 1 g de sustancia activa, preferiblemente de 50 a 550 mg de sustancia activa.

EJEMPLO 1

(2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

Una mezcla de 7,76 g (50 milimoles) de tiofen-2-tioacetónitrilo, 4,30 g (66 milimoles) de azida de sodio, 3,55 g (66 milimoles) de cloruro de amonio y 0,38 g (9 milimoles) de cloruro de litio es mantenida a 120°C durante 5 horas en 50 ml de dimetilformamida anhidra. La dimetilformamida es eliminada en vacío, el residuo es mezclado con 500 ml de lejía de sosa 0,2 N fría y es extraído con éter. La fase en agua es ajustada a pH 3 y es extraída tres veces cada vez con 150 ml de éter. La fase en éter proporciona después de secado (sobre Na_2SO_4) y de concentración, el tetrazol bruto sólido, que es recristalizado una vez en acetonitrilo/agua y una vez en etanol/agua.

Punto de fusión: 130°C.

Rendimiento: 14% de la teoría.

Preparación de tiofen-2-tioacetónitrilo:

A 22,7 g (270 milimoles) de tiofeno en 50 ml de éter anhidro se añaden gota a gota a -40°C, con agitación, rápidamente, 100 ml de solución aproximadamente al 22% (~ 230 milimoles) de butil-litio (en hexano). El sistema de aparatos es barrido en este caso con nitrógeno anhidro. Después de 2 horas a la temperatura ambiente se enfría a -70°C y en el transcurso de 15 minutos se añaden 7,5 g (234 milimoles) de azufre a través de un embudo dosificador de sustancias sólidas. Después de terminada la adición se deja llegar la mezcla a 0°C, se la mantiene durante 30 minutos a esta temperatura, se enfría a -10 hasta -20°C y se añaden gota a gota 17,4 g (230 milimoles) de cloroacetónitrilo en 50 ml de éter. La mezcla es agitada ulteriormente durante 1 1/2 horas a la temperatura ambiente y durante 15 minutos a reflujo y luego es vertida en 500 ml de ácido clorhídrico frío 1 N. La fase orgánica es separada, la fase acuosa es extraída con éter y las fases orgánicas reunidas son extraídas por agitación con 100 ml de solución concentrada de bicarbonato de sodio y luego tres veces cada vez con 200 ml de agua. Después de secado sobre sulfato de sodio se eliminan éter y hexano y el residuo se somete a fraccionamiento.

Punto de ebullición a 0,5 mm de Hg : 85 - 88°C.

Rendimiento: 46% de la teoría (referido a cloroacetónitrilo).

EJEMPLO 2

25 (5-metil-2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo

1 a partir de 5-metil-2-tieniltio-acetonitrilo (punto de ebullición a 0,001 mm de Hg : 78-82°C) y azida de sodio.

Punto de fusión: 146°C (en propanol).

Rendimiento: 22% de la teoría.

5 El 5-metil-2-tieniltio-acetonitrilo es preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-metiltiofeno, butil-litio, azufre y cloroacetonitrilo. La metalización se lleva a cabo en este caso en tetrahidrofurano.

Punto de ebullición a 0,001 mm de Hg: 78 - 82°C.

10 Rendimiento: 58% de la teoría.

EJEMPLO 3

(5-metoxi-2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

15 El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 5-metoxi-2-tieniltio-acetonitrilo (punto de ebullición a 0,05 mm de Hg : 105 - 109°C) y azida de sodio.

Punto de fusión: 132-133°C (en propanol).

Rendimiento: 36% de la teoría.

20 El 5-metoxi-2-tieniltio-acetonitrilo es preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-metoxitiofeno, butil-litio, azufre y cloroacetonitrilo.

Punto de ebullición a 0,05 mm de Hg : 105-109°C.

Rendimiento: 27% de la teoría.

EJEMPLO 4

(5-metoxi-2-tienil)-/1-(5-tetrazolil)-etil 7-sulfuro.

25 El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo

1 a partir de 2-(5-metoxi-2-tieniltio)-propionitrilo (punto de ebullición a 0,001 mm de Hg: 92-94°C) y azida de sodio.

Punto de fusión: 116 - 117°C (en n-propanol/hexano).

Rendimiento: 23% de la teoría.

5 El 2-(5-metoxi-2-tieniltio)-propionitrilo es preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 2-metoxitiofeno, butil-litio, azufre y α -bromopropionitrilo.

Punto de ebullición a 0,001 mm de Hg: 92 - 94°C.

Rendimiento: 68% de la teoría.

10 EJEMPLO 5

\int (5-bromo-4-metil)-2-tienil \int -(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

15 15,7 g (63 milimoles) de \int (5-bromo-4-metil)-2-tienil
tio \int -acetónitrilo, 16,35 g (252 milimoles) de azida de sodio
y 23,2 g (504 milimoles) de ácido fórmico son agitados a 60°C
durante 40 horas en 200 ml de hexametiltriamida de ácido fos-
fórico anhídrico.

20 La mezcla es vertida sobre 200 g de hielo y mezclada
con 1.000 ml de NaOH 0,5 N. La hexametiltriamida de ácido
fosfórico se extrae con cloroformo (tres veces, cada vez con
250 ml), se acidifica a pH 3 y el tetrazol se extrae con éter
(tres veces, cada vez con 500 ml). Las fases en éter son se-
cadas sobre Na₂SO₄, son tratadas con carbón activo y concen-
tradas. El residuo sólido remanente es recristalizado una vez
en benceno.

25 Punto de fusión: 148°C (en benceno).

Rendimiento: 93% de la teoría.

El \int (5-bromo-4-metil)-2-tieniltio \int -acetónitrilo es preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2,5-dibromo-3-metil-tiofeno, butil-litio, azufre y cloroacetónitrilo.

Punto de ebullición a 0,06 mm de Hg: 117°C.

5 Rendimiento: 68% de la teoría.

El 2,5-dibromo-3-metil-tiofeno se obtiene por bromación de 3-metil-tiofeno en ácido acético glacial a 0°C.

Punto de ebullición a 12 mm de Hg: 102°C.

Rendimiento: 82% de la teoría.

10 EJEMPLO 6

Sal de metilglucamina del \int (5-bromo-4-metil)-2-tienil \int -(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

La sal cristaliza en una mezcla de 291 mg (1 milimol) del sulfuro y 195 mg (1 milimol) de N-metilglucamina en 5 ml de tetracloruro de carbono, tras añadir éter.

15

Punto de fusión: 131°C.

Rendimiento: 81% de la teoría.

EJEMPLO 7

(3,4-dimetil-2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

20

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de \int (3,4-dimetil)-2-tieniltio \int -acetónitrilo, azida de sodio, ácido fórmico y hexametiltriamida de ácido fosfórico. El compuesto resulta en forma de aceite de color pardo, que no pudo ser llevado a cristalización. El espectro de masas coincidía con la estructura indicada.

25

Rendimiento: 7% de la teoría.

5 El 7(3,4-dimetil)-2-tieniltio 7-acetonitrilo es preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 3,4-dimetiltiofeno (punto de ebullición a 0,05 mm de Hg : 150°C; destilación - en tubo con bulbo), butil-litio, azufre y bromoacetonitrilo. El producto bruto oleoso, puro según cromatografía en capa delgada, es empleado sin destilación en el cierre de anillo con azida de sodio.

EJEMPLO 8

10 (3-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 5 a partir de (3-tieniltio)-acetonitrilo, azida de sodio y ácido fórmico en hexametiltriamida de ácido fosfórico.

Punto de fusión: 102-104°C (en acetonitrilo).

15 Rendimiento: 8% de la teoría.

El (3-tieniltio)-acetonitrilo es preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 3-bromotiofeno, butil-litio, azufre y cloroacetonitrilo.

Punto de ebullición a 0,04 mm de Hg: 105-115°C.

20 Rendimiento: 58% de la teoría.

EJEMPLO 9

(5-cloro-2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

El compuesto se obtiene análogamente al Ejemplo 1 a partir de (5-cloro-2-tieniltio)-acetonitrilo y azida de sodio.

25 Punto de fusión: 135-136°C (en acetato de etilo-bencina).

Rendimiento: 51% de la teoría.

El (5-cloro-2-tienil)-acetonitrilo es obtenido análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2,5-diclorotiofeno, butil-litio, azufre y bromoacetonitrilo.

5 Punto de ebullición a 0,1 mm de Hg: 95-99°C.

Rendimiento: 30% de la teoría.

EJEMPLO 10

(3,4-dimetoxi-2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro.

10 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de (3,4-dimetoxi-2-tieniltio)-acetonitrilo, ácido fórmico y azida de sodio en hexametiltriamida de ácido fosfórico.

Punto de fusión: 129°C (en agua);

Rendimiento: 67% de la teoría.

15 El (3,4-dimetoxi-2-tieniltio)-acetonitrilo es preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 3,4-dimetoxitiofeno, butil-litio, azufre y cloroacetonitrilo. El compuesto es empleado sin destilación en forma de producto bruto en la reacción de cierre de anillo.

EJEMPLO 11

20 Acido (2-tieniltio)-acetohidroxámico.

Una mezcla de 13,8 g (60 milimoles) de éster butílico de ácido tiofen-2-tioacético, 5,25 g (75 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina, 6,0 g (150 milimoles) de NaOH y 120 ml de H₂O es tratada en turbina durante 20 minutos. La fase acuoso-alcalina es extraída con éter, con el fin de eliminar el éster que

25

no ha reaccionado y luego es mezclada con cloruro de amonio sólido hasta pH 8. Después de 2 horas se filtra con succión, el ácido hidroxámico bruto se reprecipita una vez con ácido acético a partir de solución al 10% de carbonato de sodio, y se recristaliza en acetona/tetracloruro de carbono.

5

Punto de fusión: 108-109°C (en acetona/tetracloruro de carbono).
Rendimiento: 17% de la teoría.

Ester butílico de ácido tiofen-2-tioacético

Partiendo de 22,7 g (270 milimoles) de tiofeno se procede, hasta llegar a la adición de azufre, igual a como se describe en el caso de la preparación de tiofen-2-tioacetoni-

10

trilo (Ejemplo 1). Después de la adición de azufre se mantiene a 0°C durante 30 minutos, se enfría a -20°C y a esta temperatura se añaden gota a gota 40,6 g (270 milimoles) de éster butílico de ácido cloroacético. Se mantiene durante 1 1/2 horas a

15

la temperatura ambiente y luego se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora. Se vierte en 500 ml de ácido clorhídrico enfriado con hielo, se extrae 3 veces cada vez con 200 ml de éter, las fases en éter se lavan con agua, se secan sobre sulfato de

20

sodio, se separa el éter por destilación y el aceite remanente se destila en vacío.

Punto de ebullición a 0,5 mm de Hg: 115-116°C.

Rendimiento: 81% de la teoría.

EJEMPLO 12

25 Acido (4-metil-2-tieniltio)-acetohidroxámico.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo

11 a partir de éster metílico de ácido (4-metil-2-tieniltio)-acético, clorhidrato de hidroxilamina y lejía de sosa.

Punto de fusión: 99,5°C (en acetato de etilo).

Rendimiento: 21% de la teoría.

5 El éster metílico del ácido (4-metil-2-tieniltio)-acético es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de 3-metiltiofeno, butil-litio, azufre y éster metílico de ácido cloroacético.

Punto de ebullición a 0,01 mm de Hg: 92-99°C.

10 Rendimiento: 65% de la teoría.

EJEMPLO 13

Acido 2-(2-tieniltio)-propiohidroxámico.

15 El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 11 a partir de éster etílico de ácido 2-(2-tieniltio)-propiónico, clorhidrato de hidroxilamina y lejía de sosa.

Punto de fusión: 121-122°C (en acetato de etilo).

Rendimiento: 21% de la teoría.

20 Ester etílico de ácido 2-(2-tieniltio)-propiónico:
El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de tiofeno, butil-litio, azufre y éster etílico de ácido α -bromopropiónico.

Punto de ebullición a 0,03 mm de Hg: 86°C.

Rendimiento: 64% de la teoría.

EJEMPLO 14

25 Acido (5-etil-2-tieniltio)-acetohidroxámico.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de éster metílico de ácido (5-etil-2-tieniltio)-acético, clorhidrato de hidroxilamina y lejía de sosa, añadiéndose a la carga (40 milimoles de éster) 40 ml de dioxano en calidad de agente favorecedor de la disolución. Para el tratamiento se concentra primero hasta sequedad, luego se recoge en 80 ml de agua, se extrae con éter y después se mezcla con cloruro de amonio sólido y se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 11. El ácido (5-etil-2-tieniltio)-acético todavía presente en el producto bruto es eliminado por digestión con solución concentrada de NaHCO_3 y el residuo sólido secado es recristalizado en acetonitrilo.

Punto de fusión: 89-90°C (en acetonitrilo).

Rendimiento: 11% de la teoría.

Ester metílico de ácido (5-etil-2-tieniltio)-acético:
El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de 2-etiltiofeno, butil-litio, azufre y éster metílico de ácido clorosacético.

Punto de ebullición a 0,4 mm de Hg: 107-109°C.

Rendimiento: 79% de la teoría.

EJEMPLO 15

Acido 2-(2-tieniltio)-valerohidroxámico.

Una mezcla de 19,5 g (80 milimoles) de éster etílico de ácido 2-(2-tieniltio)-valérico, 7,0 g (100 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina, 8,0 g (200 milimoles) de NaOH, 160 ml de agua y 100 ml de etanol es agitada a la temperatura ambiente

durante 30 horas. Se concentra hasta 80 ml, se extrae por agitación dos veces con 100 ml de éter y la fase acuoso-alcohólica se mezcla con cloruro de amonio sólido hasta un valor de pH 8. El aceite separado solidifica en el baño de hielo. Después de digerir con solución concentrada de NaHCO_3 , el residuo sólido es filtrado con succión, lavado con agua y recristalizado en acetonitrilo.

Punto de fusión: 134-135°C (en acetonitrilo).

Rendimiento: 27% de la teoría.

El éster etílico de ácido 2-(2-tieniltio)-valérico es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de tiofeno, butil-litio, azufre y éster etílico de ácido α -bromo-valérico. Punto de ebullición a 0,03 mm de Hg: 105-107°C. Rendimiento: 75% de la teoría.

15 EJEMPLO 16

Acido 2-(3,5-dibromo-2-tieniltio)-acetohidroxámico.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de éster metílico de ácido 2-(3,5-dibromo-2-tieniltio)-acético, clorhidrato de hidroxilamina y lejía de sosa.

20 Punto de fusión: 121-122°C (en acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 9% de la teoría.

El éster metílico de ácido 2-(3,5-dibromo-2-tieniltio)-acético es preparado análogamente al Ejemplo 11 a partir de 2,3,5-tribromotiofeno, butil-litio, azufre y éster metílico de ácido cloroacético. Después de verter en ácido clorhídrico diluído se extrae por agitación tres veces con éter y la fase

orgánica se extrae por agitación tres veces cada vez con 50 ml de solución saturada de NaHCO_3 y tres veces cada vez con 50 ml de solución saturada de sal común. Después de secar sobre Na_2SO_4 se elimina el éter, y el éster, homogéneo según cromatografía en capa delgada, es empleado sin destilación directamente en la reacción para formar el ácido hidroxámico.

EJEMPLO 17

Acido (3-metoxi-2-tieniltio)-acetohidroxámico.

El compuesto es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de éster metílico de ácido (3-metoxi-2-tieniltio)-acético, clorhidrato de hidroxilamina y lejía de sosa.
Punto de fusión: 134-135°C (en acetato de etilo).
Rendimiento: 19% de la teoría.

El éster metílico de ácido (3-metoxi-2-tieniltio)-acético es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de 3-metoxitiofeno, butil-litio, azufre y ácido cloroacético.
Punto de ebullición a 0,03 mm de Hg: 120-130°C.
Rendimiento: 64% de la teoría.

EJEMPLO 18

Acido (3-tieniltio)-acetohidroxámico.

El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 11 a partir de éster metílico de ácido (3-tieniltio)-acético, clorhidrato de hidroxilamina y lejía de sosa.
Punto de fusión: 108-109°C (en acetato de etilo).
Rendimiento: 18% de la teoría.

El éster metílico de ácido (3-tieniltio)-acético es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de 3-bromo-tiofeno, butillitio, azufre y éster metílico de ácido bromo-acético.

5 Punto de ebullición a 0,3 mm de Hg: 102-104°C.
Rendimiento: 65% de la teoría.

EJEMPLO 19

Acido (5-metoxi-2-tieniltio)-acetohidroxámico.

10 A una solución de etilato de sodio, obtenida a partir de 0,41 g (18 milimoles) de sodio en 15 ml de etanol, se añaden 2,62 g (12 milimoles) de éster metílico de ácido (5-metoxi-2-tieniltio)-acético y 1,26 g (18 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina en 15 ml de etanol. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 24 horas y luego es concentrada hasta sequedad. Se recoge en 200 ml de solución al 5% de borato de sodio, se extrae con éter tres veces cada vez con 150 ml de éter y la fase acuoso-alcalina se mezcla en primer término con HCl 1 N, luego con cloruro de amonio sólido hasta un valor de pH de 8,5. El ácido hidroxámico precipitado es liberado de vestigios de ácido (5-metoxi-2-tieniltio)-acético precipitado mediante digestión con solución concentrada de bicarbonato de sodio, y es recristalizado en acetato de etilo/bencina.

20
25 Punto de fusión: 90-91°C (en acetato de etilo/bencina).
Rendimiento: 11% de la teoría.

El éster metílico de ácido (5-metoxi-2-tieniltio)-

acético es preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de 2-metoxitiofeno, butil-litio, azufre y éster metílico de ácido cloroacético.

Punto de ebullición a 0,03 mm de Hg: 114-119°C.

5 Rendimiento: 41% de la teoría.

EJEMPLO 20

Sal de metilglucamina del ácido (2-tieniltio)-acetohidroxámico.

La sal cristaliza en una mezcla de 250 mg (1,32 milimoles) del ácido hidroxámico y 251 mg (1,32 milimoles) de N-metilglucamina en 5 ml de etanol.

Punto de fusión: 127-128°C (en etanol).

Rendimiento: 47% de la teoría.

EJEMPLO 21

15 500 g de ácido (2-tieniltio)-acetohidroxámico, 3 g de ácido silícico disperso (Aerosil[®]) y 47 g de fécula de maíz son tamizados, mezclados de modo homogéneo y cargados en cápsulas de -gelatina dura con una carga neta de 550 mg/cápsula.

EJEMPLO 22

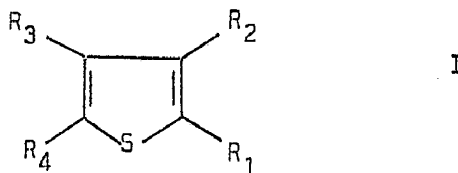
20 500 g de (2-tienil)-(5-tetrazolilmetil)-sulfuro, 3 g de ácido silícico disperso (Aerosil[®]), 45 g de fécula de maíz, 50 g de celulosa aglutinante seca (Avicel PH 101[®]) y 2 g de estearato de magnesio son mezclados de modo homogéneo y comprimidos de modo usual en una prensa para tabletas con el fin de formar tabletas de 600 mg. Las tabletas son provistas a continuación

con un barniz de revestimiento que consta de 8 partes de hidroxipropilcelulosa (Klucel LF^(R)), una parte de aceite de ricino y una parte de talco.

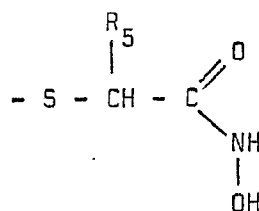
N O T A

5 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de tiofeno de la fórmula general I

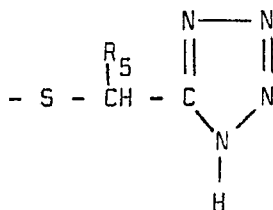


10 en donde uno de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado R_x ; 0, 1 ó 2 sustituyentes tienen el significado R_y y los sustituyentes restantes significan hidrógeno, en donde R_x significa el grupo



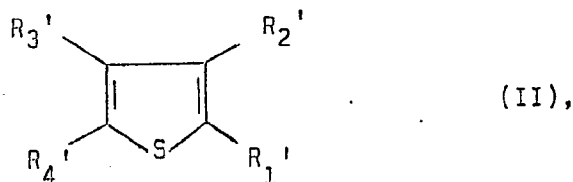
o el grupo

15

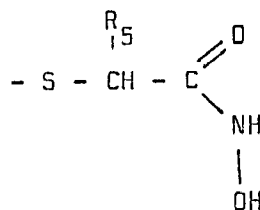


en donde R_5 tiene el significado de un átomo de hidrógeno o un

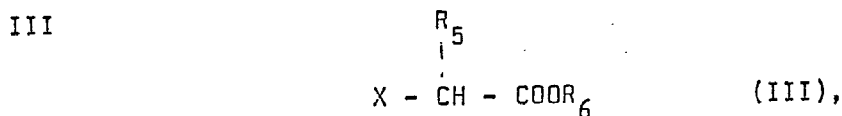
grupo alcohol de 1 a 6 átomos de carbono; y R_y significa un grupo alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcohol de 1 a 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno, así como, cuando R_5 representa un grupo alcohol, sus enantiómeros y sus sales con bases orgánicas e inorgánicas farmacológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



en donde uno de los sustituyentes R_1' , R_2' , R_3' y R_4' significa un grupo -S-H; 0, 1 ó 2 sustituyentes tienen el significado antes indicado de R_y y los restantes sustituyentes significan hidrógeno o una sal de metal alcalino del tiol, a) para la preparación de compuestos de la fórmula general I en que R_x tiene el significado de un grupo



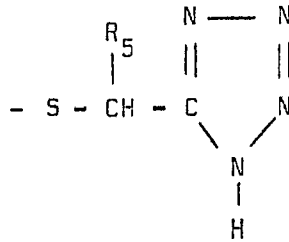
se hace reaccionar con un éster halogenado de la fórmula general



en donde R_5 tiene los significados antes mencionados; X significa

un átomo de halógeno y R_6 significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono y el éster obtenido se hace reaccionar con hidroxilamina o con una sal de la misma, o b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I en que R_x tiene el significado de un grupo

5



se hace reaccionar con halogenonitrilo de la fórmula general IV



en donde X y R_5 tienen los significados antes mencionados, y el nitrilo obtenido se hace reaccionar con una azida de metal alcalino para formar el derivado de tetrazol, y eventualmente a continuación se somete al compuesto obtenido según el modo a) y el modo b) a un desdoblamiento del racemato y/o se le transforma con una base en una sal farmacológicamente compatible.

10

15

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIOFENO".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que conste de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 MAY 1975
CARLOS FERNANDEZ GONZALEZ
P^a