



ESPAÑA

19	ES	41	NUMERO	1	10	A1
		51	<b>448508</b>			
		23	FECHA DE PRESENTACION			
			4.6.76			

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		24223/75	5.6.75		británica

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO HETEROARILICO.

71	SOLICITANTE (S)
	LILLY INDUSTRIES LIMITED.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Henrietta House, Henrietta Place, London W.1, England Inglaterra.

72	INVENTOR (ES)
	DEIME EVANS; MICHAEL RALPH JOHN JOLLEY; WILLIAM JAMES ROSS Y BRIAN PICTOR SWANN, todos ellos de nacionalidad británica.

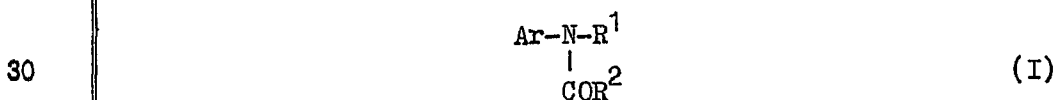
73	TITULAR (ES)
	El mismo solicitante.

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

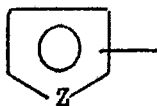
1                   Esta invención se refiere a compuestos químicos he-  
terocíclicos y más especialmente a ciertos nuevos heteroci-  
clos de 5 miembros, sustituidos con un grupo acilamino, que  
son útiles en el tratamiento de los estados de hipersensi-  
5                   bilidad inmediata y/o que son útiles como intermediarios en  
la preparación de estos compuestos activos. La invención tam-  
bién incluye los procedimientos para la preparación de los  
compuestos de la misma. Además, la invención incluye dentro  
de su alcance las composiciones farmacéuticas que contienen  
10                   los compuestos farmacológicamente activos y los métodos de  
tratamiento de animales, incluidos los seres humanos, que  
consisten en administrar a los mismos una dosis efectiva del  
compuesto o compuestos o de las composiciones farmacéuticas  
que contienen el compuesto o compuestos activos.

15                   Ciertos acilaminotiofenos han sido anteriormente des-  
critos en las memorias de las patentes japonesas 90.450/58  
y 40.168/61, y en la memoria de la patente belga 76/7244,  
en la memoria de la patente holandesa nº 71/06324 y en la  
memoria de la patente francesa nº 1.585.075 y varios acil-  
20                   aminopirroles han sido descritos en la memoria de la patente  
belga nº 819.088. Sin embargo, estos tiofenos o pirroles co-  
nocidos se describen como intermediarios o como compuestos  
con actividades, v.g. herbicida, anti-inflamatoria, antipiré-  
tica, etc., bastante diferenciadas de la actividad antialér-  
25                   gica que se ha encontrado que poseen los nuevos compuestos  
de la invención.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un nue-  
vo derivado heteroarílico de fórmula:



1 donde Ar representa un núcleo heteroarilo opcionalmente sustituido, de fórmula:



5 donde Z representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo de fórmula -NR-, donde R es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilalquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, carboxialquilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido; y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> unidos forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos en el anillo, con las condiciones de que:

20 (a) cuando Z es -NR-, el grupo acilamino está sustituido en la posición 3 del núcleo heteroarilo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilo, la posición 4 del núcleo heteroarilo no puede estar sustituida con un grupo acilo C<sub>2-4</sub>, benzoilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo C<sub>2-5</sub>, carboxilo o carbamoilo;

25 (b) cuando Z es -S-

(i) el núcleo heteroarilo no puede estar sustituido por un grupo éster, amida, carboxilo o acilo;

(ii) si el núcleo heteroarilo no contiene sustituyentes, entonces R<sup>2</sup> no puede ser metilo cuando R<sup>1</sup> es metilo, etilo o bencilo.

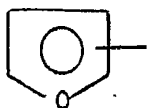
1

El núcleo Ar puede estar sustituido en cualquiera de las tres posiciones disponibles con un grupo seleccionado entre formilo, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , aciloxialquilo  $C_{3-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido o con halógeno. Por "posiciones disponibles" se entiende cualquiera de los tres átomos de carbono del núcleo heteroarilo no sustituidos por el grupo acilamino  $-NR^1COR^2$ .

5

Los tres sistemas representados por el núcleo de fórmula (II) son el furano:

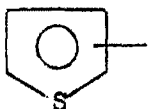
10



(III)

el tiofeno:

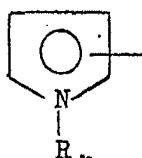
15



(IV)

y el pirrol:

20



(V)

Aunque descritos como no sustituidos, se sobreentiende claramente que cada uno de los núcleos (II), (III) y (IV) puede llevar sustituyentes.

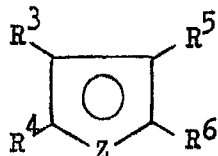
25

El grupo acilamino  $-NR^1COR^2$  puede estar unido a las posiciones 2 ó 3 del núcleo heteroarilo; sin embargo, para los derivados pirrólicos de la invención, se prefiere que el grupo acilamino sea un sustituyente en posición 3.

30

Una clase especialmente preferida de compuestos de acuerdo con esta invención son los de fórmula:

1



(VI)

5

10

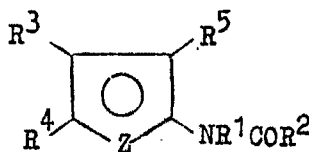
15

20

donde uno de los radicales  $R^5$  y  $R^6$  es  $-NR^1COR^2$ , siendo el otro hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , aciloxialquilo  $C_{3-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido, donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , alcoxi-alquilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil( $C_{3-8}$ )alquilo( $C_{1-6}$ ), fenilalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o fenilalquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil( $C_{3-8}$ )alquilo( $C_{1-6}$ ), fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o fenilalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido o bien  $R^1$  y  $R^2$  unidos forman un anillo de lactama de 5 ó 6 átomos en el anillo y donde  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , aciloxialquilo  $C_{3-6}$  o un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden ser representados por las fórmulas estructurales (VII) y (VIII):

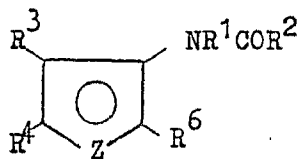
25



(VII)

30

1 y



(VIII)

5

10

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" en el sentido utilizado aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-amilo, sec-amilo, n-hexilo, 2-etilbutilo o 4-metilamilo.

15

Análogamente, el término "alquilo C<sub>1-4</sub>" en el sentido utilizado aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Los términos "hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>" y "aciloxialquilo C<sub>3-6</sub>" se refieren a los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> antes mencionados sustituidos con un grupo hidroxilo y un grupo aciloxi respectivamente. Los términos "alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>" y "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" se refieren a los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> antes mencionados sustituidos con un grupo alcoxi o uno o más átomos de halógeno, como metoxietilo, etoxietilo, etoxibutilo, dibromometilo, trifluormetilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1-yodobutilo o pentafluoretilo.

20

25

30

Los términos "alquinilo C<sub>2-6</sub>" y "alquinilo C<sub>3-6</sub>" se utilizan aquí para indicar los grupos hidrocarburo alicíclico de 2 a 6 y de 3 a 6 átomos de carbono, que contienen un grupo -C≡C-. Sin embargo, puede observarse que el grupo -C≡C- no puede ser directamente adyacente al átomo de nitrógeno del grupo acilamino; análogamente, un grupo -C=C- no

1 puede ser directamente adyacente a dicho átomo de nitrógeno,  
en un grupo alquinilo C<sub>3-6</sub>.

5 El término "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" significa un anillo saturado de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo o adaman-  
tilo.

10 El término "fenilo opcionalmente sustituido" en el sentido utilizado aquí significa un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos que no alteran sustancialmente la actividad farmacológica de los compuestos de fórmula I, tales como los grupos halógeno, trifluormetilo, metilo, metoxi o nitro. El término "fenilalquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo sustituido con los grupos antes mencionados y unido al átomo de nitrógeno adyacente a través de un puente de alquileo C<sub>1-4</sub>.

15 El término carboxialquilo C<sub>2-6</sub>", en el sentido utilizado aquí, significa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con un grupo ácido carboxílico. Son ejemplos de estos grupos el carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibutilo.

20 Las clases preferidas de compuestos comprendidos dentro de los límites de los derivados heterocíclicos de fórmula (I) anteriores son aquéllas con una o más de las siguientes características:

25 (A) Z es oxígeno o azufre,

(B) Z es -NR-, donde R es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

(C) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o nitro,

30 (D) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno,

- 1 (E) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>3-4</sub> o bencilo,  
(F) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, fenilo o bencilo.  
(G) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> o fenilo,  
(H) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>,  
5 (I) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> o fenilo,  
(J) el núcleo heteroarilo no está sustituido o está sustituido sólo una vez con alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub>,  
10 (K) el grupo acilamino -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> se encuentra en las posiciones 2 ó 3 del núcleo heteroarilo y este último está sustituido en la posición 5 con alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub>,  
15 (L) el núcleo heteroarilo está sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo,  
(M) el núcleo heteroarilo no contiene sustituyentes.

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que consiste en:

- 20 (a) alquilar un derivado acilado de fórmula:



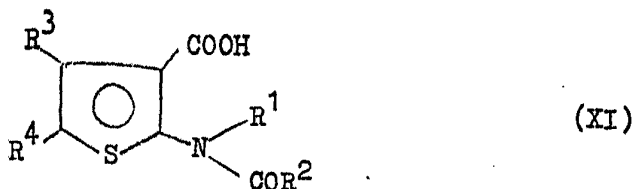
Ar y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente;

- 25 (b) acilar un compuesto de fórmula:

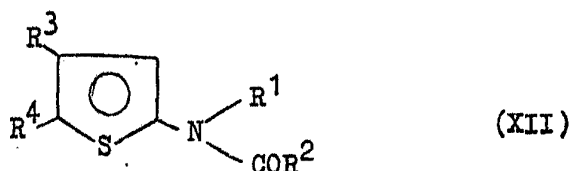


donde Ar y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente;

- 30 (c) descarboxilar el correspondiente ácido de fórmula:



5 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los definidos anteriormente, para formar un compuesto de fórmula:



(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde Y es un buen grupo saliente como triclorometilo, tribromometilo, cloro o bromo y Ar es el definido anteriormente, con un derivado de fórmula:



20 donde M es un metal del grupo Ia o IIa como sodio o litio y  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos anteriormente; o

(e) ciclar un compuesto de fórmula:



25 donde W es  $-CO(CH_2)_nQ$ ,  $-(CH_2)_nCOQ'$  o ciclopropilcarbonylo, siendo n un número entero de 3 a 5, con un buen grupo saliente tal como halógeno, Q' un grupo que activa al grupo carbonilo adyacente frente al ataque nucleofílico tal como halógeno, preferiblemente cloro, u  $-OR^8$  donde  $R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ , para formar un compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  y  $R^2$  forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos.

30

1. Cuando Ar es pirrolilo o furilo, se prefiere con mu-  
cho el método (a) ya que los aminofuranos y los aminopirro-  
les son inestables, siendo especialmente susceptibles a la  
oxidación por el aire. En realidad, su inestabilidad es tal  
5 que el método (b) solamente puede ser adoptado para los ami-  
nofuranos y los aminopirroles que son estabilizados por una  
entidad aceptora de electrones en el anillo tal como un gru-  
po éster. Los aminotiofenos suelen ser más estables; sin em-  
bargo, incluso estas aminas deben ser aciladas solamente en  
10 forma de sus sales, v.g. sus hidroccloruros y las sales hidro-  
cloruro/cloruro estánnico.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden ser alquilados  
disolviendo la amina en un disolvente polar anhidro inerte  
adecuado, tal como dimetilformamida, formando una sal metá-  
lica alcalina de la misma con un hidruro de metal alcalino,  
15 preferiblemente hidruro sódico y después tratando la sal con  
un agente alquilante de fórmula  $R^1X$  donde X es un átomo reac-  
tivo tal como un átomo de halógeno, preferiblemente yodo,  
o un grupo reactivo tal como un grupo alquilsulfato.

20 Naturalmente, pueden utilizarse agentes alquilantes  
y condiciones de la reacción de alquilación distintas de las  
establecidas antes, siendo la naturaleza de éstas fácilmente  
evidente a los expertos en la técnica.

25 La acilación del compuesto de fórmula (X) puede lle-  
varse a cabo con un haluro de ácido de fórmula  $R^2CO-X^1$ , don-  
de  $X^1$  es cloro o bromo y  $R^2$  es el definido anteriormente, en  
presencia de un aceptor de protones, como piridina o tri-  
etilamina, en un disolvente inerte como benceno. La acila-  
ción también puede llevarse a cabo calentando el derivado  
30 amino de fórmula (X) con un anhídrido de ácido adecuado,

1 (R<sup>2</sup>CO)<sub>2</sub>O, en un disolvente inerte.

Los expertos en la técnica observarán inmediatamente que puede utilizarse una amplia variedad de otras condiciones de acilación (véase, por ejemplo, "The Chemistry of Amides" 1971, por A.J. Beckwith; "Survey of Organic Synthesis", 1970, por Buehler y Pearson; "Organic Functional Group Preparations" 1968, por Sandler y Karo; "Reagents for Organic Synthesis" 1968, por Fieser y Fieser, etc.).

10 La descarboxilación del ácido de fórmula (XI) puede realizarse calentando el ácido sólo o en presencia de un disolvente de elevado punto de ebullición (v.g. colidina), preferiblemente en atmósfera de gas inerte.

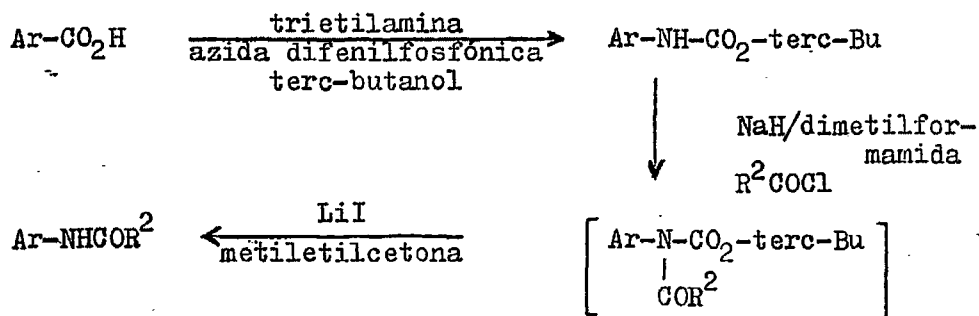
15 La reacción (d) puede realizarse haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas (XIII) y (XIV) en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado como cobre.

20 La ciclación del compuesto de fórmula (XV) puede ser efectuada empleando una base no nucleofílica, por ejemplo la ciclación de un derivado ω-haloacilamino de fórmula (XV) puede realizarse en condiciones básicas, en presencia de un aceptor fuerte de protones tal como DBN (1:5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno). La ciclación del compuesto de fórmula (XV) donde W es ciclopropanilo produce compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> unidos forman un anillo de lactama de 5 átomos en el anillo.

25 Los compuestos de fórmula (IX) donde Z es oxígeno pueden ser preparados empleando el siguiente esquema de reacción:

30

1



5

10

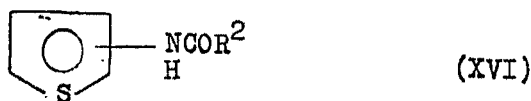
Los ácidos de fórmula  $\text{ArCO}_2\text{H}$  son compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos que se encuentran en la bibliografía a partir de materiales fácilmente asequibles; véase, por ejemplo Journal of the Chemical Society, Perkin I (1973), 1766.

15

Los compuestos de fórmula (IX) donde Z es azufre pueden ser preparados por el procedimiento anterior empleando como material de partida los S-ácidos apropiados, que son conocidos en la bibliografía; véase Compaigne, Journal of the American Chemical Society, 1951, 73, 3812.

20

Alternativamente, las tiofenamidas pueden ser preparadas por descarboxilación de los correspondientes NH-amidas de fórmula:

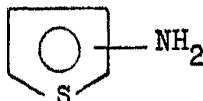


25

donde una de las posiciones disponibles, preferiblemente una posición adyacente al grupo acilamino, en el núcleo de tiofeno está sustituida con un grupo éster o ácido. Los compuestos de fórmula (XVI) pueden ser preparados a partir de las correspondientes aminas o sales de fórmula:

30

1



(XVII)

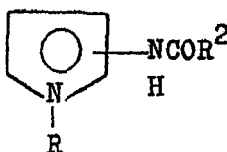
5

o sus sales, por acilación. (J. Prakt. Chem. 315, 539 (1973)).

La preparación de las aminas del tipo (XVII) está descrita en Chemische Berichte, 1966, 99, 94. Hay que observar que estas aminas son estabilizadas por el grupo éster aceptor de electrones.

10

Los pirroles de fórmula:

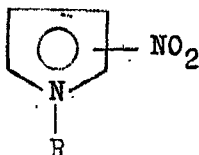


(XVIII)

15

es decir, compuestos de fórmula (IX) donde Z es NR, pueden ser preparados por reducción y acilación simultáneas de los correspondientes derivados nitro de fórmula:

20



(XIX)

25

Esta reducción y acilación simultáneas pueden llevarse a cabo empleando hidrógeno sobre óxido de platino, en presencia de un agente acilante de fórmula R<sup>2</sup>COX.

30

Debe observarse que los sustituyentes opcionales no están indicados en los compuestos de fórmula (XVI), (XVII), (XVIII) y (XIX).

1

Los compuestos intermedios de fórmula:



5

donde Ar es furilo o pirrolilo son nuevos, a excepción del caso donde Ar es 3-N-metil-pirrolilo y R<sup>2</sup> es metilo, y también son nuevos algunos de los compuestos intermedios de fórmula (IX) donde Ar es tiofeno. Estos nuevos compuestos intermedios constituyen otro aspecto de la invención.

10

Los compuestos de fórmula (I) han demostrado ser útiles en el tratamiento profiláctico y terapéutico de las enfermedades de hipersensibilidad inmediata tales como asma y en el alivio del status asthmaticus. La toxicidad de los compuestos es baja.

15

20

25

30

Los compuestos o composiciones de esta invención pueden ser administrados por diversas vías y para este fin pueden ser formulados en diversas formas. Así, los compuestos o composiciones pueden ser administrados por vía oral y rectal, tópicamente, parenteralmente, v.g. por inyección y por infusión intra-arterial continua o discontinua, en forma de, por ejemplo, tabletas, rótulas, tabletas sublinguales, papeli-  
llos, sellos, elixires, suspensiones, aerosoles, ungüentos, conteniendo por ejemplo de 1 a 10 % en peso del compuesto activo en una base adecuada, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones y suspensiones para inyección en medios fisiológicamente aceptables y polvos estérilmente envasados absorbidos sobre un material de soporte para preparar soluciones para inyección. Ventajosamente, para este fin, las composiciones pueden suministrarse en forma de dosis unitaria, conteniendo preferiblemente cada dosis unitaria de 5 a 500 mg (de 5,0 a 50 mg en el caso de la administración parenteral, de 5,0 a 50 mg en el caso de las

1 inhalaciones y de 25 a 500 mg en el caso de la administra-  
ción oral o rectal) de un compuesto de fórmula (I). Pueden  
administrarse dosis de 0,5 a 300 mg/kg al día, preferible-  
mente de 0,5 a 20 mg/kg de ingrediente activo aunque, natu-  
5 ralmente, se entenderá fácilmente que la cantidad de compues-  
to o compuestos de fórmula (I) realmente administrada será  
determinada por el médico a la vista de todas las circunstan-  
cias relevantes tales como enfermedad que ha de ser tratada,  
la elección del compuesto a administrar y la vía de adminis-  
10 tración y, por lo tanto, los intervalos de dosis preferidos  
citados no pretenden limitar el alcance de esta invención  
en modo alguno.

En esta memoria, la expresión "forma de dosis unita-  
ria" se utiliza para referirse a una unidad físicamente dis-  
15 creta que contiene una cantidad individual del ingrediente  
activo, generalmente en mezcla con un diluyente farmacéutico  
del mismo, o de alguna otra forma en asociación con un vehí-  
culo farmacéutico, siendo la cantidad de ingrediente activo  
tal que normalmente se requieren una o más unidades para  
20 una administración terapéutica individual o que, en el caso  
de unidades escindibles como las tabletas rayadas, se requie-  
re por lo menos una fracción tal como la mitad o una cuarta  
parte de una unidad escindible para una administración tera-  
péutica individual.

25 Las formulaciones de esta invención normalmente están  
constituídas por un compuesto de fórmula (I) como mínimo,  
mezclado con un vehículo o diluido con un vehículo o ence-  
rrado o encapsulado por un vehículo ingerible en forma de  
cápsula, papelillo, sello, papel u otro envase o por un con-  
30 tenedor desechable tal como una ampolla. El vehículo o di-

1       luyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido  
que sirve como vehículo, excipiente o medio para la sustan-  
cia terapéutica activa.

5       Algunos ejemplos de los diluyentes o vehículos que  
pueden ser empleados en las composiciones farmacéuticas de  
esta invención son la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol,  
manitol, propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda  
blanca, caolín, dióxido de silicio ahumado, celulosa micro-  
10       cristalina, silicato cálcico, sílice, polivinilpirrolidona,  
alcohol cetosteárico, almidón, almidones modificados, go-  
ma arábiga, fosfato cálcico, manteca de cacao, ésteres etoxi-  
lados, aceite de teobroma, aceite de aráquida, alginatos,  
tragacanto, gelatina, jarabe B.P., metilcelulosa, monolaura-  
15       to de polioxietilensorbitano, lactato de etilo, hidroxiben-  
zoato de metilo y propilo, trioleato de sorbitano, sesquiolea-  
to de sorbitano y alcohol oleílico y propelentes como triclo-  
romonofluorometano, diclorodifluorometano y diclorotetrafluor-  
etano. En el caso de las tabletas, puede incorporarse un lu-  
bricante para impedir la adhesión y ligado de los ingredien-  
20       tes pulverizados a las matrices y sobre el troquel de la má-  
quina formadora de tabletas. Para este fin, puede emplearse  
por ejemplo los estearatos de aluminio, magnesio o calcio,  
talco o aceite mineral.

25       La invención será ilustrada ahora haciendo referen-  
cia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Carbamato de terc-butyl-2-furilo

30       Se mezclan 56 g (0,5 moles) de ácido 2-furico con  
70 ml (0,5 moles) de trietilamina y 100 ml de alcohol terc-  
butílico en 300 ml de 1,2-dicloroetano enfriado a 0°C. Se

1 añaden gradualmente y agitando 108 ml (0,5 moles) de azida  
difenilfosfónica y la solución transparente de color paja pálido se calienta gradualmente en un baño de aceite (100-  
110°C). A 65°C comienza el desprendimiento de gases, que se  
5 hace constante y vivo a 80°C, llegando finalmente la temperatura de la solución a 85°C. Al cabo de 4 horas ha terminado el desprendimiento de gases y la solución parduzca se vierte sobre agua de hielo. Se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico  
10 0,1 N. y después con solución saturada de bicarbonato sódico. Se evapora la fase orgánica lavada (evaporador rotatorio) para dar un aceite parduzco que cristaliza rápidamente. El producto se recrystaliza en éter de petróleo 60/80°C para dar el compuesto deseado en forma de cristales de color  
15 amarillo pálido (63,4 g), p.f. 96°C.

#### EJEMPLO 2

##### N-(n-Butil)-N-(fur-2-il)-3-etilbutanamida

Se disuelven 27,5 g (0,15 moles) del carbamato de  
20 terc-butilo del Ejemplo 1 en 75 ml de tetrahidrofurano seco y se agrega gota a gota a 0-5°C a una suspensión de 7,2 g de hidruro sódico (dispersión al 50 % en aceite, 0,15 moles) en 75 ml de tetrahidrofurano seco. Cuando ha cesado el desprendimiento gaseoso, la mezcla se enfría a -10°C y se añaden  
25 gota a gota 20 g (0,15 moles) de cloruro de dietilacetilo en 30 ml de tetrahidrofurano seco. Se deja que la temperatura llegue a la temperatura ambiente durante un periodo de hora y cuarto y la solución parda pálida se vierte sobre agua de hielo. Después de extraer a pH 7 con diclorometano, la fase de disolvente orgánico se evapora en un evaporador  
30 rotatorio para dar un aceite pardo pálido que se disuelve

1 en 150 ml de metiletilcetona y se calienta suavemente a re-  
flujo, en un baño de vapor, con 20 g (0,15 moles) de yoduro  
de litio anhidro, durante 2½-3 horas. Se evapora la solu-  
ción parda (evaporador rotatorio) para separar la metiletil-  
5 cetona, se vierte después en agua y se extrae con benceno a  
pH 2. El extracto bencénico se lava sucesivamente con solu-  
ción saturada de bicarbonato potásico y después con agua y  
se evapora (evaporador rotatorio) para dar un sólido crista-  
lino pardo pálido que se recristaliza en benceno/éter de pe-  
10 tróleo 60/80°C para dar 19,6 g de 2-(2'-etilbutanamido)fura-  
no, p.f. 100°C.

Después se disuelven 18,1 g (0,1 moles) de este pro-  
ducto en 50 ml de dimetilformamida seca y se agrega gota a  
gota y agitando a una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico  
15 (dispersión al 50 % en aceite, 0,1 moles) en 75 ml de dime-  
tilformamida seca, enfriando a 10°C. Cuando cesa el despren-  
dimiento gaseoso, se añaden gota a gota 19,0 g (0,1 moles)  
de yoduro de n-butilo y se continua agitando. Después de ca-  
lentar a la temperatura ambiente durante 1,5-2 horas, la mez-  
20 cla se trata con algunas gotas de etanol para destruir cual-  
quier hidruro sódico residual, después se vierte sobre agua  
de hielo y se extrae en diclorometano a pH 7 por ajuste con  
algunas gotas de ácido acético glacial. Se evapora el extrac-  
to orgánico (evaporador rotatorio) para dar un líquido móvil  
25 pardo pálido que se destila fraccionadamente a vacío para  
dar 15,0 g del compuesto deseado en forma de líquido inco-  
loro, p.e. 106°C/1 mm.

Análisis para  $C_{14}H_{23}NO_2$ :

Calculado : C, 70,8; H, 9,77; N, 5,90 %

Encontrado: C, 70,6; H, 9,42; N, 5,57 %

30

EJEMPLO 3

N-n-Butil-N-(fur-2-il)2-metilpropanamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 2 pero empleando cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de dietilacetilo; p.e. 92°C/2 mm.

Análisis para  $C_{12}H_{19}NO_2$ :

Calculado : C, 68,9; H, 9,15; N, 6,69 %

Encontrado: C, 68,7; H, 9,32; N, 6,52 %

EJEMPLO 4

N-(n-Butil)-N-(fur-2-il)acetamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 2 pero empleando cloruro de acetilo y, en la etapa de alquilación final, extrayendo con éter y empleando yoduro de n-butilo; p.e. 66°C/0,09 mm.

Análisis para  $C_{10}H_{15}NO_2$ :

Calculado : C, 66,3; H, 8,34; N, 7,73 %

Encontrado: C, 66,2; H, 8,12; N, 7,65 %

EJEMPLO 5

N-n-Butil-N-(fur-2-il)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara utilizando el procedimiento del Ejemplo 4 pero empleando cloruro de ácido ciclopentanocarboxílico; p.e. 96°C/0,15 mm.

Análisis para  $C_{14}H_{21}NO_2$ :

Calculado : C, 71,6; H, 9,01; N, 5,96 %

Encontrado: C, 71,5; H, 9,28; N, 6,03 %

EJEMPLO 6

N-n-butil-N-(fur-2-il)ciclohexanocarboxamida

El compuesto del título se prepara utilizando el procedimiento del Ejemplo 4 pero empleando cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico; p.e. 122°C/0,3 mm.

1

Análisis para  $C_{15}H_{23}NO_2$ :

Calculado : C, 72,4; H, 9,31; N, 5,63 %

Encontrado: C, 72,3; H, 9,13; N, 5,52 %

EJEMPLO 7

5

N-n-Butil-N-(fur-2-il)adamantanocarboxamida

El compuesto del título se prepara utilizando el procedimiento del Ejemplo 4 pero empleando cloruro de ácido 1-adamantanocarboxílico.

10

Análisis para  $C_{19}H_{27}NO_2$ :

Calculado : C, 75,7; H, 9,03; N, 4,65 %

Encontrado: C, 75,9; H, 9,25; N, 4,92 %

EJEMPLO 8

15

N-n-Butil-N-(5-metil-fur-2-il)-2-metilpropanamida

Se hacen reaccionar como en el Ejemplo 2 24 g (0,12 moles) de 5-metil-2-furilcarbamato de terc-butilo (p.f. 80°C) preparado como en el Ejemplo 1, para dar 13,4 g de 2-isobutanamido-5-metilfurano, p.f. 78°C, que después se hace reaccionar como en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título, p.e. 94°C/0,3 mm.

20

Análisis para  $C_{13}H_{21}NO_2$ :

Calculado : C, 69,9; H, 9,48; N, 6,24 %

Encontrado: C, 69,7; H, 9,28; N, 6,43 %

EJEMPLO 9

25

N-n-Butil-N-(5-metil-fur-2-il)-3-etilbutanamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 8 pero empleando cloruro de dietilacetilo como cloruro de ácido; p.e. 102°C/0,1 mm.

30

Análisis para  $C_{15}H_{25}NO_2$ :

Calculado : C, 71,7; H, 10,02; N, 5,57 %

Encontrado: C, 71,6; H, 10,12; N, 5,74 %

1

EJEMPLO 10

N-n-Butil-N-(5-metil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 8 pero empleando cloruro de ácido ciclopentanocarboxílico; p.e. 115°C/0,2 mm.

5

Análisis para  $C_{15}H_{23}NO_2$ :

Calculado : C, 72,3; H, 9,30; N, 5,62 %

Encontrado: C, 72,5; H, 9,57; N, 5,52 %

EJEMPLO 11

10

N-Metil-N-(5-metil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 10 pero empleando yoduro de metilo en la etapa final, también con cromatografía en gel de sílice (utilizando una mezcla 1:10 en volumen de acetato de etilo y éter de petróleo 60/80°C como disolvente de desarrollo); p.e. 150°C/1 ml (Kugelrohr).

15

Análisis para  $C_{12}H_{17}NO_2$ :

Calculado : C, 69,6; H, 8,28; N, 6,77 %

Encontrado: C, 76,8; H, 7,71; N, 6,37 %

20

EJEMPLO 12

N-Etil-N-(5-metil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 11 pero empleando yoduro de etilo en la etapa final; p.e. 150°C/1 mm (Kugelrohr).

25

Análisis para  $C_{13}H_{19}NO_2$ :

Calculado : C, 70,6; H, 8,67; N, 6,34 %

Encontrado: C, 70,4; H, 8,47; N, 6,18 %

30

1

EJEMPLO 13

N-(5-Metil-fur-2-il)-N-(n-propil)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 11 pero empleando 1-yodopropano en la etapa final; p.e. 150°C/1 mm (Kugelrohr).

5

Análisis para  $C_{14}H_{21}NO_2$ :

Calculado : C, 71,6; H, 9,01; N, 5,96 %

Encontrado: C, 79,5; H, 8,85; N, 6,26 %

EJEMPLO 14

10

N-Hexil-N-(5-metil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 10 pero empleando 1-yodohexano en la etapa final; p.e. 120°C/0,1 mm.

Análisis para  $C_{17}H_{27}NO_2$ :

Calculado : C, 73,6; H, 9,81; N, 5,05 %

Encontrado: C, 73,8; H, 9,53; N, 5,20 %

15

EJEMPLO 15

N-Alil-N-(5-metil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 10 pero empleando bromuro de alilo en la etapa final; p.e. 94°C/0,08 mm.

20

Análisis para  $C_{14}H_{19}NO_2$ :

Calculado : C, 72,1; H, 8,21; N, 6,00 %

Encontrado: C, 72,3; H, 8,01; N, 6,24 %

25

EJEMPLO 16

N-Bencil-N-(5-metil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título se prepara por el procedimiento del Ejemplo 10 pero empleando bromuro de bencilo en la etapa final; p.e. 124°C/0,03 mm.

30



1

EJEMPLO 20

N-(Fur-2-il)-N-metilacetamida, p.e. 40°C/0,05 mm

Análisis para  $C_7H_9NO_2$ :

Calculado : C, 60,4; H, 6,51; N, 10,1 %

5

Encontrado: C, 60,2; H, 6,37; N, 9,97 %

EJEMPLO 21

N-(Fur-2-il)-N-(4-nitrobenzil)acetamida, p.f. 54°C

Análisis para  $C_{13}H_{12}N_2O_4$ :

Calculado : C, 60,0; H, 4,65; N, 10,8 %

10

Encontrado: C, 59,8; H, 4,72; N, 10,9 %

EJEMPLO 22

N-Alil-N-(fur-2-il)-2-metilpropanamida, p.e. 76°C/1 mm

Análisis para  $C_{11}H_{15}NO_2$ :

Calculado : C, 68,4; H, 7,82; N, 7,25 %

15

Encontrado: C, 68,1; H, 7,63; N, 7,14 %

EJEMPLO 23

N-Metil-N-(5-metil-fur-2-il)benzamida, p.e. 104°C/0,08 mm

Análisis para  $C_{13}H_{13}NO_2$ :

Calculado : C, 72,5; H, 6,09; N, 6,50 %

20

Encontrado: C, 72,3; H, 6,31; N, 6,45 %

EJEMPLO 24

N-Alil-N-(5-metil-fur-2-il)benzamida, p.e. 115°C/0,08 mm

Análisis para  $C_{15}H_{15}NO_2$ :

Calculado : C, 74,7; H, 6,27; N, 5,81 %

25

Encontrado: C, 74,9; H, 6,47; N, 6,06 %

EJEMPLO 25

N-Metil-N-(5-metil-fur-2-il)heptanamida, p.e. 82°C/0,07 mm

Análisis para  $C_{13}H_{21}NO_2$ :

Calculado : C, 69,9; H, 9,48; N, 6,27 %

30

Encontrado: C, 69,8; H, 9,49; N, 6,21 %

1

EJEMPLO 26

N-Hexil-N-(5-metil-fur-2-il)heptanamida, p.e. 126°C/0,09 mm

Análisis para  $C_{18}H_{31}NO_2$ :

Calculado : C, 73,7; H, 10,7; N, 4,77 %

5

Encontrado: C, 73,7; H, 10,9; N, 4,82 %

EJEMPLO 27

N-(5-Metil-fur-2-il)-N-(4-nitrobencil)heptanamida, p.e.

175°C/0,05 mm (Kugelrohr)

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_4$ :

10

Calculado : C, 66,3; H, 7,02; N, 8,14 %

Encontrado: C, 66,1; H, 7,06; N, 8,09 %

Los furanos anteriores se caracterizan también por espectros IR, UV y RMN.

EJEMPLO 28

15

N-n-Butil-N-(5-fenil-fur-2-il)-2-metilpropanamida

Se hace reaccionar como en el Ejemplo 8 5-fenil-2-furilcarbamato de terc-butilo, p.f. 87°C, preparado como en el Ejemplo 1 a partir de ácido 5-fenil-2-furoico, para dar el compuesto del título, p.e. 142°C/0,3 mm.

20

Análisis para  $C_{18}H_{23}NO_2$ :

Calculado : C, 75,7; H, 8,12; N, 4,91 %

Encontrado: C, 75,5; H, 8,15; N, 4,67 %

De forma similar se preparan los siguientes furanos:

EJEMPLO 29

25

N-Metil-N-(5-fenil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida, p.e.

140°C/0,07 mm.

Análisis para  $C_{17}H_{19}NO_2$ :

Calculado : C, 75,8; H, 7,11; N, 5,20 %

Encontrado: C, 76,1; H, 7,33; N, 5,36 %

30

1

EJEMPLO 30

N-n-Butil-N-(5-fenil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida,  
p.e. 160°C/0,05 mm (Kugelrohr)

5

Análisis para  $C_{20}H_{25}NO_2$ :

Calculado : C, 77,1; H, 8,09; N, 4,50 %

Encontrado: C, 77,1; H, 7,97; N, 4,49 %

EJEMPLO 31

N-Bencil-n-(5-fenil-fur-2-il)ciclopentanocarboxamida,  
p.e. 180°C/0,04 mm (Kugelrohr)

10

Análisis para  $C_{23}H_{23}NO_2$ :

Calculado : C, 80,0; H, 6,71; N, 4,06 %

Encontrado: C, 79,8; H, 6,45; N, 4,05 %

EJEMPLO 32

15

N-n-Butil-N-(5-fenil-fur-2-il)heptanamida,  
p.e. 160°C/0,1 mm (Kugelrohr).

Análisis para  $C_{21}H_{29}NO_2$ :

Calculado : C, 77,0; H, 8,93; N, 4,28 %

Encontrado: C, 77,3; H, 9,10; N, 4,29 %

EJEMPLO 33

20

N-Alil-N-(5-fenil-fur-2-il)heptanamida,  
p.e. 145°C/0,15 mm (Kugelrohr).

Análisis para  $C_{20}H_{25}NO_2$ :

Calculado : C, 77,1; H, 8,09; N, 4,50 %

Encontrado: C, 77,4; H, 7,85; N, 4,40 %

25

EJEMPLO 34

N-n-Butil-N-[5-(4-clorofenil)-fur-2-il]-2-metilpropanamida,  
p.e. 152°C/0,08 mm.

30

Análisis para  $C_{18}H_{22}ClNO_2$ :

Calculado : C, 67,6; H, 6,93; N, 4,38 %

Encontrado: C, 67,5; H, 7,17; N, 4,33 %

1

EJEMPLO 35

N-n-Butil-N-(fur-3-il)-2-metilpropanamida,

5

Se hace reaccionar como en el Ejemplo 2 3-furilcarbamato de terc-butilo, p.f. 120°C, preparado como en el Ejemplo 1 a partir de ácido 3-furoico, para dar N-(fur-3-il)-2-metilpropanamida, p.f. 122°C, que después se hace reaccionar como en el Ejemplo 4 para dar el derivado N-n-butílico deseado, p.e. 115°C/0,1 mm (Kugelrohr).

10

Análisis para  $C_{12}H_{19}NO_2$ :

Calculado : C, 68,9; H, 9,15; N, 6,69 %

Encontrado: C, 68,6; H, 8,93; N, 6,47 %

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

15

EJEMPLO 36

N-n-Butil-N-(fur-3-il)ciclopentanocarboxamida, p.e.

105°C/0,15 mm (Kugelrohr)

Análisis para  $C_{14}H_{21}NO_2$ :

Calculado : C, 71,4; H, 9,00; N, 5,97 %

Encontrado: C, 71,2; H, 9,23; N, 5,76 %

20

EJEMPLO 37

(5-Metil-2-tienil)carbamato de terc-butilo

25

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo 1 a excepción de que se utiliza ácido 5-metil-2-tiofencarboxílico en lugar de ácido 2-furoico. El carbamato se obtiene en forma de cristales de color crema, p.f. 86-89°C.

30

Análisis para  $C_{10}H_{15}NO_2S$ :

Calculado : C, 56,3; H, 7,0; N, 6,6 %

Encontrado: C, 56,4; H, 7,25; N, 6,6 %

EJEMPLO 38

N-(5-Metil-2-tienil)-2-metilpropanamida

El carbamato producido en el Ejemplo 37 se trata de forma exactamente igual a la descrita en el Ejemplo 2. Se obtiene el compuesto del título en forma de placas blancas, p.f. 95-97°C.

Análisis para  $C_9H_{13}NOS$ :

Calculado : C, 59,0; H, 7,1; N, 7,65 %

Encontrado: C, 59,2; H, 6,9; N, 7,7 %

EJEMPLO 39

N-(5-Metil-2-tienil)ciclopropilcarboxamida

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo 38 y se obtiene en forma de cristales de color ante, p.f. 159-161°C.

Análisis para  $C_9H_{11}NOS$ :

Calculado : C, 59,6; H, 6,1; N, 7,7 %

Encontrado: C, 59,5; H, 6,1; N, 7,85 %

EJEMPLO 40

N-(n-Butil)-N-(5-metil-2-tienil)ciclopropilcarboxamida

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo 2 y se obtiene en forma de un aceite amarillo pálido, p.e. 109-110°C/0,7 mm.

Análisis para  $C_{13}H_{19}NOS$ :

Calculado : C, 65,8; H, 8,0; N, 5,9 %

Encontrado: C, 65,6; H, 8,2; N, 5,8 %

EJEMPLO 41

N-(3-Carbometoxi-5-metil-2-tienil)ciclopropilcarboxamida

Se añaden gota a gota a lo largo de 40 minutos 10,9 g (0,105 moles) de cloruro de ácido ciclopropanocarbo-

1 xílico a una solución agitada de 17,1 g (0,1 moles) de 2-amino-5-metil-3-tiofen-carboxilato de metilo (preparado por el método de Gewald, Chemische Berichte, 99, 94 (1966)) en  
5 100 ml de piridina anhidra, mantenida a 0°C. La mezcla de reacción se agita por debajo de 10°C durante las 4 horas siguientes, a la temperatura ambiente durante la noche y finalmente a reflujo durante hora y media. El exceso de piridina se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en  
10 200 ml de CHCl<sub>3</sub> y se extrae sucesivamente con HCl 2 N, agua, NaOH 2 N y agua. La solución orgánica seca (sobre sulfato sódico) se evapora y el residuo se recristaliza en etanol para dar 11,1 g (46 %) de la amida en forma de cristales amarillos, p.f. 121-123°C.

15 Análisis para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S:

Calculado : C, 55,2; H, 5,4; N, 5,85 %

Encontrado: C, 55,3; H, 5,3; N, 5,7 %

#### EJEMPLO 42

##### N-(5-Metil-2-tienil)ciclopropilcarboxamida

20 Se añade una solución caliente de 14,8 g (0,062 moles) del éster anterior en 50 ml de colidina a una solución caliente de 40,8 g (0,24 moles) de dihidrato de yoduro de litio en 80 ml de colidina, mantenida bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 48 horas, se enfría y se equilibra entre dos veces 300 ml de éter dietílico  
25 y 400 ml de HCl 4 N. La capa orgánica se lava sucesivamente con agua, NaOH 2 N y agua. Por evaporación de la solución etérea seca (sobre sulfato sódico) se obtienen 7,3 g (65 %) del producto requerido en forma de sólido de color crema,  
30 p.f. 159-161°C.

1

Análisis para  $C_9H_{11}NOS$ :

Calculado : C, 59,6; H, 6,1; N, 7,7 %

Encontrado: C, 59,5; H, 6,1; N, 7,85 %

EJEMPLO 43.

5

N-Alil-N-(5-metil-2-tienil)ciclopropilcarboxamida

10

Una solución de 3,7 g (0,0204 moles) de la amida anterior en 25 ml de dimetilformamida seca se agrega a lo largo de 30 minutos sobre una suspensión agitada de 0,49 g (0,0204 moles) de hidruro sódico en 50 ml de dimetilformamida seca.

15

La mezcla de reacción oscura se agita a la temperatura ambiente durante hora y media más y se añaden 2,72 g de bromuro de alilo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y la dimetilformamida se evapora a presión reducida. El residuo se equilibra entre 100 ml de éter dietílico y 100 ml de agua. La capa orgánica se lava con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se destila para dar 3,1 g (69 %) del producto requerido en forma de aceite casi incoloro, p.e. 124-127°C/0,6 mm.

20

Análisis para  $C_{12}H_{15}NOS$ :

Calculado : C, 65,15; H, 6,8; N, 6,3 %

Encontrado: C, 65,0; H, 6,6; N, 6,0 %

EJEMPLO 44

25

N-(p-Bromobencil)-N-(5-metil-2-tienil)ciclopropilcarboxamida

Por el método descrito en el Ejemplo anterior, se obtiene esta amida en forma de aceite incoloro (56 %), p.e. 187-191°C/0,45 mm. El aceite solidifica al enfriar para dar cristales blancos, p.f. 66-69°C, que pueden ser recristalizados en éter de petróleo.

30

Análisis para  $C_{16}H_{16}BrNOS$ :

1                   Calculado : C, 54,85; H, 4,6; N, 4,0 %  
                  Encontrado: C, 54,6; H, 4,8; N, 4,2 %

EJEMPLO 45

N-n-Hexil-N-(3-carbetoxi-5-etil-2-tienil)-2-metilpropanamida

5                   . Se convierte el 2-amino-5-etil-3-tiofencarboxilato de etilo (Chemische Berichte 99, 94 (1966)) en N-(3-carbetoxi-5-etil-2-tienil)-2-metilpropanamida por el método descrito en el Ejemplo 41. Por alquilación del producto impuro con yoduro de n-hexilo como se ha descrito en el Ejemplo 43 se  
10 obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido, p.e. 145-147°C/0,25 mm. El espectro RMN indica que el material es el producto deseado.

EJEMPLO 46

Acido 5-etil-2-(N-n-hexil-2-metilpropanamido)-3-tiofencarboxílico

15                   Se agrega una solución de 1,758 g de hidróxido potásico en 10 ml de agua a una solución de 11,1 g (0,0314 moles) de la amida anterior en 25 ml de etanol y la mezcla de  
20 reacción se mantiene a la temperatura ambiente durante 4 días. La solución se concentra hasta la cuarta parte de su volumen a 40°C y se agrega un gran exceso de HCl 2 N. El producto se extrae con CHCl<sub>3</sub> para dar un aceite amarillo pálido. Este se cristaliza en éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para  
25 dar el compuesto del título en forma de cristales blancos, p.f. 98-101°C.

Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S:

Calculado : C, 62,8; H, 8,3; N, 4,3 %  
Encontrado: C, 62,7; H, 8,0; N, 4,2 %

EJEMPLO 47

N-n-Hexil-N-(5-etil-2-tienil)-2-metilpropanamida

Se calientan 3,0 g del ácido carboxílico anterior a 200-210°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción enfriada se disuelve en 25 ml de CHCl<sub>3</sub> y se lava sucesivamente con 25 ml de NaOH 2 N y tres veces con 25 ml de agua. Se evapora la solución orgánica seca (sobre sulfato sódico) y el residuo se purifica por cromatografía preparativa de gas-líquido. Los valores del espectro (incluido el espectro de masas) confirman la identidad del producto.

EJEMPLO 48

N-(3-Carbometoxi-5-metil-2-tienil)-2-metilpropanamida

Se añaden gota a gota, a lo largo de 40 minutos, 22,4 g de cloruro de isobutirilo a una solución agitada de 34,2 g (0,2 moles) de 2-amino-5-metil-3-tiofencarboxilato de metilo en 100 ml de hexametil-fosforamida seca mantenida a 5-10°C. Esta temperatura se mantiene durante 1 hora más y después la mezcla de reacción se conserva a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vierte en 1600 ml de agua y el precipitado amarillo se separa por filtración, se lava con agua y se seca a 50°C. Por recristalización del sólido en éter de petróleo (p.e. 60-80°C), se obtienen 39,6 g. (88 %) de cristales de color crema, p.f. 63-65°C).

Análisis para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S:

Calculado : C, 54,8; H, 6,2; N, 5,8 %

Encontrado: C, 54,9; H, 6,4; N, 6,1 %

EJEMPLO 49

N-(5-Metil-2-tienil)-2-metilpropanamida

El producto anterior se trata de la forma descrita

1 en el Ejemplo 42 para dar 14,8 g (54 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco, p.f. 96-97°C.

Análisis para  $C_9H_{13}NOS$ :

Calculado : C, 59,0; H, 7,1; N, 7,65 %

5 Encontrado: C, 59,2; H, 6,9; N, 7,7 %

EJEMPLO 50

N-Bencil-N-(5-metil-2-tienil)-2-metilpropanamida

10 Por el método descrito en el Ejemplo 43, el producto anterior se convierte en el compuesto del título que se obtiene en forma de aceite amarillo pálido (4,15 g, 61 %), p.e. 132-134°C/0,3 mm.

Análisis para  $C_{16}H_{19}NOS$ :

Calculado : C, 70,3; H, 6,95; N, 5,1 %

15 Encontrado: C, 70,1; H, 7,1; N, 5,2 %

EJEMPLO 51

N-n-Hexil-N-(5-metil-2-tienil)-2-metilpropanamida

20 Por el método descrito en el Ejemplo 43, la N-(5-metil-2-tienil)-2-metilpropanamida da el compuesto del título en forma de aceite casi incoloro (4,1 g, 71 %), p.f. 109-111°C/0,35 mm.

Análisis para  $C_{15}H_{25}NOS$ :

Calculado : C, 67,4; H, 9,4; N, 5,2 %

25 Encontrado: C, 67,2; H, 9,2; N, 5,1 %

EJEMPLO 52

N-(1-Metilpirrol-2-il)acetamida

30 Se hidrogenan 15,0 g (C, 1189 moles) de 1-metil-2-nitropirrol en 60 ml de anhídrido acético y 150 ml de trietilamina sobre 1,50 g de óxido de platino a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. La reacción se interrumpe cuando se han absorbido 3,3 equivalentes de hidrógeno. Se

1 separa el catalizador por filtración y el filtrado se eva-  
pora a vacío para dar 18,1 g de un aceite oscuro. Este se  
5 cromatografía en una columna de sílice empleando 10 % de ace-  
tato de etilo en éter como disolvente para dar 8,7 g de un  
aceite transparente que se decolora rápidamente por exposi-  
ción a la luz y/o al aire. Después este producto se destila  
a vacío para dar 7,20 g de un aceite incoloro (44 %), p.e.  
(baño de aire) 130°C/0,15 mm. El espectro de masas indica un  
10 ion de masa a 138 y los espectros infrarrojo y de resonancia  
magnética protónica también confirman la estructura.

EJEMPLO 53

2-Metil-N-(1-metilpirrol-2-il)propanamida

El compuesto del título (p.f. 122-4°C) se prepara  
por un método similar al descrito en el Ejemplo 52.

15

EJEMPLO 54

N-Butil-N-(1-metilpirrol-2-il)acetamida

20

Durante la lenta adición de 1,11 g de hidruro sódico  
al 50 % en aceite (0,0231 moles) se mantienen 3,20 g (0,0231  
molés) de N-(1-metilpirrol-2-il)acetamida en dimetilformami-  
da seca a una temperatura inferior a 0°C, agitando bajo ni-  
trógeno. Después de la adición, la mezcla se agita a 0°C du-  
rante 30 minutos y después se deja subir la temperatura a  
15°C, añadiendo entonces 8,50 g (0,0461 moles) de yoduro de  
n-butilo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente du-  
rante la noche y después se vierte en 200 ml de agua y se  
extrae la mezcla cuatro veces con 50 ml de éter cada vez.  
Los extractos combinados se lavan tres veces con 50 ml de  
agua cada vez y se secan sobre sulfato magnésico. El disol-  
vente se separa a vacío y el aceite resultante se destila pa-  
25 ra dar 3,72 g (83 %) de un aceite incoloro, p.e. (baño de  
30

1 aire) 100°C/0,4 mm.

Análisis para  $C_{11}H_{18}N_2O$ :

Calculado : C, 68,0; H, 9,3; N, 14,4; O, 8,2 %

Encontrado: C, 67,7; H, 9,6; N, 14,25; O, 8,0 %

5

EJEMPLOS 55 Y 56

De forma similar se prepara la N-(1-metilpirrol-2-il)-N-(2-propenil)acetamida, p.e. (baño de aire) 100°C/0,4 mm.

Análisis para  $C_{10}H_{14}N_2O$ :

Calculado : C, 67,4; H, 7,9; N, 15,7; O, 9,0 %

10

Encontrado: C, 67,2; H, 7,9; N, 15,8; O, 9,0 %

y la N-butil-2-metil-N-(1-metilpirrol-2-il)propanamida, p.e. (baño de aire) 110°C/0,6 mm.

EJEMPLO 57

2-Metil-N-(1-metilpirrol-3-il)propanamida

15

Se hidrogenan 30,40 g (0,2410 moles) de 1-metil-3-nitropirrol en 200 ml de anhídrido 2-metilpropanoico y 340 ml de trietilamina sobre 3,0 g de óxido de platino a 60 psi (4,2 kg/cm<sup>2</sup>) y a la temperatura ambiente. La absorción de hidrógeno es la teórica. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a vacío para dar un aceite oscuro que se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa de carbonato sódico al 15 % y después con agua. Después se seca la fase orgánica y se evapora a vacío. El sólido resultante de color ante se recristaliza en acetato de etilo/tetracloruro de carbono para dar 17,13 g (43 %) de aguas incoloras, p.f. 125-125,5°C.

20

25

Análisis para  $C_9H_{14}N_2O$ :

Calculado : C, 65,0; H, 8,5; N, 16,85; O, 9,6 %

Encontrado: C, 65,1; H, 8,3; N, 16,7 ; O, 9,9 %

30

1

EJEMPLO 58

De forma similar se prepara la N-(1-metilpirrol-3-il)acetamida (p.f. 120-120,5°C).

5

EJEMPLO 59

N,2-Dimetil-N-(1-metilpirrol-3-il)propanamida

10

Se enfrían por debajo de 0°C 2,50 g (0,015 moles) de 2-metil-N-(1-metilpirrol-3-il)propanamida en 10 ml de dimetilformamida seca y se agita bajo nitrógeno durante la adición de 0,73 g (0,0152 moles) de hidruro sódico al 50 % en aceite. Después de la adición, la mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y después se lleva a 15°C, agregando entonces 4,30 g (0,0302 moles) de yodometano. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche y después se vierte en 200 ml de agua y la mezcla se extrae cuatro veces con 50 ml cada vez de éter. Los extractos combinados se lavan tres veces con 50 ml de agua cada vez y se secan sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa a vacío para dar un sólido que se separa en pentano a -10°C en forma de escamas blancas (2,11 g, 78 %).

15

20

Análisis para  $C_{10}H_{16}N_2O$ :

Calculado : C, 66,6; H, 8,95; N, 15,5 %

Encontrado: C, 66,35; H, 8,7 ; N, 15,6 %

EJEMPLOS 60-67

25

De forma similar se preparan:

2-Metil-N-(1-metilpirrol-3-il)-N-(2-propenil)propanamida (p.f. 54-54,5°C).

30

Análisis para  $C_{12}H_{18}N_2O$ :

Calculado : C, 69,9; H, 8,8; N, 13,6; O, 7,8 %

Encontrado: C, 69,7; H, 8,7; N, 13,5; O, 7,5 %

1 N-Butil-2-metil-N-(1-metilpirrol-3-il)propanamida  
(p.f. 57-57,5°C).

Análisis para  $C_{13}H_{22}N_2O$ :

Calculado : C, 70,2; H, 10,0; N, 12,6; O, 7,2 %

5 Encontrado: C, 70,15; H, 9,7; N, 12,6; O, 7,5 %

N-Hexil-2-metil-N-(1-metilpirrol-3-il)propanamida  
(p.f. 31-31,5°C).

Análisis para  $C_{15}H_{26}N_2O$ :

Calculado : C, 71,95; H, 10,5; N, 11,2; O, 6,4 %

10 Encontrado: C, 71,7; H, 10,3; N, 11,1; O, 6,65 %

2-Metil-N-(1-metilpirrol-3-il)-N-(fenilmetil)propa-  
namida (p.f. 73-74°C).

Análisis para  $C_{16}H_{20}N_2O$ :

Calculado : C, 75,0; H, 7,9; N, 10,9; O, 6,2 %

15 Encontrado: C, 74,7; H, 7,55; N, 11,2; O, 6,4 %

2-Metil-N-(1-metilpirrol-3-il)-N-(4-bromofenilmetil)-  
propanamida (p.f. 88-89°C).

Análisis para  $C_{16}H_{19}BrN_2O$ :

Calculado : C, 57,3; H, 5,7; Br, 23,8; N, 8,4; O, 4,8 %

20 Encontrado: C, 57,1; H, 5,7; Br, 23,6; N, 8,1; O, 4,75 %

N-(1-Metilpirrol-3-il)-N-(2-propenil)acetamida (p.e.  
(baño de aire) 120°C/0,4 mm).

Análisis para  $C_{10}H_{14}N_2O$ :

Calculado : C, 67,4; H, 7,9; N, 15,7; O, 9,0 %

25 Encontrado: C, 67,4; H, 8,0; N, 15,6; O, 9,1 %

N-Butil-N-(1-metilpirrol-3-il)acetamida (p.e. (baño  
de aire) 110°C/0,5 mm).

Análisis para  $C_{11}H_{18}N_2O$ :

Calculado : C, 68,0; H, 9,3; N, 14,4; O, 8,2 %

30 Encontrado: C, 67,75; H, 9,3; N, 14,25; O, 8,5 %

1 N-(1-Metilpirrol-3-il)-N-(fenilmetil)acetamida (p.e.  
(baño de aire) 150°C/0,4 mm).

Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O:

Calculado : C, 73,7; H, 7,0; N, 12,3; O, 7,0 %

5 Encontrado: C, 73,4; H, 7,0; N, 12,3; O, 7,3 %

EJEMPLO 68

N-(3-Carboximetil-5-fenil-2-tienil)benzamida

10 Se agitan 1,3 g (0,0055 moles) de 2-amino-5-fenil-  
tiofen-3-carboxilato de metilo en 20 ml de hexametilfosfora-  
mida (preparada por el método de Chemische Berichte, 99, 94  
(1966) pero empleando cianoacetato de metilo en lugar de cia-  
noacetato de etilo) y se trata con 1,56 g (1,28 ml, 0,011 mo-  
les) de cloruro de benzoilo. La solución se agita durante  
15 2 horas, se vierte en 750 ml de agua, se mantiene durante la  
noche y se separa por filtración el compuesto del título  
(1,31 g), p.f. 190°C.

EJEMPLO 69

N-(3-Carboximetil-5-fenil-2-tienil)ciclohexanocarboxa-  
mida

20 El compuesto del título (p.f. 121-122°C) se prepara  
por el método descrito en el Ejemplo 68.

EJEMPLO 70

N-(5-Fenil-2-tienil)benzamida

25 a). Se agitan y se calientan a reflujo 25,5 g (0,168 moles)  
de dihidrato de yoduro de litio en 50 ml de colidina, bajo  
nitrógeno, hasta que se disuelve el LiI. Se añaden 17 g  
(0,053 moles) del amidoéster del Ejemplo 68 en 400 ml de  
colidina caliente y la solución se agita y se refluje durante  
30 48 horas. La solución enfriada se vierte en una mezcla de  
800 ml de HCl 5 N (4 moles) y hielo, se extrae con cloroformo-

1 mo que se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato  
sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para for-  
mar un semisólido. Este se calienta a vacío con agua para  
5 separar la colidina residual, se agita con solución saturada  
de hidrógeno-carbonato sódico, se filtra el sólido, se lava  
con agua y se seca para dar 7,85 g del compuesto del títu-  
lo, p.f. 202-203°C.

b) El compuesto del título se prepara también a partir de  
2,1 g (0,01 moles) de hidrocioruro de 2-amino-5-feniltiofe-  
10 no que se disuelven en 20 ml de hexametilfosforamida bajo  
nitrógeno, se tratan con trietilamina para liberar la amina  
y después con 2,1 g (0,015 moles, 1,73 ml) de cloruro de  
benzoilo, se agita durante hora y media y se vierte sobre  
400 ml de agua para dar 1,52 g de la amida del título, p.f.  
15 202-203°C, después de recristalizar en etanol, en forma de  
plaquetas amarillas micro-rectangulares.

EJEMPLO 71

N-(5-Fenil-2-tienil)ciclohexanocarboxamida

20 Este compuesto (p.f. 174°C) se prepara a partir de  
31,1 g (0,1 moles) de N-(3-carboximetil-5-fenil-2-tienil)-  
ciclohexanocarboxamida y 48,1 g (0,32 moles) de LiI.2H<sub>2</sub>O ca-  
lentando a reflujo en 125 ml de colidina de acuerdo con el  
procedimiento del Ejemplo 70 (a). Este compuesto también se  
prepara por el procedimiento del Ejemplo 70 (b), empleando  
25 ácido ciclohexanocarboxílico como agente acilante. Los pro-  
ductos de los dos procedimientos son idénticos espectralmen-  
te y tienen un punto de fusión de 175°C.

EJEMPLO 72

N-(p-Clorobencil-N-(5-fenil-2-tienil)benzamida

30 Se añaden 2,8 g (0,01 moles) de la amida del Ejem-

1 plo 70 en 25 ml de dimetilformamida sobre 0,0105 moles de  
hidruro sódico (procedente de NaH al 40-50 % en aceite,  
0,74 g) que se agita en 25 ml de dimetilformamida y se en-  
fría en hielo. La mezcla se agita durante media hora y se  
5 trata con una solución de 3,22 g (0,02 moles) de cloruro de  
p-clorobencilo en 15 ml de dimetilformamida y trazas de NaI.  
Se agita la mezcla, inicialmente a la temperatura del baño de  
hielo y después a la temperatura ambiente durante la noche  
y a continuación se refluje durante 3 horas para completar  
10 la reacción. Se evapora la dimetilformamida, se agrega agua  
y el producto se extrae con cloroformo, que se seca, (sobre  
sulfato sódico), se filtra y evapora para dar 2,07 g de la  
N-p-clorobencil-benzamida en forma de aceite viscoso, p.e.  
240-245°C/0,35 mm Hg.

15 Espectro de masas: m/e 403.

EJEMPLOS 73-76

Análogamente, por el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 72, se preparan:

20 N-Butil-N-(5-fenil-2-tienil)benzamida

Aceite viscoso, p.e. 232-234°C/0,25 mm,  $n_D^{21}$  1,6338.

Espectro de masas: m/e 335.

N-Alil-N-(5-fenil-2-tienil)ciclohexanocarboxamida

Aceite, p.e. 178-180°C/0,3 mm,  $n_D^{22}$  1,6028.

Espectro de masas: m/e 325.

25 N-Metil-N-(5-fenil-2-tienil)ciclohexanocarboxamida

p.f. 113-114°C.

N-Metil-N-(5-fenil-2-tienil)benzamida

p.f. 128°C.

30

EJEMPLOS 77-79

También se preparan de forma similar a la descrita en los Ejemplos 29 a 34 los siguientes furanos:

N-n-Butil-N-{5-(3-trifluormetilfenil)fur-2-il}-2-metilpropanamida, p.e. 135°C/0,15 mm (Kugelrohr).

Análisis para  $C_{19}H_{22}F_3NO_2$ :

Calculado : C, 64,6; H, 6,28; N, 3,96 %

Encontrado: C, 64,5; H, 6,13; N, 3,82 %

N-Metil-N-{5-(3-trifluormetilfenil)-fur-2-il}-2-metilpropanamida, p.f. 68°C.

N-n-Butil-N-{5-(4-metoxifenil)-fur-2-il}-2-metilpropanamida, p.e. 160°C/0,15 mm (Kugelrohr).

Análisis para  $C_{15}H_{25}NO_2$ :

Calculado : C, 71,7; H, 10,0; N, 5,57 %

Encontrado: C, 71,9; H, 9,83; N, 5,30 %

EJEMPLOS 80 Y 81

Los siguientes furanos se preparan de forma similar a la descrita en el Ejemplo 35:

N-n-Butil-N-(fur-3-il)heptanamida, p.e. 110°C/0,15 mm (Kugelrohr).

Análisis para  $C_{15}H_{25}NO_2$ :

Calculado : C, 71,7; H, 10,0; N, 5,57 %

Encontrado: C, 71,9; H, 9,83; N, 5,30 %

N-Metil-N-(fur-3-il)heptanamida, p.e. 95-100°C/0,15 mm (Kugelrohr).

Análisis para  $C_{12}H_{19}NO_2$ :

Calculado : C, 68,9; H, 9,15; N, 6,69 %

Encontrado: C, 69,1; H, 9,05; N, 6,49 %

1

EJEMPLO 82

N-(5-Metil-2-tienil)-2-metilpropanamida

5

10

Se disuelven 4,1 g (0,017 moles) de N-(3-carbometoxi-5-metil-2-tienil)-2-metilpropanamida, preparada por el método del Ejemplo 48, en 10 ml de colidina caliente y se agrega a una mezcla de 10,1 g (0,06 moles) de dihidrato de yoduro de litio en 20 ml de colidina mantenida bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 48 horas, se enfría y se equilibra entre tres veces 50 ml de éter y 50 ml de ácido clorhídrico 5 N. La solución etérea se lava con 25 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 2,7 g (47 %) del producto requerido en forma de sólido blanquecino, p.f. 96-97°C. El producto es idéntico al descrito en el Ejemplo 38.

15

EJEMPLO 83

N-n-Butil-N-(5-metil-2-tienil)-2-metilpropanamida

20

El producto del Ejemplo 82 es alquilado como en el Ejemplo 2 para dar el producto requerido que se encuentra en forma de un aceite casi incoloro (4,1 g, 71 %), p.e. 116-119°C/0,6 mm,  $n_D^{19}$  1,5075.

25

EJEMPLO 84

Acido 5-metil-2-(2-metilpropanamido)-3-tiofencarboxílico

El éster del Ejemplo 48 se trata con dihidrato de yoduro de litio como en el Ejemplo 42 para dar el producto descarboxilado esperado, N-(5-metil-2-tienil)-2-metilpropanamida, p.f. 96-97°C con un rendimiento del 54 %.

30

Los extractos acuosos cáusticos se acidulan con ácido clorhídrico concentrado para dar un precipitado. Este se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza

1 en metanol acuoso para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas (23 %), p.f. 160-162°C.

EJEMPLO 85

N-(3-Carbometoxi-5-metil-2-tienil)fenilacetamida

5 Se utiliza el procedimiento del Ejemplo 48, empleando cloruro de fenilacetilo en lugar de cloruro de isboturilo. Se obtiene el producto requerido en forma de sólido (98 %), p.f. 107-109°C.

EJEMPLO 86

10 N-(5-Metil-2-tienil)fenilacetamida

El producto del Ejemplo 85 se trata con dihidrato de yoduro de litio como en el Ejemplo 42. El compuesto del título se obtiene en forma de agujas de color crema (75 %), p.f. 127-129°C de metanol/éter de petróleo (p.e. 60-80°C).

15

EJEMPLO 87

N-Metil-N-(5-metil-2-tienil)fenilacetamida

El producto del Ejemplo 86 es alquilado con yodometano como en el Ejemplo 2 para dar el producto requerido (59 %), p.f. 77-79°C en ciclohexano.

20

EJEMPLO 88

N-Alil-N-(5-metil-2-tienil)fenilacetamida

25

La N-(5-metil-2-tienil)fenilacetamida producida en el Ejemplo 86 es alquilada con bromuro de alilo como en el Ejemplo 2. El producto requerido se obtiene en forma de aceite rojo claro (63 %), p.e. 144-145°C/0,25 mm  $n_D^{20}$  1,5742.

Los siguientes Ejemplos 89 a 93 ilustran formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto activo N-n-butil-N-(5-fenil-2-tienil)benzamida.

30

1

EJEMPLO 89

Se preparan cápsulas de gelatina blanda empleando los siguientes ingredientes:

5

	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Compuesto activo	30
Galato de propilo	0,02
Aceite de coco fraccionado, B.P.C.	<u>70</u>
	100,02

10

Los ingredientes citados se mezclan e introducen en cápsulas de gelatina blanda, siendo los componentes principales de la cápsula gelatina y glicerina.

EJEMPLO 90

15

Se preparan cápsulas de gelatina dura empleando los siguientes ingredientes:

20

	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Compuesto activo	30
Dióxido de silicio (ahumado)	25
Lactosa	45
Hidroxianisol butilado B.P.	0,02

25

El hidroxianisol butilado se disuelve en el ingrediente activo y la solución así formada se adsorbe sobre el dióxido de silicio (ahumado). Después se agrega la lactosa y se mezcla la combinación. Finalmente la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO 91

Se preparan supositorios que contienen 30 y 60 mg del compuesto, como siguen:

30

Compuesto activo	3 g
Base de Henkel	97 g

1 El compuesto activo se mezcla con la base de Henkel  
que ha sido previamente fundida empleando la cantidad mínima  
posible de calor. La mezcla se vierte después en moldes pa-  
5 ra supositorios con una capacidad nominal de 1 g ó 2 g, a  
voluntad, para producir supositorios que contienen cada uno  
de ellos 30 mg ó 60 mg del compuesto activo.

EJEMPLO 92

Se prepara un aerosol que contiene los siguientes in-  
gredientes:

	<u>Cantidad por mililitro</u>
10 Compuesto activo	15 mg
Propilenglicol	15 mg
Diclorotetrafluoretano (Propelente 114)	600 mg
15 Diclorodifluormetano (Propelente 12)	850 mg

El compuesto activo se mezcla con el propilenglicol  
y la mezcla se agrega al propelente 114, se enfría la mezcla  
entre -15 y -20°C y se pasa a un dispositivo llenador. Al  
mismo tiempo se introduce en un segundo dispositivo llenador  
20 una mezcla de propelente 114 y 12, previamente enfriada en-  
tre -15 y -20°C. Se introduce en un contenedor de acero ino-  
xidable una cantidad dosificada de propelente procedente del  
segundo dispositivo llenador, seguida de la cantidad requeri-  
da de material del primer dispositivo llenador. Después se  
25 conectan las unidades de válvula y el contenedor se cierra  
herméticamente. Estas unidades de válvula pueden ir equipa-  
das de un dispositivo dosificador de forma que mediante un  
solo accionamiento de la válvula se dispensen aproximadamente  
30 0,20 mg del compuesto activo.

1

EJEMPLO 93

Se preparan tabletas utilizando los siguientes componentes:

5

Compuesto activo	15,00 mg
Celulosa microcristalina	250,00 mg
Carboximetilalmidón sódico	20,00 mg
Estearato magnésico	3,00 mg
Hidroxianisol butilado B.P.	0,002 mg

10

El hidroxianisol se disuelve en el compuesto activo y la solución se adsorbe en la celulosa microcristalina. Esta combinación se mezcla con el carboximetilalmidón sódico y después se mezcla el estearato magnésico. Finalmente la mezcla se comprime para formar tabletas.

15

En los Ejemplos 89 a 93 anteriores, el compuesto activo líquido utilizado puede ser sustituido, de acuerdo con la invención, total o parcialmente por otros compuestos activos líquidos de fórmula (I). Si el compuesto activo es un sólido, naturalmente habrá que realizar las modificaciones apropiadas.

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25

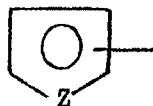
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto heteroarílico de fórmula (I):



donde Ar representa un núcleo heteroarilo opcionalmente sustituido de fórmula (II):

30

1



(II)

5

donde Z representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo de fórmula -NR- donde R es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilalquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, carboxialquilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil(C<sub>3-10</sub>)alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo opcionalmente sustituido, fenilalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o fenilalqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> unidos forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos en el anillo, con las condiciones de que:

10

15

20

(a) cuando Z es -NR-, el grupo acilamino está sustituido en la posición 3 del núcleo heteroarilo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilo, la posición 4 del núcleo heteroarilo no puede estar sustituida con un grupo acilo C<sub>2-4</sub>, benzoilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo C<sub>2-5</sub>, carboxilo o carbamoilo;

25

(b) cuando Z es -S-

(i) el núcleo heteroarilo no puede estar sustituido con un grupo éster, amida, carboxilo o acilo;

(ii) si el núcleo heteroarilo no contiene sustituyentes, entonces R<sup>2</sup> no puede ser metilo cuando R<sup>1</sup> es metilo, etilo o bencilo;

30

cuyo procedimiento consiste en:

1 (a) alquilar un derivado acilado de fórmula (IX):



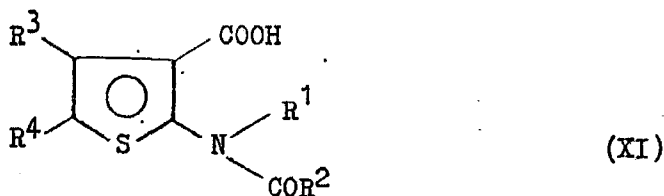
donde Ar y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente;

5 (b) acilar un compuesto de fórmula (X):



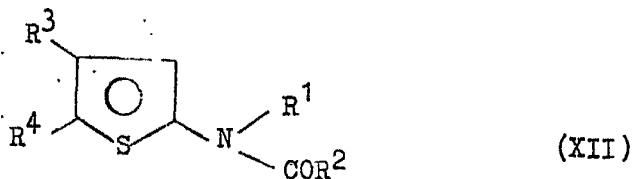
donde Ar y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente;

10 (c) descarboxilar el correspondiente ácido de fórmula (XI):



15 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, aciloxialquilo C<sub>3-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido, para formar un compuesto de fórmula (XII):

20



25 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII):

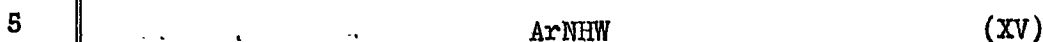


30 donde Y es un grupo saliente y Ar es el definido anteriormente, con un derivado de fórmula (XIV):



donde M es un metal del grupo Ia o IIa y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son los definidos anteriormente; o

(e) ciclar un compuesto de fórmula (XV):



donde W es  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{COQ}'$  o ciclopropilcarbonylo, siendo n un número entero de 3 a 5, Q un grupo saliente, Q' un grupo que activa al grupo carbonilo adyacente al ataque nucleofílico u  $-\text{OR}^8$  donde  $\text{R}^8$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , para formar un compuesto de fórmula (I) donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  forman un anillo de lactama de 5 a 7 átomos.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $\text{R}^1$  es alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , alqueno  $\text{C}_{3-6}$ , alquino  $\text{C}_{3-6}$  o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o nitro;  $\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , fenilo o bencilo y donde el núcleo heteroarilo Ar no está sustituido o está sustituido solo una vez con alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo o alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y cuando Z es  $-\text{NR}-$ , R es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde el grupo acilamino  $-\text{NR}^1\text{COR}^2$  se encuentra en las posiciones 2 ó 3 del núcleo heteroarilo y donde el sustituyente individual se encuentra en la posición 5 del núcleo heteroarilo.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde Ar representa un núcleo de furano o tiofeno.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde el núcleo de furano o tiofeno no está sustituido o está sustituido en la posición 5 por alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o fenilo y don-

1 de R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> o fenilo.

5 6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, donde Ar representa un núcleo de pirrol donde R es alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno; R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y donde, aparte de los sustituyentes R y -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>, el núcleo de pirrol no lleva sustituyentes.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno.

15 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>3-4</sub> o bencilo; R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> o fenilo, aparte del sustituyente -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> el núcleo heteroarilo no está sustituido o está sustituido una sola vez con metilo o fenilo y donde, cuando Z es -NR-, R es alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 9. 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 UN COMPUESTO HETEROARILICO.

25 10. Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 junio 1.976  
BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30