

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(RAN 4070/44K-104)

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	451293		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		10609/75	14-8-75		SUIZA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		440.426

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTIACINA"

71	SOLICITANTE (S)
	F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE.
	BASILEA (Suiza)

72	INVENTOR (ES)
	Otto HROMATKA - Rudolf PFISTER - Dieter BINDER - Paul ZELIER

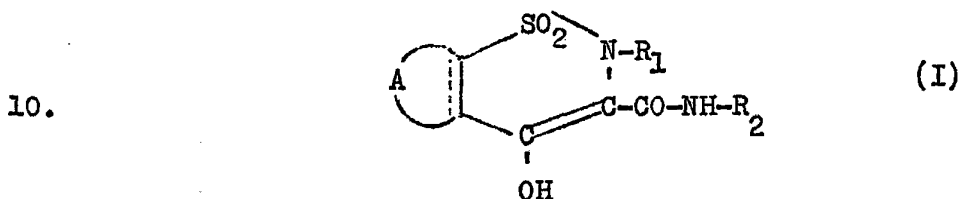
73	TITULAR (ES)
	F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

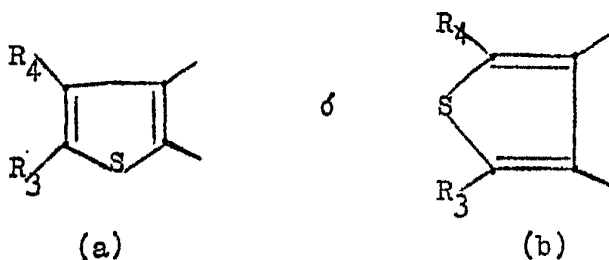
El presente invento se refiere a derivados de tiacina. Más concretamente el invento se refiere a derivados de tienotiacina, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente:



en la que

15. A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo



20. y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a);

R₁ representa un grupo de alquilo inferior;

R₂ representa el radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un grupo de fenilo que puede estar substituído por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o alcoxilo inferior y

25.

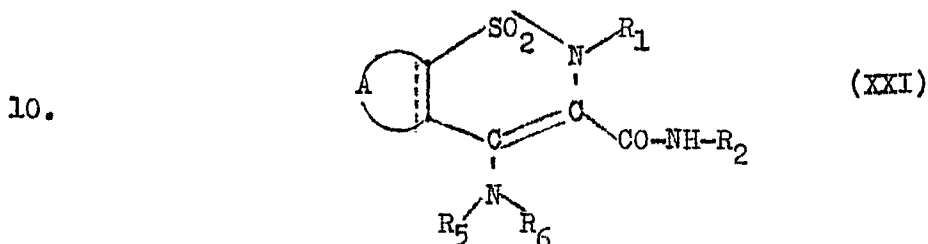
R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior.

- La expresión "alquilo inferior", tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones ad-
5. juntas, denota un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario y similares. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo hidrocarbonoxílico que contiene 4 átomos de carbono a lo
10. sumo. La expresión "halógeno" denota cloro, bromo, fluor y yodo. La expresión "radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior" incluye radicales de anillos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6
15. miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o oxígeno y/o azufre y que pueden estar substituídos por 1 ó 2 grupos de alquilo inferior como 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-piridilo, 3-
20. -piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 6-metil-2-piridilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo y similares.

25. Un grupo preferido de derivados de tienotiacina de la fórmula I comprende aquellos en donde R_3 y R_4 representa, cada uno, un átomo de hidrógeno. R_1 representa, de preferencia, el grupo metílico. R_2 representa, de preferencia, el grupo 2-tiazolílico, 5-isoxazolílico o 2-piridílico.

Un derivado tienotiacínico especialmente preferido de la fórmula I es 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

5. De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de tienotiacina de la fórmula I se preparan hidrolizando una enamina de la fórmula general



en la que

15. A, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado

y

R₅ y R₆ representan, cada uno, alquilo inferior o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un anillo pirrolínico, pirrolidínico, piperidínico, morfolinico o N-(alquilo inferior)-piperacínico.

20. Según el procedimiento del presente invento se hidroliza una enamina de la fórmula general XXI. La hidrólisis se lleva a cabo, de preferencia, con un ácido mineral acuoso, por ejemplo cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico o con ácido trifluoroacético a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, más preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. El ácido elegido sirve en esta hidrólisis también co-

25.

no disolvente.

- Los materiales de partida de la fórmula XXI utilizados en el procedimiento pueden prepararse según el esquema reaccional I, en donde A, R, R₁, R₂, R₅ y R₆ tienen el significado antes indicado y Hal representa un átomo de halógeno.
- 5.

- Los derivados de tienotiacina proporcionados por este invento tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antirreumática. Estas propiedades farmacológicamente valiosas pueden determinarse utilizando métodos corrientes; por ejemplo la prueba conocida del edema en la pata producida por caolín (en la rata). En esta prueba se produce una inflamación aguda local en la pata posterior derecha de la rata mediante inyección intradérmica de 0,1 cc de suspensión de caolín al 10 % (bolus alba). La sustancia que ha de probarse se administra por vía oral y se miden los parámetros siguientes:
- 10.
- 15.

1.- Diámetro de la pata en mm (como expresión de la intensidad de la inflamación);

20. 2.- Presión en g de la pata (para determinar el umbral del dolor).

- Medio hora antes y 3 horas y media después de la inyección de caolín se administra la sustancia en examen y 4 horas después de la inyección de caolín se miden los parámetros antes citados. El efecto antiedematoso se expresa en porcentaje basado en la diferencia de la intensidad del edema entre los animales no tratados y los animales tratados con la sustancia en examen, indicándose la actividad anticonceptiva por el aumento porcentual del
- 25.

umbral del dolor.

En la prueba precedente el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida [DL₅₀ alrededor de 900 mg/kg p.o. (ratón)]

5. muestra una inhibición del edema del 27 % y un aumento del 4% del umbral del dolor con una dosis de 3 mg/kg p.o. y muestra una inhibición del edema del 43% y un aumento del umbral del dolor del 23% con una dosis de 10 mg/kg p.o.

10. Los derivados de tienotiacina proporcionados por este invento poseen una actividad cualitativamente similar a la de la fenilbutazona, conocida por su empleo terapéutico y propiedades.

- Los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento puede utilizarse como medicamentos;
15. por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contenga en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral o parenteral como, por
20. ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semi-sólida (por
25. ejemplo de ungüentos) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los

preparados farmacéuticos pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico aparte de los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento.

- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.
- 5.

EJEMPLO 1

- Se disuelven en 45 cc de benceno absoluto 1,1 g (5 mmol) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidroxi-2-metil-4-oxo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina y 0,75 g de pirrolidina recién destilada. Se hierve la mezcla en reflujo durante 72 horas utilizando un colector de agua. Se separa por destilación el disolvente y se seca el residuo cristalino en vacío. Se obtiene el 1,1-dióxido de 2-metil-4-(1-pirrolidino)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina que es lo suficientemente puro para la siguiente reacción, pero puede recristalizarse en benceno/éter (1:9), punto de fusión 183-184°C.
- 10.
- 15.

- Se instila lentamente una suspensión de 1,2 g (4,4 mmol) de 1,1-dióxido de 2-metil-4-(1-pirrolidino)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto, 5 cc de benceno absoluto y 0,8 cc de trietilamina a una solución a -10°C de 0,5 g (5 mmol) de fosgeno en 5,5 cc de benceno absoluto y 3 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se deja que la solución pierda se caliente hasta la temperatura del ambiente y luego se agita durante 3 horas.
- 20.
- 25.
- Luego se instila, durante un período de 30 minutos, una solución de 0,68 g de 2-aminotiazol y 0,8 cc de trietilamina en 5 cc de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 16 horas. Se vierte la mezcla en agua helada y se extrae con cloruro

de metileno. Se secan los extractos sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran hasta un volumen de 30 cc. De este modo precipita un subproducto en forma de un sólido amarillo (punto de fusión 319-321° C). Luego se evaporan

5. las aguas madres hasta sequedad. Se separa el residuo oleoso mediante cromatografía de columna [60 g de gel de sílice, tamaño del grano 0,068-0,2 mm]; agente eluyente benceno [etanol (9:1)]. Se combinan las fracciones más limpiadas y se evaporan. El residuo cristaliza espontáneamente y da el 1,1-dióxido de 2-metil-4-(1-pirrolidino)-3-(2-tiazolil-carbamoyl)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacina, que puede utilizarse directamente en la reacción siguiente, punto de fusión 177-179° C.

15. Se hierven en reflujo; durante 1 hora, 0,6 g (1,5 mmol) de 1,1-dióxido de 2-metil-4-(1-pirrolidino)-3-(2-tiazolilcarbamoil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacina en 20 cc de ácido clorhídrico 3N. Después de enfriar la mezcla se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se extraen las fases orgánicas combinadas con solución de carbonato sódico. Con la acidificación se libera el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacina y se recoge en cloruro de metileno. Después de secado con sulfato sódico y de evaporación de los disolventes se obtiene el producto puro que puede recristalizarse en etanol, punto de fusión 225° (desc.).

20. De modo análogo al procedimiento expuesto en el ejemplo 1 pueden prepararse los compuestos siguientes:

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [3,4-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de

fusión 243-254^o (descomposición),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 239-243^o C (desc.).

5. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto de fusión 248-251^o C (desc.),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 203-213^o C (desc.),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 241-244^o C (desc.),

15. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 263-267^o C (desc.),

1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida, de punto de fusión 287-290^o C (desc.),

20. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidida, de punto de fusión 197-199^o C (desc.),

1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto de fusión 241-243^o C (desc.),

25. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-piracínil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 246-248^o C (desc.),

1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-

-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 206-208°C (desc.),

1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 270-271°C (desc.),

5.

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxamida, de punto de fusión 216-218°C (desc.),

10. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 224°C (desc.),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimidinil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 221-223°C (desc.).

15.

Los ejemplos que siguen ilustran preparados farmacéuticos típicos que contienen un derivado de tienotiacina proporcionado por el presente invento:

EJEMPLO A

20. Se preparen en la forma usual supositorios de la composición siguiente:

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida	0,025 g
Aceite de nuez de coco hidrogenado	1,230 g
25. Cera de carnauba	0,045 g

EJEMPLO B

Se preparen en la forma usual pastillas de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil- -N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e] -1,2-tiacin-3-carboxamida	25,00 mg
5. Lactosa	64,50 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
Peso total	100,00 mg

EJEMPLO 0

10. Se preparen en la forma usual cápsulas de la composición siguiente:

	<u>Por cápsula</u>
1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil- -N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e] -1,2-tiacin-3-carboxamida	50 mg
15. Lactosa	125 mg
Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

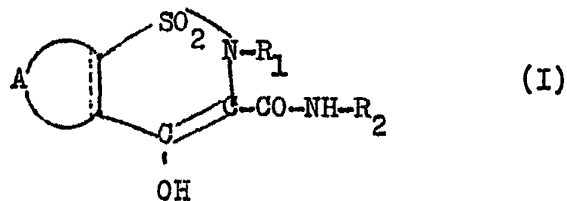
20.

= . =

REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 440.426 de fecha 25 de Agosto de 1975, con prioridad de la solicitud de patente suiza 10609/75 del 14 de Agosto de 1975.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina de la fórmula general

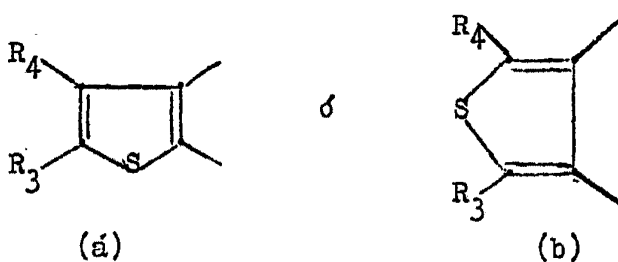


5.

en la que

A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo

10.



15.

y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a);

R₁ representa un grupo de alquilo inferior;

R₂ representa el radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un grupo de fenilo que puede estar substituído por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o alcoxilo inferior y

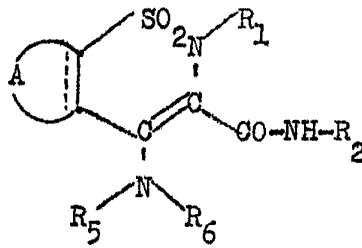
20.

R₃ y R₄ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

25.

cuyo procedimiento comprende

hidrolizar una enamina de la fórmula general



5.

en la que

A, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado y
R₅ y R₆ representan, cada uno, alquilo inferior

10.

o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un anillo piperidínico, pirrolidínico, piperidínico, morfolínico o N-(alquilo inferior)-piperacínico.

15.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R₂ representa el grupo de 2-tiazolilo, 4-metil-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo o 6-metil-2-piridilo.

20.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R₂ representa el grupo de 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo.

25.

4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 inclusivas, caracterizado porque R₃ y R₄ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusives, caracterizado porque R_1 representa el grupo de metilo.

5. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 inclusives, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 2-tiazolilo, 5-isoxazolilo o 2-piridilo.

10. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

15. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

20. 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida.

25. 11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido

pey

xido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

5. 13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-triacin-3-carboxamida.

10. 14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida.

15. 15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidina.

15. 16.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-tiacin-3-carboxanilida.

20. 17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

25. 18.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

19.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-

tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

20.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-tieno

5. [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

21.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

10. 22.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimidinil)-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

15. 23.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a - 7 SET. 1976

p.a.

E. P.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.