



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) N.º MERO 459.952	(12) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 17.5.78	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 20659/77	(32) FECHA 17.5.77	(33) PAIS GRAN BRETAÑA
--	-----------------------	---------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D; A61K	(60) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOALQUILLITIOFENOS"
--

(71) SOLICITANTE (ES) ALLEN & HANBURY'S LIMITED
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Three Colts Lane, Bethnal Green - London E2 6LA - GRAN BRETAÑA

(72) INVENTOR (ES) Barry John Price; John Watson Clitheronw; Michael Dennis Dowle; Roger Hayes y John Bradshaw, todos de nacionalidad británica.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU
--

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de aminoalquiltiofeno con acción selectiva sobre los receptores de histamina, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a su
5 uso en farmacia.

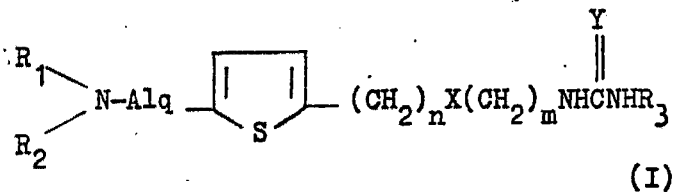
 Ash y Schild (Brit.J.Pharmacol.Chemother., 1966, 27, 427) y Black y colaboradores (Nature 1972, 236, 385) han propuesto una subdivisión de los receptores de histamina (receptores H) en dos grupos denominados receptores H₁ y receptores
10 H₂. La estimulación de los músculos lisos bronquiales y gastrointestinales es mediada a través de los receptores H₁ y estos efectos pueden ser evitados mediante los antagonistas convencionales de la histamina, tales como mepiramina. La estimulación de la secreción de ácido gástrico y del ritmo
15 cardíaco es mediada a través de receptores H₂; estos efectos no son modificados por la mepiramina pero son evitados o abolidos por los antagonistas H₂ como la metiamida. La histamina estimula a los receptores H₁ y H₂.

 Hemos encontrado que ciertos nuevos derivados de aminoalquiltiofeno son antagonistas H₂ selectivos, es decir, producen inhibición de la secreción de ácido gástrico cuando éste se estimula a través de los receptores H₂ de histamina (Ash y Schild, loc. cit.). Su capacidad para impedir la secreción de jugos gástricos cuando es estimulada a través de
20 receptores H₂ de histamina puede ser demostrada en el estómago de rata perfundido, utilizando el método descrito por Ghosh y Schild (Brit.J.Pharmacol. 1958, 13, 54), modificado como se describe en lo que sigue y en perros conscientes equipados con bolsas Heidenhain, utilizando el mismo método
25 que Black y colaboradores (Nature 1972, 236, 385). Los com-
30

1 puestas de acuerdo con esta invención no modifican las con-
tracciones inducidas por histamina del músculo liso gastro-
intestinal aislado.

5 Los compuestos con actividad bloqueadora H₂ de his-
tamina pueden ser utilizados en el tratamiento de estados
donde se produce una hipersecreción de ácido gástrico, por
ejemplo en las úlceras gástricas y pépticas y en el trata-
miento de condiciones alérgicas de la histamina es un media-
dor conocido. Pueden utilizarse, solos o en combinación con
10 otros ingredientes activos, en el tratamiento de estados
alérgicos e inflamatorios como la urticaria.

Esta invención proporciona compuestos de fórmula ge-
neral (I):



20 y sales fisiológicamente aceptables, hidratos y bioprecurso-
res de los mismos, donde R₁ y R₂ que pueden ser iguales o
diferentes, representan hidrógeno, alquilo inferior, ciclo-
alquilo, aralquilo o alquenilo inferior, donde los grupos
alquilo pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno
o un grupo -N-, donde R₄ representa hidrógeno o alquilo in-

25 ferior o bien R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al
que están enlazados, pueden formar un anillo heterocíclico
que puede contener otras heterofunciones seleccionadas en-
tre -O- y -N-;

30 R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo

1 inferior o alcoxialquilo;

X representa -O-, -S- o $-\text{CH}_2-$;

Y representa S, O, $=\text{NR}_5$ o $=\text{CHR}_6$, donde R_5 es hidrógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, arilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo y R_6 representa nitro, alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

m es un número entero de 2 a 4 inclusive;

n es 1 o 2 o, cuando $X = \text{S}$ o $-\text{CH}_2-$, n es 0, 1 o 2;

Alq es una cadena alquilénica lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "inferior" aplicado a "alquilo" significa que el grupo contiene un pequeño número de átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y en especial de 1 a 4 y, cuando se aplica a "alquenilo", significa que el grupo contiene preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. El término "arilo" significa preferiblemente fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo fenilo sustituido con alquilo, alcoxi o halógeno.

Todos los compuestos pueden presentar tautomerismo y se pretende que la fórmula cubra todos los tautómeros. Cuando Alq significa un grupo alquileno de cadena ramificada, pueden existir isómeros ópticos y la fórmula cubre todos los diastereoisómeros y enantiómeros ópticos.

Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la invención es aquél donde los siguientes grupos tienen los significados dados:

R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno o alquilo inferior o junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo de pirrolidino;

Alq representa $-\text{CH}_2-$;

1

n es 1;

X tiene el significado dado anteriormente;

m es 2;

Y representa =NNO₂, =NCN, =S, =NSO₂CH₃ o =CHNO₂ y

5

R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior o alcoxialquilo.

Son compuestos especialmente preferidos aquéllos donde R₁ y R₂ son hidrógeno o metilo, X es azufre, m es 2, n es 1, Alq es -CH₂-, Y es =CHNO₂ y R₃ es metilo.

Dos compuestos preferidos son:

10

N-Metil-N'-[2-[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

N-Metil-N'-[2-[[[5-(N-metilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina.

15

Los compuestos de esta invención forman fácilmente sales fisiológicamente aceptables. Estas incluyen las formadas con ácidos inorgánicos como los hidroccloruros, hidrobromuros y sulfatos y las formadas con ácidos orgánicos, especialmente las formadas con ácidos alifáticos monocarboxílicos o dicarboxílicos. Son ejemplos de sales de ácidos carboxílicos los acetatos, maleatos y fumaratos. Los compuestos también pueden formar hidratos.

20

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía oral, tópica o parenteral o mediante supositorios, siendo la vía preferida la oral. Pueden utilizarse en forma de la base o como sal fisiológicamente aceptable. En general irán asociados a un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

25

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en combinación con otros ingredientes activos, por ejemplo antihistamínicos convencionales, si es necesario. Pa-

30

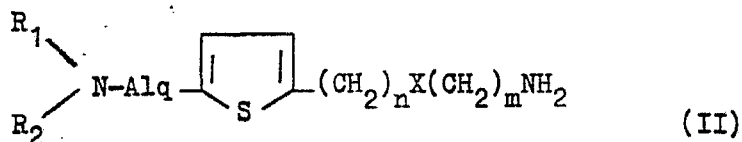
1 ra administración oral, lo más conveniente es utilizar una
composición farmacéutica en forma de cápsulas o tabletas,
que pueden ser tabletas de liberación lenta. La composición
también puede adoptar la forma de gragea o de jarabe. Los
5 preparados tópicos adecuados son ungüentos, lociones, cre-
mas, polvos y pulverizaciones.

Una dosis diaria conveniente por la vía oral será
del orden de 100 mg a 2 g al día, en forma de dosis unita-
rias que contienen de 20 a 200 mg por dosis. Un régimen
10 conveniente en el caso de una tableta de liberación lenta
sería dos o tres veces al día.

La administración parenteral puede realizarse por
inyecciones a intervalos o como infusión continua. Las solu-
ciones para inyección pueden contener de 10 a 100 mg/ml de
15 ingrediente activo.

Para aplicación tópica puede utilizarse una pulveri-
zación, ungüento, crema o loción. Estas composiciones pue-
den contener una cantidad efectiva del ingrediente activo,
por ejemplo del orden de 1,5 a 2 % del peso de la composi-
20 ción total.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse
a partir de una amina primaria de fórmula:



donde R_1 , R_2 , Alq, n , X y m tienen el significado dado aquí,
con un compuesto capaz de introducir el grupo $-\text{CNHR}_3$, donde



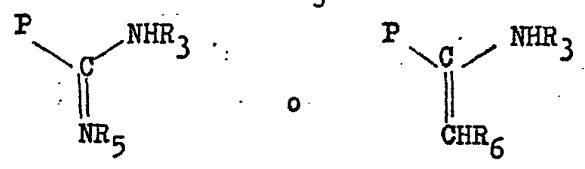
30 R_3 e Y tienen el significado dado aquí. Los compuestos que

1

son capaces de introducir el grupo $\begin{matrix} -\text{CNHR}_3 \\ \parallel \\ \text{Y} \end{matrix}$ son los isociana-

tos, R_3NCO ; isotiocianatos, R_3NCS ; o compuestos de fórmulas:

5

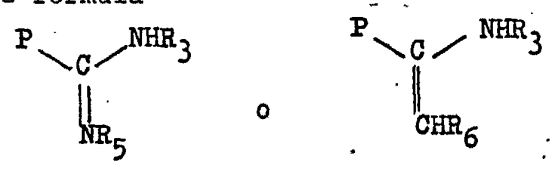


donde P es un grupo saliente como halógeno, tiometilo, 3,5-dimetilpirazolilo o alcoxi pero es preferiblemente tiometilo

10

La reacción con el isocianato o el isotiocianato puede llevarse a cabo dejando la amina y el isocianato o isotiocianato en un disolvente como acetonitrilo. La reacción con el compuesto de fórmula

15



puede llevarse a cabo fundiendo las sustancias reaccionantes a temperatura elevada, por ejemplo 100-120°C. Alternativamente,

20

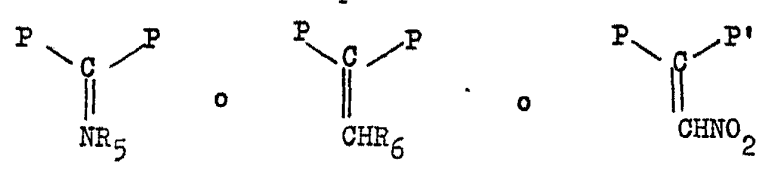
la amina (II) y el compuesto $\begin{matrix} \text{R}_3\text{NHC-P} \\ \parallel \\ \text{CHR}_6 \end{matrix}$ pueden ser agitados en solución acuosa a la temperatura ambiente. Cuando R_3

representa hidrógeno, se utilizan cianatos y tiocianatos de metales alcalinos, efectuándose la reacción a temperatura elevada. Alternativamente, pueden utilizarse isocianatos e isotiocianatos orgánicos, por ejemplo carbono-isotiocianato-rurato de etilo, seguido de hidrólisis básica.

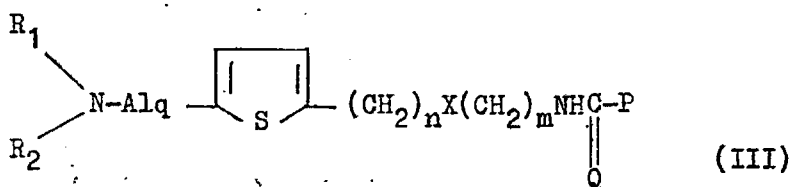
25

En un procedimiento alternativo, la amina (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:

30

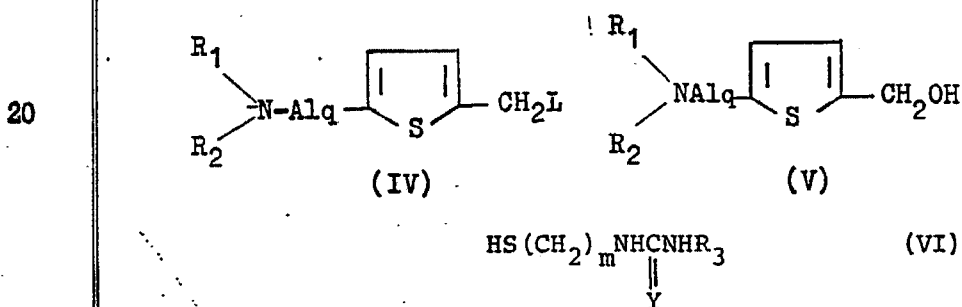


1 seguido de reacción del compuesto resultante de fórmula (III)



10 con una amina R_3NH_2 . P' es un grupo SOA, donde A representa un grupo alquilo inferior, v.g. metilo. El grupo Q puede ser NR_5 o CHR_6 . La primera etapa de la reacción puede efectuarse en un disolvente, v.g. etanol o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo. La segunda etapa de la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, v.g. etanol, a una temperatura entre la ambiente y la de reflujo.

15 Los compuestos de fórmula (I) donde n es 1, X es azufre (y, cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, Y es distinto de CHR_6), también pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IV) o (V) empleando un tiol de fórmula (VI):



25 En la fórmula (IV) anterior, L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno o aciloxi, v.g. acetoxi. Cuando se obtienen compuestos donde R_1 y R_2 son hidrógeno, el grupo amino NR_1R_2 es protegido en los compuestos de fórmulas (IV) y (V) como, por ejemplo, en el caso de una amina primaria, un grupo ftalimido en cuyo caso el grupo protector puede ser separado en una fase adecuada de la reacción em-

30

1 pleando una amina primaria o una hidrazina, por ejemplo metilamina o hidrato de hidrazina.

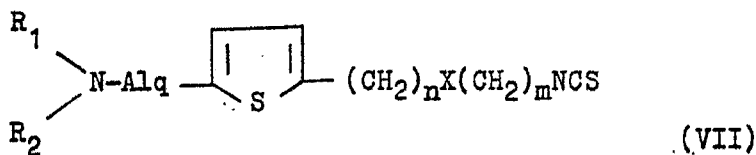
5 La reacción entre un tiol (VI) y un compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico, a la temperatura ambiente y en un disolvente orgánico como la dimetilformamida. La reacción entre un tiol (VI) y un compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo preferiblemente a 0°C en un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado. Los materiales de partida de fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de alcoholes de fórmula (V) por medios convencionales.

10

15

Otro procedimiento para la preparación de los compuestos de esta invención donde Y es azufre y R₁ y R₂ no son ambos hidrógeno a partir de aminas (II) implica el tratamiento de la amina con disulfuro de carbono, seguido de reacción con un éster clorofórmico, por ejemplo cloroformiato de etilo, para formar un isotiocianato de fórmula (VII):

20



25

donde R₁, R₂, Alq, n, m y X tienen los significados dados anteriormente, con la condición de que R₁ y R₂ no son ambos hidrógeno.

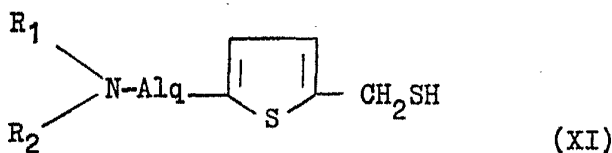
30

Cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con una amina R₃NH₂, preferiblemente en un disolvente como acetonitrilo, el producto es un compuesto de fórmula (I) donde Y es azufre y R₁ y R₂ no son ambos hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) donde R₁ y R₂ son

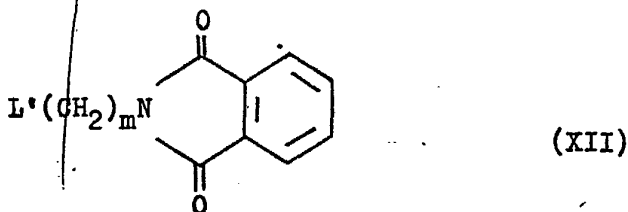
1 rarse a partir de los alcoholes de fórmula (V) por reacción
 con un aminotiol $\text{HS}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, donde m es el definido ante-
 riormente. Alternativamente, estas aminas pueden prepararse
 a partir de un tiol de fórmula (XI):

5



por reacción con una alquilftalimida ω -sustituída (XII):

10



15

donde L' es el definido anteriormente para L o además pue-
 de ser un grupo sulfoxilo, por ejemplo mesiloxi o tosiloxi
 y m es el definido anteriormente. El grupo ftalimido protec-
 tor puede ser posteriormente separado por medios convencio-
 nales como se ha indicado antes.

20

Las aminas de fórmula (II) donde n es 1, X es azufre
 y m es 2 pueden obtenerse por tratamiento de un tiol de fór-
 mula (XI) con etilenimina.

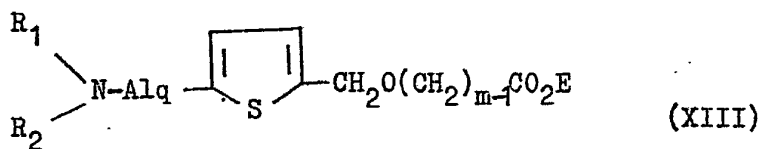
El tiol de fórmula (XI) se obtiene por los procedi-
 mientos habituales a partir de un compuesto de fórmulas (IV)
 o (V).

25

Las aminas de fórmula (II) donde X es oxígeno y n
 es 1 pueden prepararse a partir de alcoholes de fórmula (V)
 por reacción con un haloéster, $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CO}_2\text{E}$, donde E
 es alquilo, por ejemplo metilo y Hal es halógeno, por ejem-
 plo bromo. El compuesto resultante de fórmula (XIII)

30

1

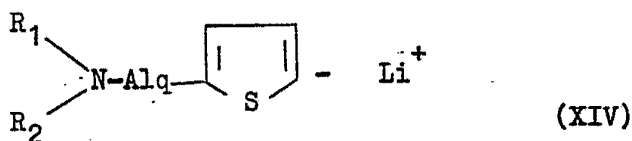


5

se hace reaccionar después con amoníaco y la amida resultante se reduce, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio, para formar la amina (II) donde X es oxígeno y n es 1.

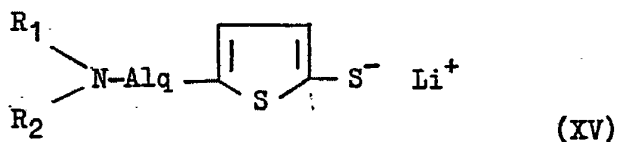
Las aminas de fórmula (II) donde X es azufre, n es 0 y R₁ y R₂ son distintos de hidrógeno, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XIV):

10



15

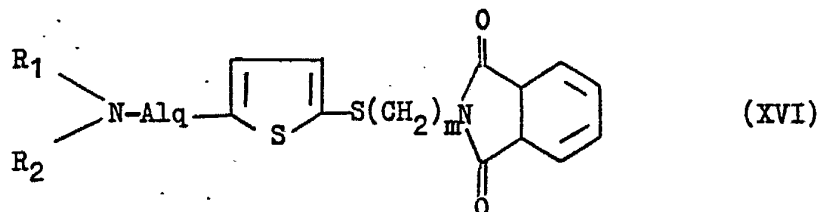
por tratamiento con azufre elemental. El intermediario (XV) así formado



20

puede hacerse reaccionar después con una alquilftalimida ω-sustituída (XII). La amina protegida resultante de fórmula (XVI)

25



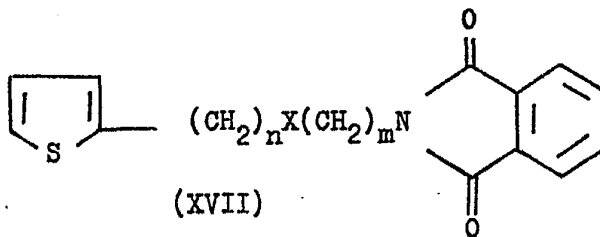
30

puede ser después desprotegida como se ha descrito antes.

Las aminas (II) donde X es CH₂, n es 0 y R₁ y R₂ son distintos de hidrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos (XIV) por reacción con un dihaloalcano, v.g. Br(CH₂)_{n+1}Br,

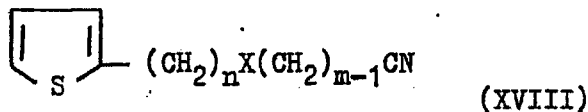
1 seguido de (a) tratamiento con amoniaco o (b) tratamiento con
ftalimida potásica y seguido de escisión del grupo ftalimido

Las aminas de fórmula (II) donde R_1 y R_2 son ambos
un grupo metilo y Alq es metileno, pueden prepararse a partir
5 de intermediarios de fórmula (XVII):



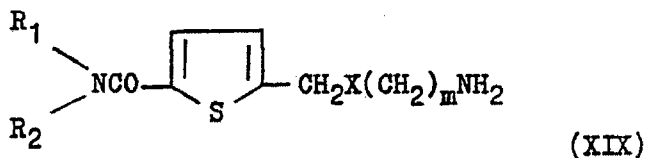
10 por tratamiento con el reactivo de fórmula (IX) y subsiguien
te separación del grupo protector.

Alternativamente, el reactivo (IX) puede hacerse
reaccionar con un compuesto de fórmula (XVIII):



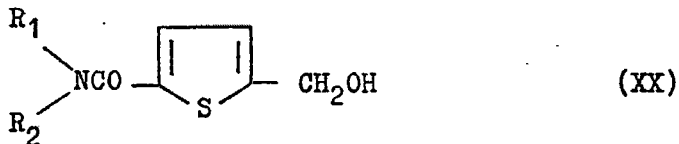
15 seguido de reducción del grupo nitrilo empleando, por ejem
plo, hidruro de litio y aluminio.

Las aminas de fórmula (II) donde Alq es metileno,
20 n es 1 y X es oxígeno o azufre, pueden prepararse por reduc
ción de los compuestos de fórmula (XIX) empleando un agente
reductor adecuado, por ejemplo hidruro de litio y aluminio.



Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse a
partir de alcoholes de fórmula (XX):

1

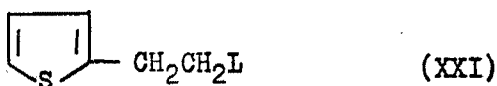


5

por los medios antes descritos para la conversión de la función OH de los 2-tiofen-metanoles en un grupo $-X(CH_2)_mNH_2$.

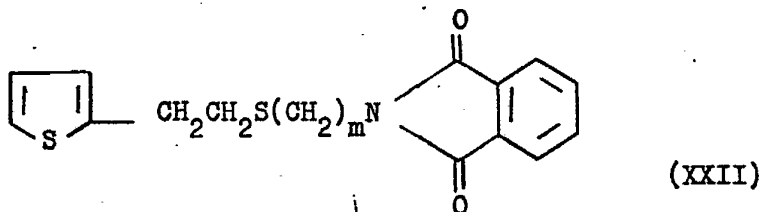
Las aminas de fórmula (II) donde X es azufre, R_1 y R_2 son metilo, Alq es metileno y n es 2, pueden prepararse empleando un compuesto de fórmula (XXI):

10



y haciéndolo reaccionar con un ω -ftalimido-alquiltiol. El compuesto resultante de fórmula (XXII)

15



20

puede ser tratado con el reactivo (IX) para introducir el grupo $(CH_3)_2NCH_2-$. Mediante escisión posterior del grupo ftalimido se obtienen las aminas de fórmula (II) donde X es S, R_1 y R_2 son grupos metilo, Alq representa metileno y n es 2.

25

El sustituyente R_1R_2NAlq de la posición 5 del anillo de tiofeno en los compuestos de esta invención puede ser introducido en cualquier etapa adecuada de la reacción. Las siguientes son ilustraciones de cómo pueden ser introducidos estos grupos.

30

El ácido tiofen-2-carboxílico puede ser convertido en el correspondiente haluro de ácido, por ejemplo el cloru-

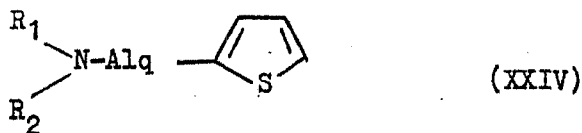
1 ro, y el haluro de ácido resultante tratado con la amina
apropiada, R_1R_2NH , para formar una amida de fórmula (XXIII)



La amida de fórmula (XXIII) puede convertirse en un compuesto de fórmula (XX) por hidroximetilación empleando formaldehído o un precursor del formaldehído, como paraformaldehído y un ácido mineral.

10 El grupo amida del compuesto resultante de fórmula (XX) puede ser reducido con un agente reductor adecuado, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, para dar un compuesto de fórmula (V) donde Alq representa metileno.

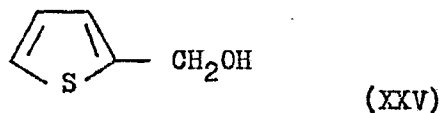
15 El grupo amida de un compuesto de fórmula (XXIII) puede ser reducido de forma similar para dar un compuesto de fórmula (XXIV)



20 donde Alq representa metileno.

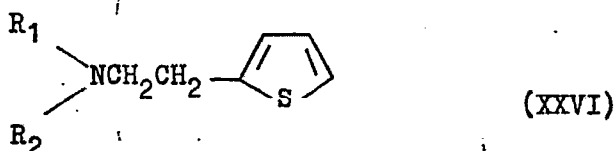
25 La hidroximetilación de un compuesto (XXIV) donde R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno para formar un compuesto de fórmula (V) donde R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno, puede conseguirse tratando el anión tienfílico derivado (generado, por ejemplo, mediante n-butil-litio) con formaldehído.

30 El alcohol de fórmula (V) donde R_1 y R_2 son ambos un grupo metilo y Alq representa metileno puede ser preparado a partir de 2-tiofen-metanol (XXV):



por tratamiento con el reactivo de fórmula (IX).

5 Análogamente, el ácido 2-tienilacético es un material de partida útil del que se obtienen el 2-(2-tienil)etanol y los compuestos de fórmula (XXVI)



que después pueden ser utilizados de formas análogas para preparar las aminas de fórmula (II) donde Alq es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o n es 2.

15 Cuando la cadena alquilénica Alq es mayor de 2 átomos de carbono, puede utilizarse como material de partida un derivado de litio preparado por reacción de tiofeno con butil-litio. Este puede ser tratado consecutivamente con (i) un dihaloalcano de fórmula: $\text{Hal} \cdot \text{Alq} \cdot \text{Hal}$, donde Hal representa por ejemplo bromo y (ii) una amina $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, para dar un compuesto de fórmula (XXIV) donde Alq contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Cuando se requieren cadenas laterales donde R_1 y R_2 son ambos átomos de hidrógeno, puede sustituirse la amina $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ por ftalimida potásica. En este caso, la hidroximetilación se lleva a cabo convenientemente sobre el compuesto protegido, seguido de desprotección para formar un alcohol de fórmula (V) donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

20

25

30 Si se requieren los compuestos donde R_1 y R_2 son distintos de hidrógeno, los compuestos amínicos primarios y secundarios pueden convertirse en compuestos N-sustituídos en cualquier etapa adecuada, por ejemplo empleando un halu-

1 ro de alquilo o aralquilo o formaldehído y ácido fórmico
en el procedimiento de Eschweiler-Clarke. Sin embargo, es
preferible utilizar la amina sustituida en la etapa apropiada
5 da de la reacción.

Para que la invención sea comprendida con más detalle,
se dan los ejemplos siguientes a título solamente ilustrativo.
Antes de los ejemplos se encuentran varias preparaciones
que describen la producción de mejores intermediarios.
(En las Preparaciones y Ejemplos, las medidas en cromatografía
10 ffa en capa fina se realizaron sobre placas de gel de sílice
de 0,25 mm de espesor, montadas sobre un soporte de plástico;
los valores del espectro de RMN están registrados en valores τ
y la presión está expresada en milímetros de mercurio).

15 PREPARACION I

N-[(2-Tienil)metil]pirrolidina

N-(2-Tienilcarbonil)pirrolidina

Se agregan 47 ml de pirrolidina a una mezcla de 40 g
de cloruro de 2-tiofencarbonilo en tolueno, por debajo de
20 10°. Al cabo de hora y media se añade agua. El producto se
extrae con acetato de etilo, se cristaliza de tolueno y se
recristaliza de éter de petróleo (p.e. 60-80°)/acetato de
etilo para dar 40 g de cristales blancos, p.f. 66-68°C.

CCF sílice/acetato de etilo, Rf 0,5.

25 N-[(2-Tienil)metil]pirrolidina

Se añaden 9,6 g de hidruro de litio y aluminio a
35,4 g de N-(2-tienilcarbonil)pirrolidina en éter. Al cabo
de 4,5 horas, la reacción se apaga con agua y se extrae con
cloroformo. Por evaporación de los extractos orgánicos se
30 obtiene un aceite que se destila a presión reducida (21,5 g)

1 p.e. 60-70° (10-16 mm).

CCF sílice, acetato de etilo /metanol, Rf 0,7.

PREPARACION II

N-Etil-N-metil-2-tiofen-metanamina

5 Se agitan a la temperatura ambiente, durante 4 días, 150 ml de bromoetano, 7,3 ml de trietilamina y 21,2 g de N-metil-2-tiofenmetanamina en 212 ml de tolueno. La solución se diluye con agua, se satura con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se
10 destilan para dar el compuesto del título en forma de aceite (13,6 g), p.e. 46° (16 mm).

PREPARACION III

5-(N,N-Dimetilaminometil)-2-tiofenmetanol

Vía (i)

15 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 1,14 g de 2-tiofenmetanol y 1,4 g de cloruro de N,N-dimetiliminio en 10 ml de acetonitrilo seco. Se enfría la mezcla de reacción, se basifica con hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se destila para dar
20 0,97 g del compuesto del título en forma de aceite, p.e. 140° (0,01 mm).

CCF sílice, etanol:acetato de etilo (1:1), Rf 0,4.

Vía (ii)

25 Se hace pasar formaldehído gaseoso, generado por despolimerización térmica de 0,9 g de paraformaldehído, mediante una corriente de nitrógeno, a través de una solución de 1,2 g de hidrocioruro de dimetilamina y 1,14 g de 2-tiofenmetanol en acetonitrilo seco a reflujo. Al cabo de 5 horas se enfría la mezcla de reacción, se basifica con hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. El extracto
30

1 orgánico se destila para dar 0,34 g del compuesto del título en forma de aceite, p.e. 140° (0,01 mm).

CCF sílice, etanol:acetato de etilo (1:1), Rf 0,4.

Vía (iii)

5 (a) 5-(N,N-Dimetilaminometil)-2-tiofenmetanol

Se añaden 62 ml de n-butil-litio 1,6M en hexano, a la temperatura ambiente, a una solución de 13,7 g de N,N-dimetil-2-tiofenetanamina en tetrahidrofurano seco, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente, se enfría a 5° y se trata con formaldehído gaseoso, generado por despolimerización térmica de 6,0 g de paraformaldehído. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más, se trata con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y evapora para dar 10,1 g de un aceite, p.e. 140° (1 x 10⁻² mm).

CCF (sílice, etanol/acetato de etilo 1:1) Rf 0,4.

De forma similar, a partir del correspondiente tiofeno (A) y de n-metil-litio, se preparan:

20 (b) 5-(N-Etil-N-metilaminometil)-2-tiofenmetanol (4,1 g), p.e. 134° (3 mm). CCF (sílice, acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88N, 25:8:15:2, Rf 0,70, a partir de (A) (12,6 g) y n-butil-litio (48 ml)

25 (c) 5-[(N-pirrolidino)metil]-2-tiofenmetanol (14,65 g), p.e. 146° (0,5 mm). CCF (sílice, acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88, 25:8:15:2, Rf 0,85, a partir de (A) (16,5 g) y n-butil-litio (65 ml).

PREPARACION IV

Dioxalato de 5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil-4-butanamina 2-(4-Bromobutil)tiofeno

30 Se añaden 171,9 ml de n-butil-litio en hexano a 21 g

1 de tiofeno en 240 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden
a lo largo de media hora, a 0°, 59,4 g de 1,4-dibromobutano
5 en 50 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 17 horas. Se añade agua
y el producto se extrae con acetato de etilo. Por destila-
ción de los extractos se obtienen 26,83 g de un aceite páli-
do, p.e. 95-100° (0,2 mm).

10 CCF sílice, metanol al 15 %/acetato de etilo, Rf 0,90.
N-[4-(2-Tienil)butil]-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona

15 Se agita a la temperatura ambiente, durante 64 ho-
ras, una suspensión de 15,4 g de 4-bromobutil-2-tiofeno y
15,6 g de ftalimida potásica en 150 ml de dimetilformamida.
Se agrega agua para precipitar el compuesto del título en
forma de sólido blanco (17,8 g), p.f. 92-93,5°C.

CCF sílice, éter de petróleo p.e. 60-80°/acetato de
etilo (3:1), Rf 0,40.

20 Hidrocloruro de N-[4-[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]
butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

25 Se calienta a reflujo durante 17 horas una solución
de 1,43 g de N-[4-(2-tienil)butil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
y 0,95 g de cloruro de N,N-dimetiliminio en 20 ml de acetoni-
trilo. La solución reaccionante se enfría para dar el com-
puesto del título en forma de sólido cristalino blanco (1,8
g), p.f. 129,5-131°.

CCF sílice, acetato de etilo/agua/isopropanol/amo-
niaco 0,88N (25:8:15:2), Rf 0,95.

Dioxalato de 5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil-4-butanamina

30 Se tratan 15,3 g de hidrocloruro de N-[4-[5-(N,N-di-
metilaminometil)-2-tienil]butil]-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona

1 con hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Por
evaporación de los extractos orgánicos se obtiene un aceite
que se calienta a reflujo con 2,5 g de hidrato de hidrazina
5 en 100 ml de etanol durante 5 horas. Se separa el disolvente
y el residuo se basifica y se extrae con acetato de etilo.
Por adición de ácido oxálico etanólico se obtiene el com-
puesto del título en forma de cristales blancos (9,58 g),
p.f. 157,5-159°.

10 CCF sílice, acetato de etilo/agua/isopropanol/amo-
niaco 0,88N (25:8:15:2), Rf 0,20.

PREPARACION V

(a) 2-[[[5-(N,N-Dimetilaminometil)-2-tienil]metil]tio]eta-
namina

15 Se añaden 6,92 g de 5-(N,N-dimetilaminometil)tiofen-
metanol, a 2-4°, a una solución de 4,6 g de hidrocloreuro de
cisteamina en 15 ml de ácido clorhídrico concentrado. La
mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente duran-
te 3,5 horas y después se diluye con 100 ml de acetato de
20 etilo y se basifica con carbonato sódico sólido. Se añade
sulfato magnésico, se separa el sólido por filtración y el
filtrado se evapora a un aceite (2,8 g), p.e. 180° (2 x 10⁻² mm).

CCF sílice, acetato de etilo/isopropanol/agua/amo-
niaco 0,88N (25:15:8:2), Rf 0,6.

25 De forma similar, a partir del correspondiente tio-
fenmetanol (B) e hidrocloreuro de cisteamina, se preparan:

(b) Bis-oxalato de N-2-[[[5-[(1-pirrolidino)metil]-2-tienil]
metil]tio]etanamina (14,11 g), p.f. 168-170°. CCF síli-
ce, acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,88N
30 (25:15:8:2), Rf 0,5, a partir de (B) (7,9 g) e hidroclo-
ruro de cisteamina (6,8 g).

1 (c) Bis-oxalato de N-2-[[[5-(N-metil-N-etilaminometil)-2-tienilmetil] tio]etanamina (2,9 g), p.f. 157-158°, CCF
5 sílice, acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,880N (25:15:8:2), Rf 0,65, a partir de (B) (1,86 g) e hidroc
cloruro de cisteamina (1,7 g).

EJEMPLO 1

N-[2-[[[5-(N,N-Dimetilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etil]-

N'-metiltiourea

10 Se añaden 0,22 g de isotiocianato de metilo en 2,5 ml de acetonitrilo seco a una solución de 0,69 g de 2-[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etanamina y 0,25 ml de acetonitrilo seco. Al cabo de 2 horas, se evapora la mezcla de reacción y el residuo se purifica por cromatografía
15 en columna (sílice, acetato de etilo/metanol 1:1) para dar el producto en forma de aceite viscoso amarillo pálido (0,57 g).

CCF (sílice, acetato de etilo/metanol 1:1) Rf 0,5.

Análisis para $C_{12}H_{21}N_3S_3$:

Encontrado : C, 47,15; H, 6,95; N, 13,8; S, 31,6

Calculado : C, 47,5; H, 6,95; N, 13,85; S, 31,65 %

EJEMPLO 2

N"-Ciano-N-[2-[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etil]-N'-metilguanidina

25 Una mezcla íntima de 0,69 g de 2-[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etanamina y 0,39 g de éster metílico del ácido N-cianometilcarbamidotioico se calienta a 120°C durante una hora y se mantiene esta temperatura durante hora y media más. Durante el periodo de calefacción, la mezcla de reacción se evacúa intermitentemente para separar el metanotiol. La goma roja resultante se cromatografía
30 (sílice, acetato de etilo/metanol 1:1) para dar un aceite

1 amarillo pálido (0,35 g).

CCF (sílice, acetato de etilo/isopropanol/agua/amoniaco 0,880N 25:15:8:2) Rf 0,5.

5 RMN (CDCl₃): 3,1-3,3, q (2H), 4,0, q ancho (1H), 4,4, t ancho (1H), 6,08, s, (2H), 6,39, s (2H), 6,59, q, (2H), 7,14, d, (3H), 7,28, m, (2H), 7,72, s, (6H).

EJEMPLO 3

N-Metil-N'-[2-[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] metil] tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

10 Se calienta a reflujo durante una hora una solución de 1,15 g de 2-[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] metil] tio]etanamina y 0,83 g de 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno en 100 ml de acetonitrilo. Por evaporación de la solución a vacío se obtienen 2,1 g de un aceite naranja viscoso que se
15 utiliza sin purificarlo más.

El aceite se trata con 13 ml de metilamina etanólica (33 %) y se calienta a reflujo durante 17 horas. Después se separa el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice empleando acetato de etilo/
20 metanol 1:1. El aceite amarillo pálido resultante se tritura con éter para dar 0,79 g de un sólido cristalino blanco, p.f. 60-65° .

CCF (sílice, etanol/acetato de etilo 1:1) Rf 0,5.

EJEMPLO 4

25 N-Metil-N'-[2-[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] metoxi] etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

Ester etílico del ácido [[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] metoxi] acético

30 Se añaden 4,8 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite a una solución de 17,1 g de 5-(N,N-dime-

1 tilaminometil)-2-tiafenmetanol en 135 ml de dimetilformami-
da seca a 3°. Se añaden 16,7 g de bromoacetato de etilo y
la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente
5 durante 3 horas. Se agrega agua y la mezcla se extrae con
cloroformo. La fase orgánica se seca y evapora a un aceite
que se purifica por cromatografía en columna de gel de sí-
lice, empleando acetato de etilo como eluyente, seguido de
destilación para dar 4,7 g de un aceite incoloro, p.e.
130-150° (0,05 mm).

10 CCF (sílice, metanol/acetato de etilo 1:1) Rf 0,5.

[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metoxi]acetamida

Una solución de 4,0 g de éster etílico de ácido
[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metoxi] acético en una
mezcla de 75 ml de una solución 0,88N de amoniaco y 75 ml
15 de etanol se agita durante una hora a la temperatura ambien-
te. Se separa el disolvente y el residuo se recristaliza
de una mezcla 1:1 de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-
80°) para dar 3,2 g de un sólido cristalino blanco, p.f.
86,5-95°.

20 RMN (CDCl₃): 7,71, s (6H), 6,38, s (2H), 6,00, s
(2H), 5,30, s(2H), 3,5, ancha (2H), 3,12, q (2H).

2-[[5-(N,N-Dimetilaminometil)-2-tienil]metoxi]etanamina

Se calienta a reflujo durante 4 horas una suspen-
sión de 0,38 g de hidruro de litio y aluminio y 2,28 g de
25 [[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metoxi] acetamida en
una mezcla de 25 ml de éter seco y 5 ml de tetrahidrofura-
no seco. Después la mezcla de reacción se apaga con agua
y se evapora. El residuo se extrae con cloroformo. La fase
orgánica se seca y destila para dar 1,66 g de un aceite in-
30 coloro, p.e. 110-120° (0,1 mm).

1 RMN (CDCl₃): 8,43 s (2H), 7,72, s (6H), 7,12, t
(2H), 6,46, t (2H), 6,38, s (2H), 5,32, s (2H), 3-3,3, m
(2H).

5 N-Metil-N'-[2-[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metoxi]
etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

10 Se calienta a reflujo durante 7 horas, 0,6 g de
2-[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil]metoxi]etanamina y
0,46 g de 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno en acetonitrilo
seco. Por evaporación de la solución reaccionante se obtie-
ne un aceite que se utiliza sin purificarlo más. El aceite
se disuelve en una solución al 33 % de metilamina en 25 ml
de etanol y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se sepa-
ra el disolvente y el aceite residual se purifica por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice emplean-
15 do metanol para dar un sólido amarillo pálido. Por recrista-
lización de éter se obtienen 0,43 g de un sólido blanco,
p.f. 77,5-80°.

CCF (sílice, metanol) Rf 0,26.

EJEMPLO 5

20 N-Metil-N'-[2-[[[5-(N-metilaminometil)-2-tienil]metil]tio]
etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

N-Metil-(5-hidroximetil)-2-tiofen-carboxamida

25 Se agitan a la temperatura ambiente, durante 10 días,
28,5 g de N-metil-2-tiofen-carboxamida, 9,0 g de paraformal-
dehído y 60 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla
se vierte en agua, se basifica con bicarbonato sódico y se
extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se cro-
matografían en columna (sílice/acetato de etilo) para dar
9,3 g de un sólido cristalino blanco, p.f. 119-123°.

30 CCF (sílice, acetato de etilo/isopropanol/agua/amo-

1 niaco 0,88N 25:15:8:2) Rf 0,65.

N-Metil-5-[[[2-aminoetil]tio]metil]tiofen-2-carboxamida

5 Se calientan a 60°, durante 4 horas, 3,75 g de N-metil(5-hidroximetil)-2-tiofencarboxamida, 5,1 g de hidrocloreuro de cisteamina y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría la mezcla de reacción, se basifica con hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se cromatografían [sílice, acetato de etilo/metanol (2:1)] para dar el compuesto requerido en forma de aceite amarillo pálido (4,1 g).

10

CCF (sílice, acetato de etilo/isopropanol/amoniaco/agua 25:15:2:8) Rf 0,55.

RMN (CDCl₃): 8,38, s (2H), 7,25, m (4H), 7,04, d (3H), 6,10, s (2H), 3,50, ancha (1H), 3,07, d (1H), 2,60, d (1H).

15

2-[[[5-(N-Metilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etanamina

20

Se tratan 3,0 g de N-metil-5-[[[2-aminoetil]tio]metil]tiofen-2-carboxamida en tetrahidrofurano con 2,0 g de hidruro de litio y aluminio. La suspensión se calienta a 50° durante 3 horas, se enfría, se trata con agua, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se evaporan y el residuo se cromatografía (sílice, acetato de etilo/metanol/amoniaco 20:80:2) para dar 0,3 g de un aceite amarillo.

25

CCF (sílice, acetato de etilo/agua/isopropanol/amoniaco 0,88N 25:8:15:2) Rf 0,5.

RMN (CDCl₃): 8,52, s (3H), 7,55, s (3H), 7,0-7,5, m (4H), 6,12, s (4H), 3,23, t (2H).

30

N-Metil-N'-[2-[[[5-(N-metilaminometil)-2-tienil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

1 Se agitan en agua a la temperatura ambiente, duran-
te 18 horas, 0,25 g de éster metílico del ácido N-metil-2-
nitroimidotioico y 0,17 g de 2-[[[5-(N-metilaminometil)-2-
5 tienil]metil]tio]etanamina. Se separa el disolvente y el
residuo se cromatografía (sílice/metanol) para dar 0,2 g
del compuesto del título como aceite amarillo.

CCF (sílice, acetato de etilo/isopropanol/amoniaco/
agua 25:15:2:8) Rf 0,6.

10 RMN (CDCl₃): 7,50, s (3H), 6,8-7,3, m (5H), 6,8-7,3,
m (5H), 6,6, ancha (2H), 6,08, s (4H), 3,43, s (1H), 3,20,
s (2H).

EJEMPLO 6

(a) N-[4-[5-(N,N-Dimetilaminometil)-2-tienil]butil]-N'-me-
15 til-2-nitro-1,1-etenodiamina

Se añaden 1,76 g de hidróxido sódico y 1,63 g de
éster metílico del ácido N-metil-2-nitroimidotioico a una
solución agitada de 3,92 g de dioxalato de 5-(N,N-dimetil-
aminometil)-2-tienil-4-butanamina en 60 ml de agua a la tem-
peratura ambiente. Al cabo de 70 horas se evapora el agua
20 para dar un residuo amarillo que se purifica por cromatogra-
fía en columna (sílice/metanol) para dar 2,05 g del compues-
to del título como sólido amarillo, p.f. 104,5-106°C.

CCF (sílice/metanol) Rf 0,25.

25 De forma similar se preparan, a partir del correspon-
diente dioxalato de amina (c) y del éster metílico del áci-
do N-metil-2-nitroimidotioico, los siguientes compuestos:

(b) N-Metil-N'-[2-[[[5-(1-pirrolidino)metil]-2-tienilmetil]
tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (1,87 g), CCF (sílice/
30 metanol) Rf 0,20; RMN (CDCl₃): 8-8,4, m (4H), 6,8-7,6,
m (9H), 6,55, m (2H), 6,18, s (2H), 6,07, s (2H), 3,4,

1 s (1H), 3,2, m (2H), 2,8, ancha (1H), -0,3, ancha (1H);
a partir de (c) (8,7 g) y éster metílico del ácido N-
metil-2-nitroimidotioico (3,26 g)

5 (c) N-Metil-N-[2-[[[5-(N-metil-N-etilaminometil)-2-tienil]
metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina (0,46 g);
CCF (sílice/metanol) Rf 0,4; RMN (CDCl₃): 8,9, t (3H),
7,72 s (3H), 7,46, q (2H), 6,8-7,8, m (5H), 6,6, m (2H),
6,3, s (2H), 6,08, s (2H), 3,42, s (1H), 3,2, m (2H);
10 a partir de (c) (1,07 g) y 0,44 g del éster metílico
del ácido N-metil-2-nitroimidotioico.

EJEMPLO 7

N-Nitro-N'-[[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] metil] tio]
etil] guanidina

15 Se calienta a 45°, durante 10 minutos, una suspensión
de 1,05 g de éster metílico del ácido N-nitrocarbamimidotioi
co y 1,6 g de 2-[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] metil]
tio]etanamina en 10 ml de etanol. El sólido resultante se
recristaliza de acetato de etilo para dar 1,15 g del compues
to del título como cristales blancos, p.f. 118-118,5°C.

20 CCF (sílice/metanol) Rf 0,40.

EJEMPLO 8

N-Metoxietil-N'-[2-[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] me-
til] tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina

25 Se calientan a reflujo durante 5,5 horas 4,3 g de
2-[[[5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil] metil] tio]etana-
mina y 3,3 g de 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etileno en 50 ml
de etanol. Se añaden 1,8 ml de metoxietilamina y la mezcla
de reacción se calienta a reflujo durante 22 horas. Se sepa-
ra el disolvente y el aceite residual se purifica por cromatografía en columna (sílice/metanol). El sólido resultante

30

1 se recristaliza de acetato de isopropilo para dar el compues
to del título como sólido blanco (1,04 g), p.f. 79-80°.

CCF (sílice, acetato de etilo/agua/isopropanol/amo
niaco 0,88N 25:8:15:2) Rf 0,7.

5 EJEMPLO 9

N-[4-[5-(N,N-Dimetilaminometil)-2-tienil]butil]-N'-metano-
sulfonyl-N"-metilguanidina

10 Se calientan a reflujo, durante 4,5 horas, 1,09 g
del éster dimetílico del ácido metanosulfonyliminoditiocar
bámico y 1,06 g de 5-(N,N-dimetilaminometil)-2-tienil-4-bu
tanamina en 35 ml de etanol. Se añaden 15 ml de metilamina
etanólica y la solución se calienta a reflujo durante 2 ho
ras. Se separa el disolvente y el aceite se purifica por cro
matografía en columna (sílice/metanol) para dar 1,06 g del
15 compuesto del título como aceite amarillo viscoso.

CCF (sílice/metanol) Rf 0,35.

RMN (CDCl₃): 3,3, q (2H), 3,9, ancha, m (1H), 6,38,
s ancho (2H), 6,7, m (2H), 7,04, s (3H), 6,9-7,4, m (5H),
20 7,69, s (6H), 8-8,5, m (4H).

EJEMPLO 10

Composiciones farmacéuticas

(a) <u>Tabletas orales de 50 mg</u>	<u>Para 10.000 tabletas</u>
Ingrediente activo	500 g
Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,17 kg
Almidón Sta-Rx 1500*	300 g
Estearato magnésico, Farmacopea Británica	30 g

25 La droga se tamiza por un tamiz de 250 µm y después
los cuatro polvos se mezclan íntimamente en una mezcladora
30 y se comprimen entre troqueles de 8,5 mm de diámetro en una

1. máquina de comprimidos.

* Una forma de almidón directamente compresible, suministrada por A.E. Staley Mfg. Co. (Londres) Limited, Orpington, Kent.

5 (b) Inyección para administración intravenosa (50 mg en 2 ml)

	<u>% en peso</u>
Ingrediente activo	2,5
Agua para inyección, Farmacopea Británica, hasta	100,0
Acido clorhídrico diluído, Farmacopea Británica, hasta pH	5,0

10

El ingrediente activo se disuelve mezclándolo en el agua para inyección, agregando el ácido lentamente hasta pH 5,0. La solución se rocía con nitrógeno y después se clarifica por filtración a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 1,35 μ m. Se envasa en ampollas de vidrio de 2 ml (2,2 ml en cada una de ellas) y cada ampolla se cierra herméticamente en atmósfera de nitrógeno. Las ampollas se esterilizan en un autoclave a 121° durante 30 minutos.

15

20 (c) Tabletas orales de liberación prolongada de 150 mg

	<u>Para 10.000 tabletas</u>
Ingrediente activo	1,50 kg
Cutina HR**	0,40 kg
Lactosa anhidra, Farmacopea de Estados Unidos	2,060 kg
Estearato magnésico, Farmacopea Británica	40 g

25

Se mezclan íntimamente el ingrediente activo, la lactosa anhidra y la mayor parte de la Cutina HR y después la mezcla se humedece mezclándola con una solución al 10 % del resto de la cutina HR en esencia metilada industrial OP 74. La masa humedecida se granula por un tamiz de apertura

30

1 ras de 1,2 mm y se seca a 50°C en un secadero de lecho flui-
dificado. Después los gránulos se pasan por un tamiz de 0,85
5 mm de apertura, se mezcla con estearato magnésico y se com-
prime hasta una dureza de 10 kg como mínimo (aparato de me-
dida Schleuniger) en una máquina de comprimidos con troque-
les de 12,5 mm de diámetro.

** La Cutina HR es una calidad de aceite de castor hidroge-
nado microfino suministrado por Sipon Products Limited,
Londres.

10 (d) Cápsulas orales de 50 mg Para 10.000 cápsulas

Ingrediente activo	500 g
Sta-Rx 1500*	1700 g
Estearato magnésico, Farmacopea Británica	20 mg

15 La droga se tamiza por un tamiz de 250 μ m de malla
y después se mezcla con los otros polvos. El polvo se intro-
duce en cápsulas de gelatina dura del tamaño n° 3 en una má-
quina llenadora adecuada.

20 Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la
secreción de los ácidos gástricos inducida por la histamina.
Esto se ha demostrado en ratas utilizando una modificación
del procedimiento descrito por M.N. Ghosh y H.O. Schild en
el British Journal of Pharmacology 1958, vol. 13, pág. 54.

25 Unas ratas hembra con un peso de unos 150 g se man-
tienen en ayunas durante la noche y se les administra una so-
lución de sacarosa al 8 % en solución salina normal en lugar
del agua de bebida.

30 Las ratas se anestesian mediante una sola inyección
intraperitoneal de una solución al 25 % en peso/volumen de
uretano (0,5 ml/100 g) y se canulan las venas traqueal y
yugular.

1 Se realiza una incisión en la línea central de la
pared abdominal para exponer el estómago que se separa del
hígado y del bazo cortando el tejido conector. Se realiza
una pequeña apertura en la región fúndica del estómago y
5 este último se lava con una solución de dextrosa al 5 %.
El esófago se canula con un tubo de goma y después el esófa-
go y el vago se cortan por encima de la cánula.

10 A continuación se realiza una pequeña apertura en
la región pilórica del estómago. Después se coloca una gran
cánula perspex en el estómago a través de la apertura de
la región fúndica, de tal manera que el extremo de entrada
de la cánula sobresale del estómago a través de la apertura
en la región pilórica. La cánula es de una forma tal que
15 reduce el volumen efectivo del estómago y proporciona un
flujo turbulento del fluido de perfusión sobre la superfi-
cie mucosal. Después se inserta una cánula de drenaje a tra-
vés de la apertura de la región fúndica del estómago. Ambas
cánulas se sujetan en su sitio mediante ligaduras alrededor
del estómago, colocadas para evitar los principales vasos
20 sanguíneos. En la pared corporal se realizan tres cortes
y se pasan las cánulas a su través. El estómago se perfunde
a través de las cánulas del esófago y del píloro con una
solución de dextrosa al 5 % a 39°C y a un caudal de 1,5 ml/
25 minuto para cada cánula. El efluente se pasa sobre un elec-
trodo de pH de microflujo y se registra mediante un pehachí-
metro y un registrador de lecho plano.

30 La producción basal de secreción ácida del estómago
se determina por medida del pH del efluente de perfusión y
después se induce una secreción mayor de ácido mediante una
infusión intravenosa continua de una dosis submáxima de

1 histamina; esto produce una meseta estable de secreción
ácida y el pH del efluente de perfusión se determina cuando
se alcanza este estado.

5 Después se administra a la rata el compuesto de en-
sayo mediante inyección intravenosa y se determina la varia-
ción de secreción de ácidos "gástricos" midiendo la varia-
ción de pH del efluente de perfusión.

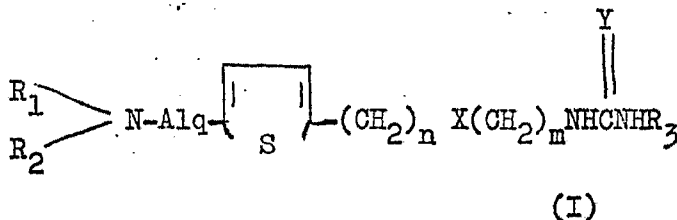
10 A partir de la variación del pH del efluente de per-
fusión se calcula la diferencia de secreción de ácidos en-
tre la producción basal y el nivel de la meseta estimulado
por histamina como concentración de ion hidrógeno en moles/
litro. La reducción de la secreción de ácidos causada por
la administración del compuesto de ensayo también se calcula
15 como la variación de la concentración de ion hidrógeno en
moles/litro a partir de la diferencia de los valores de pH
del efluente de perfusión. El porcentaje de reducción de la
secreción de ácidos causado por la administración del com-
puesto de ensayo puede ser calculado después a partir de las
20 dos cifras obtenidas.

25 Se determinan los valores de la DE_{50} para la inhibición
de la secreción de ácidos por administración de una dosis del
compuesto de ensayo a una rata y repitiendo esta operación
por lo menos en cuatro ratas para cada uno de tres o más
niveles de dosis. Los resultados obtenidos se utilizan des-
pués para calcular el valor de la DE_{50} por el método norma-
lizado de los mínimos cuadrados, tal como se utiliza para
cualquier línea de respuesta de dosis.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparacion de aminoalquiltiofenos de fórmula:



y sus sales fisiológicamente aceptables, hidratos y bioprecursores, donde

R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, aralquilo o alquénilo inferior, donde los grupos alquilo pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un grupo $-N-$, donde R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior o R_4 bien R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un anillo heterocíclico que puede contener otras heterofunciones seleccionadas entre $-O-$ y $-N-$;

R_3 representa hidrógeno, alquilo inferior, alquénilo inferior o alcoxialquilo;

X representa $-O-$, $-S-$ ó $-CH_2-$;

Y representa $=S$, $=O$, $=NR_5$ o CHR_6 , donde R_5 es hidrógeno, nitro, cianó, alquilo inferior, arilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo y R_6 representa nitro, alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

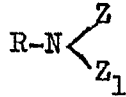
m es un número entero de 2 a 4 inclusive;

n es 1 ó 2 ó 3, cuando X es S o CH_2 ; n es 0, 1 ó 2 y

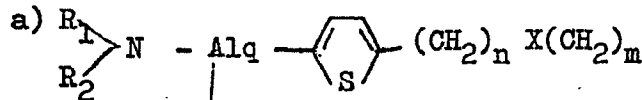
Alq es una cadena alquilénica lineal o ramificada, de 1 a

6 átomos de carbono;

y sus sales fisiológicamente aceptables, N-óxidos e hidratos de los mismos, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende hacer reaccionar un compuesto de A de fórmula:



donde R representa un radical seleccionado entre:



b) R_3 como se definió anteriormente

Z representa hidrógeno y Z_1 representa $-C(P)=NR_5$ ó $-C(P)=CHR_6$, donde P es un grupo saliente y R_5 y R_6 tienen los significados dados anteriormente ó Z y Z_1 juntos representan $=C=O$ ó $=C=S$, cuando R tiene los significados dados anteriormente distintos de hidrógeno; con un compuesto B de fórmula:



donde R tiene el significado dado anteriormente y donde RNH_2 es un compuesto tal que R representa la definición alternativa no utilizada para A.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOALQUILTIOFENOS".

