

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

5 MAR. 1979

(RAN 4410/123)

PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	473630	10	A 1
21				
22	FECHA DE PRESENTACION	25 SET. 1978		

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	836.350		26 Septiembre 1.977		U.S.A.
	921.645		3 Julio 1.978		U.S.A.

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE LASALOCIDA"

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

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	BASILEA (Suiza)

72	INVENTOR (ES)
	David Coffen -

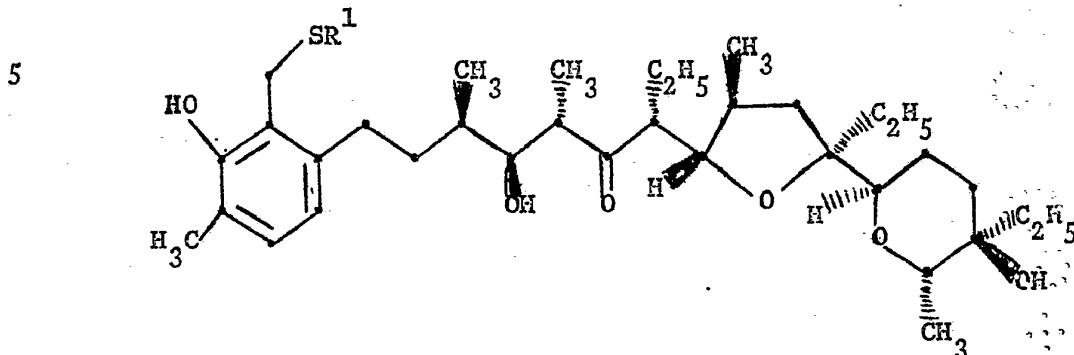
73	TITULAR (ES)
	F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos

de la fórmula



en donde

$R^1$  es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, aral-  
quilo, cicloalquilo, alquilo inferior, alqueno-  
inferior, carboalcoxi-alquilo inferior,  
aminoalquilo, alquilo inferior-aminoalquilo,  
15 di(alquilo inferior)-aminoalquilo, hidroxialqui-  
lo, alcoxi-alquilo, tioalcoxi-alquilo, carboxi-  
-alquilo inferior o hidrógeno.

El invento se refiere también a un procedi-  
miento para la preparación de I y a las composiciones far-  
macéuticas que contienen I.  
20

Con el término "alquilo" tal como aquí se u-  
tiliza, solo o en combinación con otro radical, se contemplan  
grupos hidrocarbónicos de cadena lineal o ramificada conte-  
niendo 1 a 16 átomos de carbono. Los grupos alquílicos pre-  
feridos son grupos de alquilo inferior. El término "infe-  
25

rior" denota grupos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. Grupos de alquilo inferior representativos son metilo, etilo, isopropilo y butilo terciario.

5 El término "arilo" denota una fracción mono-car  
bocíclica aromática insustituída, tal como fenilo.

Ejemplos de "arilo sustituido" son, alquilo, carboxilo, halo, alcoxilo o nitro fenilo sustituido tal como tolueno.

10 El término "halógeno" o "halo" se utiliza para  
incluir todas sus cuatro formas, o sea, cloro, bromo, flúor y yodo.

Una fracción "cicloalquílica" contiene, de pre  
ferencia, 4 a 7 átomos de carbono, tal como ciclohexilo.

15 El término "heteroarilo" denota una fracción a-  
romática monoheterocíclica insustituída tal como piridilo o  
furilo.

El término "aralquilo" denota un alquilo de ca-  
dena lineal o ramificada sustituido por una fracción mono-  
carbocíclica tal como bencilo.

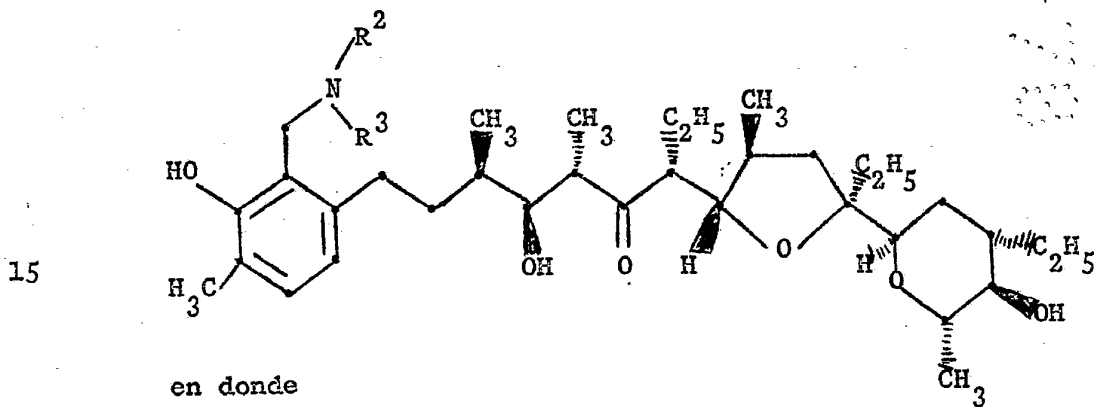
20 El término "alqueno inferior" denota un grupo  
hidrocarbónico de cadena lineal o ramificada que contiene  
un doble enlace olefínico con 2 a 6 átomos de carbono.

25 Un grupo preferido de compuestos de la fórmula  
I son aquellos en donde  $R^1$  es arilo, arilo sustituido, aral-  
quilo, cicloalquilo, alquilo inferior, carboxi-alquilo infe

rrior o hidrógeno. Se prefieren, particularmente, los com-  
puestos de la fórmula I en donde  $R^1$  es fenilo, clorofeni-  
lo, ciclohexilo, bencilo o carboximetilo.

5 Mas preferido es el compuesto de la fórmula I en donde  $R^1$   
es fenilo, o sea el compuesto 1-(feniltiometil)-1-decarboxi-  
lasalocida.

De conformidad con el presente invento los  
compuestos de la fórmula I se obtienen siguiendo un proce-  
dimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la  
10 fórmula

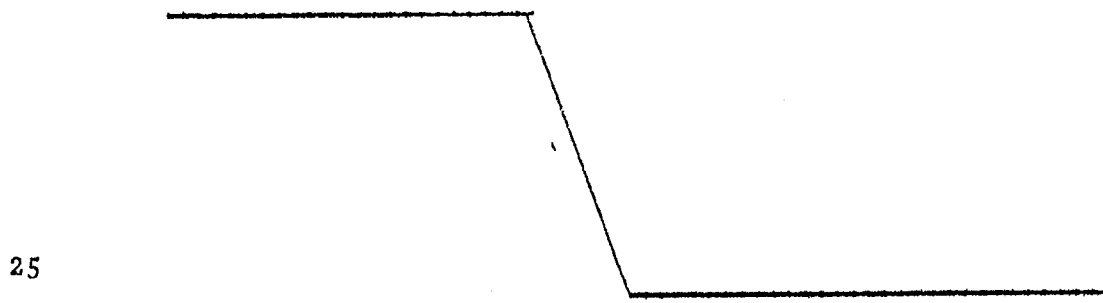


20  $R^2$  y  $R^3$  son, individualmente, alquilo inferior o  
tomados junto con el átomo de nitrógeno for-  
man un anillo heterocíclico pentagonal o hexa-  
gonal, que puede contener un heteroátomo adi-  
cional, con un compuesto de la fórmula  $R^1SH$   
en donde  $R^1$  tiene el significado antes indicado, en presen-  
cia de una base débil.

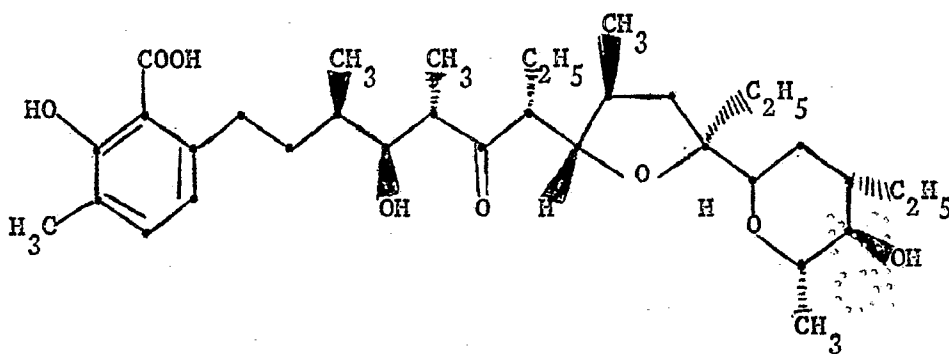
25 En esta reacción una base débil apropiada es

una suficiente para generar la ortoquinona-metida y la base conjugada del mercaptano seleccionado por ejemplo  $R^1S^\ominus$  mientras que no produce la disociación del retroaldol de la molecula de lasalocida. Las bases apropiadas incluyen metal alcalino, por ejemplo carbonatos y bicarbonatos sódicos o potásicos, trialquilaminas o piridina. Los disolventes apropiados para esta reacción incluyen alcoholes, por ejemplo metanol o etanol, éteres de elevado punto de ebullición, dioxano o tetrahidrofurano, y acetato de etilo. La temperatura de la reacción puede variar entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo, prefiriéndose la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado. Los reactivos preferidos son tiofenol, p-clorotiofenol, ciclohexil-mercaptano, bencil-mercaptano y ácido mercaptoacético para proporcionar compuestos de la fórmula I en donde  $R^1$  es fenilo, p-clorofenilo, ciclohexilo, bencilo y carboxi-metilo, respectivamente.

El material de partida de la fórmula II puede obtenerse a partir de Lasalocida, un compuesto de la fórmula



5



10

mediante una reacción de Mannich, específicamente mediante la reacción de una mezcla de una dialquilamina o una amina cíclica tal como, morfolina, piperidina, pirrolidina, etc. y para-formaldehído de formaldehído acuoso. Los disolventes apropiados para una reacción de esta índole incluyen alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, tolueno, benceno, hidrocarbónos clorados y éteres, tal como, dióxano o tetrahidrofurano.

15

La temperatura de la reacción puede variar entre 60°C y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, prefiriéndose la temperatura de reflujo.

20

El compuesto de la fórmula III, lasalocida conocido también como "Antibiótico X-537 A", es un antibiótico cristalino producido por un organismo *Streptomyces* aislado de una muestra de terreno recogida en Hyde Park, Massachusetts. Se depositaron tubos liofilizados del cultivo comportando la designación de laboratorio X-537 en el United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Northern Utilization Research and Development Division, Peoria, Illinois. El cultivo, al que se le dió el número de identi-

25

5                   ficación NRRL 3382 por el Agricultural Research Service, ha  
quedado a exposición pública por parte del NRRL. Un cul-  
tivo substitutivo que es una clase estrechamente relaciona-  
da con el cultivo depositado originalmente NRRL 3382, o sea,  
presentando un origen y características morfológicas comu-  
nes, se ha depositado en NRRL y se le ha dado la designación  
NRRL 3382R. Este cultivo está concurrentemente disponible  
al público junto con el cultivo originalmente depositado  
NRRL 3382.

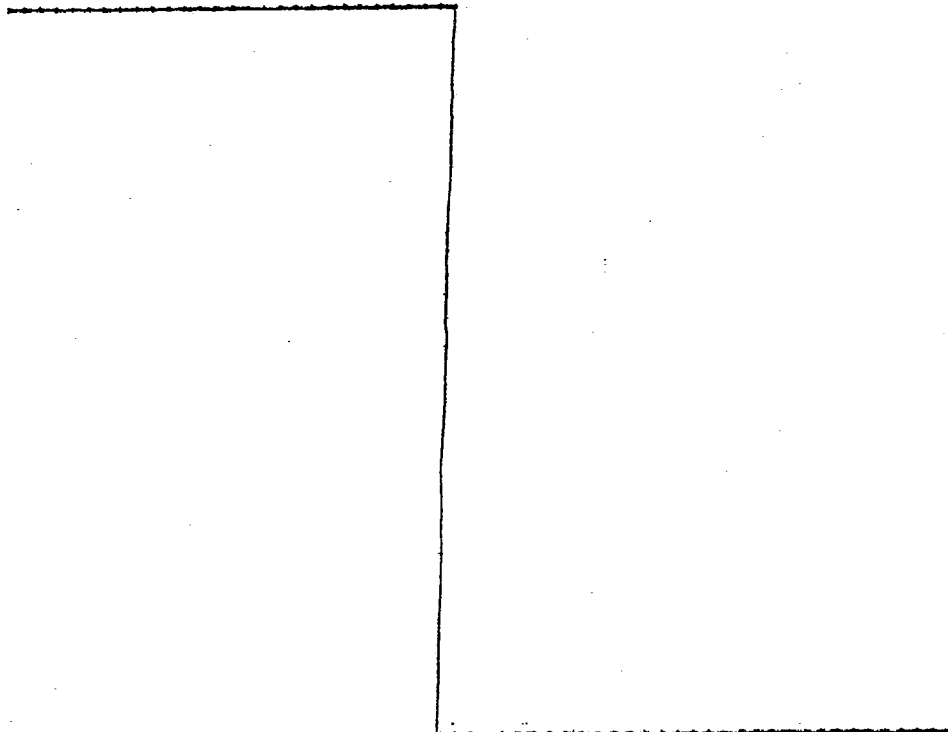
10                   La lasalocida (Antibiótica K-537 A) se prepa-  
ra desarrollando el organismo streptomyces en un cultivo su-  
mergido aireado, con el pH del caldo ajustado a aproxima-  
damente neutro, o sea alrededor de 6,5 a 7,5. El medio  
utilizado contiene una fuente de nitrógeno, tal como leva-  
15                   dura, un producto derivado de la levadura, harina de maiz,  
harina de habas, y similares, siendo lo mas preferido la  
harina de soja y una fuente de carbohidratos tal como azúcar  
melazas y similares, siendo lo mas preferido el azúcar more-  
no. La fermentación se llevó a cabo a temperaturas ligera-  
20                   mente elevadas, por ejemplo entre alrededor de 25°C y 35°C,  
siendo la temperatura de incubación preferida de alrededor  
de 28°C. Después de una incubación de alrededor de 4 a 6  
días se filtro el caldo de fermentación y se recupero el  
antibiótico mediante extracción.

25                   Los compuestos de la fórmula I exhiben acti

vidad anti-hipertensiva.

Utilizando un control como norma para comparación se probó la actividad anti-hipertensiva de la l-  
-(feniltio-metil)-l-decarboxilasalocida (el compuesto de  
5 la fórmula I en donde R<sup>1</sup> es fenilo). Las pruebas se lle-  
varon a cabo utilizando dosis simples orales en la rata  
DOCA-Na durante un periodo de 5 días, interrumpiéndose  
a continuación la dosificación. El control de la presión  
sanguínea se llevó a cabo durante el periodo de cinco  
10 días y cada día después de cesar la dosificación hasta  
que la dosificación sanguínea volvió a los niveles pre-  
-farmaco. La dosis diaria fue de 10 mg/kg día.  
Los resultados son como sigue:

15



Actividad antihipertensiva oral de l-(feniltiometil)-l-descarboxilasalocida  
(administración de 5 días) en ratas DOCA-Na<sup>a</sup>

	Dosis (mg/kg p.o.)	N	Presión sanguínea sistólica (mm de Hg)										
			día 1		día 2		día 3		día 4		día 5		
			AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	
Vehículo	-	5	203±2	194±4	198±5	188±9	201±4	195±4	205±4	193±7	200±4	188±5	188±5
l-(feniltiometil)- l-descarboxilasalocida	10,0	12	212±5	181±8	172±6	160±6	176±4	160±3	173±5	151±9	159±7	151±4	151±4
Ritmo cardiaco (latidos/min.)													
Vehículo	-	5	410±19	404±9	406±23	400±13	404±29	424±24	422±28	434±22	434±17	400±20	400±20
l-(feniltiometil)- l-descarboxilasalocida	10,0	12	428±17	433±17	435±14	424±19	414±11	386±11	410±11	384±12	403±11	374±12	374±12

Ratas macho hipertensas DOCA-Na<sup>a</sup> recibieron dosis orales simples de vehículo (acacia al 5%) o l-(feniltiometil)-l-descarboxilasalocida en acacia durante 5 días consecutivos. Antes de la administración del vehículo o fármaco (AM) y 6 horas después (PM) se obtuvieron lecturas de la presión sanguínea sistólica y ritmo cardiaco.  
N significa el número de animales de prueba utilizados.

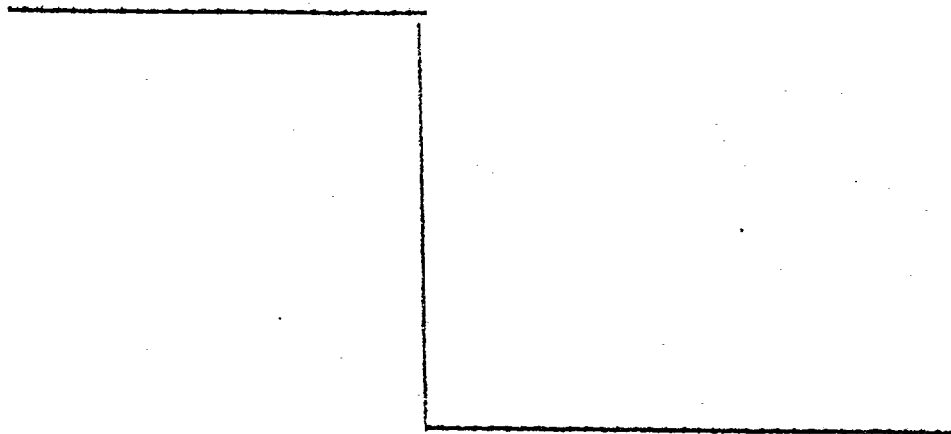
Se probó también con respecto a la actividad antihipertensiva 1-[(carboximetil)-tiometil]-1-decarboxilasalocida, 1-(p-clorofeniltiometil)-1-decarboxilasalocida 1-(benciltiometil)-1-decarboxilasalocida y 1-(ciclohexiltiometil)-1-decarboxilasalocida.

5

Las pruebas se llevaron a cabo utilizando dosis orales simples en la rata DOCA-Na durante un período de cinco días, interrumpiéndose a continuación la dosificación. El control de la presión sanguínea se llevó a cabo durante el período de cinco días y cada día después de la interrupción de la dosificación hasta que la presión sanguínea volvió a los niveles pre-farmaco. La dosis diaria fue de 10 mg/kg/día. A partir de estos resultados es evidente que existen diferencias de principio y duración de la actividad antihipertensiva y potencia, pero los compuestos anteriores exhibieron actividad antihipertensiva cuando se compara la presión sanguínea del día 1 con la del día 5, al cesar el tratamiento. Los resultados son como sigue:

10

15



Efecto de los compuestos expuestos sobre la presión sanguínea sistólica y ritmo cardíaco en la rata hipertensiva DOCA-Na conscientea

Compuesto	Dosis (mg/kg p.o.)	N	Presión sanguínea sistólica (mm de Hg)									
			Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5	
			AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
1-[(carboximetil)- -tiometil]-l-descarboxilasalocida	10	6	226±3	204±6	208±4	206±6	207±12	196±10	209±6	192±7	211±8	202±9
1-(p-clorofeniltio- -metil)-l-decarboxi- lasalocida	10	6	221±3	194±9	180±11	171±12	189±8	171±9	203±11	187±8	209±6	207±3
1-(benciltiometil)- -l-decarboxilasalo- cida	10	6	203±4	186±3	201±2	181±5	192±4	187±2	198±4	203±3	194±2	199±4
1-(ciclohexiltiome- -til)-l-decarboxilasa- locida	10	6	207±4	180±7	201±5	184±6	200±11	172±7	196±9	182±9	204±4	187±6

a Ratas macho hipertensas DOCA-Na recibieron dosis simples de cada compuesto durante 5 días consecuti-  
vos. Antes de la administración del fármaco (AM) y 6 horas después (PM) se obtuvieron lecturas de la pre-  
sión sanguínea sistólica y ritmo cardíaco. N significa el número de animales de prueba utilizados.

Compuesto	Dosis mg/kg pp.o.	N	Ritmo cardiaco (latidos/minuto)									
			Dia 1		Dia 2		Dia 3		Dia 4		Dia 5	
			AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
1-[(tiometil)carboxi metil]-1-decarboxila salocida	10	6	430±13	430±14	435±14	448±20	405±18	403±16	422±24	417±17	430±27	402±20
1-(p-clorofeniltio- metil)-1-decarboxi- lasalocida	10	6	435±13	422±18	388±17	382±16	400±21	375±16	387±19	397±20	418±14	357±17
1-(benciltiometil)- 1-decarboxilasalo- cida	10	6	455±15	455±11	438±17	465±15	425±7	442±17	423±3	420±14	435±12	410±13
1-(ciclohexiltiome- til)-1-lasalocida	10	6	452±16	441±22	455±16	407±17	430±24	418±16	403±15	415±19	448±15	408±8

a. Ratas macho hipertensas DOCA-Na recibieron dosis orales simples de cada compuesto durante 5 días consecuti-  
vos. Antes de la administración del fármaco (AM) y 6 horas después (PM) se obtuvieron lecturas de la pre-  
sión sanguínea sistólica y ritmo cardiaco. N significa el número de animales de prueba utilizados.

A continuación se exponen formulaciones para pastillas y cápsulas que pueden utilizarse para administrar la dosis requerida de ingrediente activo. Si bien en los ejemplos que siguen se utiliza l-(feniltiometil)-l-decarboxilasalocida, un compuesto preferido del presente invento, se entenderá que este puede sustituirse por cualquiera de los compuestos descritos en la descripción como útiles.

5

FORMULACION PARA CAPSULAS

	<u>mg/cap.</u>	<u>mg/cap.</u>	<u>mg/cap.</u>	<u>mg/cap.</u>
10				
l-(feniltiometil)- l-decarboxilasalocida	0,1	1,0	5,0	10,0
Polivinilpirrolidona	20,0	20,0	20,0	20,0
Almidon modificado	55,0	55,0	55,0	55,0
Lactosa	167,4	166,5	212,5	257,5
15				
Sulfosuccinato dioctil sódico	1,5	1,5	1,5	1,5
Talco	5,0	5,0	5,0	5,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso del producto en vasado en cápsula.	250, mg	250 mg	300 mg	350 mg

20

Procedimiento:

1.- Se mezclan los productos 1, 3 y 5 en una mezcladora apropiada.

2.- Se disuelven los productos 2 y 5 en agua destilada y/o alcohol y se granula hasta la consistencia apropiada.

25

Se molutura.

- 3.- Se seca en un horno apropiado.
- 4.- Se moltura y mezcla con talco y estearato de magnesio durante 3 minutos.
- 5.- Se encapsula con una máquina apropiada.

5

FORMULACION DE PASTILLAS: (Granulacion en húmedo)

	mg/ <u>pastilla</u>	mg/ <u>pastilla</u>	mg/ <u>pastilla</u>	mg/ <u>pastilla</u>
10				
1-(feniltiometil)-1-				
decarboxilasalocida	0,1	1	5	10
Lactosa	202,9	202	232	261
Almidón modificado	25	25	35	45
Almidón pregelatinizado	20	20	25	30
15				
Agua destilada c.s.	-	-	-	-
Estearato de magnesio	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Peso por pastilla	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg

PROCEDIMIENTO:

20

1.- Se mezclan los productos 1-4 en una mezcladora apropiada.

2.- Se granula con suficiente agua destilada para obtener la consistencia apropiada.

Se moltura

25

3.- Se seca en un horno apropiado

4.- Se molutura y mezcla con estearato de magnesio durante 3 minutos.

5.- Se comprime con una prensa apropiada equipada con punzones apropiados.

Para utilizarse como agentes antihipertensivos y para reestablecer el perfil hemodinámico a la normalidad los agentes activos se formulan, utilizando materiales coadyuvantes farmacéuticos inertes convencionales, para que adopten formas que sean apropiadas para administración oral. Pueden ser posibles otras formas de dosificación, por ejemplo, parenteral. Las formas de dosificación oral incluyen pastillas, cápsulas, grageas suspensiones, soluciones y similares. La identidad de los materiales coadyuvantes inertes que se utilizan en la formulación de los ingredientes activos para obtener formas de dosificación oral resultarán inmediatamente evidentes para los expertos en el arte. Estos materiales coadyuvantes, de naturaleza inorgánica y orgánica, incluyen, por ejemplo, gelatina, albúmina, lactosa, almidón estearato de magnesio, conservadores (estabilizadores), agentes de fusión, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica, tampones, etc., los cuales pueden incorporarse si se desea, en dichas formulaciones.

25 Se ha encontrado que la administración oral

Se ha encontrado que la administración oral subaguda para el tratamiento de la hipertensión del ingrediente activo, o sea, dosificación de hasta cinco (5) días con posterior interrupción, en un animal de sangre caliente, por ejemplo, la rata hipertensiva DOCA Na, es mas efectiva cuando el nivel de dosificación está dentro de la gama de alrededor de 5 mg/kg/día y alrededor de 100 mg/kg/día, mas preferentemente alrededor de 5 mg/kg/día y alrededor de 10 mg/kg/día. La administración oral crónica del ingrediente activo, o sea, dosificación superior a cinco (5) días, es mas efectiva cuando se utiliza un nivel de dosificación bajo, o sea inferior a 0,1 mg/kg/día, por ejemplo entre 0,01 mg/kg/día y alrededor de 5 mg/kg/día. Los regímenes de dosificación antes expuestos pueden utilizarse también cuando se tratan otros problemas cardiovasculares tal como angina, claudicación y flujo sanguíneo cerebral disminuido. El tratamiento de estos problemas se considera afectado positivamente debido a que se ve favorecido el flujo sanguíneo arterial aumentando la velocidad de onda del pulso secundario al aumento de la sumisión de modo que el flujo sanguíneo se regula mediante un gradiente de presión en lugar de por energía cinética.

De los regímenes de dosificación anteriormente expuestos el mas preferido es la administración de bajo nivel crónica del ingrediente activo, o sea inferior

a una cantidad comprendida entre 0,1 mg/kg/dfa y alrededor de 5 mg/kg/dfa. La dosis administrada a un individuo particular debe variar dentro de la gama de dosificación anterior, basada en la toxicidad del políster particular. El efecto antihipertensivo deseado debe ser una función de la potencia del compuesto particular y el peso y estado físico del paciente individual. Por consiguiente una cantidad de dosificación efectiva de compuesto activo puede ser determinada por el facultativo utilizando su mejor juicio en favor del paciente.

EJEMPLO 1

El organismo *Streptomyces* NRRL 3382 R se desarrolló en un cultivo sumergido aireado en matraces sacudidos. El pH del caldo se ajustó con la adición de solución de KOH a 6,5-7,5, luego se esterilizó el caldo. Se utilizó un tanque de fermentación en el que se empleó un inoculum al 5-10% constituido por un cultivo sumergido de 3 días procedente de botellas aireadas. El medio contuvo harina de soja al 2%, azúcar morena al 2%, licor de maceración de maiz al 0,5% y  $K_2HPO_4$  al 0,1%. La fermentación se llevó a cabo a 28°C, bajo presión de aire positiva, con flujos de aire de 5-10 pies cúbicos de aire por minuto por carga de líquido de 40 a 80 galones. El caldo de cultivo se cosechó después de 4 a 6 días de fermentación, se filtró y se recuperó el antibiotico por extrac

ción. La extracción se llevó a cabo como sigue:

5 Se filtraron 204 litros de caldo y la torta de filtración húmeda se suspendió en 100 litros de acetato de butilo y se agitó la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente. Luego se filtró la mezcla y se separó la fase acuosa y se desechó. La solución de acetato de butilo, ensayando 30 millones de unidades de Bacillus E, se concentró en vacío hasta 3 litros, se lavó con solución de carbonato sódico al 10% y se secó con sulfato sódico anhidro.

10 Con ulterior concentración hasta 300 cc y dilución con 350 cc de éter de petróleo (punto de ebullición 50-60°C), se separaron 41 g de material sólido ensayando 25 millones de unidades de Bacillus E. Luego se extrajo este material sólido en un aparato Soxhlet con 4 litros de éter de petróleo (punto de ebullición 50-60°C) durante 40 horas. Se recogió el extracto hasta sequedad en vacío, se suspendió el residuo cristalino en éter de petróleo y se filtró, lo que dió 24,49 g de una mezcla de la forma de sal y ácido libre de ácido 3-metil-6-[7-etil-4-hidroxi-20 -3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-6-metil-2-tetrahidropiranyl)-2-tetrahidrofuryl]heptil]-salicílico. Las aguas madres del sólido ofrecieron 5,73 gramos mas del antibiótico.

25 Después de recristalización en éter-éter de pe-

troleo, este material, que contuvo sodio, se disolvió en éter y se lavó con ácido sulfúrico diluido para convertirlo en el ácido libre. La separación del éter dejó un residuo oleoso que cristalizó en etanol, lo que dió lasalocid-etanolato puro. Varias recristalizaciones en etanol no modificaron el punto de fusión que permaneció indefinido entre 100 y 109°.

EJEMPLO 2

1-(diethylaminometil)-1-decarboxilasalocida

Se agitó y calentó en reflujo durante 90 minutos una mezcla de etanolato de lasalocida (5,0 g), paraformaldehído (2,5 g), y dietilamina (2,5 g) en tolueno (200 cc). Durante el periodo de reflujo se recogió el agua en un separador. Se diluyó la solución resultante con éter y se transfirió a un embudo separador. Se lavó con agua y luego con ácido clorhídrico muy diluido (alrededor de 0,05 N). Se secó la fase orgánica, se filtró, y se separó el disolvente bajo presión reducida dejando una resina de color amarillo claro (en ocasiones incolora). Esta base Mannich bruta contiene tolueno residual pero se utilizó directamente en la etapa siguiente.

EJEMPLO 3.

1-(feniltiometil)-1-descarboxilasalocida

Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de la base Mannich del ejemplo 2 (9,7 g), tío

fenol (4,5 cc), y trietilamina (4 cc) en etanol (125cc).  
Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se reco-  
gió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de lavado con agua y  
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso diluido, se secó la solución y se evaporó  
5 el disolvente. El producto bruto se purificó mediante  
cromatografía sobre una columna de gel de sílice (200 g).  
Hexano/acetato de etilo 8:1 eluyó el tiofenol y hexano/ace-  
tato de etilo 6:1 se utilizó para eluir el producto.  
La evaporación del disolvente, finalmente con una bomba de  
10 vacío, dió espuma incolora.

EJEMPLO 4

1-(p-clorofeniltiometil)-1-decarboxilasalocida

Se calentó en reflujo, durante 18 horas,  
una solución de 1-(diethylaminometil)-1-decarboxilasalocida  
15 (1,4 g), p-clorotiofenol (2g), y trietilamina (2 cc) en  
etanol (50 cc). Debido a que la reacción resultó incom-  
pleta (cromatografía de capa delgada), se adicionó mas p-  
-clorotiofenol (2 g) y trietilamina (2 cc) y se prosiguió  
el reflujo durante 24 horas mas. Después del enfriamien-  
20 to se evaporó el disolvente y la amina bajo presión reduci-  
da y se recogió el residuo en cloruro de metileno. Se la-  
vó esta solución con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se secó  
sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó.

El residuo que fue una mezcla de, funda-  
25 mentalmente, p-clorotiofenol y el tioéter deseado, se cro-

matografío sobre gel de sílice utilizando benceno/acetato de etilo (2:1) en calidad del disolvente eluyente.

Se combinaron las fracciones conteniendo el producto deseado (cromatografía de capa delgada) y se evaporaron, lo que dió una espuma sólida incolora que "fundió" a 42-46°.

EJEMPLO 5

1-(ciclohexiltiometil)-1-decarboxilasalocida

Se combinó 1-(dietilaminometil)-1-decarboxilasalocida (1,4 g), ciclohexil-mercaptano (2 cc) y trietilamina (2 cc) en etanol (50 cc) y se calentó la solución en reflujo. Con el empleo del mismo procedimiento descrito en el ejemplo 4, incluyendo la adición de mas ciclohexil-mercaptano y trietilamina después de 18 horas se obtuvo el producto en forma de una espuma sólida incolora después de purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice.

EJEMPLO 6

1-(benciltiometil)-1-decarboxilasalocida

Se combinó 1-(dietilaminometil)-1-decarboxilasalocida (4,5 g) bencil-mercaptano (5 cc), y trietilamina (5 cc) en etanol (100 cc) y se calentó la solución en reflujo durante una noche. Después de enfriamiento y evaporación del disolvente bajo presión reducida se cromatografío el residuo sobre gel de sílice utilizando hexano/

acetato de etilo (5:1) en calidad de disolvente eluyente. Las fracciones conteniendo el producto deseado se combinaron y evaporaron, lo que dio el producto final. El producto se contaminó con pequeñas cantidades de bencil-mercaptano y se purificó ulteriormente mediante cromatografía de capa preparativa sobre seis placas de gel de sílice de 20 x 20 cm, utilizando hexano/acetato de etilo 4:1 en calidad de disolvente de revelado.

5

Se obtuvo producto puro en forma de una espuma sólida incolora.

10

EJEMPLO 7

1-(carboximetil-tiometil)-1-decarboxilasalocida

Se calentó en reflujo, durante 36 horas, una solución de la base de Mannich del ejemplo 2 (3 g), ácido mercaptoacético (3 cc), y trietilamina (3 cc) en etanol 100 cc. Luego se separó el etanol por evaporación bajo presión reducida y el residuo, en solución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso diluido, agua, HCl 0,5 N y por último con agua de nuevo. Después de secado y evaporación se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando MeOH al 4% en  $\text{CHCl}_3$  en calidad de disolvente eluyente. Debido a que se encontró que el producto absorbía iones de sodio del material inorgánico se lavó el eluato conteniendo el producto con HCl muy diluido antes de la evaporación. Esto dio como producto final

15

20

25

espuma incolora.

EJEMPLO 8

1-mercaptometil-1-decarboxilasalocida

Una solución de 1-(dietilaminometil)-1-  
5 -decarboxilasalocida (1,85 g) y trietilamina (2 cc) en eta  
nol (50 cc) se calentó en reflujo durante 32 horas mien-  
tras se insuflaba una lenta corriente de sulfuro de hidróge  
no a través de la solución. La evaporación del disolvente  
bajo presión reducida dejó un residuo que se cromatografió  
10 sobre placas de capa preparativa (gel de sílice, 20x20 cm).  
El producto deseado se obtuvo en forma de una espuma sólida  
da incolora.

EJEMPLO 9

1-(metiltiometil)-1-decarboxilasalocida

15 Una solución de 1-(dietilaminometil)-1-  
-decarboxilasalocida (1g) y trietilamina (2 cc) en etanol  
(50 cc) se calentó en reflujo durante 8 horas mientras se  
insuflaba metil-mercaptano gaseoso.

La evaporación y purificación mediante  
20 cromatografía de capa preparativa dió 300 mg del compuesto  
deseado en forma de una espuma sólida incolora.

EJEMPLO 10

1-(2-furilmetiltiometil)-1-decarboxilasalocida

Una solución de 1-(dietilaminometil)-1-  
25 -decarboxilasalocida (1,4 g), furil-mercaptano (2 cc) y trie

tilamina (2 cc) en etanol (50 cc) se calentó en reflujo durante 42 horas con la adición de mas base y mercaptano (2 cc de cada uno) después de 18 horas. La evaporación y purificación mediante cromatografía de capa preparativa  
5 dió el producto deseado en forma de una espuma sólida incolora.

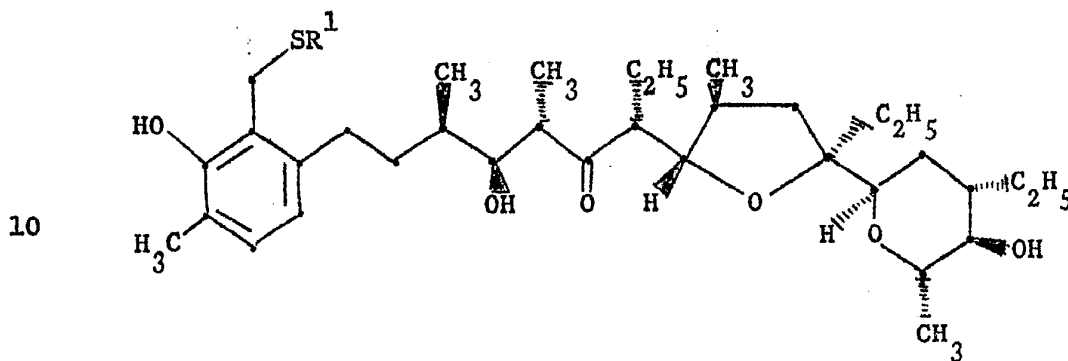
EJEMPLO 11

10 Siguiendo el procedimiento antes descrito y utilizando el tiol apropiado que se encuentra en el comercio pueden prepararse también compuestos en donde R<sub>1</sub> es  
alilo, 2-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-bromofenilo, 1-butilo, 2-butilo, tercibutilo, isobutilo; carboetoximetilo, carbometoximetilo, 2-carboxietilo, o-carboxifenilo, 4-clorobencilo 2-n-decilaminoetilo, 2,5-dicloro-  
15 fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-dietilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo, 1-dodecilo, etilo, 4-fluorofenilo, n-heptilo, n-hexadecilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxietilo, 2-etiltioetilo, 1-metil-2-imidazolilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 2-tiazolilo, 2-  
20 metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 4-nitrofenilo, 1-nonilo, 1-octilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, 1-pentilo, 3-fenil-1-propilo, 1-propilo, 2-propilo, 2-quinolilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, p-tolilo, 2,4,5-triclorofenilo, 7-trifluo-  
25 rometil-4-quinolilo o trifenilmetilo.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de lasalocida de la fórmula



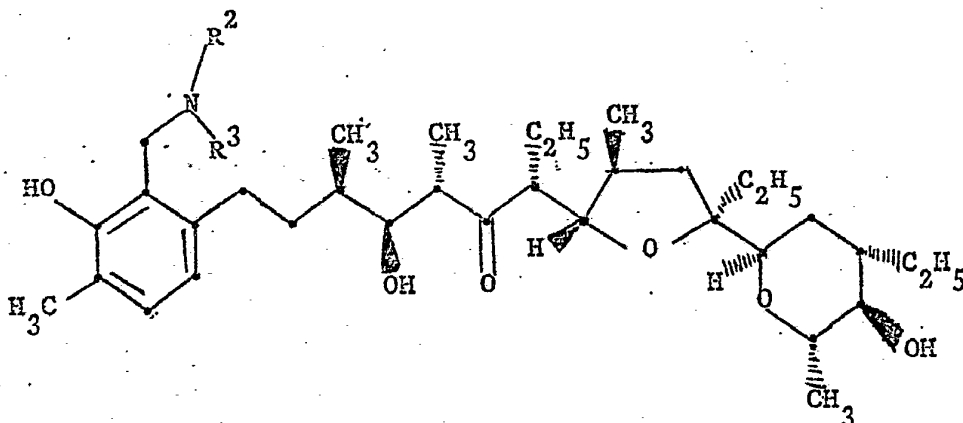
en donde

15  $R^1$  es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo inferior, alqueni-  
lo inferior, carboalcoxi-alquilo inferior, amino-  
alquilo, alquilo inferior-aminoalquilo, di-(al-  
quilo inferior) aminoalquilo; hidroxialquilo,  
alcoxialquilo, tioalcoxi-alquilo, carboxi-alqui-  
20 lo inferior o hidrógeno,

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compues-  
to de la fórmula

25

5



en donde

10

$R^2$  y  $R^3$  son, individualmente, alquilo inferior o tomados junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal, que puede contener un heteroátomo adicional,

15

con un compuesto de la fórmula  $R^1-SH$  en donde  $R^1$  tiene el significado antes indicado, en presencia de una base débil.

20

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde  $R^1$  es arilo, arilo sustituido, aralquilo, cicloalquilo, alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior o hidrógeno.

25

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara un compuesto en donde  $R^1$  es arilo.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la rei-

vindicación 3, caracterizado porque se prepara un compues  
to en donde R<sup>1</sup> es fenilo.

5 5.- Un procedimiento, de conformidad con  
la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara  
un compuesto en donde R<sup>1</sup> es clorofenilo, ciclohexilo, ben  
cilo o carboximetilo.

6.- Un procedimiento para la preparación  
de compuestos derivados de lasalocida.

10 Según se describe y reivindica en la pre  
sente memoria descriptiva que consta de 27 páginas folia-  
das y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 Septiembre 1978

P.a.

p. p.

JAIME ISERN

~~-----~~  
Firmado: JOSE F. NIETO

m.c.