

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10 ES	11 473754	12 A1
21	22	FECHA DE PRESENTACION

20 FEB 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
77 29109	28.9.1977	FRANCIA
501	6.1.1978	GRAN BRETAÑA

37 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

34 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS A BASE DE NUEVAS ω -TIOPROPIONAMIDAS, Y DE SUS SALES CON UNA BASE MINERAL Y ORGANICA

71 SOLICITANTE (ES)
SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
14, rue du Val D'Or, 92150 Suresnes (Francia)

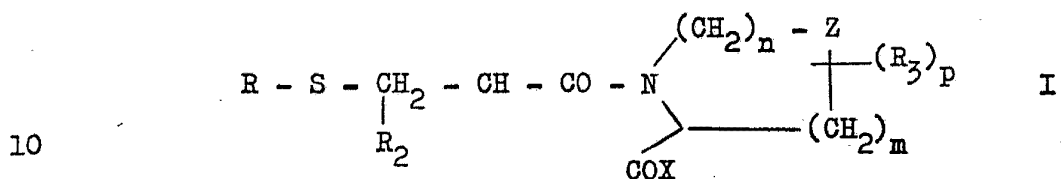
72 INVENTOR (ES)
D. Charles MALEN, D. Pierre ROGER y D. Michel LAUBIE

73 TITULAR (ES)
SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

74 REPRESENTANTE
VICTOR GIL VEGA

1 La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de nuevas propionilamidas cuya cadena alcoilada lleva un sustituyente azufrado.

5 Más particularmente la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas ω -tiopropionamidas de fórmula general I



en la cual

R es hidrógeno, un radical alcoil inferior, un radical alcanoil inferior, un radical arilalcoil inferior, un radical arilo, o un radical alquenil inferior,

15 R_2 es hidrógeno, un radical alcoil inferior o un radical cicloalcoil inferior,

R_3 es hidrógeno o un radical alcoil inferior,

Z es azufre, o un grupo $\begin{array}{c} -S- \\ | \\ O \end{array}$ o $-SO_2-$

20 n es igual a 1 o 2

p es igual a 0, 1 o 2

m, distinta o igual a n, es igual a 1 o 2,

X es un hidroxilo, un alcoxi inferior o un grupo aminado.

25 El procedimiento de la invención permite obtener igualmente las sales de las amidas de fórmula general I con

1 una base mineral u orgánica, de preferencia una base
terapéuticamente compatible.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales
pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

5 Cuando la molécula comprende por lo menos dos centros de
asimetría, se pueden separar las formas diaestereoisomé-
ricas.

Además cada diaestereoisómero puede escindirse
en sus isómeros levógiro y destrógiro.

10 Cuando la molécula solo comprende un centro de
asimetría, las formas ópticamente activas pueden obte-
nerse mediante escisión, principalmente por salificación
con ayuda de una base quiral.

15 En cuanto a la invención se refiere, el término
alcoilo inferior designa un radical hidrocarbonado sa-
turado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono de cadena
recta o ramificada. Tales radicales son por ejemplo, el
radical metilo, etilo, isopropilo, tercbutilo, secbutilo,
neopentilo y n.hexilo.

20 El término alqueno inferior designa un radical
hidrocarbonado que tiene uno o varios dobles enlaces,
que comprende de 2 a 10 átomos de carbono como por ejem-
plo, alilo, metilalilo, dimetilalilo, isopentenilo, bu-
tenilo, 1,4-butadienilo y trialilmetilo.

25 El término arilo designa un núcleo bencénico no

1 sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes
seleccionados entre el grupo constituido por los halógenos,
un radical alcoxi inferior, trifluormetilo, alcoiltio,
alcoilendioxi, hidroxil o alcoilo inferior, como por ejem-
5 plo, 3,4-dimetoxifenil, 2,4-diclorofenil, m-trifluorometil
fenil, 3,4,5-trimetoxifenil, 2,6-dimetilfenil, 3,5-dime-
toxi, 4-hidroxifenil.

El término aril (alcoilo inferior) se define del
mismo modo. Incluye por ejemplo, los radicales 3,4-dime-
10 toxibencilo, m-trifluorometil bencilo, α -metil bencil, feni-
etilo, fenil propilo, β -metil feniletilo, p-clorobencilo,
metilendioxi bencilo, y bencilo.

El término cicloalcoilo inferior designa un ciclo
hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 6 átomos de car-
15 bono.

Entre las sales de los compuestos de fórmula ge-
neral I se podrán citar más particularmente aquellas que
tienen una base mineral como la sosa, la potasa, la li-
tina, la magnesia, la estronciaca o el hidróxido de hierro.
20 También se pueden citar las sales de base orgánica como
la metilamina, la dietilamina, el aminoetanol, una fenil-
alcoilamina como la feniletilamina, la bencilamina, una
base pirídica como la piridilmetilamina, una arilamina
como la naftilamina o la dinaftiletildiamina o también
25 una di(cicloalcoil)amina como la dicitclohexilamina.

1 A título de compuestos preferidos actualmente se pueden citar más precisamente :

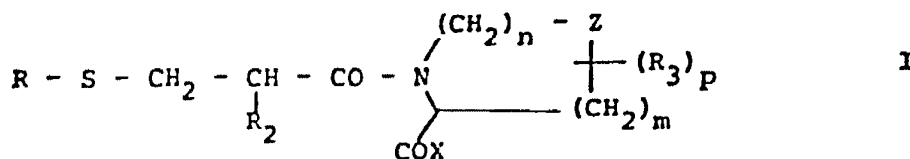
5 - el ácido N-(3-mercapto 2-metil propionil)tiazolidinil-4-carboxílico y sus sales de adición con una base mineral u orgánica.

- el ácido N-(3-mercapto 2-metil propionil) 5,5-dimetil tiazolidinil-4-carboxílico y sus sales de dicitclohexilamina.

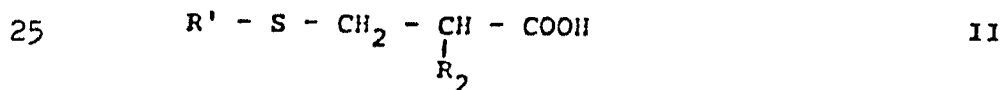
10 - la N-(3-mercapto 2-metil propionil)tiazolidinil-4-carboxamida.

- el ácido N-(3-mercapto 2-metil propionil) 1,4-tiazanil-3-carboxílico y sus sales de adición con una base mineral u orgánica.

15 El procedimiento objeto de la invención para la preparación de los compuestos de fórmula general I

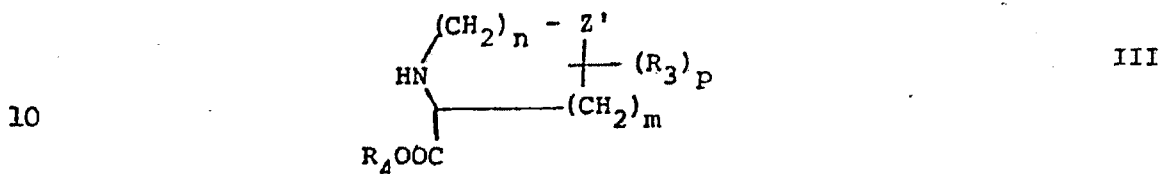


20 en la cual la definición de los sustituyentes es la indicada anteriormente, se caracteriza porque se condensa un ácido mercaptopropiónico de fórmula general II



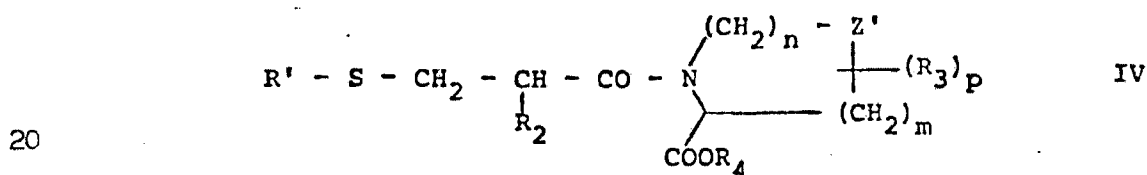
1 en la cual

R_2 tiene el significado dado anteriormente
 y R' es el resto acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono c un resto tritilo, o uno de sus derivados funcionales
 5 con un éster de amino ácido cíclico de fórmula general III



en la cual

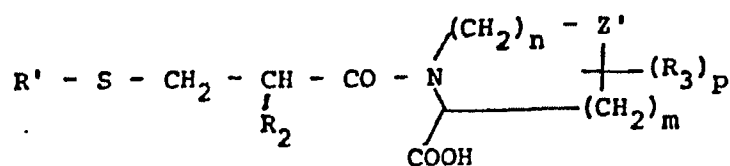
Z' es un átomo de azufre
 R_4 un radical alcoilo inferior y los sustituyentes R_3 , m , n y p mantienen los significados anteriores,
 15 después se somete la amida resultante de fórmula IV



en la cual los sustituyentes R' , R_2 , R_3 , R_4 , Z' , n , m y p mantienen los significados dados anteriormente,

bien sea a una hidrólisis parcial para obtener el
 25 ácido correspondiente de fórmula V

1



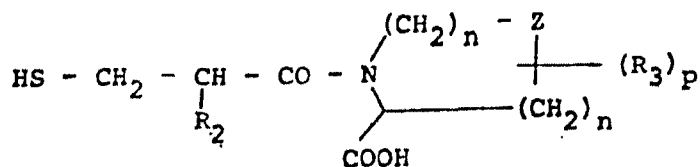
V

5

en la cual

R_3 , R' y Z' tienen el significado dado anteriormente,

10 bien sea a una hidrólisis completa para obtener el compuesto de fórmula general I



I

15

en la cual

Z es un átomo de azufre

que se puede, si se desea, someter a alcoilación, arilación, alquenilación o aralcoilación sobre el átomo de azufre mediante la acción de un halogenuro en medio básico,

20

o bien sea a una amidificación con ayuda de amoníaco, luego a una hidrólisis en medio alcalino para obtener un compuesto de fórmula general I en la cual

X es un radical amino.

25

Se puede además oxidar el compuesto de fórmula

1 general IV en sulfóxido (para el cual Z representa el grupo $>S \rightarrow O$) o en sulfona (para el cual Z representa el grupo $-SO_2-$) luego hidrolizar el radical R' para obtener un compuesto de fórmula general I en la cual

5 Z es un grupo $\begin{matrix} -S- & \text{o} & SO_2 \\ \downarrow & & \\ O & & \end{matrix}$

Los mercaptoácidos de fórmula general II son compuestos conocidos. Pueden escindirse o utilizarse en forma racémica cuando R₂ es un radical alcoilo o cicloalcoilo.

10

Los ésteres de amino ácidos cíclicos de fórmula general III se derivan de amino ácidos azufrados por ciclización con ayuda de un derivado carbonilado.

Empleando cisteína u homocisteína escindida por ejemplo, se obtienen los ácidos tiazolidinil o tetrahidrotiazinil carboxílico en forma ópticamente activa.

15

La condensación del ácido mercaptopropiónico de fórmula general II - o uno de sus derivados funcionales - con un éster de amino ácido cíclico de fórmula general III se realiza en un disolvente inerte preferentemente polar como por ejemplo el tetrahidrofurano, el dioxano, la piridina, el dimetil sulfóxido, el sulfolano, el dimetil acetamida.

20

Se puede utilizar un ácido de fórmula general II en presencia de un activador del carboxilo como el car-

25

1 bonildi-imidazol, un dialcoil o diciticloalcoil carbodi-
 imida o el etoxiacetileno. Se puede utilizar igualmente
 un derivado funcional de función carboxílica como por
 ejemplo un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, o un
5 anhídrido mixto.

 Puede resultar ventajoso operar en presencia de
 un activador como por ejemplo la 4-dimetilaminopiridina,
 la trietilamina o la 4-pirrolidinopiridina.

 La hidrólisis parcial del producto de condensa-
10 ción se realiza preferentemente partiendo de un derivado
 S-acilado en medio ácido. Cuando se utiliza un derivado
 S-tritilado, la hidrólisis parcial se realiza en medio
 básico principalmente en presencia de un agente alcalino.

 La hidrólisis completa del producto de condensa-
15 ción se realiza en medio alcalino.

 La oxidación del átomo de zufre en sulfóxido se
 realiza utilizando un peróxido como por ejemplo el agua
 oxigenada, el peróxido de benzoilo o el N-óxido de benzo-
 nitrilo, o un perácido como por ejemplo el ácido p-nitro
20 perbenzoico o el ácido perftálico.

 La oxidación del átomo de azufre en sulfona se
 realiza bien sea oxidando primeramente en sulfóxido y
 luego en sulfona o bien mediante oxidación directa uti-
 lizando un agente de oxidación más enérgico como por
25 ejemplo el permanganato de potasio en medio alcalino o

1 el anhídrido crómico en la piridina.

La separación de los diaestereoisómeros de los
compuestos de fórmula general I cuando la molécula com-
prende por lo menos dos centros de asimetría se realiza
5 por los métodos físicos usuales y principalmente por cro-
matografía en fase de vapor o en fase líquida o por cro-
matografía en columna de sílice.

La escisión de los compuestos de fórmula general
I o de sus disestereoisómeros se realiza por salificación
10 con ayuda de una base quirál como la efedrina, la brucina,
la esparteína, el l-p.nitrofenil 2-amino propano 1,3-diol
treo o eritro, la d-glucosamina o la N-metil d-glucamina.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen
unas propiedades farmacológicas interesantes. En particu-
15 lar se tratan de inhibidores de carboxi peptidasa y espe-
cíficamente del enzima de conversión de la angiotensina I
en angiotensina II.

A este respecto encuentran una utilización en
terapéutica como medicamento de la hipertensión. Se utili-
20 zan en terapéutica humana o animal, en forma de composicio-
nes farmacéuticas adaptadas para su uso por vía parenteral
bucal, rectal o perlingual.

Las composiciones farmacéuticas incluyen a título
de principio activo por lo menos un compuesto de fórmula

25

1 general I o una de sus sales con una base mineral u orgánica o uno de sus diestereoisómeros o una de sus formas ópticamente activas, en asociación con un exceipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos obtenidos pueden formar parte de composiciones farmacéuticas que incluyan como principio activo un inhibidor de conversión de Angiotensina I en Angiotensina II y un diurético o un vasodilatador.

10 Se sabe que el angiotensinógeno se transforma en el organismo bajo la acción de la Renina en Angiotensina I inactiva y que esta bajo el efecto de una carboxipeptidasa específica proporciona la Angiotensina II responsable de algunas formas de hipertensión.

15 Se puede reducir el contenido de Angiotensina II inhibiendo selectivamente la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina II o impidiendo la acción de la Angiotensina mediante competición sobre el receptor de la Angiotensina II.

20 El efecto de la Angiotensina II es pues preponderante en la enfermedad hipertensiva y es importante mantener su porcentaje o sus efectos dentro de los límites normales.

25 Resulta igualmente importante adicionar a los efectos de un inhibidor de conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, los de un diurético.

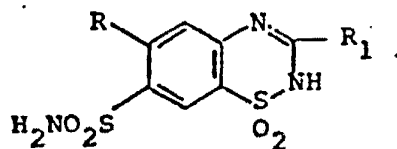
1 En efecto la baja de volemia que se produce por
un tratamiento mediante un diurético conduce a un aumento
del porcentaje de Renina plasmática y consecuentemente,
a un porcentaje de Angiotensina elevado.

5 La acción de los dos tipos de medicamento se com-
pleta pues útilmente y proporciona un efecto terapéutico
mejorado para el tratamiento base de la hipertensión.

 Como agente diurético se consideraran las sustan-
cias que tienen una acción inhibidora en la resorción tu-
10 bular, es decir en particular las salinúricas, los de-
rivados del ácido etacrínico y sus análogos. Más particu-
larmente se consideran como apropiados los diuréticos de-
rivados de la benzotiadiazina, como las tiazidas y las
dihidrotiazidas, las benceno sulfonamidas, los derivados
15 del ácido fenoxiacético, los derivados del ácido benzofu-
ran-2-carboxílico y los derivados del ácido 2,3-dihidro-
benzofuran-2-carboxílico.

 Entre las tiazidas se citarán más particularmen-
te los compuestos de fórmula general:

20

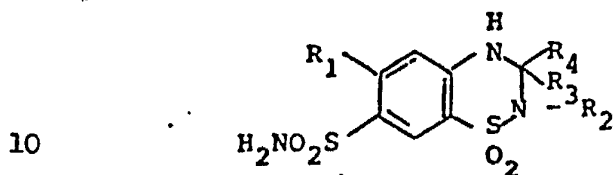


25

en la cual R₁ es hidrógeno o un radical fenilacoiltioal-
coilo inferior y R es un halógeno o un radical trifluor-

1 metilo y específicamente,
 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido,
 6-trifluormetil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-
 dióxido y 2-benciltiometil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-
 5 benzotiadiazina-1,1-dióxido.

Entre las hidrotiazidas se citarán más precisa-
 mente los compuestos de fórmula general:



en la cual R₂ es hidrógeno o un alcoilo, R₃ es hidrógeno,
 un alcoilo inferior, un alqueno inferior, un cicloal-
 coilo, un cicloalqueno inferior, un cicloalcoilalcoilo inferior,
 15 arilo, arilalcoilo, halógeno-alcoilo inferior, alcoil-
 tioalcoilo inferior, alquenoiltioalcoilo inferior, halo-
 genoalcoiltioalcoilo inferior, fenilalcoiltioalcoilo
 inferior, o un radical heterocicloalcoilalcoilo inferior,

20 R₄ es hidrógeno o forma con R₃ un radical alcoi-
 leno, y

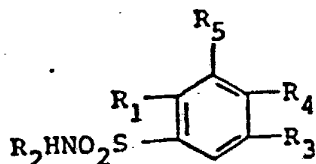
R₁ es un halógeno o un radical trifluormetilo
 y más específicamente

3-etil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadia-
 zin,1,1-dióxido, 3-triclorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-
 25 dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dióxido, 3-bencil-6-

1 trifluormetil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dióxido, 2-metil-3-(2,2,2-trifluoretiltiometil)-
2 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-
3 dióxido, 3-(2,2,2-trifluoretiltiometil)-6-cloro-7-sulfa-
5 mil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dióxido, 3-(5-
6 norbornen-2-il)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-
7 benzotiadiazin-1,1-dióxido, 2-metil-3-clorometil-6-
8 cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-
9 dióxido, 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotia-
10 diazin-1,1-dióxido, 3-diclorometil-6-cloro-7-sulfamil-
11 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dióxido, 3-ciclo-
12 pentil-metil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzo-
13 tiadiazin-1,1-dióxido, 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-
14 dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dióxido y el 3-isobutil-
15 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-
16 dióxido.

Entre las sulfamidas se citarán en particular, los compuestos de fórmula general:

20



en la cual:

25

R₁ representa un halógeno, un alcoilo inferior o un radical trifluormetilo,

1 R₂ es hidrógeno, un radical alcoilo inferior,
fenilalcoilo inferior, fenilo eventualmente sustituido
por un alcoxi o un amino, un radical pirrolidino metilo,
piperidinometilo, piperazinometilo, morfolinometilo, tia-
5 morfolinometilo,

 R₃ es un carboxilo, un carbamoilo, un carbamoilo
mono- o disustituido, un alcoilsulfonilo, o un radical
isoindolinilo, indolinilo, o 2-alcoilindolinilo,

 R₄ es hidrógeno, un alcoilo inferior, un amino,
10 o un amino mono- o disustituido, y

 R₅ representa hidrógeno o un átomo de halógeno y
muy particularmente los compuestos siguientes:

 la 2-cloro-5-N-metil-sulfonamido-benceno-sulfo-
namida;

15 la 2-cloro-5-N,N-dimetilsulfonamido-benceno-sulfo-
fonamida, 2-cloro-5-piperidinosulfonil-benceno-sulfona-
mida, 2-cloro-5-(N-carboximetil-N-metil)-sulfonamido-
benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-furfuril-sulfonamida)-
benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-tetrahidrofurfuril-
20 sulfonamido)-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-[N-metil-N-
(2-metil-4-oxo-tetrahidrofurfuril)]-sulfonamidol-benceno-
sulfonamida, 4,5-diclorobenceno-1,3-disulfonamida, 4-
cloro-6-metil-benceno-1,3-disulfonamida, 4-cloro-6-amino-
benceno-1,3-disulfonamida, 2-cloro-5-metilsulfonil-ben-
25 ceno-sulfonamida, 2-cloro-5- etilsulfonil-benceno-sulfo-

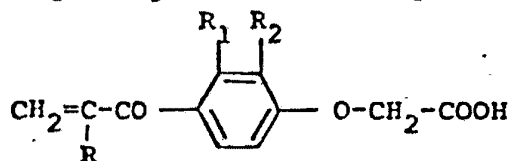
1 namida;

2-cloro-5-n-butilsulfonil-benceno-sulfonamida,
2-metil-5-etilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-metil-5-
metilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-metil-5-n-butii-
5 sulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-4-(N,N-dibencil-
amino)-5-carboxil-benceno-sulfonamida;

ácido 2-furfuril-amino-4-cloro-5-N-(p-aminofe-
nil)-sulfamoil-benzoico, el ácido 2-furfurilamino-4-
cloro-5-N(o-aminofenil)-sulfamoil-benzoico, el ácido 3-
10 sulfonamido-4-cloro-benzoico, el ácido 3-sulfonamido-4-
cloro-benzamida, 3-(N-metilsulfamoil)-4-cloro-N-metil-
benzamida, 1-cloro-4-[N-metil-N-(2-metiltetrahidrofur-
fúril)-sulfamoil]benzolsulfonamida, 1,3-disulfamoil-4-
clorobenceno 2-cloro-5-[3-hidroxi-1-oxo-isoindolinil-
15 (3)]benzol-sulfonamida, la 2-etil-4-oxo-6-sulfamoil-
7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina, 1-oxo-2-ciclohexil-
5-cloro-6-sulfamoil-1,2-dihidro-isoindol, 2-cloro-5-[N-
(2,6-dimetilpiperidino)-]carbamoil]benzosulfonamida, 2-
cloro-4-furfurilamino-5-carboxil-benceno-sulfonamida, 2-
20 cloro-4-bencilamino-5-carboxil-benceno-sulfonamida y la N-(3'-sulfamil
4'-clorobenzamido) 2-metil indolina.

Entre los derivados del ácido fenoxi acético se
pueden citar principalmente los compuestos de fórmula general:

25



1 en la cual

R es un alcoilo inferior

R₁ un halógeno o un radical alcoilo inferior, y

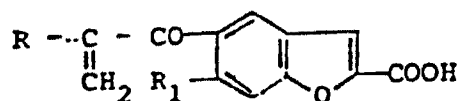
5 R₂ hidrógeno, un halógeno o un radical alcoilo inferior, o

R₁ y R₂ juntos forman un radical y más específicamente los ácidos

10 [2,3-dimetil-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi]-[2-metil-3-cloro-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi]-acético, [4-(2-metilen-butiril)-1-naftoxi]-acético y [2,3-dicloro-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi]-acético.

Entre los derivados del ácido 2-benzofuran carboxílico se pueden citar principalmente los derivados de fórmula general

15



en la cual

20 R es un radical alcoilo inferior, y

R₁ es un radical alcoilo inferior o alcoxi inferior,

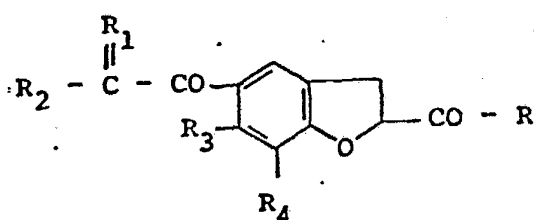
y más específicamente los ácidos 5-(2-metilen-butiril)-6-metil-2-benzofuran carboxílico, 5-(2-metilen-butiril)-6-metoxi-2-benzofuran carboxílico, y 5-(2-metilen-propio-

25

1 nil)-6-metil-2-benzofuran-carboxílico.

Entre los derivados del ácido 2,3-dihidrobencofuran-2-carboxílico se pueden citar principalmente los compuestos de fórmula general:

5



en la cual

10

R representa un radical hidroxilo, alcoxi, cicloalcoilo, o aralcoilo,

R₁ representa dos hidrógenos o un radical alcoilo inferior,

R₂ es un radical alcoilo inferior

15

R₃ es hidrógeno, un halógeno, un alcoilo inferior, o un alcoxi inferior, y

R₄ es hidrógeno o un radical alcoilo inferior y más específicamente los ácidos siguientes:

20

el ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-butiril)-6-flúor-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-propionil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-hexanoil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-valeril)-6-metil-

25

1 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen propio-
nil)-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, y 5-(2-
etiliden-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxi-
lico.

5 Se pueden citar igualmente los ésteres siguientes:
el 2-(metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-
carboxilato de metilo, el 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-
2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de etilo, el 5-(2-
metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxi-
10 lato de -n-butilo, el 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-
dihidro-benzofuran-2-carboxilato de -2-hexilo, el 5-(2-
metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxi-
lato de -n-decilo, el 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-
dihidro-benzofuran-2-carboxilato de ciclopentilo, el 5-
15 (2-metilenbutiril)-6-metil)-2,3-dihidro-benzofuran-2-
carboxilato de ciclohexilo, el 5-(2-metilenbutiril)-6-
metinil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de bencilo,
el 5-(2-metilenbutiril)-7-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-
carboxilato de metilo, el 5-(2-metilenbutiril)-6-cloro-7-
20 metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo, el
5-(2-metilenpropionil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-
carboxilato de metilo, el 5-(2-metilen-valeril)-6-metil-
2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo, el 5-(2-
metilen-3-metil-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-
25 2-carboxilato de metilo y el 5-(2-metilenbutiril)-6-

1 fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo.

De acuerdo con otro objeto de la invención, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además un inhibidor de conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, o un competidor de los efectos de la Angiotensina II, un vasodilatador periférico, un agente agonista dopaminérgico tal como el Piribedilo o el Minoxidilo, los derivados de la imidazolina tales como la 2-bencil 4,5-imidazolina o la 2-(N-p-tolil N-m-oxifenil)amino metilimidazolina, depresores del tono simpático como por ejemplo el N-o. bromobencil N-etil NN-dimetilamonio p.toluensulfonato, derivados de la guanidina como por ejemplo la 7-bromo 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleinil 2-carboxamidina, la 1-bencil 2,3-dimetilguanidina y la β -(1-azaciclooctil)etilguanidina, derivados de la hidrazinopiridazina como la hidrazinoftalazina o la 1,4-dihidrohidrazinoftalazina, o derivados nitrados como la trinitroglicerina, el tetranitro pentaeritritol o el hexanittrato de meso.inositol.

De un modo preferido las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen:
bien sea un inhibidor de conversión de Angiotensina I en Angiotensina II seleccionado entre el grupo formado por el ácido N(3-mercapto 2-metilpropionil)4-tiazolidinil carboxílico, su sal de dicitclohexilamina y su sal de terbutilamina y la N-(4'-cloro 3'-sulfamidobenzoil) 2-metil-

1 indolina, bien sea un inhibidor de conversión de Angioten-
sina I en Angiotensina II definidos como anteriormente y
el Piribedilo, bien sea un inhibidor de conversión de
5 Angiotensina I en Angiotensina II definido como anterior-
mente y Minoxidilo, bien sea un inhibidor de conversión
de Angiotensina I en Angiotensina II definido como ante-
riormente e hidralazina (1,4-dihidrohidrazinoftalazina) o
bien sea un inhibidor de conversión de Angiotensina I en
10 Angiotensina II definido como anteriormente y trinitro-
glicerina.

Las composiciones se presentan bajo una de las
formas que son adecuadas para la administración parenteral,
bucal, rectal o sublingüal, en asociación con un excipien-
te o un vehículo adecuado para esta vía de administración.

15 La forma farmacéutica preferida es la solución in-
yectable en un disolvente acuoso destinado para la perfu-
sión por vía intravenosa.

El principio activo se administra a dosis que
varían de 10 a 20 γ /kg por minuto. Por vía intravenosa
20 la dosis eficaz de inhibidor de conversión de Angiotensina
I en Angiotensina II es del orden de 30 γ /kg. Por vía
bucal es de 10 a 100 mg por día distribuida de 1 a 3
tomas.

25 La duración de la acción es de aproximadamente 3
a 4 horas.

1 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo I

5 Acido 1-(2'-metil 3'-mercaptopropanoil) 4-tiazolidinil carboxílico y su sal de diciclohexilamina (mezcla de epímeros α y β).

Fase A

10 En un matraz de tres bocas se introducen sucesivamente 5,9 g de 4-tiazolidinilcarboxilato de metilo, 40 ml de benceno y luego 5,5 ml de trietilamina. Una vez terminada la disolución se añaden lentamente manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 20°, 7,2 g de ácido 3-acetil tio 2-metil propiónico previamente puesto en solución en 20 ml de benceno.

15 La adición toma aproximadamente 1 hora y va apareciendo progresivamente un precipitado gelatinoso de clorhidrato de trietilamina. Se deja en contacto 1 hora. La solución bencénica se lava con algunos ml de agua en los cuales se disuelve el precipitado. Se continua el lavado hasta la desaparición de los iones cloro. Se separa la fase bencénica, se seca sobre sulfato de sodio y se destila el disolvente bajo presión reducida. Se recogen así 20 11 g de un producto de consistencia aceitosa (teoría 11,6 g). El éster metílico así obtenido se utiliza tal cual para la fase siguiente de la síntesis.

25

1

Fase B

5

Se disuelven 8,8 g de 1-(2'-metil 3'-acetilmercapto propanoil) 4-tiazolidinil carboxilato de metilo obtenido en la fase A en 90 ml de etanol y se añaden 90 ml de una solución acuosa N de sosa. Se deja una noche bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente

10

Seguidamente se concentra la solución a presión reducida. Queda una solución acuosa clara que se agota con 30 ml de éter luego se acidifica mediante adición de ácido clorhídrico hasta un pH 2. Se separa una fase líquida que se extracta con éter en 3 tomas. Las soluciones etéreas se separan y luego se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la filtración la fase orgánica se lleva a sequedad bajo vacío.

15

Se obtienen así 6 g de ácido 1-(3'-mercapto 2'-metil propanoil) 4-tiazolidinil carboxílico, cuya pureza se verifica mediante titulación protométrica mediante ácido perclórico.

Espectro IR

20

Presencia de bandas OH y/o SH entre 3700 cm^{-1} y 2300 cm^{-1} .

Presencia de 2 bandas anchas de 1720 cm^{-1} (atribuibles al carbonilo de la función ácida) y de 1600 cm^{-1} (atribuible al carbonilo de la función amida)

25

1 poder rotatorio (c = 1% benceno)

	λ	$[\alpha]_{25}$
	578	- 85,6
	546	- 98
5	436	- 174,2
	365	- 289,5

Page C

Se disuelven 1,2 g de ácido 1-(3'-mercapto 2'-metil propanoil) 4-tiazolidinil carboxílico en 20 ml de éter. Se añaden a esta solución clara una solución de 0,9g de dicitclohexilamina en 20 ml de éter. Se inicia la cristalización mediante raspado y luego se deja en nevera durante una noche. Se separan los cristales por filtración, se escurren y se secan a vacío. Se recogen así 1,5 g de sal de dicitclohexilamina que funde a 160°-166° en la barra de Koffler.

La sal de dicitclohexilamina es soluble en agua proporcionando una solución de pH neutro.

20

	<u>Análisis para</u> $C_8H_{13}NO_3S_2 + C_{12}H_{23}N = 416,61$			
	C	H	N	S%
Calculado	57,66	8,71	6,72	15,40
Encontrado	57,92	8,45	6,49	15,39

25

	<u>Poder rotatorio</u> C = 1% etanol	
	λ	$[\alpha]_{25}$
	578	- 77°,4

1 Poder rotatorio C = 1% etanol (cont.)

546 - 88°₈

436 - 159°₇

365 - 270°₆

5 Espectro IR

Bandas OH y/o SH de 2800 y 2000 cm⁻¹

C = O amida de 1640 cm⁻¹

carboxilo de 1570 cm⁻¹

10 El cloruro del ácido 3-acetiltio 2-metil propiónico se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito por Daenniker Helv. Chim. Acta 40 (1957) 2148.

El 4-tiazolidinil carboxilato de metilo se obtiene de acuerdo con el método descrito por Ratnor J of Am. Chem. Soc. 59 (1937) 200.

15 Ejemplo II

Acido 4-(3'-mercapto 2'-metilpropanoil) ~~3~~(1,4-tetrahidrotiazin) il 7carboxílico y su sal de dicitclohexilamina.

Fase A

20 Se disuelven 4,7 g de 3-(1,4-tetrahidrotiazinil) carboxilato de etilo en 30 ml de benceno y luego 2,7 g de trietilamina. Se enfria seguidamente la mezcla en baño de agua helada y se añaden en una media hora una solución de 4,9 g de cloruro de ácido 3-acetiltio 2-metil propiónico en 15 ml de benceno. Se deja la suspensión bajo agita-

25

1 ción manteniendo la refrigeración durante una noche. A con-
tinuación se lava la mezcla con agua en la cual el insoluble
de benceno se disuelve. La solución bencénica se seca
seguidamente, se filtra y se evapora a sequedad. Se recoge
5 un residuo aceitoso que pesa 8,6 g, constituido por el
4-(3'-acetiltio 2'-metil propanoil) \sphericalangle 3-(1,4-tetrahidrotiazin)-il \sphericalangle carboxilato de etilo.

Fase B

Operando como en la fase B del ejemplo I, partien-
10 do de 7,7 g de 4-(3'-acetiltio 2'-metilpropanoil) \sphericalangle 3-(1,4-
tetrahidrotiazin)-il \sphericalangle carboxilato de etilo se obtienen
5,2 g de ácido 4-(3'-mercapto 2'-metil propanoil) \sphericalangle 3-(1,4-
tetrahidrotiazin)-il \sphericalangle carboxílico.

Espectro RNM

15 Compatible con la estructura

Ausencia de señales S-COCH₃

Espectro IR: banda ancha sobre 1730 cm⁻¹ (carbo-
nilo del carboxilo)

20 banda muy ancha sobre 1630 cm⁻¹ (car-
bonilo de la amida)

bandas OH y :SH 3700 y 2300 cm⁻¹.

Fase C

Operando como en la fase C del ejemplo I partien-
do de 0,9 g de diciclohexilamina y de 1,25 g de ácido 4-
25 (3'-mercapto 2'-metil propanoil) 3-(1,4-tetrahidrotiazin)-

1 il 7 carboxílico, se obtiene un primer chorro de sal de
diciclohexilamina que pesa 0,8 g y que funde en bloque
Koffler a 146-150° .

5 La sal de diciclohexilamina es soluble en agua
proporcionando una solución neutra.

Análisis para C₉H₁₅NO₃S₂, C₁₂H₂₃N = 430,66

	C	H	N	S%
Calculado	58,57	8,90	6,51	14,90
Encontrado	58,53	8,65	6,23	14,97

10 En cromatografía en capa delgada el producto es
homogéneo.

Espectro IR

banda NH y/o SH entre 3000 cm⁻¹ y 2000 cm⁻¹

banda CO amida de 1630 cm⁻¹

15 banda carboxilo de 1550 cm⁻¹

Espectro RNM

globalmente compatible con la estructura

Ejemplo III

20 N-(3-mercapto 2-metil propionil) 4-tiazolidinil carboxa-
mida (mezcla de epímeros)

25 Partiendo de 3,2 g de N-(2-metil 3-acetil mercap-
to propionil) 4-tiazolidinil carboxilato de metilo en so-
lución en 45 ml de etanol se añaden 10 ml de amoniaco al
30%. Se lleva a reflujo durante una hora y luego se deja
que vuelva a la temperatura ambiente. Se elimina el di-

1 solvente y el exceso de reactivo bajo presión reducida.
El residuo pastoso se toma de nuevo mediante 10 ml de
agua y se calienta hasta disolución en atmósfera inerte.
La N-(3-mercapto 2-metil propionil) 4-tiazolidinil car-
5 boxamida se separa mediante enfriamiento. Se deja una
noche en la nevera y luego se separan los cristales me-
diante filtración a vacío. Se lavan los cristales con
agua saturada de éter y luego se secan a vacío.

La (3-mercapto 2-metil propionil) 4-tiazolidinil
10 carboxamida se presenta en forma de un producto micro-
cristalino incoloro bastante soluble en agua. No tiene
un punto de fusión claro.

Análisis para $C_8H_{14}N_2O_2S_2 = 234,34$

	C	H	N	S%
15 Calculado	41,01	6,02	11,95	27,37
Encontrado	40,88	6,02	11,58	27,41

El mismo producto puede igualmente obtenerse par-
tiendo de la 4-tiazolidinil carboxamida y del cloruro de
ácido 3-acetiltio 2-metil propiónico. La saponificación
20 mediante sosa del éster tioacético proporciona la N-(3-
mercapto 2-metil propionil) 4-tiazolidinil carboxamida.

Ejemplo IV

Acido (2-metil 3-mercapto propionil) d-5,5-dimetil 4-tia-
zolidinil carboxílico y su sal de dicitclohexilamina (mez-
25 cla de epímeros α y β).

1 Operando de acuerdo con el modo operatorio del
ejemplo I partiendo de d-5,5-dimetil 4-tiazolidinil car-
boxilato de metilo (obtenido partiendo de la d-penicilami-
na y formol y luego esterificación del ácido) se obtienen
5 sucesivamente:

- el N-3-acetil tio 2-metil propionil) D-5,5-
dimetil 4-tiazolidinil carboxilato de metilo,
- el ácido N-(3-tio 2-metil propionil) d-5,5-dime-
til 4-tiazolidinilcarboxílico,
- 10 - la sal de dicitclohexilamina que funde a 151-160°
Esta sal es soluble en agua.

Análisis : 263,39 + 181,31 = 444,70

	C	H	N	S%
Calculado	59,42	9,07	6,30	14,42
15 Encontrado	59,33	8,98	6,29	14,57

poter rotatorio (C = 1% de agua)

λ	$[\alpha]_{25}$
578	+ 18°
546	+ 20°,7
20 436	+ 38°,8
365	+ 69°,0

Ejemplo V

Acido N-(2-metil 3-mercapto propionil) 2-metil 4-tiazoli-
dinil carboxílico (mezcla de diestereoisómeros).

25 Operando de acuerdo con el modo operatorio del

1 ejemplo I partiendo del 2-metil 4-tiazolidinil carboxilato de metilo (así mismo obtenido por condensación del acetaldehído sobre el L-cisteinato de metilo) se obtiene sucesivamente

5 - el N-(2-metil 3-acetilmercapto propionil) 2-metil 4-tiazolidinil carboxilato de metilo en forma de un líquido incoloro

Análisis para: $C_{12}H_{19}NO_4S_2 = 305,41$

	C	H	N	S%
10 Calculado	47,18	6,27	4,58	20,99
Encontrado	47,09	6,36	4,86	20,71

poder rotatorio (C = 1% de etanol)

	λ	$[\alpha]_{24}$
	578	- 96°,7
15	546	- 111°,4
	436	-204°,5
	365	- 356°,5

20 - el ácido N-(2-metil 3-mercapto propionil) 2-metil 4-tiazolidinil carboxílico (mezcla de diaestereoisómeros) que funde a 164-170°.

La sal de terbutilamina es soluble en agua proporcionando una solución neutra.

Ejemplo VI

25 Acido N-(3-mercapto 2-metil propionil) 5,5-dimetil 4-tiazolidinil carboxílico y su sal de dicitclohexilamina (mezcla

1 de isómeros).

Operando de acuerdo con el mismo modo operatorio que en el ejemplo IV pero partiendo de dimetil cisteina racémica se obtiene el ácido N-(3-mercapto 2-metil propionil) 5,5-dimetil 4-tiazolidinil carboxílico racémico que se convierte en sal de dicitclohexilamina (racémica).

La sal de dicitclohexilamina funde a 178-182°. Es soluble en agua mediante calentamiento.

Análisis para: C₁₀H₁₇NO₃S₂, C₁₂H₂₃N = 444,69

	C	H	N	S%
Calculado	59,42	9,07	6,30	14,42
Encontrado	59,41	8,86	6,11	14,57

Ejemplo VII

15 Acido N-(D-3-mercapto 2-metilpropionil) L-4-tiazolidinil carboxílico y su sal de terbutilamina.

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo I partiendo de cloruro de 3-mercapto 2-metil propionilo (racémico) y ácido 4-tiazolidinil carboxílico levógiro en solución en una mezcla de dimetil formamida y de trietilamina, se separa el ácido N-(D-3-acetiltio 2-metil propionil) L-4-tiazolidinil carboxílico que se purifica en forma de sal de dicitclohexilamina. Esta mediante saponificación con sosa proporciona el ácido N-(D-3-mercapto 2-metil propionil) L-4-tiazolidinil carboxi-
25 lico que se transforma en sal de terbutilamina.

1 Esta sal es muy soluble en agua.
 Punto de fusión 134 y luego 147°
Análisis para: $C_8H_{13}NO_3S_2, C_4H_{11}N = 308,44$

	C	H	N	S%
5 Calculado	46,72	7,84	9,08	20,79
Encontrado	46,78	7,95	8,92	20,74

poder rotatorio (C = 1% de etanol)

λ	$[\alpha]_{26}$
578 m μ	- 147,2
10 546 m μ	- 169,3
436 m μ	- 303,1
365 m μ	- 515,2

Ejemplo VIII

Solución inyectable para perfusión intravenosa

15	N-(3-mercapto 2-metil propionil) 4-tiazolidinil carboxilato de dicitclohexilamina	0,015 g
	N-(3'-sulfamoil 4-clorobenzamido) 2-metil indolina	0,075 g
	p.hidrobenzoato de metilo	0,15 g
20	p.hidrobenzoato de propilo	0,15 g
	cloruro de litio	6,5 g
	agua esteril csp	1000 ml

Ejemplo IX

Solución inyectable para perfusión intravenosa

25	N-(3-mercapto 2-metil propionil) 4-tiazolidinil carboxi-
----	--

1	lato de dicitclohexilamina	0,15 g
	sulfonato de piribedil mono metano	0,060 g
	nitrato de fenil mercurio	0,015 g
	cloruro de litio	6,5 g
5	agua estéril csp	1000 ml

Ejemplo X

Comprimidos de 10 mg de principio activo

	Acido N-(3-mercapto 2-metil propionil) 4-tiazo-	
	lidinil carboxílico	10 g
10	Minoxidil	20 g
	Fosfato de calcio	75 g
	kaolin	125 g
	almidón de trigo	15 g
	polivinil polipirrolidona	30 g
15	(vendida bajo la marca "polyclar AT")	
	para 1000 comprimidos con un peso medio de 0,250 g.	

Ejemplo XI

Comprimidos de 15 mg de principio activo

	N-(3-mercapto 2-metil propionil) 5,5-dimetil 4-	
20	tiazolidinil carboxilato de dicitclohexilamina	25 g
	Acido 4-aminosulfonil 4-cloro 2-(2-furanil	
	metilamino)benzoico	45 g
	almidón de trigo	70 g
	almidón de maiz	60 g
25	caseina formolada	20 g

- 1 estearato de magnesio 15 g
 talco 15 g
para 1000 comprimidos con un peso medio de 0,25 g.

Ejemplo XII

- 5 Comprimidos de 10 mg de principio activo.
 N-(D-3-mercapto 2-metil propionil) L-4-tiazoli-
 dinil carboxilato de terbutilamina 13,1 g
 fosfato tricálcico 125 g
 almidón de trigo 35 g
10 carboximetilalmidón 25 g
 caseína formolada 5 g
 sílice coloidal 5 g
 silicato de magnesio 25 g
 talco 20 g
15 para 1000 comprimidos con un peso medio de 0,25 g.

Ejemplo XIII

Estudio farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención son ensayados mediante administración a lotes de perros de la raza Mongrel, previamente anestesiados con cloralosa y se mantienen con respiración forzada con ayuda de un aparato respiratorio Mark VII Bird.

- 25 La presión arterial de los perros se midió mediante un captador de presión Statham P23Db después de la

1 cateterización de la aorta por mediación de la arteria
femoral. La lectura se realiza mediante un aparato re-
gistrador Brusck 400.

5 La Angiotensina I y la Angiotensina II se inyec-
tan a los animales por via intravenosa. Se establece una
curva dosis de actividad para cada una de estas hormonas.
Seguidamente se inyectan los compuestos de acuerdo con
la invención por via intravenosa en dosis comprendidas
entre 25 y 200 γ /kg por via intravenosa. A continuación
10 se establece una segunda curva dosis de actividad para
la Angiotensina I y para la Angiotensina II quince minu-
tos después de la inyección de los productos ensayados.

15 En dosis comprendidas entre 50 y 200 γ /kg los
compuestos de acuerdo con la invención desplazan hacia
la derecha la curva dosis/actividad relativa a la Angio-
tensina I pero no tienen efecto sobre la curva dosis/ac-
tividad relativa a la Angiotensina II.

20 Por consiguiente, se pueden deducir cifras de
tensión que los compuestos de la invención no tienen
efecto sobre la acción de la Angiotensina II pero dismi-
nuyen los efectos de la Angiotensina I impidiendo su con-
versión en Angiotensina II.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención son
igualmente activos por via bucal en las mismas dosis. Su
acción por via bucal es notablemente rápida. Los compues-

1 tos de acuerdo con la invención están prácticamente desprovistos de toda toxicidad.

 La forma en que está redactada esta memoria deberá tomarse en sentido amplio no limitativo.

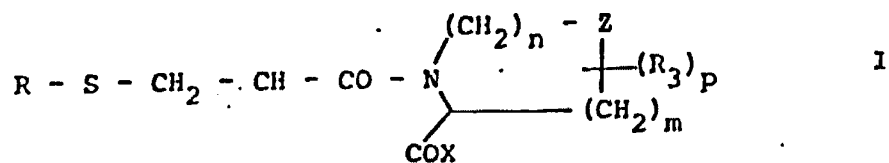
1

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., Société Française de Recherche Medicale, domiciliada en 14, rue du Val d'Or, 5 92150 Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones :

1.- Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas a base de nuevas ω -tiopropionamidas, de fórmula general I

10



en la cual

15

R es hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alcanilo inferior, un radical arilalcoilo inferior o un radical arilo, o un radical alqueno inferior

R_2 es hidrógeno, un radical alcoilo inferior o un radical cicloalcoilo inferior,

20

R_3 es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

Z es azufre, o un grupo $\begin{array}{c} -S- \\ | \\ O \end{array}$ o $-SO_2-$

n es igual a 1 o 2

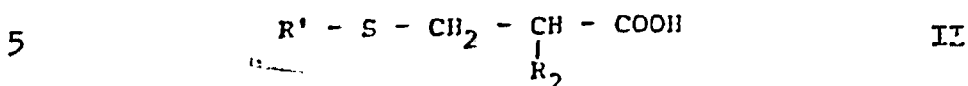
p es igual a 0, 1 o 2

25

m distinto o igual a n, es igual a 1 o 2

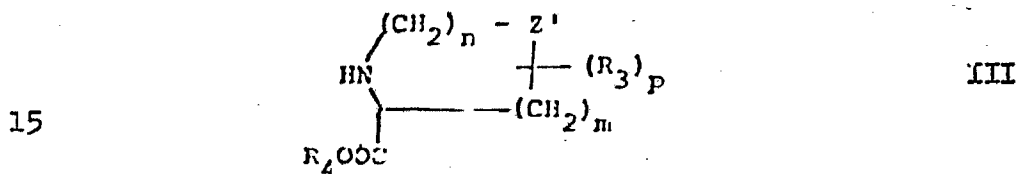
X es un hidroxilo, un alcoxi inferior o un grupo aminado,

1 y de sus sales con una base mineral y orgánica, caracterizado porque se condensa un ácido mercapto propiónico de fórmula general II



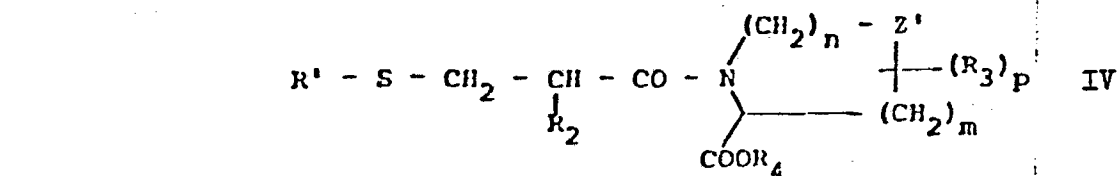
en la cual

R_2 tiene el significado dado anteriormente, y R' es el resto de un ácido orgánico carboxílico que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un resto tritilo, o uno de sus derivados funcionales, con un éster amino ácido cíclico de fórmula general III



en la cual

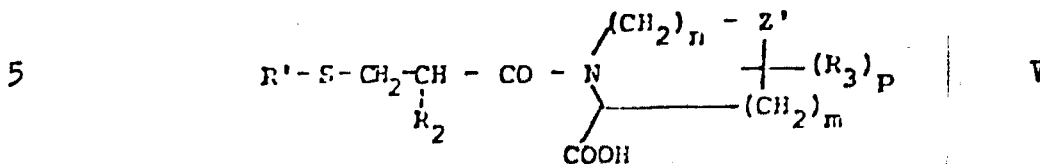
Z' es un átomo de azufre
 R_4 es un radical alcoilo inferior
 20 sometándose luego la amida resultante de fórmula IV



en la cual los sustituyentes R' , R_2 , R_3 , R_4 , Z' , n , m y p

1 mantienen los significados anteriores,

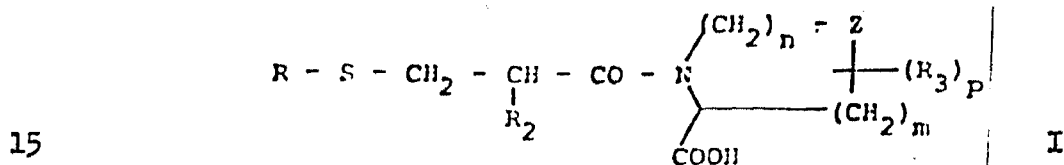
bien sea a una hidrólisis parcial para obtener el ácido correspondiente de fórmula V



en la cual

10 R_3, R', R_2, R_3 y Z tienen el significado dado anteriormente,

bien sea a una hidrólisis completa para obtener el compuesto de fórmula general I



en la cual

R es hidrógeno

Z es un átomo de azufre, y

20 R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente que se puede si se desea someter a alcoilación, alquencilación, arilación o aralcoilación mediante acción de un halogenuro en medio básico,

o bien sea a una amidificación por reacción con amoniaco para formar una amida de fórmula

