

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



MNL

ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

(10) ES	(11) NUMERO 474.493	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 24 Octubre 1.978	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 844.960	(32) FECHA 25 Octubre 1.977	(33) PAIS ESTADOS UNIDOS
---	--------------------------------	-----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

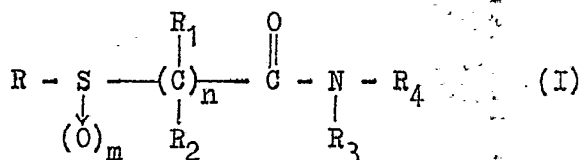
(64) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANIDAS DE MERCAPTOACIDOS  
SUSTITUIDOS.

(71) SOLICITANTE (S) MERCK & CO. INC.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 126 East Lincoln Avenue-Rahway, New Jersey; ESTADOS UNIDOS
(72) INVENTOR (ES) Conrad P. Dorn y Howard Jones.
(73) TITULAR (ES)
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

**POOR  
QUALITY**

1 Esta invención se refiere a nuevas amidas de mercapto-  
 ácidos sustituidos, a métodos para su preparación, a un mé-  
 todo para corregir el desequilibrio de la homeostasis inmune  
 5 con los nuevos compuestos y a composiciones farmacéuticas  
 que contienen los nuevos compuestos como ingredientes acti-  
 vos.

Especialmente, esta invención se refiere a nuevos com-  
 puestos de fórmula estructural:



donde

m es 0 a 2;

n es 1 a 17;

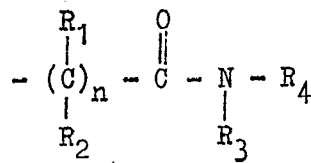
15 R es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1-18</sub>, preferiblemente  
 alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo metilo, etilo, decilo y octa-  
 decilo; (c) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo clorometilo  
 y fluorpropilo; (d) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>, preferiblemen-  
 te cicloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo ciclopropilo, ciclo-  
 20 hexilo y adamantilo; (e) ar-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo  
 bencilo, bencilo sustituido, benzohidrilo y trifenil-  
 metilo; (f) alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo eto-  
 ximetilo y metoxietilo; (g) ar-alqueno C<sub>1-6</sub>, por  
 ejemplo estirilo; (h) aroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo  
 fenoxietilo; (i) hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo hi-  
 25 droxietilo; (j)  $\begin{array}{c} R_a \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_b \end{array}$ -alquilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es-  
 tán seleccionados independientemente entre hidrógeno,  
 alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo, por ejemplo aminoetilo, metil-  
 aminoetilo, dietilaminometilo, fenilaminometilo y di-  
 30

1 fenilaminoetilo; (k) alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonil-alquilo  $C_{1-6}$ , por  
ejemplo carbometoximetilo; (l) alquil  $C_{1-4}$ -tio-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
5 por ejemplo metiltiotmetilo y propiltioetilo; (m) acil-alqui-  
lo  $C_{1-6}$ , por ejemplo acetoniilo y benzoilmetilo; (n) alqueni-  
lo  $C_{1-10}$ , por ejemplo vinilo, alilo y propenilo; (o) ciclo-  
alqueniilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo ciclohexeniilo; (p) alquinilo  
 $C_{1-10}$ , por ejemplo propargilo; (q) arilo y arilo sustituido,  
10 por ejemplo fenilo, fenilo sustituido con hasta 5 radicales  
seleccionados independientemente entre halógeno, halometilo,  
alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , sulfuro, sulfoxi, sulfoniilo, ni-  
tro y ciano; y naftilo; (r) heterociclo y heterociclo susti-  
tuido, por ejemplo radicales sustituidos y no sustituidos de  
bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, 1,3-dioxano, furano,  
15 imidazol, imidazolina, indol, isotiazol, isoxazol, 1,2,4-oxa-  
diazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, tetrahidropirano, pirazina,  
pirazol, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina, tria-  
zol, quinolina, isoquinolina, purina, guanina, pteridina,  
pirazolopirimidina, 4-quinazolinona y uracilo; (s) heteroci-  
clo-alquilo  $C_{1-6}$  y heterociclo-alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, por  
20 ejemplo radicales sustituidos y no sustituidos de bencimida-  
zol, benzotiazol, benzoxazol, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano,  
furano, imidazol, indol, isotiazol, isoxazol, 1,2,4-oxadia-  
zol, oxazol, tetrahidropirano, pirazina, pirazol, pirimidina,  
tiazol, tiofeno, s-triazina, triazol, quinolina e isoqui-  
25 nolina; (t) aciloxi-alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo acetiloxime-  
tilo (u)  $R_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ , donde  $R_5$  es (1) alquilo  $C_{1-18}$ , por ejemplo  
metilo, etilo y octilo; (2) cicloalquilo  $C_{1-10}$ , por ejemplo  
ciclopropilo, ciclohexilo y adamantilo; (3) ar-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
30 por ejemplo bencilo; (4) alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , por ejem-

1 plo metoximetilo; (5) aroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo fe-  
noximetilo; (6) hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo hidroxi-  
etilo; (7) acil-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo acetoni-  
5 alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, por ejemplo carbeto-  
xi; (9) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo car-  
betoximetilo; (10) aciloxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo ace-  
tiloximetilo; (11)  $\begin{matrix} R_c \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_d \end{matrix}$ -alquilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> es-  
tán independientemente seleccionados entre hidrógeno, al-  
quilo C<sub>1-4</sub> y fenilo, por ejemplo aminometilo y difenilami-  
10 noetilo; (12) alqueno C<sub>1-18</sub>, por ejemplo vinilo y unde-  
cenilo; (13) cicloalqueno C<sub>1-10</sub>, por ejemplo ciclohexe-  
nilo; (14) ar-alqueno C<sub>1-6</sub>, por ejemplo estirilo; (15)  
alquino C<sub>1-10</sub>, por ejemplo etinilo; (16) arilo y arilo  
sustituído, por ejemplo fenilo y fenilo sustituido con has-  
15 ta 5 radicales seleccionados independientemente entre ha-  
lógeno, halometilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, sulfuro,  
sulfoxi, sulfonilo, nitro y ciano; (17) heterociclo y he-  
terociclo sustituido, por ejemplo radicales sustituidos y  
no sustituidos de bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol,  
20 1,3-dioxolano, furano, imidazol; indol, isotiazol, isoxa-  
zol, oxazol, pirano, tetrahidropirano, pirazina, pirazol,  
pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, s-triazina, triazol,  
quinolina e isoquinolina; (18) heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub>  
y heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo radica-  
25 les sustituidos y no sustituidos de bencimidazol, benzo-  
tiazol, benzoxazol, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, furano,  
imidazol, indol, isotiazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol,  
oxazol, tetrahidropirano, pirazina, pirazol, pirimidina,  
30 tiazol, tiofeno, s-triazina, triazol, quinolina e iso-

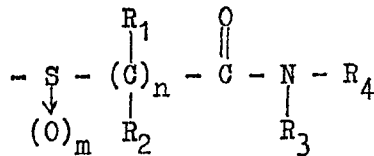
1 quinolina; (19) alcoxi C<sub>1-10</sub>, por ejemplo etoxi; (20) ha-  
loalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo clorometilo y (21)  $\begin{matrix} R_e \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_f \end{matrix}$ ,  
5 donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> están seleccionados independientemente en-  
tre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo;

(v)



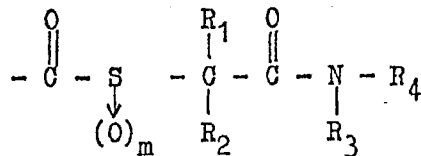
10 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son los definidos anterior-  
mente;

(w)



15 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, m y n son los definidos ante-  
riormente;

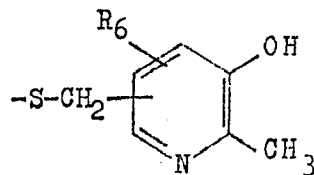
(x)



20 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son los definidos anterior-  
mente;

25

(y)

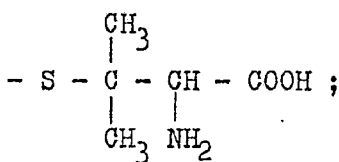


donde R<sub>6</sub> es 4 ó 5-hidroximetileno, mercaptometileno,  
vinilo o etinilo;

30

1

(z)



5

(aa) SO<sub>3</sub>Na o (bb) PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre: (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1-10</sub>, preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo metilo y etilo; (c) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>, por ejemplo ciclonexilo; (d) ar-alquilo C<sub>1-6</sub> y ar-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo bencilo, benzohidrido, trifenilmetilo y bencilo sustituido; (e) alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metoximetilo; (f) aroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo fenoxipropilo; (g) hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo hidroxipropilo; (h)  $\begin{array}{l} R_g \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ R_h \end{array}$ -alquilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sub>g</sub> y R<sub>h</sub> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo; (i) alquiltio C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo etiltiometo; (j) acilo, por ejemplo benzoilo; (k) acil-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo acetono; (l) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo carbometoxietilo; (m) alqueno C<sub>1-10</sub>, por ejemplo alilo; (n) alquino C<sub>1-10</sub>, por ejemplo propargilo; (o) arilo y arilo sustituido, por ejemplo fenilo, fenilo sustituido con hasta 5 radicales seleccionados independientemente entre halógeno, halometilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, sulfuro, sulfoxi, sulfonilo, nitro y ciano; (p) heterociclo y heterociclo sustituido, por ejemplo radicales sustituidos y no sustituidos de bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, 1,3-dioxano,

10

15

20

25

30

1 furano, imidazol, imidazolina, indol, isotiazol, isoxazol,  
1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, tetrahidropira-  
no, pirazina, pirazol, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofe-  
no, triazina, quinolina, isoquinolina, purina, guanina,  
5 pteridina, pirazolopirimidina, 4-quinazolinona y uraci-  
lo; (q) heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclo-alquilo  
C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo radicales sustituidos y no  
sustituidos de bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol,  
1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, indol, iso-  
10 tiazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol, oxazol, tetrahidropi-  
rano, pirazina, pirazol, pirimidina, tiazol, tiofeno,  
s-triazina, triazol, quinolina e isoquinolina y (r) halo-  
alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo clorometilo y  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser iguales o diferentes y están selecciona-  
15 dos independientemente entre: (a) hidrógeno; (b) alquilo  
C<sub>1-18</sub>, preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo metilo  
y propilo; (c) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>, preferiblemente ciclo-  
alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo ciclopentilo; (d) ar-alquilo  
C<sub>1-6</sub> y ar-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo bencilo;  
20 (e) alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metoximetilo;  
(f) aroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metoximetilo; (g) hi-  
droxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo hidroxietilo; (h)  $\begin{matrix} R_i \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_j \end{matrix}$   
alquilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> están seleccionados indepen-  
25 dientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo, por  
ejemplo dimetilaminometilo; (i) alquiltio C<sub>1-4</sub>-alquilo  
C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metiltiopropilo; (j) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbo-  
nil-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo carbetoximetilo; (k) alque-  
nilo C<sub>1-10</sub>, por ejemplo propenilo; (l) cicloalqueno  
30

1 C<sub>1-6</sub>; por ejemplo ciclohexenilo; (m) alquinilo C<sub>1-6</sub>; por  
ejemplo propargilo; (n) arilo y arilo sustituido, por  
ejemplo fenilo, fenilo sustituido con hasta 5 radicales  
5 seleccionados independientemente entre halógeno, halome-  
tilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, sulfuro, sulfoxi, sulfo-  
nilo, nitro y ciano; y naftilo; (o) heterociclo y heteroci-  
clo sustituido, por ejemplo radicales sustituidos y no  
sustituidos de bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol,  
1,3-dioxano, furano, imidazol, imidazolina, indol, iso-  
10 tiazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxa-  
zol, tetrahidropirano, pirazina, pirazol, pirimidina, pi-  
rrrol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol, quinolina, iso-  
quinolina, purina, guanina, pteridina, pirazolopirimidina,  
4-quinazolinona, y uracilo; (p) heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub>  
15 y heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, por ejemplo radi-  
cales sustituidos y no sustituidos de bencimidazol, ben-  
zotiazol, benzoxazol, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, furano,  
imidazol, indol, isotiazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol,  
oxazol, tetrahidropirano, pirazina, pirazol, pirimidina,  
20 tiazol, tiofeno, s-triazona, triazol, quinolina e iso-  
quinolina; (q) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo clorometilo  
y (r) R<sub>5</sub> -  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  C - , donde R<sub>5</sub> es el definido anteriormente.

25 Los siguientes compuestos son representativos de  
esta invención:

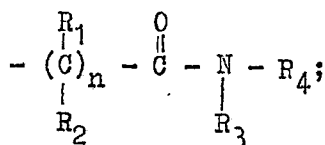
- N-acetil-2-(acetiltio)acetamida
- N-acetil-2-(acetiltio)propionamida
- N-acetil-2-(acetiltio)butiramida
- N-acetil-2-(acetiltio-2-fenil)acetamida
- 30 N-acetil-2-(benzoiltio)acetamida



1

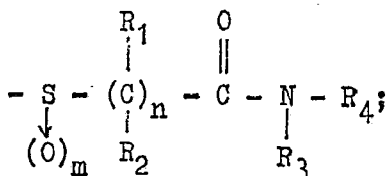
rociclo; (h) cicloalquilo C<sub>1-6</sub>; (i) ar-alquilo C<sub>1-6</sub>;

(j)



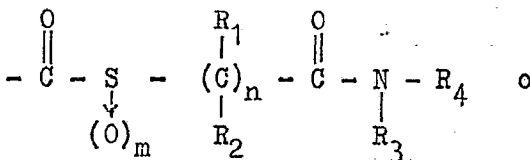
5

(k)



(l)

10



(m)

15

R<sub>5</sub>-C(=O)-, donde R<sub>5</sub> es (1) alquilo C<sub>1-18</sub>; (2) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>; (3) ar-alquilo C<sub>1-6</sub>; (4) ar-alqueno C<sub>1-6</sub>; (5) alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; (6) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>; (7) alqueno C<sub>1-18</sub>; (8) arilo y haloarilo; (9) heterociclo y heterociclo sustituido;

20

(10) alcoxi C<sub>1-10</sub> y (11)  $\begin{array}{l} R_e \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_f \end{array}$ , donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo;

25

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1-4</sub>; (c) ar-alquilo C<sub>1-6</sub> y (d) fenilo y

30

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1-4</sub> y (c) R<sub>5</sub>-C(=O)-, donde R<sub>5</sub> es (1) alquilo C<sub>1-18</sub>; (2) arilo; (3) ar-alquilo C<sub>1-4</sub>; (4) ar-alqueno C<sub>1-4</sub>;

1 (5) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>; (6) aroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>; (7) heterociclo y heterociclo sustituido u (8) alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 Los siguientes compuestos son representativos de los compuestos e ingredientes activos preferidos:

N-acetil-2-(benzoiltio)acetamida

N-acetil-3-(acetiltio)propionamida

N-acetil-N-metil-2-(trifenilmetiltio)acetamida

N-acetil-2-(trifenilmetiltio)acetamida

10 2,2'-tio-bis(N-acetilacetamida)

N-acetil-2-(etoxicarboniltio)acetamida

N-acetil-2-(difenilcarbamoiltio)acetamida

N-furoil-2-(acetiltio)acetamida

N-acetilacetamido-2-S-tiosulfato sódico

15 Carbonoditioato de S,S'-bis(N-acetilacetamido-2-ilo)

N-acetil-2-bencilsulfinilacetamida

N-acetil-2-bencilsulfonilacetamida

N-acetil-2-(benciltio)acetamida

N-acetil-N-metil-2-(benciltio)acetamida

20 N-acetil-N-(2-propenil)-2-(trifenilmetiltio)acetamida

N-acetil-N-bencil-2-(trifenilmetiltio)acetamida

N-acetil-2-fenil-2-(acetiltio)acetamida

N-acetil-N-etil-2-(acetiltio)acetamida

N-acetil-2-(2-fenilacetiltio)acetamida

25 N-acetil-2-(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]<sup>3,7</sup>decano-1-carboniltio)acetamida

N-acetil-2-(2-fluorbenzoiltio)acetamida

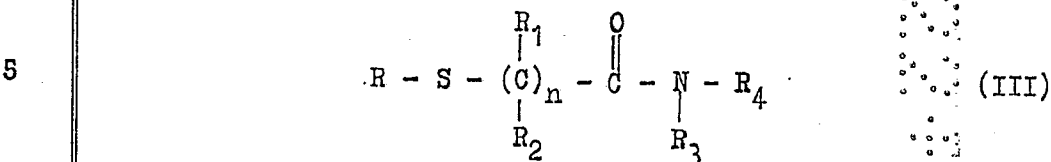
N-acetil-2-(2-metoxiacetiltio)acetamida

30 N-acetil-2-(3,3-dimetilpropanoiltio)acetamida

- 1 N-acetil-2-(hexadecanoiltio)acetamida  
N-acetil-2-[(1-benzopiran-2-ona-3-carbonil)tio]acetamida  
N-acetil-2-(tiofen-2-carboniltio)acetamida  
N-acetil-2-(1,4-quinoxalin-3-carboniltio)acetamida
- 5 N-acetil-2-(3-furoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(fenotiazin-10-carboniltio)acetamida  
N-acetil-2-(1-metil-2-pirroiltio)acetamida  
N-acetil-2-(quinolin-6-carboniltio)acetamida  
N-acetil-2-(4,6-dimetilpiran-2-ona-5-carboniltio)acetamida
- 10 N-acetil-2-(quinolin-4-carboniltio)acetamida  
N-acetil-2-(tiazol-4-carboniltio)acetamida  
N-acetil-2-(2-furoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(2-butenoitio)acetamida  
N-acetil-2-(3-fenil-2-propenoiltio)acetamida
- 15 N-acetil-2-(2-propenoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(2-cloro-2,2-difenilacetiltio)acetamida  
N-acetil-2-(butanoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(decanoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(ciclopropanocarboniltio)acetamida
- 20 N-acetil-2-(N,N-dietilcarbamoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(dodecanoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(2-pentenoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(octanoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(2,2-dimetilpropanoiltio)acetamida
- 25 N-acetil-2-(pentanoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(3,3-dimetilbutanoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(10-undecenoiltio)acetamida  
N-acetil-2-(N,N-dimetilcarbamoiltio)acetamida
- 30 N-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonil)-2-(acetiltio)acetamida

- 1 N-(2-fenilacetil)-2-(acetiltio)acetamida  
N-hexadecanoil-2-(acetiltio)acetamida  
N-(3-fenil-2-propenoil)-2-(acetiltio)acetamida  
N-(tiofen-2-carbonil)-2-(acetiltio)acetamida
- 5 N-(2-fenoxiacetil)-2-(acetiltio)acetamida  
N-(ciclopropanocarbonil)-2-(acetiltio)acetamida  
N-(3-carbometoxipropionil)-2-(acetiltio)acetamida  
N-acetil-2-trifenilmetil-2-(benciltio)acetamida  
N-acetil-2-trifenilmetil-2-(2-propeniltio)acetamida
- 10 N-acetil-2-(feniltio)acetamida  
N-acetil-2-(difenilmetiltio)acetamida  
N-acetil-2-fenilsulfonilacetamida  
N-acetil-2-(2-propeniltio)acetamida  
N-acetil-2-(metiltio)acetamida
- 15 N-acetil-2-(benzotiazol-2-iltio)acetamida  
N-acetil-2-(bencimidazoliltio)acetamida  
N-acetil-2-(2-propiniltio)acetamida  
N-acetil-2-fenilsulfinilacetamida  
N-acetil-2-(benzoxazol-2-iltio)acetamida
- 20 N-acetil-2-(pirid-4-iltio)acetamida  
2,2'-ditio-bis(acetamida)  
2-(pirid-2-iltio)acetamida  
2-(benzoxazol-2-iltio)acetamida  
2-(benzotiazol-2-iltio)acetamida
- 25 2-(bencimidazol-2-iltio)acetamida  
2-(metiltio)acetamida  
2-(2-propiniltio)acetamida  
2-(ciclohexiltio)acetamida
- 30 2-(benzoiltio)acetamida.

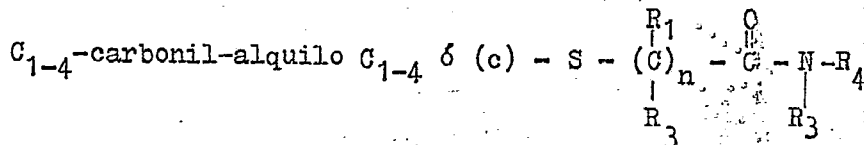
1 El aspecto más preferido de esta invención lo consti-  
tuyen los compuestos y el uso de los ingredientes activos  
de fórmula estructural:



donde

n es 1 a 4;

R es (a) hidrógeno; (b)  $R_5 - \overset{O}{\parallel} C -$ , donde  $R_5$  es (1) alquilo  $C_{1-4}$ ; (2) fenilo; (3) fenil-alquilo  $C_{1-4}$  ó (4) alcoxi



15  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre (a) hidrógeno y (b) alquilo  $C_{1-4}$  y

20  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_{1-4}$  y (c)  $R_5 - \overset{O}{\parallel} C -$ , donde  $R_5$  es (1) alquilo  $C_{1-4}$ ; (2) fenilo; (3) fenil-alquilo  $C_{1-4}$  ó (4) alcoxi  $C_{1-4}$  carbonil-alquilo  $C_{1-4}$ ; con la condición de que los sustituyentes anteriores están seleccionados de manera que por lo menos hay presente un grupo que contiene el agrupamiento carbonilo.

25 Los siguientes compuestos son representativos de los compuestos e ingredientes activos más preferidos:

N-acetil-2-(acetiltio)acetamida

N-benzoil-2-(acetiltio)acetamida

2-(acetiltio)acetamida

30 N-acetil-2-mercaptoacetamida

- 1 2,2'-ditio-bis(N-acetilacetamida)  
N-acetil-N-metil-2-(acetiltio)acetamida  
N-acetil-2-(fenilacetiltio)acetamida  
N-acetil-N-etil-2-(acetiltio)acetamida  
5 N-acetil-2-(3-carbometoxi-propioniltio)acetamida  
N-propionil-2-(acetiltio)acetamida  
N-acetil-2-metil-2-(acetiltio)acetamida  
N-acetil-2-(propioniltio)acetamida  
N-acetil-2-(acetiltio)butiramida  
10 2-(fenilacetiltio)acetamida.

Los compuestos mercapto o tiol de esta invención también pueden ser utilizados en diversas formas dispensables o latenciabiles.

15 Es sabido que el grupo mercapto puede reaccionar con aldehidos y cetonas para formar hemimercaptales y hemimercaptoles. También se sabe, Field y colaboradores, J. Med. Chem. 12, 624-628 (1969) que muchos de estos hemimercaptales y hemimercaptoles preparados a partir de mercaptanos biológicamente activos sirven como derivados "latenciantes" o como modificaciones químicas de compuestos biológicamente activos  
20 para formar nuevos compuestos que, por transformación enzimática o química in vivo liberan los compuestos de origen. La latenciación también puede constituir un medio de influir favorablemente sobre la absorción, transporte, distribución, localización, metabolismo, toxicidad y duración de la acción  
25 así como en la estabilidad. Dentro del grupo de aldehidos y cetonas adecuados para este fin se encuentran el cloral, la hexafluoracetona, la acetona, el benzaldehido, el piruvato y el cetomalonato. Como la latenciación de los grupos  
30 mercaptos por este medio es conocida en este campo, estos

1 derivados latenciables se consideran dentro de los límites del nuevo método de tratamiento y de los nuevos compuestos de esta invención.

5 Otra forma de latenciación consiste en adicionar los tioles de esta invención sobre ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados como el ácido maleico y el ácido cinámico, como han descrito Srivistava y colaboradores en J. Med. Chem, 16, 428-429 (1973).

10 La latenciación también puede conseguirse substituyendo el hidrógeno del grupo mercapto por un grupo 1-metil-4-nitroimidazol-5-ilo como en la azatioprina o por un grupo pivaloíloximetilo.

15 En la actualidad, el levamisol, hidrocloreuro de (s)-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol, es uno de los pocos inmunorreguladores o inmunopotenciadores que se encuentran en la literatura clínica. La eficacia clínica del levamisol para corregir el desequilibrio de la homeostasis inmune y por lo tanto su eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos caracterizados o complicados por un desequilibrio de la homeostasis inmune, ha sido  
20 conformada por estudios clínicos bien controlados en múltiples centros, en varias enfermedades y trastornos. Por consiguiente, los compuestos que presenten propiedades terapéuticas similares o superiores a las del levamisol constituirán una valiosa contribución a la medicina en el campo de  
25 la inmunología así como en otros campos. Por consiguiente, es importante el descubrimiento de que las amidas de mercaptoácidos substituídos de esta invención presentan propiedades inmunológicas similares pero superiores a las del levamisol y que, por lo tanto, son valiosas para corregir el desequilibrio de la homeostasis inmune y para el tratamiento de diver-  
30

1 sas enfermedades y trastornos caracterizados o complicados por dicho desequilibrio de la homeostasis inmune.

5 Entre las enfermedades y condiciones que se caracterizan o complican por un desequilibrio de la homeostasis inmune se encuentran diversas infecciones recurrentes y crónicas y estados inflamatorios crónicos. Diversas infecciones virales, bacterianas, fúngicas y protozoarias pueden ser sometidas a tratamiento. También se consigue mejorar el potencial de ciertas vacunas y prevenir la inmunosupresión viral. Pueden tratarse varias enfermedades de deficiencia inmune primaria o autoinmune y pueden mejorarse los trastornos alérgicos como el asma bronquial. Pueden tratarse diversas enfermedades reumáticas, incluyendo especialmente la artritis reumatoide. Ciertos trastornos neurológicos y trastornos gastrointestinales donde interviene el desequilibrio de la homeostasis inmune pueden ser mejorados por el tratamiento. El tratamiento de algunas enfermedades oncológicas puede ser potenciado. Especialmente, puede mejorarse la restauración de la homeostasis inmune después del tratamiento citostático o de la radioterapia.

15 Para uso en la corrección del desequilibrio de la homeostasis inmune y en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados o complicados por la misma, los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral, tó-  
25 pica, parenteral, por inhalación de pulverizaciones o por vía rectal, en dosis unitarias que contienen los vehículos, coadyuvantes y excipientes convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. El término parenteral en el sentido utilizado aquí incluye las inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, intraarticular

1 o las técnicas de infusión. Además del tratamiento de los animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, perros, gatos, etc., los compuestos de esta invención son eficaces en el tratamiento del hombre.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como tabletas, rótulas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

10 Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse por cualquier método conocido para la manufactura de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo formado por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes preservativos para formar un preparado farmacéuticamente presentable y de sabor aceptable. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes ligantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ir sin recubrir o pueden ser recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción prolongada durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material

15

20

25

30

1 retardante como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo.

5 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín o como cápsulas de gelatina blanda, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuet, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas contienen las sustancias activas en mezcla con excipientes adecuados para la manufactura de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes como los fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearatos de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos y anhídridos grasos con hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Estas suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o saca-

15

20

25

30

1 rina.

5 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de aráquida, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. La suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes como los descritos anteriormente y agentes aromatizantes para obtener preparados orales de sabor agradable. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

10 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua contienen el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más preservativos. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados son ilustrados por los mencionados anteriormente. También puede haber presentes otros excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de aráquida o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos y anhídridos grasos y hexitol,

25

30

1 por ejemplo monooleato de sorbitano y productos de condensa-  
ción de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por  
ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsio-  
5 nes también pueden contener agentes edulcorantes y aromati-  
zantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edul-  
corantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas  
formulaciones también pueden contener un demulgente, un pre-  
servativo y agentes aromatizantes y colorantes. Las composi-  
10 ciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma de prepara-  
do inyectable estéril, por ejemplo como suspensión acuosa u  
oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formu-  
larse por métodos conocidos empleando los agentes dispersan-  
tes o humectantes y los agentes suspensoros que han sido men-  
15 cionados antes. El preparado inyectable estéril también pue-  
de ser una solución o suspensión inyectable estéril en un  
diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable,  
por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehí-  
culos y disolventes aceptables que pueden emplearse se en-  
20 cuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotó-  
nica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente  
como disolvente o medio suspensor los aceites fijados estéri-  
les. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijado  
blando incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéti-  
cos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuen-  
25 tran aplicación en la preparación de inyectables.

Los compuestos de esta invención también pueden adminis-  
trarse en forma de supositorios para la administración rec-  
tal de la droga. Estas composiciones pueden prepararse mez-  
30 clando la droga con un excipiente adecuado no irritante, que

1 sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura del recto y que, por lo tanto, se funda en el recto liberando la droga. Estos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

5 Para uso tópico se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de esta invención.

10 Unas dosis del orden de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las condiciones antes citadas (25 mg a 7 g por paciente y día). Por ejemplo, puede corregirse el desequilibrio de la homeostasis inmune por administración de 0,5 a 50 mg aproximadamente del compuesto por kilogramo de peso corporal y por día (5 mg a 3,5 g por paciente y día). Se obtienen resultados muy eficaces empleando alrededor de 1 a 15 mg por kilogramo de peso corporal como dosis diaria (50 mg a 1 g por paciente y día).

15 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los vehículos para obtener una dosis individual varía con el huésped tratado y con la forma particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración por vía oral al hombre puede contener de 5 mg a 5 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de vehículo que puede variar aproximadamente entre 20 5 y 95 % de la composición total. Las dosis unitarias generalmente contienen alrededor de 25 a 500 mg de ingrediente activo.

25 Se sobreentiende, sin embargo, que la dosis específica para cualquier paciente particular depende de diversos factores como la actividad del compuesto específico empleado, 30

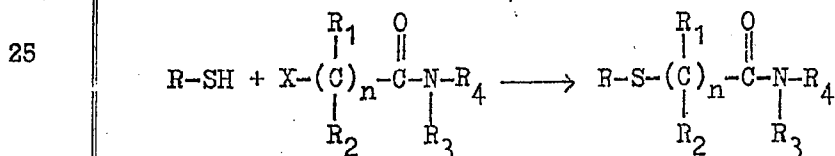


1	Cloruro de 4-bifenilcarbonilo
	Cloruro de ter-butilacetilo
	Cloruro de butirilo
	Cloruro de 3-carbometoxipropionilo
5	Cloruro de o-clorobenzoilo
	Cloruro de m-clorobenzoilo
	Cloruro de p-clorobenzoilo
	Cloruro de 4-clorobutirilo
	Cloruro de $\alpha$ -cloro- $\alpha$ , $\alpha$ -difenilacetilo
10	Cloruro de 5-clorovalerilo
	Cloruro de cinamoilo
	Cloruro de crotonilo
	Cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico
	Cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico
15	Cloruro de decanoilo
	Cloruro de dietilcarbamoilo
	Cloruro de dimetilcarbamoilo
	Cloruro de difenilcarbamoilo
	Cloruro de etilmalonilo
20	Cloruro de etiloxalilo
	Cloruro de etilsuccinilo
	Cloruro de 2-furoilo
	Cloruro de hexanoilo
	Cloruro de isobutirilo
25	Cloruro de isovalerilo
	Cloruro de lauroilo
	Cloruro de metacrililo
	Cloruro de metoxiacetilo
	Cloruro de miristoilo
30	Cloruro de nonanoilo

- 1 Cloruro de 5-norbornen-2-carbonilo  
Cloruro de octanoilo  
Cloruro de palmitoilo  
Cloruro de fenotiazén-10-carbonilo
- 5 Cloruro de fenoxiacetilo  
Cloruro de fenilacetilo  
Cloruro de ácido trans-2-fenilciclopropano-1-carboxílico  
Cloruro de propionoilo  
Cloruro de 2-quinoxaloilo
- 10 Cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo  
Cloruro de trimetilacetilo  
Cloruro de 10-undecenoilo  
Cloruro de valerilo  
Cloruro de 5-fluor-1-(p-metiltiobenziliden)-2-metilinde-  
nil-3-acetilo
- 15 Cloruro de 5-(2,4-difluorfenil)saliciloilo.

Las mercaptoamidas o mercaptoimidias requeridas pueden prepararse por hidrólisis controlada del correspondiente compuesto S-acetilado y pueden aislarse como tales o como derivados de metales alcalinos o de metales pesados.

2. En otro método, un mercaptano-ácido o tiol-ácido apropiado puede tratarse con una haloamida o una haloimida de acuerdo con el siguiente esquema:



donde X es haluro u otro grupo saliente adecuado.

De nuevo puede utilizarse el mercaptano libre pero se prefiere un derivado de metal alcalino (sodio, potasio) o de

30

1 metal pesado (mercurio, plomo). Entre los mercaptanos representativos que pueden utilizarse se encuentran los siguientes:

- 2-mercaptobencimidazol
- 5 2-mercaptobenzotiazol
- 2-mercaptobenzoxazol
- 2-mercapto-4,6-diaminopirimidina
- 2-mercapto-4,6-dihidroxipirimidina
- 2-mercapto-4,6-dimetilpirimidina
- 10 6-mercaptoguanina
- 2-mercapto-6-hidroxi-1,2,4-triazina
- 2-mercapto-4-hidroxi-1,2,4-triazina
- 3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazina
- 2-mercaptoimidazol
- 15 8-mercapto-1-metilguanina
- 6-mercapto-1-metilpurina
- 2-mercapto-4-metilpirimidina
- Acido 6-mercaptonicotínico
- 5-mercapto-1-fenil-1,3,4-tetrazol
- 20 2-mercapto-4-feniltiazol
- 2-mercaptoteridina
- 2-mercaptopurina
- 2-mercaptopiridina
- N-óxido de 2-mercaptopiridina
- 25 4-mercaptopiridina
- 4-mercapto-1H-pirazolopirimidina
- 2-mercaptopirimidina
- 4-mercaptopirimidina
- 2-mercapto-4-(3H-quinazolinona)
- 30 2-mercaptoquinolina

- 1           4-mercaptoquinolina
- 2-mercaptotiazolina
- 3-mercapto-1,2,4-triazol
- 5-mercaptouracilo

5           Las haloalquilimidias se preparan por N-acilación de las haloalquilamidias apropiadas empleando haluros de acilo o anhídridos de ácido de acuerdo con el procedimiento de Hurd y Dull [ J. Am. Chem. Soc. 54, 2435 (1932)].

10           Las haloalquilamidias se preparan por tratamiento del correspondiente cloruro de haloácido con hidróxido amónico concentrado a temperatura baja (0°C o menos) de acuerdo con el método de Truitt y colaboradores [ J. Am. Chem. Soc., 71, 3480 (1949)]. Son ácidos representativos que pueden convertirse en las correspondientes amidias (a través del cloruro de ácido) los siguientes:

- 15           Acido 2-cloropropiónico
- Acido 2-clorobutírico
- Acido  $\alpha$ -bromo-ciclopentanoacético
- Acido  $\alpha$ -bromo-ciclohexanoacético
- 20           Acido 2-cloro-3-fenilpropiónico
- Acido 2-bromo-3,3-difenilpropiónico
- Acido 2-cloro-3-metoxipropiónico
- Acido 2-cloro-3-fenoxipropiónico
- Acido 2-cloro-4-pentenoico
- 25           Acido  $\alpha$ -clorofenilacético
- Acido  $\alpha$ -bromotiofen-3-acético

30           Las haloalquilamidias también pueden prepararse por tratamiento del haloéster adecuado con hidróxido amónico concentrado a temperatura baja, de acuerdo con el método de Jacobs y Heidelberger [Org. Syn. Coll. Vol. I, 153 (1941)].

1 Son representativos de los haloésteres que pueden convertirse en sus amidas por este procedimiento los siguientes:

2-cloro-3,3,3-trifenilpropionato de metilo

5 2-cloro-4-hidroxi-butirato de metilo

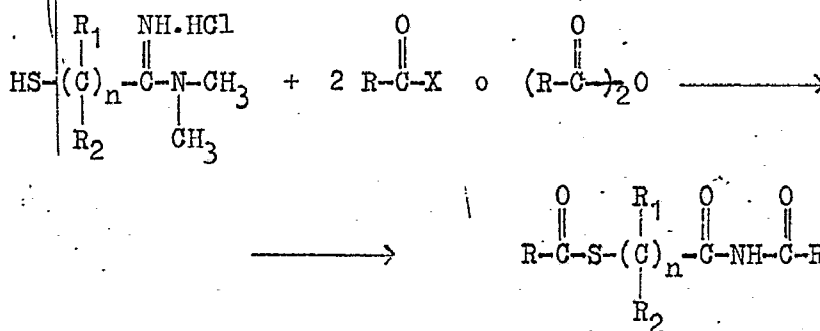
2-cloro-2-metil-3-metilpropionato de metilo

2-bromolevulinato de etilo

Ester 5-etílico del ácido 2-cloroglutárico

α-bromopiridin-2-acetato de metilo.

10 3. Un método de preparación de los compuestos S-sustituidos de esta invención donde los sustituyentes son grupos acilo consiste en hacer reaccionar N,N-dimetil-2-mercaptoacetamida o una amidina superior con un haluro o anhídrido de ácido de acuerdo con el siguiente esquema:



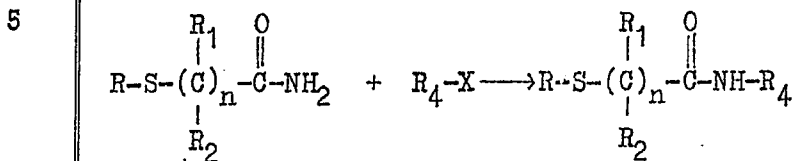
donde X es, como se define más adelante, un haluro u otro grupo saliente adecuado.

25 Se observará que por el método anterior se preparan compuestos sustituidos de forma esencialmente simétrica, es decir, con el mismo grupo R en ambos extremos de la molécula.

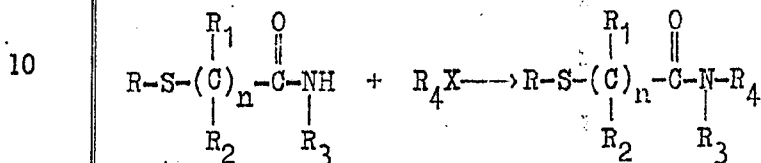
B. Compuestos N-sustituidos

Los compuestos N-sustituidos de esta invención pueden prepararse por varios métodos diferentes.

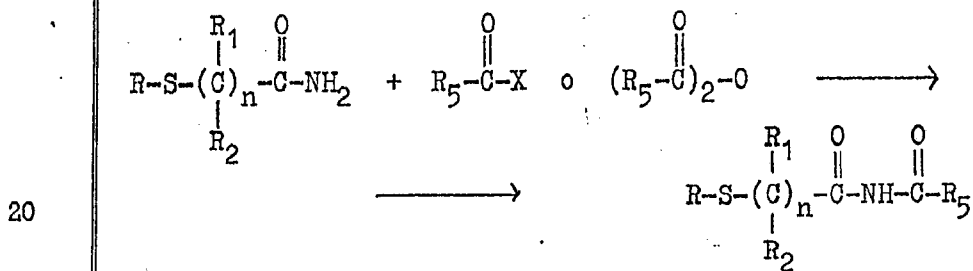
1 1. Los compuestos N-sustituídos pueden prepararse por  
reacción de la amida de tioácido apropiada o de la acetamida  
sustituída adecuada con un haluro de acuerdo con el siguien-  
te esquema:



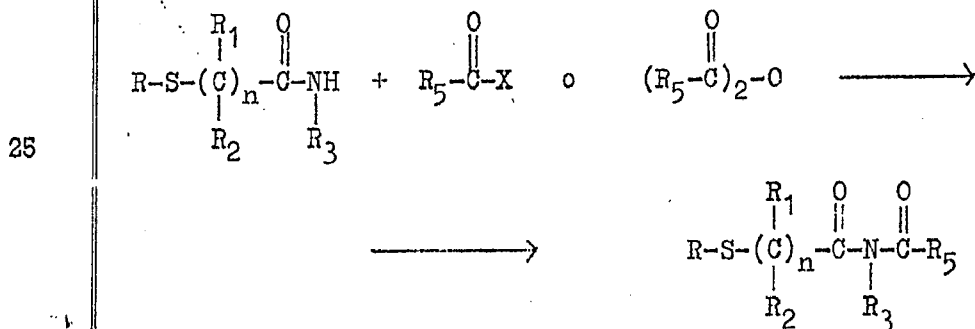
y



15 2. Cuando el sustituyente  $\text{R}_4$  es  $\text{R}_5\text{-C(=O)-}$ , como se ha defi-  
nido anteriormente, se emplea un haluro de ácido o un anhí-  
drido de acuerdo con el siguiente esquema:



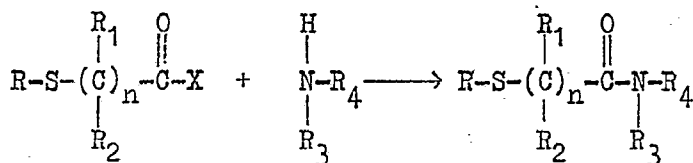
y



1

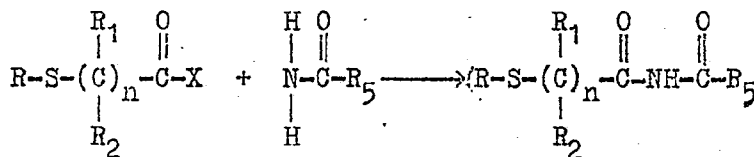
3. Los compuestos N-sustituídos de esta invención también pueden prepararse por reacción del haluro de tioácido apropiado con una amina o una amida de acuerdo con el siguiente esquema:

5



y

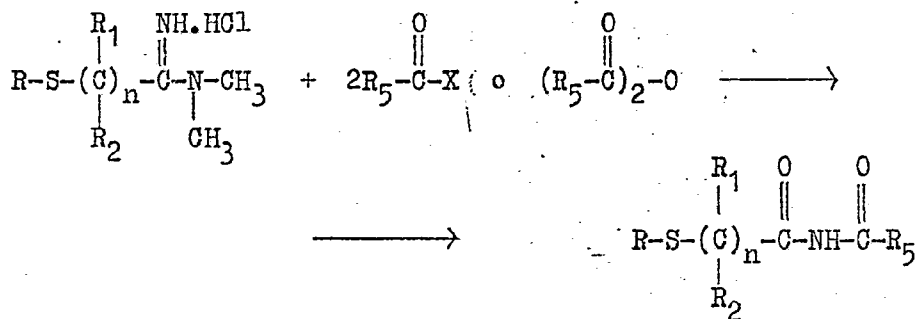
10



15

4. En un método similar al descrito en A.3 supra, puede hacerse reaccionar N,N-dimetil-2-mercapto sustituido-acetamidina o una amidina superior con un haluro de ácido o anhídrido de acuerdo con el siguiente esquema:

20

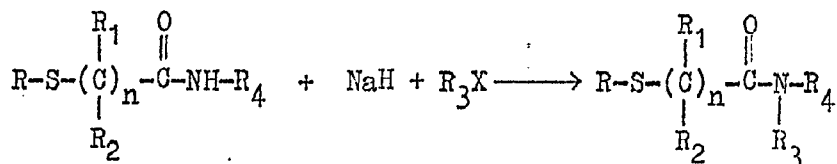


25

5. Además de los descritos, otro método para obtener las aminas terciarias de esta invención, es decir los compuestos donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son distintos de hidrógeno en el radical  $\begin{array}{c} -N-R_4 \\ | \\ R_3 \end{array}$ , consiste en hacer reaccionar la amida de tioácido apropiada con hidruro sódico y después con un haluro de acuerdo con el siguiente esquema:

30

1

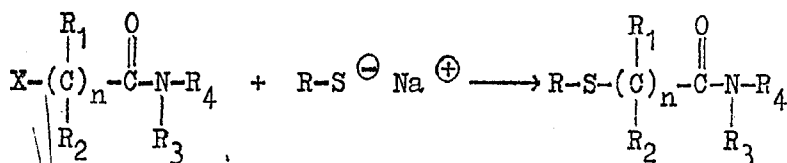


5

C. Amidas de ácido superiores

Las amidas de ácidos superiores de esta invención, por ejemplo las propionamidas y las butiramidas, pueden prepararse por reacción de la amida de haloácido apropiada con un tioácido, preferiblemente en forma de sal de metal alcalino, de acuerdo con el siguiente esquema:

10

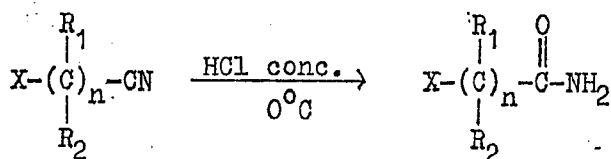


donde n = 2 a 17.

15

La amida del haloácido, a su vez, puede prepararse a partir del correspondiente cianuro por hidrólisis gradual, por ejemplo con ácido clorhídrico concentrado frío, de acuerdo con el siguiente esquema:

20



A su vez, pueden introducirse sustituyentes en el grupo amino mediante el método descrito en B.1 anteriormente.

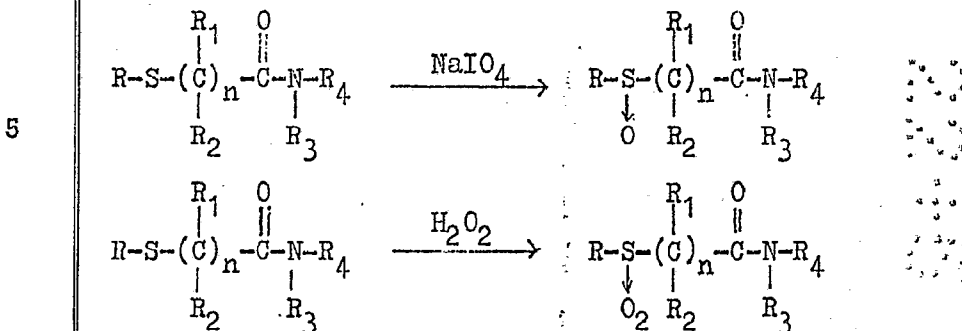
D. Oxidación del azufre

25

Los análogos con azufre oxidado de las amidas de tioácido, es decir, las amidas de sulfinil y sulfonil-ácido de esta invención, pueden prepararse por oxidación de la correspondiente amida de tioácido empleando un agente oxidante apropiado como una sal de metal alcalino del ácido peryódico o peróxido de hidrógeno, para producir los compuestos sul-

30

1 finílicos y sulfonílicos, respectivamente, de acuerdo con el siguiente esquema:



10 Se emplean otros diversos procedimientos de síntesis para preparar las amidas de mercaptoácidos con los sustituyentes deseados en los compuestos de esta invención. Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de nuevos compuestos específicos de esta invención a partir de sustancias conocidas.

15

EJEMPLO 1

N-Acetil-2-(acetiltio)acetamida

20

A una solución de 0,1 moles de hidróxido sódico en 300 ml de metanol anhidro, a través de la cual se ha hecho borbotear nitrógeno durante 5 minutos, se agregan 0,11 moles de ácido tiolacético. La solución resultante se agita durante 5 minutos y después se añaden 0,1 moles de N-acetil-2-cloroacetamida. Cuando cede la reacción exotérmica inicial, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 minutos y después se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se suspende en 25 75 ml de agua y se filtra. Por recristalización en agua, se obtienen 10,0 g de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida, p.f. 140-142°C.

25

30

Empleando el procedimiento descrito pero sustituyendo el ácido tiolacético por una cantidad equivalente de ácido tio-

1 propiónico, se obtiene N-acetil-2-propioniltioacetamida.

Empleando el procedimiento descrito pero sustituyendo la  
N-acetil-2-cloroacetamida por una cantidad equivalente de  
N-acetil-2-cloropropionamida, N-acetil-2-clorobutiramida y  
5 N-acetil-2-cloro-2-fenilacetamida, se obtienen respectivamente  
N-acetil-2-(acetiltio)propionamida, N-acetil-2-(acetiltio)  
butiramida y N-acetil-2-(acetiltio-2-fenil)acetamida.

EJEMPLO 2

N-Acetil-2-(benzoiltio)acetamida

10 A una solución de 0,05 moles de hidróxido sódico en 40 ml  
de agua, a través de la cual se ha hecho borbotear nitrógeno  
durante 5 minutos y que se ha enfriado a 0-5°C, se añaden  
0,052 moles de ácido tiolbenzoico. La solución amarilla re-  
sultante se agita durante 2 minutos y después se agregan  
15 0,05 moles de N-acetil-2-cloroacetamida. La mezcla resultan-  
te se calienta en un baño de vapor durante 10 minutos y des-  
pués se enfría a 0-5°C y se filtra. El producto se lava con  
agua fría y se seca al aire. Por recristalización de etanol  
se obtienen 7,0 g de N-acetil-2-(benzoiltio)acetamida, p.f.  
20 115-116°C.

EJEMPLO 3

N-Benzoil-2-(acetiltio)acetamida

25 A una solución de 0,02 moles de hidróxido sódico en  
50 ml de metanol, que ha sido enfriada a 0-5°C y a través de  
la cual se ha hecho pasar una corriente de nitrógeno durante  
5 minutos, se añaden 0,021 moles de ácido tiolacético. La so-  
lución resultante se agita durante 5 minutos y después se  
añaden 0,021 moles de N-benzoil-2-cloroacetamida. Después de  
agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla  
30 de reacción se calienta a reflujo durante 5 minutos y des-

1 pués se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se sus-  
pende en 50 ml de agua, se filtra y se seca al aire. Por re-  
cristalización de etanol, se obtienen 4,35 g de N-benzoil-  
2-(acetiltio)acetamida.

5 Empleando el procedimiento antes descrito pero sustituyen-  
do la N-benzoil-2-cloroacetamida por una cantidad equivalen-  
te de N-propionil-2-cloroacetamida, se obtiene 1-propionil-  
2-(acetiltio)acetamida.

#### EJEMPLO 4

#### N-Acetil-3-(acetiltio)propionamida

##### Etapa A: Preparación de N-acetil-3-cloropropionamida

15 Una mezcla de 0,2 moles de 3-cloropropionamida, 35 ml  
de anhídrido acético y 1 ml de cloruro de acetilo se calien-  
ta a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora y después se con-  
centra a vacío para dar la N-acetil-3-cloropropionamida cru-  
da en forma de aceite que se utiliza en la siguiente etapa  
sin purificarlo.

##### Etapa B: Preparación de N-acetil-3-(acetiltio)propionamida

20 A una solución enfriada a 0-5°C de 0,3 moles de hidró-  
xido sódico en 250 ml de metanol, a través de la cual se ha  
hecho borbotear nitrógeno durante 15 minutos, se añaden  
0,3 moles de ácido tioacético. La solución se agita durante  
5 minutos y después se añade una solución de 1-acetil-3-clo-  
ropropionamida (de la Etapa A anterior) en 100 ml de metanol.  
25 La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas,  
se enfría, se filtra y el filtrado se concentra a vacío. Por  
cromatografía del residuo en 500 g de gel de sílice, eluyen-  
do con acetato de etilo en cloruro de metileno (2,5 a 10 %),  
se obtienen 5,71 g de N-acetil-3-(acetiltio)propionamida,  
30 p.f. 103,5-104,5°C.

1 Empleado el procedimiento antes descrito pero sustituyendo la 3-cloropropionamida por una cantidad equivalente de 4-clorobutiramida, se obtiene N-acetil(4-acetiltio)butiramida.

5 EJEMPLO 5

N-Acetil-N-metil-2-(trifenilmetiltio)acetamida

10 A una solución de 0,01 moles de N-acetil-2-(trifenilmetiltio)acetamida en 25 ml de dimetilformamida, que ha sido enfriada a 0-5°C, se añaden 0,01 moles de hidruro sódico (suspensión al 5 % en aceite mineral). Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se añaden 0,015 moles de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 200 ml de benceno y 250 ml de agua  
15 conteniendo 5 g de cloruro amónico. Se separa la capa orgánica, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío. Por cromatografía del residuo sobre 300 g de gel de sílice, eluyendo con éter al 50 % en hexano, se obtienen 2,6 g de N-acetil-N-metil-2-(trifenilmetiltio)-  
20 acetamida.

Empleado el procedimiento antes descrito pero sustituyendo la N-acetil-2-(trifenilmetiltio)acetamida por una cantidad equivalente de N-acetil-2-benciltioacetamida, se obtiene N-acetil-N-metil-2-(benciltio)acetamida.

25 EJEMPLO 6

N-Acetil-2-(trifenilmetiltio)acetamida

Una mezcla de 0,009 moles de trifenilmetilmercaptano y 0,009 moles de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida se enfría a 0-5°C en un baño de hielo y se añaden 0,009 moles

1 de N-acetil-2-cloroacetamida. La mezcla de reacción se agita  
a la temperatura ambiente durante 3 horas, y después se vier-  
te en 100 ml de benceno y 100 ml de agua. Se separa la capa  
orgánica, se lava bien con agua, se seca sobre sulfato sódico  
5 y se concentra a sequedad. El residuo se cristaliza en  
éter de petróleo para dar 2,2 g de N-acetil-2-(trifenilmetil-  
tio)acetamida.

EJEMPLO 7

2-(Acetiltio)acetamida

10 A una solución de 0,1 moles de hidróxido sódico en 200 ml  
de metanol, a 0-5°C y bajo nitrógeno, se añaden 0,1 moles de  
ácido tiolacético. Al cabo de 5 minutos se agregan 0,1 mo-  
les de 2-cloroacetamida y la mezcla de reacción se calienta  
a reflujo durante 1 hora y después se concentra a vacío. El  
15 residuo se extrae con 100 ml de isopropanol a ebullición, se  
filtra y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se re-  
cristaliza de tolueno para dar 11,39 g de 2-(acetiltio)ace-  
tamida.

EJEMPLO 8

2,2'-tio-bis(N-acetilacetamida)

20 Una solución de 0,05 moles de hidróxido potásico en  
100 ml de etanol absoluto se satura con sulfuro de hidrógeno  
y después se agregan 0,05 moles de N-acetil-2-cloroacetamida  
y 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita a la tem-  
25 peratura ambiente durante hora y media, durante las cuales  
se hace borbotear a su través una lenta corriente de sulfuro  
de hidrógeno. Después la mezcla de reacción se destila a va-  
cío. El residuo se extrae en 150 ml de acetato de etilo a  
ebullición y se filtra. El precipitado se lava tres veces con  
30 50 ml de agua, se seca al aire y después se recrystaliza

1 de ácido acético para dar 6,09 g de 2,2'-tio-bis(N-acetil-acetamida), p.f. 98-101°C.

EJEMPLO 9

N-Acetil-2-mercaptoacetamida

5 A una suspensión de 0,06 moles de N-acetil-2-acetiltioacetamida en 150 ml de etanol, bajo nitrógeno y enfriada a 0-5°C, se añade gota a gota una solución de 0,06 moles de hidróxido sódico en 40 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita en frío durante media hora después de completada la  
10 adición, se acidula con ácido acético y se concentra a sequedad. El residuo se agita con 40 ml de agua a 0-5°C bajo nitrógeno y se filtra. El precipitado se recristaliza de etanol para dar 4,12 g de N-acetil-2-mercaptoacetamida.

EJEMPLO 10

15 2,2'-Ditio-bis(N-acetilacetamida)

Una suspensión de 0,06 moles de N-acetil-2-(acetiltio)-acetamida en 40 ml de metanol se enfría a 0-5°C y se agrega  
20 gota a gota una solución de 0,06 moles de hidróxido sódico en 30 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita en frío durante media hora, se acidula con ácido acético y se añaden gota a gota 10 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente y después se concentra a sequedad. El residuo se  
25 agita con 25 ml de agua fría y se filtra para dar 2,85 g de 2,2'-ditio-bis(N-acetilacetamida).

EJEMPLO 11

N-Acetil-N-metil-2-acetiltioacetamida

30 A una solución de 0,06 moles de N-acetil-2-(acetiltio)-acetamida en 50 ml de dimetilformamida, que ha sido enfriada a 30°C, se añaden poco a poco 0,06 moles de hidróxido sódico.

1 Después de agitar la mezcla de reacción a 30-40°C hasta que  
cesa el desprendimiento de hidrógeno, se agregan 0,0652 mo-  
les de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se deja calen-  
tar a la temperatura ambiente y se agita durante media hora.  
5 Después se añaden 100 ml de éter, 30 ml de HCl 2,5 N y 70 ml  
de agua. Se separa la capa acuosa y se extrae tres veces con  
100 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan  
bien con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran  
a vacío. El residuo se cromatografía sobre 800 g de gel de  
10 sílice y se eluye con éter al 25 % en hexano para dar 2,8 g  
de N-acetil-N-metil-2-(acetiltio)acetamida.

Empleando el procedimiento antes descrito pero sustitu-  
yendo el yoduro de metilo por una cantidad equivalente de  
yoduro de etilo, se obtiene N-acetil-N-etil-2-(acetiltio)-  
15 acetamida.

EJEMPLO 12.

N-Acetil-2-(etoxicarboniltio)acetamida

A una suspensión de 0,06 moles de N-acetil-2-(acetiltio)-  
acetamida en 100 ml de metanol bajo nitrógeno y enfriada a  
20 0-5°C, se agrega una solución de 0,06 moles de hidróxido só-  
dico en 25 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a  
0°C durante 2 horas y después se concentra a vacío. El resi-  
duo se trata con 25 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y se con-  
centra a sequedad para dar N-acetil-2-mercaptoacetamida cru-  
25 da. El material anterior se suspende en 100 ml de cloroformo  
y se añaden 0,09 moles de clorocarbonato de etilo seguidos de  
10 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a la  
temperatura ambiente durante media hora y después se concen-  
tra a sequedad. El residuo se trata con 25 ml de agua y 5 ml  
30 de ácido clorhídrico 2,5 N. El producto se filtra y recris-

1 taliza dos veces en agua para dar 3,0 g de N-acetil-2-(etoxycarboniltio)acetamida.

EJEMPLO 13

N-Acetil-2-(difenilcarbamoiltio)acetamida

5 A una suspensión de 0,05 moles de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida en 100 ml de metanol, enfriada a 0-5°C y bajo nitrógeno, se agrega una solución de 0,05 moles de hidróxido  
10 sódico en 50 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita en frío durante 1 hora y después se concentra a sequedad. El residuo se suspende en 100 ml de dimetilformamida y se añaden 0,05 moles de cloruro de difenilcarbamoilo. La mezcla de  
15 reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra a vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. Se separa la capa orgánica, se lava bien con agua y se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Por cromatografía del residuo sobre 500 g de  
20 gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano (25-50 %), se obtienen 1,8 g de N-acetil-2-(difenilcarbamoiltio)acetamida.

20 Siguiendo el procedimiento antes descrito pero sustituyendo el cloruro de difenilcarbamoilo por una cantidad equivalente de cloruro de dimetilcarbamoilo, se obtiene N-acetil-2-(dimetilcarbamoiltio)acetamida.

EJEMPLO 14

2-Acetiltiltio-N-furooilacetamida

25 Una mezcla de 0,01 moles de 2-acetiltiltioacetamida en 5 ml de cloruro de furoilo se calienta en un baño de vapor durante 3 horas y después se concentra a vacío. Por cromatografía del residuo sobre 250 g de gel de sílice, eluyendo  
30

1 con acetato de etilo al 25 % en hexano, se obtienen 0,12 g de 2-acetiltio-N-furoilacetamida.

EJEMPLO 15

N-Acetilacetamido-2-S-tiosulfato sódico

5 Una mezcla de 0,01 moles de N-acetil-2-cloroacetamida y 0,01 moles de tiosulfato sódico.5H<sub>2</sub>O en 15 ml de agua, se calienta en un baño de vapor durante media hora y después se concentra a vacío. Por recristalización del residuo en una pequeña cantidad de agua se obtiene N-acetilacetamido-2-S-tiosulfato sódico.

10 Cuando se emplea fosforotioato trisódico en lugar de tiosulfato sódico en el procedimiento anterior, se obtiene N-acetilacetamido-2-S-tiofosfato disódico.

EJEMPLO 16

N-Acetil-2-(fenilacetiltio)acetamida

15 A 0,10 moles de N-acetil-2-mercaptoacetamida en 150 ml de cloroformo se añaden 0,1 moles de cloruro de fenilacetilo seguido de 0,1 moles de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentra a sequedad. Por cromatografía del residuo en 20 500 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano (25-75 %), se obtiene N-acetil-2-(fenilacetiltio)acetamida.

EJEMPLO 17

Carbonoditioato de S,S'-bis(N-acetilacetamido-2-ilo)

25 A 0,1 moles de N-acetil-2-mercaptoacetamida en 250 ml de cloroformo que ha sido enfriado a 0-5<sup>o</sup>C se agregan 0,05 moles de fosgeno (al 12,5 % en benceno), seguido de 0,1 moles de piridina. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 30 la temperatura ambiente y después se concentra a sequedad.

1 Por cromatografía del residuo en 500 g de gel de sílice, elu-  
yendo con acetato de etilo en hexano (25-80 %), se obtiene  
carbonoditioato de S,S'-bis(N-acetilacetamido-2-ilo).

EJEMPLO 18

5 N-Acetil-2-bencilsulfinilacetamida

A una solución de 0,011 moles de peryodato sódico en  
25 ml de agua, que ha sido enfriada a 5°C, se agregan 0,01  
moles de N-acetil-2-(benciltio)acetamida. La mezcla de reac-  
ción se deja calentar a la temperatura ambiente y después  
10 se agita durante la noche y se concentra a sequedad. Por cro-  
matografía del residuo en 200 g de gel de sílice, eluyendo  
con acetato de etilo en hexano (25-75 %), se obtiene N-ace-  
til-2-bencilsulfinilacetamida.

EJEMPLO 19

15 N-Acetil-2-bencilsulfonilacetamida

A una solución agitada de 0,01 moles de N-acetil-2-(ben-  
ciltio)acetamida en 50 ml de ácido acético se añaden 2 ml de  
peróxido de hidrógeno al 20 %. La mezcla de reacción se ca-  
lienta en un baño de vapor durante 1 hora y después se con-  
centra a vacío. Por tratamiento del residuo con agua se ob-  
tiene el producto crudo que se recristaliza de metanol para  
20 dar N-acetil-2-bencilsulfonilacetamida.

EJEMPLO 20

N-Acetil-2-fenil2-(acetiltio)acetamida

25 A. 2-Cloro-2-fenilacetamida

A 150 ml de hidróxido amónico concentrado y 75 g de hie-  
lo se agregan 20 g de cloruro de 2-cloro-2-fenilacetilo. In-  
mediatamente se forma la amida. La mezcla de reacción se agi-  
ta durante 30 minutos y el sólido blanco precipitado que se  
30 recoge pesa 16,9 g. Este precipitado se disuelve en 100 ml

1 de acetato de etilo caliente y después se diluye con éter de petróleo, después de lo cual se recogen 14,3 g de agujas algodónosas blancas, con un punto de fusión de 120-121°C.

B. N-Acetil-2-cloro-2-fenilacetamida

5 A una solución de una gota de ácido sulfúrico concentrado en 5 ml de anhídrido acético se añaden 2 g de la amida de la Etapa A anterior, y la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante hora y media. La solución amarilla resultante se agita con hielo y agua y pronto se recogen 2,1 g  
10 de un precipitado. El precipitado se disuelve en unos 15 ml de diclorometano y después se agrega cuidadosamente éter de petróleo hasta llegar casi al punto de turbidez. Se forman cortas agujas blancas de precipitado con un rendimiento de 1,9 g de producto con un punto de fusión de 101-102°C.

15 C. N-Acetil-2-fenil-2-(acetiltio)acetamida

La sal de trietilamina del ácido tiolacético se prepara por adición de 2,23 g (0,022 moles) de trietilamina a una solución agitada y enfriada con hielo de 1,67 g (0,022 moles) de ácido tiolacético en 15 ml de dimetilformamida. Esta solución se agrega a su vez gota a gota, mientras se agita y se enfría con hielo, a una solución de 4,2 g (0,02 moles) del compuesto preparado en la Etapa B anterior en 15 ml de dimetilformamida, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora más y después se agrega 1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se vierte en hielo y se forma un aceite amarillo espeso. Se decanta la mezcla, se lava el hielo con agua y de nuevo se decanta. El aceite amarillo se recoge en 75 ml de éter, se seca y se evapora, dando 2,5 g de otro aceite  
25 amarillo. Este se cromatografía en un aparato de cromatografía  
30

1 fía de líquidos a alta presión Waters, empleando acetato de  
etilo al 25 % en hexano como eluyente. Se obtiene un aceite  
blanco acuoso que pesa 1,9 g. Se forma un cristal de siembra  
5 frotando una pequeña cantidad con éter de petróleo y la ma-  
yor parte del material precipita rápidamente para dar 1,6 g  
de un producto con un punto de fusión de 96°C.

EJEMPLO 21

N-Acetil-2-etil-2-(acetiltio)acetamida

A. 2-Clorobutiramida

10 A 20 g de ácido 2-clorobutírico se añaden 30 ml de clo-  
ruro de sulfonilo. Cuando cede la reacción inicial, la solu-  
ción se calienta a suave reflujo en un baño de vapor durante  
3 horas. La solución se concentra aproximadamente a la mi-  
15 tad de su volumen haciendo pasar nitrógeno a través de la so-  
lución caliente, después de lo cual se agrega gota a gota  
sobre 100 ml de hidróxido amónico y unos 50 g de hielo. La  
amida se forma rápidamente como sólido blanco. La mezcla  
de reacción se agita durante 30 minutos y después el produc-  
to se recoge y se lava una vez con agua de hielo. El producto  
20 se recoge en 100 ml de cloroformo caliente y se separa una  
pequeña cantidad de sustancia insoluble. Se evapora el fil-  
trado dando 12,9 g de la amida con un punto de fusión de 75-  
77°C.

B. N-Acetil-2-clorobutiramida

25 Una solución de 25 ml de anhídrido acético conteniendo  
dos gotas de ácido sulfúrico concentrado y 5 g de la amida  
preparada en la Etapa A anterior se calienta en un baño de  
vapor durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora a  
vacío y el residuo oleoso amarillo se recoge en 5 ml de di-  
30 clorometano que a su vez se extrae dos veces con 50 ml de

1 agua, se seca y se evapora para dar 5,2 g de producto. Una pequeña cantidad se recristaliza de éter de petróleo, formándose pequeños cristales blancos, con un punto de fusión de 51-53°C.

5 C. N-Acetil-2-etil-2-(acetiltio)acetamida

A una solución enfriada de 3,36 g (0,044 moles) de ácido tiolacético en 30 ml de dimetilformamida seca se añaden, a lo largo de 5 minutos, 4,46 g (0,044 moles) de trietilamina. Después esta solución enfriada se agrega gota a gota y agitando, a lo largo de 20 minutos, a una solución de 6,52 g (0,04 moles) de la amida preparada en la Etapa B anterior en 40 ml de dimetilformamida seca. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 10°C mientras se agita durante 1 hora más, después de lo cual se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se evapora a alto vacío a unos 40°C y el residuo resultante se extrae en 200 ml de éter y 25 ml de agua. La capa etérea se seca y evapora dando 6,1 g de un aceite que se cromatografía en un aparato de cromatografía de líquidos a alta presión, Waters, empleando acetato de etilo al 5 % en diclorometano para dar 5,1 g de producto. El aceite cristaliza al permanecer en reposo y tiene un punto de fusión de 59-60°C.

25 EJEMPLO 22

N-Acetil-2-(2-fenilacetiltio)acetamida

A. N-Acetil-2-mercaptoacetamida

30 Se hace borbotear nitrógeno a través de una suspensión de 8,75 g (0,05 moles) de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida, preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 anterior, en 100 ml de metanol a -5°C, durante 10 minutos.

1 Después se agrega a lo largo de 15 minutos una solución de  
2 g (0,05 moles) de hidróxido sódico en 20 ml de metanol a  
-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora más a  
5 -5°C haciendo borbotear nitrógeno constantemente. Después se  
añaden 3 g (0,05 moles) de ácido acético y la mezcla de reac-  
ción se evapora a vacío después de lo cual se agregan 50 ml  
de agua de hielo, obteniéndose una solución completa.

B. N-Acetil-2-(2-fenilacetiltio)acetamida

10 Se agrega hielo a la mitad de la solución acuosa prepa-  
rada en la Etapa A anterior mientras se hace borbotear nitró-  
geno a través de la solución agitada. Después se añaden  
4,65 g (0,03 moles) de cloruro de fenilacetilo y a continua-  
ción, agitando bien, se agrega a lo largo de 20 minutos una  
15 solución de 1,2 g (0,03 moles) de hidróxido sódico en 30 ml  
de agua. Se añade hielo a intervalos mientras la mezcla de  
reacción se agita durante 1 hora más. Después el agua se se-  
para por decantación del producto sólido que a continuación  
se tritura con agua fría y se decanta y después se tritura  
con 0,5 ml de ácido acético en 50 ml de agua fría y se de-  
20 canta de nuevo. El sólido se recoge en diclorometano, se se-  
ca y después se evapora hasta formar un aceite. Este último  
se tritura con éter de petróleo después de lo cual solidifi-  
ca, dando 3,2 g de producto que se recristaliza en dicloro-  
metano/éter de petróleo para dar 2,0 g. Este material se cro-  
25 matografía en un aparato de cromatografía de líquidos a alta  
presión Waters, empleando gel de sílice y hexano/acetato de  
etilo 2:1 como eluyente. Se obtiene un total de 800 mg de  
producto con un punto de fusión de 123-124°C.

EJEMPLO 23

N-Acetil-2-(3-carbometoxi-propioniltio)acetamida

A. N-Acetil-2-mercptoacetamida

Se forma una suspensión de 8,75 g (0,05 moles) de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida en 100 ml de metanol a  $-5^{\circ}\text{C}$  y se hace borbotear nitrógeno a través de la suspensión. Después se agregan 2,0 g (0,05 moles) de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se envejece durante 1 hora. A continuación se añaden 3,0 g (0,05 moles) de ácido acético (2,9 ml) y la mezcla de reacción se concentra a vacío a baja temperatura.

B. N-Acetil-2-(3-carbometoxi-propioniltio)acetamida

El producto concentrado de la Etapa A anterior se agrega a 100 ml de diclorometano y se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. Después se añaden 8,3 g (0,055 moles) de cloruro de 3-carbometoxipropionilo en 20 ml de diclorometano, a lo largo de 5 a 10 minutos. A continuación se añaden 5,57 g (0,055 moles) de trietilamina en 20 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se envejece durante 1 hora a  $-5^{\circ}\text{C}$  y después se deja alcanzar la temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. Después la mezcla de reacción se concentra a vacío una vez que se ha acidulado ligeramente con ácido acético. A continuación se agrega agua de hielo a la mezcla de reacción y el agua se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta formar 15,4 g de un aceite. Este aceite se pasa a una columna de gel de sílice y se eluye con acetato de etilo al 25 % en hexano para obtener 2,3 g del producto final con un punto de fusión de  $111-113^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLOS 24-56

En los siguientes ejemplos se sigue el procedimiento del Ejemplo 23 anterior para obtener primero la N-acetil-2-mer-

1 captoacetamida a partir de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida  
y después el cloruro de 3-carbometoxipropionilo del Ejem-  
plo 23 se sustituye por cantidades equimoleculares de los  
5 cloruros de carbonilo indicados en la siguiente tabla, en  
la que también están identificados los productos obtenidos  
y sus puntos de fusión cuando se han determinado.

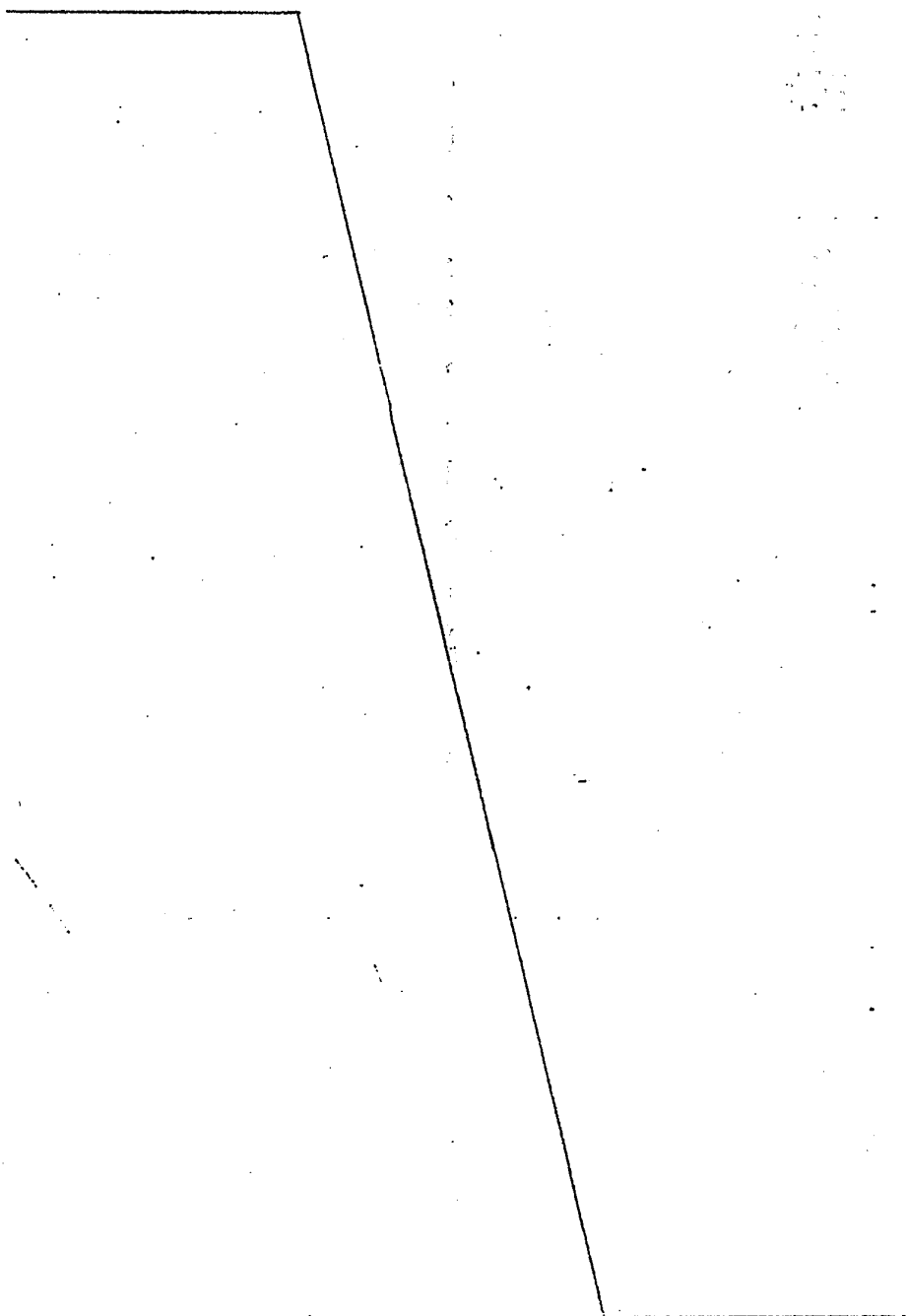
10

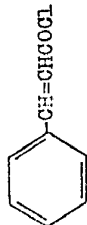
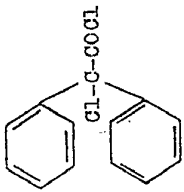

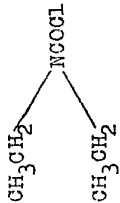
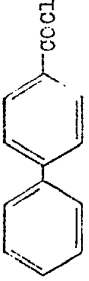

15

20

25

30



Ej. no	Cloruro de carbonilo	Peso, g	Producto final	Peso, g	Punto de fusión, °C
24	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOCl}$	5,8	N-acetil-2-(2-butenoil)acetamida	2,3	120,5-122
25		9,2	N-acetil-2-(3-fenil-2-propenoil)acetamida	7,7	162-164
26	$\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$	4,98	N-acetil-2-(2-propenoil)acetamida	0,35	115-116,5
27		14,6	N-acetil-2-(2-cloro-2,2-difenilacetil)acetamida	5,6	114,5-116
28	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$	4,16	N-acetil-2-(butanoil)acetamida	1,2	98,5-100,5
29	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$	7,44	N-acetil-2-(decanoil)acetamida	2,0	93-94
30		4,08	N-acetil-2-(ciclopropanocarbonil)acetamida	1,1	131-132
31		5,29	N-acetil-2-(N,N-dietilcarbamoil)acetamida	2,3	aceite
32		6,5	N-acetil-2-(4-fenilbenzoil)acetamida	0,8	177-179
33	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COCl}$	8,53	N-acetil-2-(2-dodecanoil)acetamida	5,4	92-94
34		4,62	N-acetil-2-(2-pentenoil)acetamida	2,4	84-85
35	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COCl}$	6,34	N-acetil-2-(octanoil)acetamida	2,3	91-92

1

5

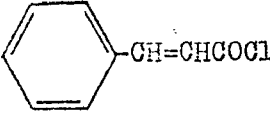
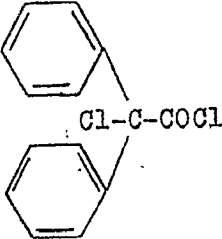
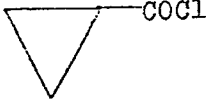
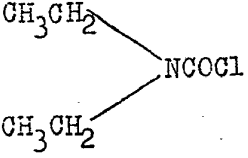
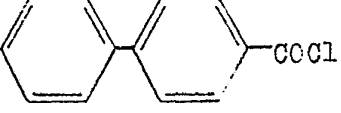
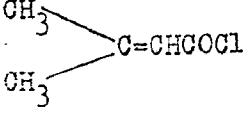
10

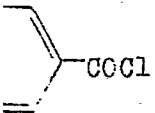
15


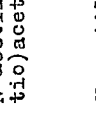
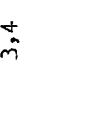

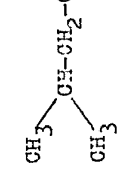
20

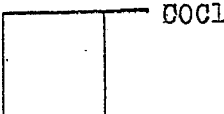
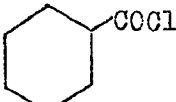
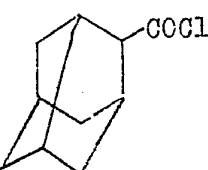
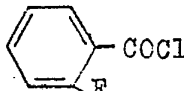
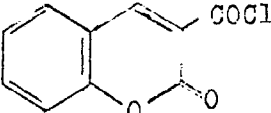
25

30

1	Ej. nº	Cloruro de carbonilo	Peso, g	Producto fin
	24	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOCl}$	5,8	N-acetil-2-(2-bute mida
5	25		9,2	N-acetil-2-(3-feni tio)acetamida
	26	$\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$	4,98	N-acetil-2-(2-prop mida
	27		14,6	N-acetil-2-(2-clor acetiltio)acetamid
10	28	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$	4,16	N-acetil-2-(butan
	29	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$	7,44	N-acetil-2-(decan
15	30		4,08	N-acetil-2-(ciclo tio)acetamida
	31		5,29	N-acetil-2-(N,N-d tio)acetamida
20	32		6,5	N-acetil-2-(4-fen acetamida
	33	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COCl}$	8,53	N-acetil-2-(2-dod mida
25	34		4,62	N-acetil-2-(2-pen mida
	35	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COCl}$	6,34	N-acetil-2-(octan
30				

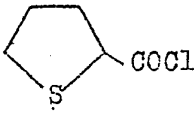
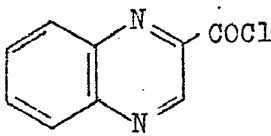
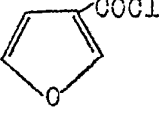
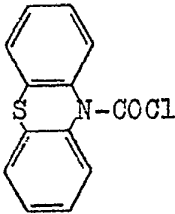
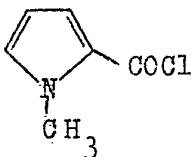
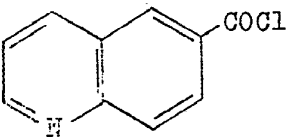
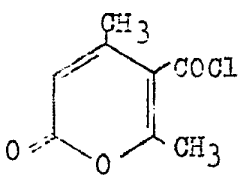
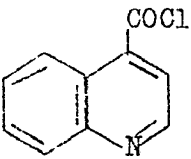
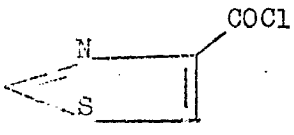
de carbonilo	Peso, g	Producto final	Peso, g	Punto de f sión. °C
Cl	5,8	N-acetil-2-(2-butenoil)aceta mida	2,3	120,5-122
CHCOCl	9,2	N-acetil-2-(3-fenil-2-propenoil- tio)acetamida	7,7	162-164
	4,98	N-acetil-2-(2-propenoil)aceta mida	0,35	115-116,5
	14,6	N-acetil-2-(2-cloro-2,2-difenil- acetil)acetamida	5,6	114,5-116
-COCl				
Cl	4,16	N-acetil-2-(butanoil)acetamida	1,2	98,5-100,5
Cl	7,44	N-acetil-2-(decanoil)acetamida	2,0	93-94
COCl	4,08	N-acetil-2-(ciclopropanocarbonil- tio)acetamida	1,1	131-132
	5,29	N-acetil-2-(N,N-dietilcarbamoil- tio)acetamida	2,3	aceite
NCOCl				
	6,5	N-acetil-2-(4-fenilbenzoil)aceta mida	0,8	177-179
COCl	8,53	N-acetil-2-(2-dodecanoil)aceta mida	5,4	92-94
HOCl	4,62	N-acetil-2-(2-pentenoil)aceta- mida	2,4	84-85
Cl	6,34	N-acetil-2-(octanoil)acetamida	2,3	91-92

Ej. nº	Cloruro de carbonilo	Peso, g	Producto final	Peso, g	Punto de fusión °C
1					
36	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{COCl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4,70	N-acetil-2-(2,2-dimetilpropanoil- tio)acetamida	3,0	aceite
5					
37	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$	4,70	N-acetil-2-(pentanoiltio)aceta- mida	1,7	77-79
38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2\text{COCl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	5,25	N-acetil-2-(3,3-dimetilbutanoil- tio)acetamida	1,3	66-68
10					
39	$\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-\text{COCl}$	7,91	N-acetil-2-(10-undecenoiltio)ace- tamida	1,7	77,5-79
40		4,62	N-acetil-2-(ciclohexanocarbonil- tio)acetamida	0,77	73-75
15					
41		5,72	N-acetil-2-(ciclohexanocarbonil- tio)acetamida	1,9	84-86
42		3,4	N-acetil-2-(triciclo[3,3,1.1.3,7]- decano-1-carboniltio)acetamida	1,9	103-105
20					
43		5,4	N-acetil-2-(2-fluorbenzoiltio)ace- tamida	1,4	105-107
44	$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{COCl}$	4,3	N-acetil-2-(2-metoxiacetiltio)- acetamida	1,8	95-96
25					
45	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{COCl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4,8	N-acetil-2-(3,3-dimetilpropanoil- tio)acetamida	2,3	58-60
46	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COCl}$	10,0	N-acetil-2-(hexadecanoiltio)ace- tamida		102-103
47		1	N-acetil-2-[(1-benzopirrol-2-on- 3-carbonil)tio]acetamida	0,55	222-223
80					

1	Ej. nº	Cloruro de carbonilo	Peso, g	Producto f
	36	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{COCl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4,70	N-acetil-2-(2,2-dimtio)acetamida
5	37	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$	4,70	N-acetil-2-(pentano mida)
	38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2\text{COCl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	5,25	N-acetil-2-(3,3-dim tio)acetamida
10	39	$\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-\text{COCl}$	7,91	N-acetil-2-(10-unde tamida)
	40		4,62	N-acetil-2-(ciclobu tio)acetamida
15	41		5,72	N-acetil-2-(ciclohe tio)acetamida
	42		3,4	N-acetil-2-(tricicl decano-1-carbonilti)
20	43		5,4	N-acetil-2-(2-fluor tamida)
	44	$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{COCl}$	4,3	N-acetil-2-(2-metox acetamida)
25	45	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{COCl} \\ / \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4,8	N-acetil-2-(3,3-dim tio)acetamida
	46	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COCl}$	10,0	N-acetil-2-(hexadec tamida)
30	47		1	N-acetil-2-[(1-benz 3-carbonil)tio]acet

arbolito	Peso, g	Producto final	Peso, g	Punto de fusión °C
	4,70	N-acetil-2-(2,2-dimetilpropanoil- tio)acetamida	3,0	aceite
	4,70	N-acetil-2-(pentanoiltio)aceta- mida	1,7	77-79
	5,25	N-acetil-2-(3,3-dimetilbutanoil- tio)acetamida	1,3	66-68
Cl	7,91	N-acetil-2-(10-undecenoiltio)ace- tamida	1,7	77,5-79
1	4,62	N-acetil-2-(ciclobutanocarbonil- tio)acetamida	0,77	73-75
	5,72	N-acetil-2-(ciclohexanocarbonil- tio)acetamida	1,9	84-86
	3,4	N-acetil-2-(triciclo[3,3,1.1. 3,7]- decano-1-carboniltio)acetamida	1,9	103-105
	5,4	N-acetil-2-(2-fluorbenzoiltio)ace- tamida	1,4	105-107
	4,3	N-acetil-2-(2-metoxiacetiltio)- acetamida	1,8	95-96
	4,8	N-acetil-2-(3,3-dimetilpropanoil- tio)acetamida	2,3	58-60
	10,0	N-acetil-2-(hexadecanoiltio)ace- tamida		102-103
		N-acetil-2-[(1-benzopirran-2-ona- 3-carbonil)tio]acetamida	0,55	222-223

Ej. nº	Cierre de carbonilo	Peso, g	Producto final	Peso, g	Punto de fusión, °C
48		4,4	N-acetil-2-(tiófen-2-carbonil-3-oxo)acetamida	1,65	119-120
5		5,0	N-acetil-2-(1,4-quinoxalín-3-carbonil)acetamida	0,90	177-179
50	2	6,83	N-acetil-2-(3-furóil)acetamida	1,6	115-116
10		6,83	N-acetil-2-(fenotiazín-10-carbonil)acetamida	3,7	167-171
15		3	N-acetil-2-(1-metil-2-pirrolil)acetamida	1,6	75-76
53		4	N-acetil-2-(quinolín-6-carbonil)acetamida	0,90	143-144
20		5	N-acetil-2-(4,6-dimetilpiran-2-ona-5-carbonil)acetamida	3,3	168-170
25		6	N-acetil-2-(quinolín-4-carbonil)acetamida.	2,0	143-144
30		7	N-acetil-2-(isazol-4-carbonil)acetamida.	1,3	132-133

1	Ej. nº	Cloruro de carbonilo	Peso, g	Producto f
	48		4,4	N-acetil-2-(tiofen-2-acetamida
5	49		5,0	N-acetil-2-(1,4-quiniltio)acetamida
	50		<u>2</u>	N-acetil-2-(3-furoil
10	51		6,83	N-acetil-2-(fenotiazio)acetamida.
	52		<u>3</u>	N-acetil-2-(1-metil-acetamida
15	53		<u>4</u>	N-acetil-2-(quinolinacetamida
20	54		<u>5</u>	N-acetil-2-(4,6-dim5-carboniltio)aceta
25	55		<u>6</u>	N-acetil-2-(quinolinacetamida.
30	56		<u>7</u>	N-acetil-2-(tiazolacetamida.

carbonilo	Peso, g	Producto final	Peso, g	Punto de fusión °C
COCl	4,4	N-acetil-2-(tiofen-2-carboniltio)-acetamida	1,65	119-120
COCl	5,0	N-acetil-2-(1,4-quinoxalin-3-carboniltio)acetamida	0,90	177-179
<u>2</u>		N-acetil-2-(3-furoiltio)acetamida	1,6	115-116
Cl	6,83	N-acetil-2-(fenotiazin-10-carboniltio)acetamida	3,7	167-171
COCl	<u>3</u>	N-acetil-2-(1-metil-2-pirroiltio)-acetamida	1,6	75-76
COCl	<u>4</u>	N-acetil-2-(quinolin-6-carboniltio)-acetamida	0,90	143-144
<u>5</u>		N-acetil-2-(4,6-dimetilpiran-2-ona-5-carboniltio)acetamida	3,3	168-170
COCl	<u>6</u>	N-acetil-2-(quinolin-4-carboniltio)acetamida.	2,0	143-144
	<u>7</u>	N-acetil-2-(tiazol-4-carboniltio)acetamida.	1,3	132-133

- 1 El cloruro de ácido se prepara a partir de 5,7 g (0,03 moles) de ácido cumarín-3-carboxílico en 50 ml de cloruro de sulfonilo, calentando a reflujo durante 1 hora y después evaporando para obtener un sólido cristalino que se utiliza sin purificarlo.
- 2 El cloruro de 3-furilo se prepara calentando a reflujo 15 g del ácido correspondiente en 40 g de cloruro de sulfonilo durante 2 horas y después evaporando. El producto oleoso crudo se utiliza sin purificarlo.
- 3 El cloruro de ácido se prepara calentando a reflujo 15 g del correspondiente ácido en 30 ml de cloruro de sulfonilo durante hora y media, expulsando después el exceso de cloruro de sulfonilo y utilizando el cloruro de ácido crudo, un aceite muy oscuro, sin purificarlo.
- 4 El cloruro de ácido se prepara a partir de 10,4 g (0,06 moles) de ácido quínicin-6-carboxílico y 30 g de cloruro de sulfonilo, calentando a reflujo durante 2 horas y después evaporando a vacío.
- 5 El cloruro de ácido se prepara a partir de 10,1 g (0,06 moles) del ácido correspondiente y 50 g de cloruro de sulfonilo, calentando a reflujo durante 2 horas y después evaporando a un sólido cristalino.
- 6 El cloruro de ácido se prepara a partir de 10,4 g (0,06 moles) de ácido quínicin-4-carboxílico y 35 g de cloruro de sulfonilo, calentando a reflujo durante 2 horas y después evaporando para obtener un sólido amarillo que se extrae con éter.
- 7 El cloruro de ácido se prepara calentando a reflujo 5 g (0,03 moles) de ácido tiazol-4-carboxílico en 35 ml de cloruro de sulfonilo durante 2,5 horas y después evaporando a vacío para formar un material cristalino.



se prepara a partir de 5,7 g (0,03 moles) de ácido cumarín-3-carboxílico en 50 ml de solvente calentando a reflujo durante 1 hora y después evaporando para obtener un sólido cristalino que se purifica.

se prepara calentando a reflujo 15 g del ácido correspondiente en 40 g de cloruro de sodio y después evaporando. El producto oleoso crudo se utiliza sin purificarlo.

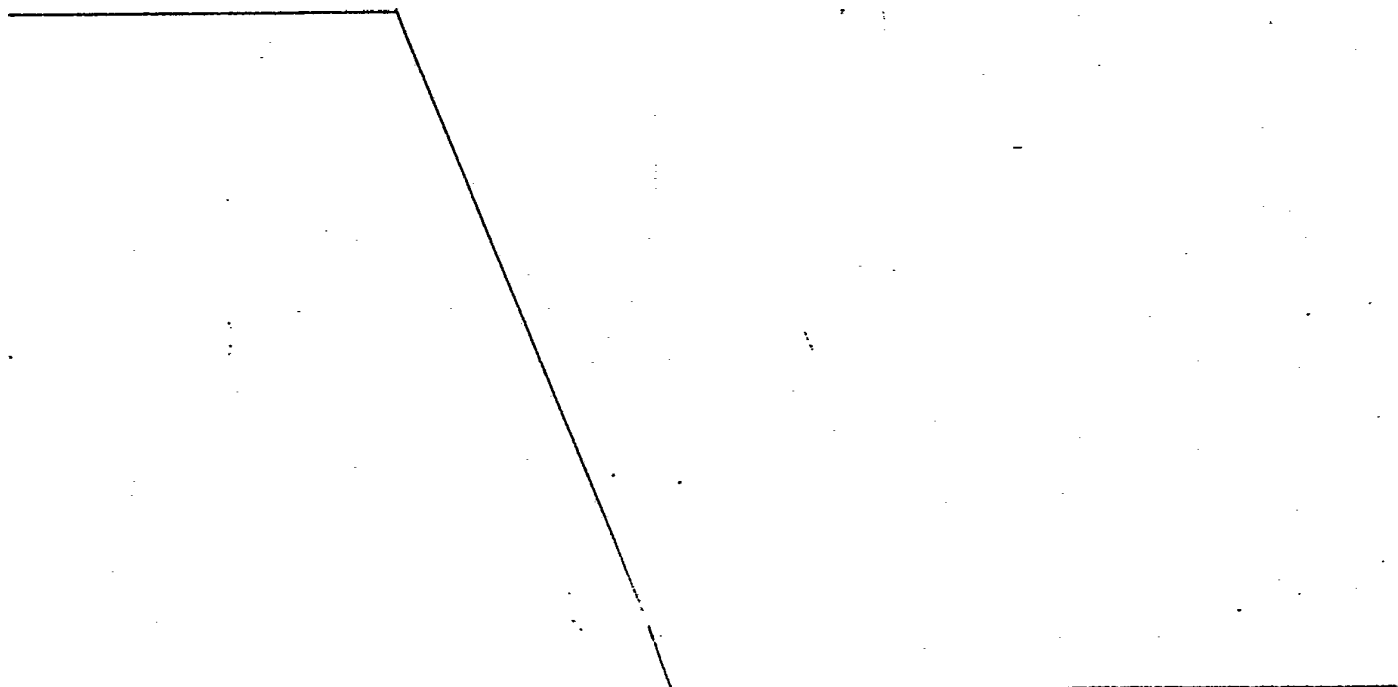
se prepara calentando a reflujo 15 g del correspondiente ácido en 30 ml de cloruro de sodio en solución acuosa, expulsando después el exceso de cloruro de sodio y utilizando el cloruro de sodio en solución acuosa, sin purificarlo.

se prepara a partir de 10,4 g (0,06 moles) de ácido quinolin-6-carboxílico y 30 g de solvente calentando a reflujo durante 2 horas y después evaporando a vacío.

se prepara a partir de 10,1 g (0,06 moles) del ácido correspondiente y 50 g de cloruro de sodio calentando a reflujo durante 2 horas y después evaporando a un sólido cristalino.

se prepara a partir de 10,4 g (0,06 moles) de ácido quinolin-4-carboxílico y 35 g de solvente calentando a reflujo durante 2 horas y después evaporando para obtener un sólido amaro.

se prepara calentando a reflujo 5 g (0,03 moles) de ácido tiazol-4-carboxílico en 35 ml de solvente durante 2,5 horas y después evaporando a vacío para formar un material cristalino.



1

EJEMPLO 57

N-Acetil-N-etil-2-(acetiltio)acetamida

5

10

15

Se enfría a  $-30^{\circ}\text{C}$  una solución de 11 g (0,063 moles) de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida en 75 ml de dimetilformamida seca y después se añaden 3,02 g (0,063 moles) de hidruro sódico al 50 %. La mezcla de reacción se envejece hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. Después se añaden 5,1 ml (0,063 moles) de yoduro de etilo una vez enfriada la mezcla de reacción a  $-40^{\circ}\text{C}$  y a continuación la mezcla de reacción se deja llegar a la temperatura ambiente y envejecer durante la noche. Se forma un precipitado. A continuación se agregan 5 ml de ácido acético, después 100 ml de éter seguido de 30 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y 70 ml de agua. Se separa la capa etérea y la capa acuosa se diluye hasta unos 400 ml con agua, después de lo cual se extrae tres veces con 100 ml de éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta 7,2 g de un aceite. La composición del producto se comprueba por espectrometría de RMN y de masas.

20

EJEMPLO 58

N-Acetil-2-trifenilmetil-2-(2-propeniltio)acetamida

Etapa A: Preparación de N-acetil-2-cloroacetamida

25

30

A una mezcla de 186 g de 2-cloroacetamida y 250 ml de anhídrido acético se añaden 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor en atmósfera de nitrógeno durante hora y media. Después se enfría la mezcla de reacción y se agrega éter hasta cerca del punto de turbidez. Se forma el producto como sólido voluminoso. Se añade un total de 500 ml de éter y la mezcla de reacción se agita durante la noche, después de lo cual se recoge el producto y se lava varias veces con éter. El rendi-

1 miento es de 249 g con un punto de fusión de 104-107°C.

Etapa B: Preparación de N-acetil-2-(trifenilmetiltio)acetamida

5 A una suspensión de 100,4 g (0,40 moles) de trifenilmercaptano en 500 ml de dimetilformamida seca se añaden 40,4 g (0,40 moles) de trietilamina seca. La mezcla de reacción se enfría en hielo y se agita a medida que se agregan poco a poco, a lo largo de 10 minutos, 54,2 g (0,40 moles) del producto de la Etapa A. La mezcla de reacción se agita 10 durante una hora más mientras se enfría con hielo y después durante la noche a la temperatura ambiente. A continuación se agrega cuidadosamente agua a la mezcla de reacción hasta inmediatamente antes del punto de turbidez y entonces la mezcla se siembra y comienza la cristalización. El rendimiento 15 de producto es de 98,5 g con un punto de fusión de 147-149°C.

Etapa C: Preparación de N-acetil-2-trifenilmetil-2-(2-propeniltio)acetamida

20 A 3,75 g (0,01 moles) del producto de la Etapa B anterior en 100 ml de acetona se añaden 672 mg (0,012 moles) de hidróxido potásico en polvo y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añaden 1,2 g (0,01 moles) de bromuro de alilo. La mezcla de reacción se vuelve turbia y se agita durante la noche a la 25 temperatura ambiente, después de lo cual se detecta la presencia de algo de sólido. Se evapora la mezcla de reacción a vacío, se agrega agua de hielo al residuo y después se decanta y se recoge en 50 ml de etanol a ebullición. Se 30 obtiene un rendimiento de 600 mg de agujas de color tostado pálido, p.f. 193-194°C.

1

EJEMPLO 59

N-Acetil-2-trifenilmetil-2-(benciltio)acetamida

5

A 3,75 g (0,01 moles) del producto del Ejemplo 58, Etapa B anterior, en 30 ml de dimetilformamida seca se añaden 288 mg (0,012 moles) de hidruro sódico. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos y después se añaden 1,5 g (0,012 moles) de cloruro de bencilo, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción turbia se vierte en agua de hielo y el sólido resultante se separa por filtración y después se cromatografía en un aparato de cromatografía de líquidos a alta presión Waters, empleando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente. Se obtiene un rendimiento de 1,9 g, p.f. 184-186°C.

10

15

EJEMPLO 60

N-Acetil-2-(2-furoiltio)acetamida

Etapa A: Preparación de 2-(2-furoiltio)acetamida

20

Se prepara una suspensión a partir de 8,75 g (0,05 moles) de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida y 100 ml de metanol a -5°C y se hace borbotear nitrógeno a través de la suspensión. Después se agregan 2,0 g (0,05 moles) de hidróxido sódico en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se envejece durante 1 hora y después se concentra a alto vacío mientras la temperatura se mantiene por debajo de 30°C. A continuación se añaden 100 ml de dimetilformamida y la mezcla de reacción se enfría a 0°C. Después se agregan 7,2 g (0,055 moles) de cloruro de 2-furoilo y la mezcla de reacción se envejece durante 3 horas a 0°C, después de lo cual se concentra a alto vacío. El residuo se carga en una columna de gel de sílice y se eluye con acetato de etilo al 50 % en hexano. El

25

30

1 producto se recristaliza de tolueno y se seca al aire dando  
2,9 g, p.f. 126-128°C.

Etapa B: Preparación de N-acetil-2-(2-furoiltio)acetamida

5 Una mezcla de reacción constituida por 2,8 g del produc-  
to de la Etapa A anterior, 30 ml de anhídrido acético y 2 ml  
de cloruro de acetilo se calienta en un baño de vapor durante  
6 horas. Después la mezcla de reacción se enfría y se vierte  
en agua de hielo, dando una goma sólida al cabo de unos 15  
minutos. Se filtra el producto y se seca al aire para dar  
10 1,1 g. Este se recristaliza de tolueno para dar 0,65 g de  
producto, p.f. 103-105°C.

EJEMPLO 61

N-Acetil-2-(N,N-dimetilcarbamoiltio)acetamida

15 Etapa A: Preparación de N-acetil-2-mercaptoacetamida

Una suspensión de 8,75 g (0,05 moles) de N-acetil-2-(ace-  
20 tiltio)acetamida en 100 ml de metanol se enfría a -5°C y se  
hace borbotear nitrógeno a su través durante 10 minutos. Des-  
pués se agrega una solución de 2,0 g (0,05 moles) de hidró-  
xido sódico en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se  
agita durante 1 hora a -5°C y después se añaden 5 ml de áci-  
do clorhídrico concentrado. Se destila la mezcla de reacción  
a vacío hasta que se obtiene un producto seco.

25 Etapa B: Preparación de N-acetil-2-(N,N-dimetilcarbamoiltio)-  
acetamida

El producto de la Etapa A anterior se suspende en 100 ml  
de diclorometano y se enfría a -5°C, después de lo cual se  
agregan 6,0 g (0,055 moles) de cloruro de N,N-dimetilcarba-  
moilo en 20 ml de diclorometano. Después se añade gota a go-  
30 ta una solución de 9 ml de trietilamina en 25 de diclorome-  
tano mientras la temperatura de la mezcla de reacción se

1 mantiene por debajo de 0°C. Después la mezcla de reacción  
se envejece durante la noche a la temperatura ambiente y a  
continuación se destila a vacío y se seca. La mezcla de reac-  
ción se agita después con 50 ml de agua, se enfría en un ba-  
5 ño de hielo, se filtra y se lava con 25 ml de agua fría. Se  
obtiene un rendimiento de 6,02 g de cristales esponjosos de  
color tostado.

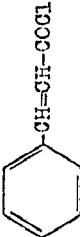
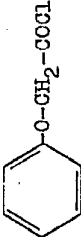
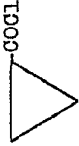
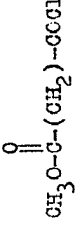
EJEMPLO 62

N-(2-Fenilacetil)-2-(acetiltio)acetamida

10 Una mezcla de reacción constituida por 6,65 g (0,05 mo-  
les) de 2-(acetiltio)acetamida, 10 ml de cloruro de 2-fenil-  
acetilo y una gota de ácido sulfúrico se calienta en un ba-  
ño de vapor durante media hora y después se deja en reposo  
durante la noche a la temperatura ambiente, después de lo  
15 cual solidifica. A continuación se añaden 50 ml de éter y  
20 ml de hexano, seguido de agitación durante 10 minutos y  
después filtración. Se obtiene un rendimiento de 8,5 g de  
un sólido de color tostado que después se cromatografía en  
100 g de gel de sílice, eluyendo con éter al 5 % en dicloro-  
20 metano seguido de concentración a sequedad. El sólido se sus-  
pende en 60 ml de etanol y se agita en un baño de hielo du-  
rante 1 hora. Se obtienen cristales blancos de producto,  
p.f. 153-155°C, con un rendimiento de 5,6 g.

EJEMPLOS 63-67

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 62 anterior, pero  
sustituyendo el cloruro de 2-fenilacetilo de dicho ejemplo  
por cantidades equimoleculares de los cloruros de carbonilo  
indicados en la siguiente Tabla, se obtienen las diversas  
2-(acetiltio)acetamidas N-sustituídas indicadas en la Tabla,  
30 junto con sus puntos de fusión cuando se han obtenido.

Ej. no	Cloruro de carbonilo	Cantidad	Producto final	Peso, g	Punto de fusión, °C
63	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COCl}$	8 ml (0,045 moles)	N-hexadecanoil-2-(acetiltio)-acetamida	1,02	122,5-124,5
64		7,5 g	N-(3-fenil-2-propenil)-2-(acetiltio)acetamida	1,51	156-157
65		6,2 ml (0,045 moles)	N-(2-fenoxiacetil)-2-(acetiltio)acetamida	0,47	-
66		4,1 ml (0,045 moles)	N-(ciclopropanocarbonil)-2-(acetiltio)acetamida	5,0	-
67		5,6 ml (0,045 moles)	N-(3-carbometoxipropionil)-2-(acetiltio)acetamida	0,98	-

1

5

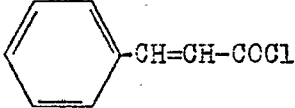
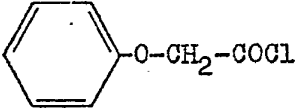
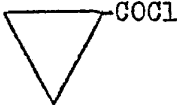
10

15

20

25

30

1	Ej. nº	Cloruro de carbonilo	Cantidad	Producto final
	63	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COCl}$	8 ml (0,045 moles)	N-hexadecanoil-2-acetamida
5	64		7,5 g	N-(3-fenil-2-propionil)acetamida
10	65		6,2 ml (0,045 moles)	N-(2-fenoxiacetil)acetamida
	66		4,1 ml (0,045 moles)	N-(ciclopropanocarbonyl)acetamida
15	67	$\text{CH}_3\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)-\text{COCl}$	5,6 ml (0,045 moles)	N-(3-carbometoxipropionil)acetamida

20

25

30

<u>Carbonilo</u>	<u>Cantidad</u>	<u>Producto final</u>	<u>Peso, g</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	8 ml (0,045 moles)	N-hexadecanoil-2-(acetiltio)-acetamida	1,02	122,5-124,5
	7,5 g	N-(3-fenil-2-propenil)-2-(acetiltio)acetamida	1,51	156-157
	6,2 ml (0,045 moles)	N-(2-fenoxiacetyl)-2-(acetiltio)acetamida	0,47	-
	4,1 ml (0,045 moles)	N-(ciclopropanocarbonil)-2-(acetiltio)acetamida	5,0	-
1	5,6 ml (0,045 moles)	N-(3-carbometoxipropionil)-2-(acetiltio)acetamida	0,98	

EJEMPLO 68

N-(Tiofen-2-carbonil)-2-(acetiltio)acetamida

Etapas A: Preparación de hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-(acetiltio)acetamidina

A una solución de 1,54 g de hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-(mercapto)acetamidina en 15 ml de ácido acético se añaden 2 ml de anhídrido acético y la mezcla de reacción se calienta a 55-60°C durante 3 horas, después de lo cual se concentra a vacío. El producto se cristaliza de éter, se filtra y se seca al aire y después se recrystaliza de etanol para dar 1,1 g, p.f. 162,5-163°C.

Etapas B: Preparación de N-(tiofen-2-carbonil)-2-(acetiltio)acetamida

Se enfría entre -30 y -48°C, en un baño de acetona y hielo seco, una mezcla de reacción constituida por 9,8 g de hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-(acetiltio)acetamidina y 7,0 ml de cloruro de tiofen-2-carbonilo en 200 ml de diclorometano, bajo una capa de nitrógeno. Después se añaden 25 ml de trietilamina en 50 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente a la que se mantiene durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se extrae en 300 ml de diclorometano, 100 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y 100 ml de agua. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae una vez con 100 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para dar 13,5 g de un aceite pardo oscuro. El aceite se cromatografía sobre 1 kg de gel de sílice, eluyendo con éter al 50 % en hexano, para dar 0,75 g del producto final.

EJEMPLO 69

N-Acetil-2-(acetiltio)acetamida

A una solución de 1,55 g (0,01 moles) de hidrocioruro de N,N-dimetil-2-(acetiltio)acetamidina en 25 ml de diclorometano se añaden 8,4 ml (0,06 moles) de trietilamina seguidos de 3,8 ml (0,04 moles) de anhídrido acético y después la mezcla de reacción se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío y después se cromatografía sobre 200 g de gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano (1 %/10 %). El producto principal se aísla y recristaliza de etanol y después de acetato de etilo/hexano. La estructura del producto es confirmada por RMN.

EJEMPLO 70

N-Propionil-2-(acetiltio)acetamida

Se hace borbotear nitrógeno a través de 4,0 g (0,1 moles) de hidróxido sódico en 200 ml de metanol y se añaden 7,1 ml (0,1 moles) de ácido tioacético y después 16,0 g (0,1 moles) de N-propionil-2-cloroacetamida. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se destila a vacío y se filtra. El producto se disuelve en agua hirviendo, se trata con carbón activo, se filtra y se seca a vacío. Se obtiene un rendimiento de 6,0 g de producto cristalino blanco.

EJEMPLO 71

N-Metil-N-acetil-2-(benciltio)acetamida

EtapA A: Preparación de N-acetil-2-(benciltio)acetamida

A una solución de 1,75 g (0,01 moles) de N-acetil-2-(acetiltio)acetamida en 20 ml de dimetilformamida se añaden 0,5 g de hidruro sódico al 50 %. Cuando cesa el desprendi-

1 miento de hidrógeno, se añaden 1,5 ml de cloruro de bencilo  
y la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor du-  
rante 4 horas. El producto se cromatografía en capa fina elu-  
yendo con acetato de etilo al 40 % en hexano y después se  
5 agregan 15 g de gel de sílice y el producto se destila a va-  
cío. El residuo se cromatografía sobre 200 g de gel de sí-  
lice, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en hexano. Se  
obtiene un rendimiento de 0,65 g de producto que se recrís-  
taliza de isopropanol, p.f. 86-87°C.

10 Etapa B: Preparación de N-metil-N-acetil-2-(benciltio)aceta-  
mida

Se enfría a -5°C una solución de 11,15 g (0,05 moles) del  
producto de la Etapa A anterior en 75 ml de dimetilformamida  
y después se añaden 2,4 g (0,05 moles) de hidruro sódico al  
15 50 %. La mezcla de reacción se envejece durante 30 minutos  
a -5°C, después de lo cual se añaden 3,2 ml (0,05 moles) de  
yoduro de metilo y la mezcla de reacción se envejece durante  
1 hora y 15 minutos a 0°C y 45 minutos a la temperatura am-  
biente. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, se  
20 siembra y se coloca en un frigorífico durante la noche. Des-  
pués se filtra, se lava con agua y se seca al aire. Se obtie-  
ne un rendimiento de 9,0 g de producto.

EJEMPLO 72

N-Acetil-2-metil-2-(acetiltio)acetamida

25 A una solución de 0,64 g de hidróxido sódico (0,016 mo-  
les) en 50 ml de metanol, a través de la cual se ha hecho  
pasar nitrógeno durante 15 minutos, se añaden 1,5 ml de áci-  
do tioacético y la mezcla de reacción se envejece durante  
15 minutos. Después se agregan 2,4 g (0,016 moles) de N-ace-  
30 til-2-metil-2-cloroacetamida en 30 ml de metanol. La mezcla

1 de reacción se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante  
2 horas y después se filtra y concentra a vacío hasta formar  
3,9 g de un aceite. Este aceite se carga en una columna de  
5 gel de sílice y se eluye con acetato de etilo al 20 % en he-  
xano y el producto obtenido se concentra a 1,8 g de un sólido  
blanco, p.f. 91-93°C.

EJEMPLO 73

N-Acetil-2-(propioniltio)acetamida

10 A una solución de 4,0 g (0,1 moles) de hidróxido sódico  
en 50 ml de agua, enfriada en hielo y a través de la cual se  
ha hecho borbotear nitrógeno, se agregan 9,5 g (0,1 moles)  
de ácido tiopropiónico. La mezcla de reacción se agita duran-  
te 5 minutos y después se agregan 13,7 g de N-acetil-cloro-  
15 acetamida en 50 ml de agua. La mezcla de reacción se calien-  
ta en un baño de vapor durante 10 minutos y después se en-  
fría, se filtra y se seca al aire. El producto se lava tres  
veces con éter/hexano (3:1) empleando 150 ml en cada lavado  
y después se seca al aire. El producto se recristaliza de  
20 agua para dar 8,0 g de cristales blancos.

EJEMPLO 74

N-Acetil-2-(acetiltio)butiramida

Etapa A: Preparación de 4-clorobutiramida

25 A 500 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0°C se añaden  
81 g (0,78 moles) de 4-clorobutironitrilo y la mezcla de  
reacción se envejece durante la noche a la temperatura am-  
biente. Después la mezcla de reacción se concentra a vacío,  
se somete a destilación azeotrópica con benceno y se seca a  
vacío durante la noche, después de lo cual se extrae con to-  
30 lueno caliente y el producto sólido se deja cristalizar.

1

Etapa B: Preparación de N-acetil-2-(acetiltio)butiramida

5

A una solución de 1,04 g (0,26 moles) de hidróxido sódico en 25 ml de metanol, a través de la cual se ha hecho borbotear nitrógeno durante 15 minutos, se agregan 1,98 g (0,26 moles) de ácido tioacético y la solución amarilla resultante se envejece durante 10 minutos. A esta solución se agregan después 3,65 g (0,022 moles) del producto de la Etapa A anterior en 30 ml de metanol y la mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 6 horas, después de lo cual se enfría, se filtra y se concentra a vacío para dar 5,26 g de un aceite. Este aceite se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice, eluyendo con éter/hexano (1:1) y el producto final se concentra a 1,8 g, p.f. 77-79°C.

10

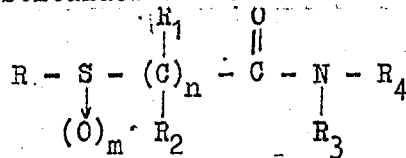
15

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de amidas de mercaptoácidos sustituidos de fórmula estructural:

20



25

donde

m es 0 a 2;

n es 1 a 17;

R es (a) hidrógeno, (b) alquilo C<sub>1-18</sub>; (c) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (d) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>; (e) ar-alquilo C<sub>1-6</sub>; (f) alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; (g) ar-alquenilo C<sub>1-6</sub>; (h) aroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>; (i) hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; (j)

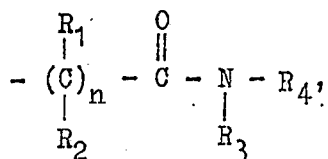
30

$\begin{array}{l} \text{R}_a \\ \text{R}_b \end{array} \text{N}$ -alquilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y

1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

fenilo; (k) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>; (l) alquiltio C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; (m) acil-alquilo C<sub>1-6</sub>; (n) alquenilo C<sub>1-10</sub>; (o) cicloalquenilo C<sub>1-10</sub>; (p) alquinilo C<sub>1-10</sub>; (q) arilo y arilo sustituido; (r) heterociclo y heterociclo sustituido; (s) heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido; (t) aciloxi-alquilo C<sub>1-6</sub>; (u)  $R_5-\overset{O}{\parallel}C-$ , donde R<sub>5</sub> es (1) alquilo C<sub>1-18</sub>; (2) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>; (3) ar-alquilo C<sub>1-6</sub>; (4) alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; (5) aroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>; (6) hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; (7) acil-alquilo C<sub>1-6</sub>; (8) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo; (9) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>; (10) aciloxi-alquilo C<sub>1-6</sub>; (11)  $\begin{matrix} R_c \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_d \end{matrix}$ -alquilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo; (12) alquenilo C<sub>1-8</sub>; (13) cicloalquenilo C<sub>1-6</sub>; (14) ar-alquenilo C<sub>1-6</sub>; (15) alquinilo C<sub>1-10</sub>; (16) arilo y arilo sustituido; (17) heterociclo y heterociclo sustituido; (18) heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido; (19) alcoxi C<sub>1-10</sub>; (20) haloalquilo C<sub>1-6</sub> y (21)  $\begin{matrix} R_e \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_f \end{matrix}$ -, donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo;

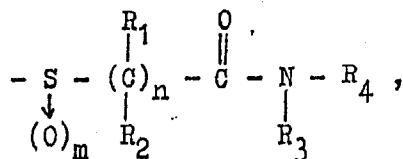
(v)



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son los definidos anteriormente;

1

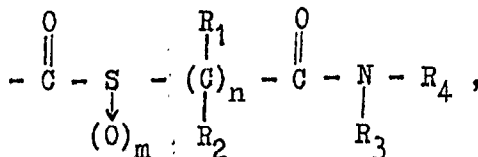
(w)



5

donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, m$  y  $n$  son los definidos anteriormente;

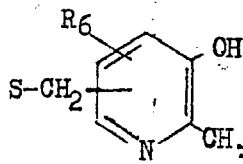
(x)



10

donde  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $n$  son los definidos anteriormente;

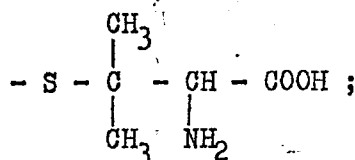
(y)



15

donde  $R_6$  es 4- ó 5-: hidroximetileno, mercaptometileno, vinilo o etinilo;

(z)



20

(aa)  $SO_3Na$  o (bb)  $PO_3Na_2$ ;

25

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre: (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_{1-10}$ ; (c) cicloalquilo  $C_{1-10}$ ; (d) ar-alquilo  $C_{1-6}$  y ar-alquilo  $C_{1-6}$  sustituido; (e) alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; (f) aroxi-alquilo  $C_{1-6}$ ; (g) hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; (h)  $\begin{matrix} R_g \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_h \end{matrix}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , donde  $R_g$  y  $R_h$  están seleccionados independientemente entre

30

1

hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo; (i) alquiltio C<sub>1-4</sub>-  
 alquilo C<sub>1-6</sub>; (j) acilo; (k) acil-alquilo C<sub>1-6</sub>; (l)  
 alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilalquilo C<sub>1-6</sub>; (m) alqueno C<sub>1-10</sub>;  
 (n) alquinilo C<sub>1-10</sub>; (o) arilo y arilo sustituido;  
 (p) heterociclo y heterociclo sustituido; (q) hetero-  
 ciclo-alquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> susti-  
 tuído y (r) haloalquilo C<sub>1-6</sub> y

5

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser iguales o diferentes y están selec-  
 cionados independientemente entre: (a) hidrógeno; (b)  
 alquilo C<sub>1-18</sub>; (c) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>; (d) ar-alquilo

10

C<sub>1-6</sub> y ar-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido; (e) alcoxi C<sub>1-4</sub>-  
 alquilo C<sub>1-6</sub>; (f) aroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>; (g) hidroxial-  
 quilo C<sub>1-6</sub>; (h)  $\begin{matrix} R_i \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_j \end{matrix}$ -alquilo C<sub>1-4</sub>, donde R<sub>i</sub> y

15

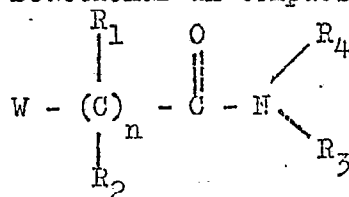
R<sub>j</sub> están seleccionados independientemente entre hi-  
 drógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo; (i) alquiltio C<sub>1-4</sub>-  
 alquilo C<sub>1-6</sub>; (j) alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (k) alqueno C<sub>1-10</sub>; (l) cicloalqueno C<sub>1-10</sub>; (m)  
 alquinilo C<sub>1-6</sub>; (n) arilo y arilo sustituido; (o) he-  
 terociclo y heterociclo sustituido; (p) heterociclo-  
 alquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido

20

(q) haloalquilo C<sub>1-6</sub> y (r)  $R_5-\overset{O}{\parallel}C-$ , donde R<sub>5</sub> es el de-  
 finido anteriormente, cuyo procedimiento se caracte-  
 riza porque consiste en:

25

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



30

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos anteriormen-  
 te y W es -SH o un grupo saliente, con un compuesto  
 de fórmula R-Z siendo R el definido anteriormente

1

Z es SH o un grupo saliente, con la condición de que cuando W es -SH, Z es un grupo saliente.

b) si se desea, hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con perborato sódico;

5

c) si se desea hacer reaccionar el producto de la etapa a) con peróxido de hidrógeno,

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-

de

n es 1 a 4;

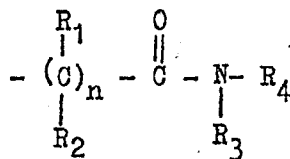
10

m es 0 a 2;

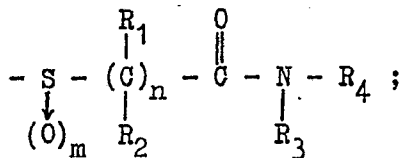
R es (a) hidrógeno; (b) SO<sub>3</sub>Na; (c) alquilo C<sub>1-4</sub>; (d) alquenoilo C<sub>1-4</sub>; (e) alquinilo C<sub>1-4</sub>; (f) fenilo; (g) heterociclo; (h) cicloalquilo C<sub>1-6</sub>; (i) ar-alquilo C<sub>1-6</sub>;

15

(j)

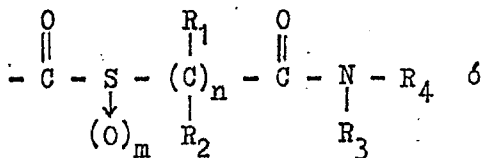


(k)



20

(l)



25

(m)

R<sub>5</sub>-C(=O)-, donde R<sub>5</sub> es (1) alquilo C<sub>1-18</sub>; (2) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>; (3) ar-alquilo C<sub>1-6</sub>; (4) ar-

30

1

alquenilo C<sub>1-6</sub>; (5) alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (6) alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>; (7) al-  
 quenilo C<sub>1-18</sub>; (8) arilo y arilo halosustitui-  
 do; (9) heterociclo y heterociclo sustituido;  
 5 (1) alcoxi C<sub>1-10</sub> y (11)  $\begin{matrix} R_e \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_f \end{matrix}$ , donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub>  
 están seleccionados independientemente entre  
 hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo;

5

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y están seleccio-  
 nados independientemente entre (a) hidrógeno; (b) al-  
 10 quilo C<sub>1-4</sub>; (c) ar-alquilo C<sub>1-6</sub> y (d) fenilo y

10

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser iguales o diferentes y están seleccio-  
 nados independientemente entre (a) hidrógeno; (b) al-  
 quilo C<sub>1-4</sub> y (c) R<sub>5</sub>- $\overset{O}{\parallel}$ C-, donde R<sub>5</sub> es (1) alquilo C<sub>1-18</sub>;  
 15 (2) arilo; (3) ar-alquilo C<sub>1-4</sub>; (4) ar-alquenilo  
 C<sub>1-4</sub>; (5) cicloalquilo C<sub>1-10</sub>; (6) aroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 (7) heterociclo y heterociclo sustituido u (8) alcoxi  
 C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>.

15

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don

20

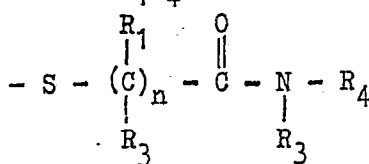
de

n es 1 a 4;

m es 0

R es (a) hidrógeno; (b) R<sub>5</sub>- $\overset{O}{\parallel}$ C-, donde R<sub>5</sub> es (1) alquilo  
 25 C<sub>1-4</sub>; (2) fenilo; (3) fenil-alquilo C<sub>1-4</sub> ó (4) alcoxi  
 C<sub>1-4</sub>-carbonil-alquilo C<sub>1-4</sub> ó (c)

25



30

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y están seleccio-  
 nados independientemente entre (a) hidrógeno y (b)

1

alquilo  $C_{1-4}$  y

$R_3$  y  $R_4$  pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre (a) hidrógeno; (b)

5

alquilo  $C_{1-4}$  y (c)  $R_5-\overset{O}{\parallel}C-$  donde  $R_5$  es (1) alquilo  $C_{1-4}$ , (2) fenilo; (3) fenil-alquilo  $C_{1-4}$  ó (4) alcoxi  $C_{1-4}$  carbonil-alquilo  $C_{1-4}$ , con la condición de que los

sustituyentes anteriores están seleccionados de manera que por lo menos hay presente un grupo conteniendo

10

4.- 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 AMIDAS DE MERCAPTO-  
ACIDOS SUSTITUIDOS.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de sesenta y ocho páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 24 de Octubre 1.978

BERNARDO UNGRIA

D.E.

25

30