

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(19) ES	(11) NUMERO 476.314	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 22 Diciembre 1.978	

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:	(22) FECHA	(23) PAIS
(21) NUMERO 77 38728	22 Diciembre 1.977	FRANCIA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K/C07C/C07B	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS TIOBUTIRAMIDAS SUSTITUIDAS "
--

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia)
--

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

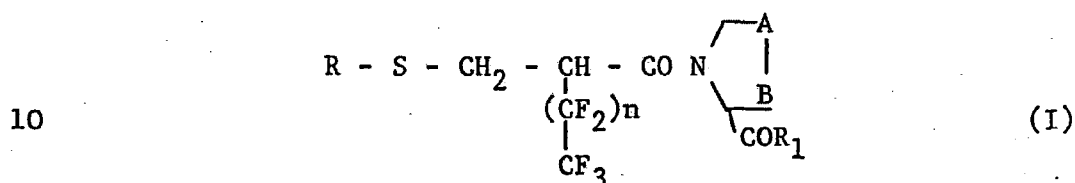
(73) TITULAR (ES) SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

(74) REPRESENTANTE VICTOR GIL VEGA

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevas tiobutiramidas sustituidas.

La invención se refiere más precisamente a nuevas ω -tiobutiramidas sustituidas al nitrógeno por un heterociclo portador de una función carbonilada.

La invención se refiere específicamente a las ω -tiobutiramidas N-sustituidas que responden a la fórmula general I



15 en la cual R representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alcenilo inferior, un radical aralcoilo inferior, un radical acilo derivado de un ácido alcoil-carboxílico o aril-carboxílico, teniendo hasta 10 átomos de carbono.

20 R_1 es un hidróxilo, un radical alcoxi inferior, un radical dialcoil-aminoalcoxi inferior, un radical dihidroxialcoilo inferior, un radical amino, un radical amino monosustituido o un radical amino disustituido.

A y B conjuntamente representan un radical alcoileno de la forma $(CH_2)_m - CH_2$, un radical tiaalcoileno - Z - CH_2 , alcenileno de la forma $(CH_2)_{m1} - CH = CH$ o un radical alcoileno sustituido de la forma $\begin{array}{c} - C - \\ / \quad \backslash \\ R' \quad R'' \end{array} (CH_2)_{m2} -$

25 en la cual m es igual a 1 o 2

1 m_1 es igual a 0,1 o a 2
 m_2 es igual a 1 o a 2
R' y R'' son hidrógeno o un radical al
coilo inferior

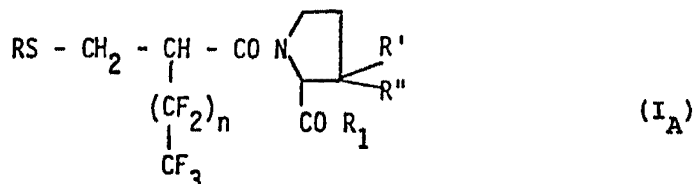
5 n representa 0 o 1
y Z representa azufre, el grupo S O o - SO₂ -

La invención incluye igualmente las sales de los
compuestos de fórmula general I con una base mineral u orgáni
10 ca, preferentemente terapéuticamente compatible, cuando R₁ es
un hidróxilo.

La invención se extiende igualmente a los diastereo
isómeros y a las formas ópticamente activas de los compuestos
de fórmula general I. Los compuestos de fórmula general I tie
15 nen, por lo menos, dos átomos de carbono asimétricos. Es posi
ble separar los diastereoisómeros eritro y treo. Estos pueden
también desdoblarse en sus antípodas ópticos. De manera general
los compuestos anantioméricos que tienen la configuración L
son los preferidos.

20 La invención se refiere más particularmente a los
grupos de compuestos siguientes, actualmente preferidos.

a) las ω -tiobutiroilprolinas de fórmula general I_A



1 en la cual los elementos sustitutivos R, R', R'' y R₁ se definen como anteriormente y R' y R' representan además hidrógeno.

n es igual a 0 o a 1

5 así como sus diastereoisómeros y sus antípodas ópticos

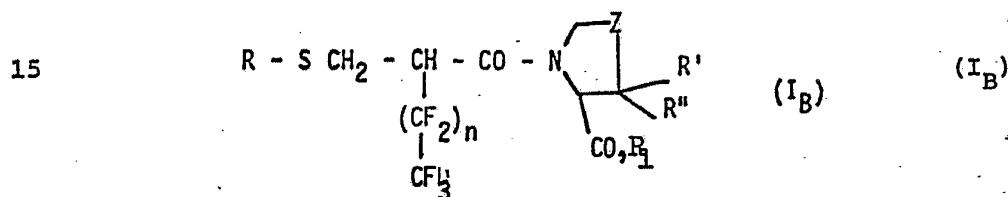
y particularmente

la (3-tio 2-trifluorometil propionil) L-prolinamida

la (3-tio 2-trifluorometil propionil) prolina

10 el (3-acetiltio 2-trifluorometil propionil)L-prolinato de etilo

b) los derivados del ácido ω-tiobutirol tiazolidina carboxílico de fórmula general I_B



20 en la cual Z representa un átomo de azufre, el grupo S→O o el grupo SO₂ y los elementos sustitutivos R, R₁, R' R'' y n se definen como anteriormente,

así como sus diastereoisómeros y sus antípodas ópticas

25 y particularmente el ácido N(3-tio 2-trifluorometil propionil)tiazolidina 4-carboxílico y su sal de dicitclohexilamina, el N-(3-tio 2-trifluorometilpropionil)tiazolidina 4-car

1 boxilato de metilo y sus enantiómeros eritro y treo; el N-(3-
tío 2-trifluorometil propionil) tiazolidina 4-carboxilato de
isopropilo; el ácido N-(3-tío 2-trifluorometil propionil) 5,5-
5 dimetiltiazolidinil - 4 carboxílico, el N(3-acetiltío 2-tri
fluorometil propionil) tiazolidinil - 4 carboxilato de metilo.

Los compuestos según la invención, así como sus sa
les están dotados de propiedades farmacológicas interesantes.
Inhiben la transformación del decapeptido angiotensino I en op
tapeptido angiotensina II por una inhibición selectiva de la
10 enzima responsable de esta conversión.

Es conocido que la angiotensina existe en la circu
lación bajo la forma de un precursor, el angiotensinógeno, que
una enzima específica, la rehina, transforma en angiotensina I
inactiva. La transformación de la angiotensina I en angioten
15 sina II da nacimiento a una sustancia biológica muy activa so
bre la presión arterial, arrastrando una hipertensión. Este
es el motivo por el cual se ha considerado que un porcentaje
demasiado elevado de angiotensina II puede ser responsable de
diversas formas de hipertensión y en particular en la hiperten
20 sión arterial esencial. Los compuestos según la invención tie
nen una acción inhibidora sobre la carboxipolipeptidasa respon
sable de la transformación de la angiotensina I en angiotensi
na II. Su utilización en terapéutica permite, por tanto, redu
cir o incluso suprimir la formación de angiotensina II actuan
25 do sobre uno de los mecanismos directamente responsables de la

1 hipertensión arterial en el hombre.

La invención se refiere, por tanto, a la utilización en terapéutica de los compuestos de fórmula general I y de sus sales, en particular para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Para su utilización en terapéutica, los compuestos de fórmula general I o sus sales se presentan bajo formas farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral, oral, perlingual o rectal. Las composiciones farmacéuticas según la invención incluyen además del principio activo, uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, convenientes para uso farmacéutico,

y/o un agente aglomerante, un agente aromatizante, un agente de desagregación, un agente edulcorante, un agente lubrificante o incluso un vehículo líquido o sólido adaptado para la administración por vía parenteral o rectal.

Los compuestos farmacéuticos según la invención pueden contener, además, otro principio activo de acción complementaria o sinérgica.

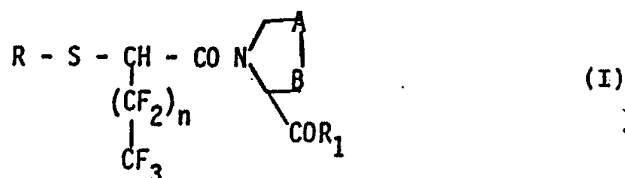
Entre estos principios activos pueden mencionarse un diurético y en particular un salurético, tal como por ejemplo una tiazida, una dihidrotiazida, una clorosulfamida, un ácido sulfamidobenzoico, un ácido benzofurano 2-carboxílico, un ácido dihidrobenzofurano 2-carboxílico o un derivado del ácido fenoxiacético. Unos ejemplos de estos compuestos son la

1 N(3'-cloro 4'sulfamilbenzoil) 2-metilindolina, el ácido eta
crínico, la furosemida.

También pueden añadirse vasodilatadores periféricos
como el Piribedil o derivados polinitrados como la trinitro
5 glicerina o el hexanitrato de meso inositol o el minoxidil.

La posología útil puede variar ampliamente en fun
ción de la edad, del peso del paciente, de la severidad de la
indicación terapeutica, así como de la vía de administración.
La vía de administración preferida es la vía bucal, pero la
10 vía rectal o parenteral son también perfectamente adecuadas
para el tratamiento de la hipertensión. De manera general, la
posología unitaria se escalonará entre 25 y 250 mg y la poso
logía diaria entre 100 y 500 mg.

La invención incluye igualmente un procedimiento de
15 obtención de compuestos de fórmula general I



20 en la cual R representa hidrógeno, un radical alcoi
lo inferior, alcenilo inferior, acilo derivado de un ácido al
coil-carboxílico, teniendo hasta 10 átomos de carbono, o aril
carboxílico, teniendo hasta 10 átomos de carbono.

R₁ es un hidróxilo, un radical alcoxi inferior, un
25 radical dialcoilamino alcoxi inferior, un radical dihidroxi

1 alcoxi inferior, un radical amino, un radical amino monosustituido o un radical amino disustituido.

A y B representan conjuntamente un radical alcoilo no de la forma $(CH_2)_m - CH_2$, un radical tialcoileno - Z -
5 CH_2 , un radical alcenileno de la forma $(CH_2)_{m_1} - CH = CH -$ o un radical alcoileno sustituido de la forma $\begin{matrix} - C - (CH_2)_{m_2} \\ R' \quad R'' \end{matrix}$

en la cual Z representa azufre, el grupo S O o el grupo $\sim SO_2 -$

10 R' y R'' son hidrógeno, o alcoilo inferior,

n es igual a 0 o a 1

m y m_2 distintamente el uno del otro son iguales a
15 1 o 2

y m_1 es igual a 0,1 o 2

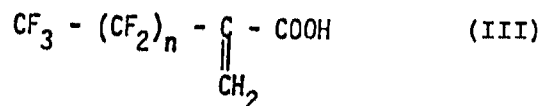
caracterizado porque se condensa un ácido tiocarbo
xílico de fórmula general II

20 $R - SH$ (II)

en la cual R es un resto de ácido alcoil o arilcar
boxílico teniendo hasta 10 átomos de carbono.

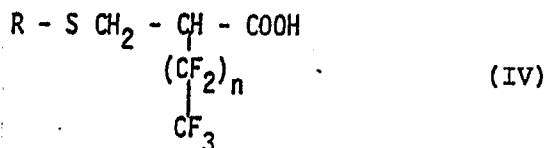
con un ácido α -trifluorometil acrílico sustituido
25 de fórmula general III

1



5

en la cual n es igual a 0 o a 1
para obtener el ácido ω-tio α-trifluorometil pro-
piónico de fórmula IV



10

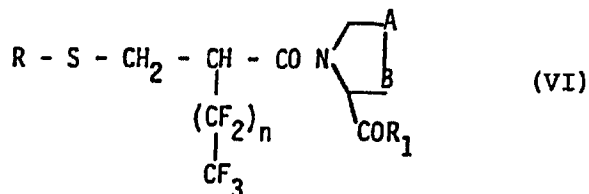
en la cual R y n están definidos como anteriormente
y a continuación se condensa éste o uno de sus deri-
vados funcionales, con un ácido pirrolidinil carboxílico óp-
ticamente activo o racémico de fórmula general V

15



en la cual A y B está definidos como anteriormente,
y R₁ es un radical alcoxi inferior, un grupo amino,
20 amino monosustituido o amino disustituido para formar la ami-
da de fórmula general VI

25

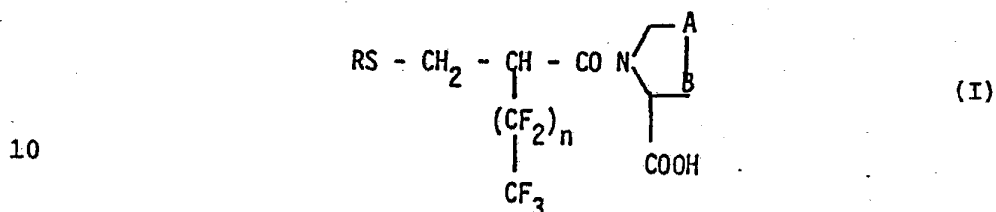


1 en la cual R es un radical acilo derivado de un áci
do alcoil o aril carboxílico

y R₁ es un radical alcoxi inferior, un radical ami
no, un radical amino monosustituido o disustituido

5 y A y B están definidos como más arriba

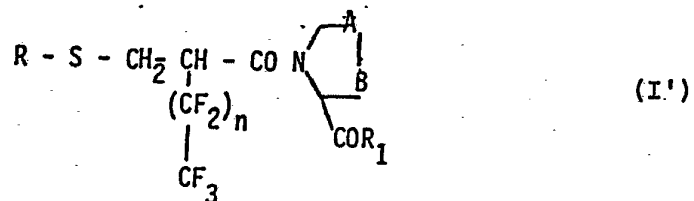
que pueden bien saponificarse completamente para for
mar el ácido pirrolidinil - 4 carboxílico de fórmula general I



en la cual R es hidrógeno

y n, A y B están definidos como anteriormente

15 bien hidrolizarse parcialmente para formar la ami
da de ácido pirrolidinil 4-carboxílico de fórmula general I'



20 en la cual R₁ es un radical alcoxi inferior o un
grupo amino, amino mono-sustituido o amino disustituido

R es un hidrógeno

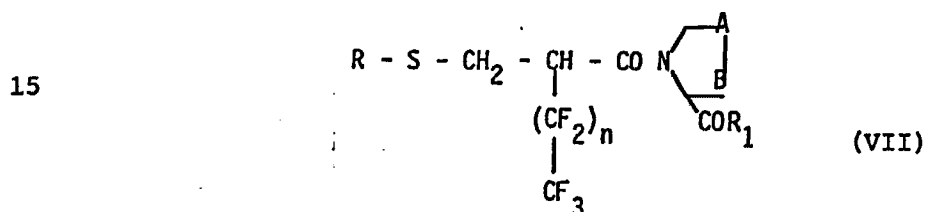
bien separarse en sus diastereoisómeros por métodos físicos
o químicos;

25 bien cuando Z representa un átomo de azufre, es posible oxidar

1 el compuesto de fórmula general I en sulfóxido $\begin{matrix} - S - O \\ \downarrow \\ O \end{matrix}$ en sulfona por un agente oxidante apropiado.

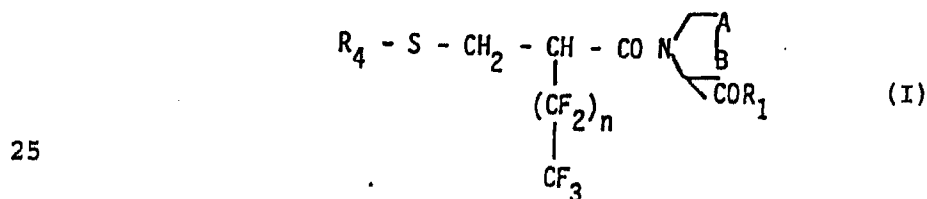
También es posible desdoblar el ácido ω -tio α -trifluorometil propiónico de fórmula general IV por salifica
 5 ción con la ayuda de una base ópticamente activa y a continua ción condensar el ácido IV desdoblado con el ácido pirrolidi nil -4-carboxílico, de fórmula general V desdoblado o racémi co.

Los compuestos de fórmula general (I') para los cua
 10 les R_1 es un radical alcoxi inferior y T es hidrógeno, pueden a continuación ser alcoilados, aralcoilados o alcenilados por acción de un reactivo alcoilante, aralcoilante o alcenilante para formar un derivado de fórmula general VII



en la cual R_4 es un radical alcoilo inferior, un ra
 dical alcenilo inferior o aralcoilo inferior

20 y R_1 es un radical alcoxi inferior que puede a conti nuzación hidrolizarse en un ácido pirrolidinil-carboxílico de fórmula general I



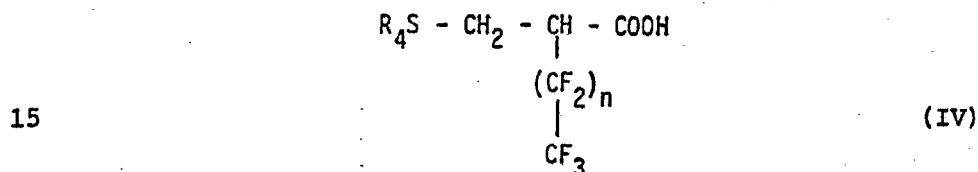
1 en la cual R_4 es un radical alcoilo inferior, alce
nilo inferior o aralcoilo inferior

A y B tienen los significados indicados anteriormen
te,

5 y R_1 es un hidróxilo.

Igualmente, pueden formarse los compuestos de fórmu
la general VII condensando un alcool, alcenil o aralcoiltiol
de fórmula R_4SH en la cual R_4 es un radical alcoilo inferior,
alcenil inferior o aralcoilo inferior

10 con un ácido α -trifluorometil acrílico de fórmula
general III para formar el ácido ω -tio α -trifluorometilpro
piónico de fórmula general IV



20 en la cual R_4 es un radical alcoilo inferior, alce
nilo inferior o aralcoilo inferior, y a continuación haciendo
reaccionar éste con el ácido pirrolidinil carboxílico de fó
mula general V.

25 La separación de los diastereoisómeros de los com
puestos de fórmula general I se efectúa preferentemente por
métodos físicos utilizando la cromatografía en fase vapor, la
cromatografía en fase líquida de alta presión o el arrastre
por saturación recíproca.

1 El desdoblamiento de los diastereoisómeros en sus
antípodas ópticos se efectúa preferentemente por salificación
de los compuestos de fórmula general I para los cuales R_1 es
un hidróxilo con la ayuda de una base ópticamente activa, tal
5 como por ejemplo la brutina, la estricnina, la esparteina, la
efedrina, el d-treo 1-paranitrofenil 2-dimetilaminopropano
1,3-diol, la d-glucosamina o la 1-streptamina.

Los compuestos de fórmula general I para los cuales
 R_1 es un hidróxilo, dan sales con las bases minerales u orgá
10 nicas, como por ejemplo las bases de sodio, de potasio, de li
tio, de amonio, de calcio, de magnesio, de aluminio; de alcoil
amina como la metilamina, la dimetilamina, la metiletilamina,
la diisopropilamina o la trietilamina; de arailalcoilamina co
mo la bencilamina, la feniletilamina o la metilbencilamina;
15 de cicloalcoilamina como por ejemplo la ciclopropilamina o la
díciclohexilamina; de (cicloalcoil)alcoilamina como por ejem
plo la ciclopropiletilamina; de amino azúcares como por ejem
plo la glucosamina, la manosamina, la N-metilglucamina; de ami
noácidos como la glicina o la arginina.

20 De acuerdo con modos operatorios preferidos, el pro
cedimiento puede también definirse como sigue:

- la condensación entre el ácido α -trifluorometil
acrílico de fórmula general III y el tiol de fórmula general
II se efectúa, en presencia o en ausencia de solvente, a una
25 temperatura próxima a 0°.

1 - la condensación entre el ácido ω -tio α -trifluo
rometilpropiónico de fórmula general V y el ácido pirrolidi
nil carboxílico de fórmula general V se efectúa en presencia
de un activador del carboxilo como por ejemplo un di-alcoil
5 o di-cicloalcoilcarbodiimida, el etoxiacetileno o la carbonil
di-imidazola.

 - la condensación del ácido pirrolidinilcarboxílico
de fórmula general V con el derivado de fórmula IV se efectúa
utilizando un éster, una amida o una sal de ésta.

10 - la condensación del ácido pirrolidinilcarboxílico
de fórmula general V con el ácido ω -tio α -trifluorometilpro
piónico de fórmula general IV se efectúa utilizando un deriva
do funcional del ácido de fórmula general IV como por ejemplo
un holagenuro de ácido, un anhídrido; un anhídrido mixto con
15 el cloroformiato de etilo o un éster de alcoil inferior.

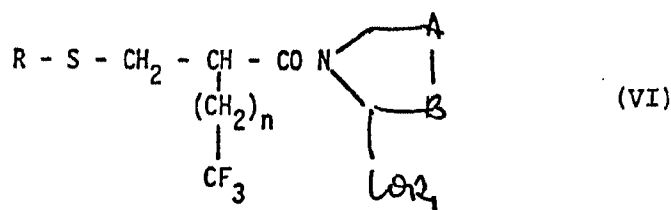
 -la saponificación parcial se efectúa en medio bás
ico débil como por ejemplo en presencia de amoniaco diluido,
de hidróxido de calcio o de hidróxido de bario.

 - la hidrólisis total se efectúa en medio ácido como
20 por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico, de ácido sulfú
rico o de ácido perclórico en medio acuoso.

 - la oxidación del átomo de azufre en sulfóxido se
realiza utilizando un peróxido, como por ejemplo agua oxigena
da, peróxido de benzol, el ácido monoperftálico o el N-óxido
25 de benzonitrilo.

1 - la oxidación del átomo de azufre en sulfona se rea
liza bien oxidando en primer lugar el sulfóxido y a continua
ción en sulfona el compuesto de fórmula general I, bien por
oxidación directa utilizando un oxidante más energético como por
5 ejemplo el permanganato de potasio en medio alcalino, o el
anhidrido crómico en la pirridina.

Los compuestos de fórmula general I para los cuales
R₁ representa un radical dihidroxí alcoilo inferior o (dialcoilo
inferior amino) alcoilo inferior, se obtienen a partir de los
10 compuestos de fórmula general VI



15 en la cual R es un radical acilo derivado de un áci
do alcoilo-o arilcarboxílico

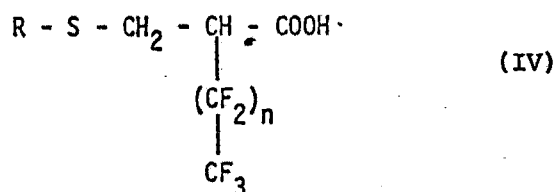
y R₁ es un radical alcoxi inferior

por transesterificación bien con un glicol libre y
del cual solamente una función alcohol permanece libre, bien
20 con un amino alcohol, en un solvente de elevado punto de ebulli
ción.

La invención incluye además a título de medios úti
les para la obtención de compuestos de fórmula general I los
ácidos ω-tio α-trifluorometilpropiónicos de fórmula general

25 IV

1



5

en la cual R representa un radical acilo derivado de un ácido alcoilo o arilcarboxílico, teniendo hasta 10 átomos de carbono.

y n es igual a 0 o 1

bajo forma racémica u ópticamente activa.

10

En el ámbito de la invención, el término alcoilo inferior designa un radical hidrocarbonado saturado, teniendo de 1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o ramificada. Estos radicales son, por ejemplo, el radical metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, sec pentilo y n hexilo.

15

El término alcenilo inferior designa un radical hidrocarbonado teniendo uno o varios enlaces dobles, incluyendo de 2 a 10 átomos de carbono como, por ejemplo, alilo, metililo, dimetilalilo, isopentenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo y trialilmetilo.

20

El término arilo designa un núcleo bencénico o naftalénico no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos en el grupo constituido por los halógenos, un radical alcoxi inferior, como por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo; 2,4-diclorofenil; m.trifluorometilfenil; 3,4,5-trimetoxifenilo; 2,6-dimetilfenilo; 3,5-dimetoxifenilo; 6,7-dimeto

25

1 xinaftilo o 4-hidroxifenilo. También puede sustituirse por un
alcoilo, un hidróxilo o un CF_3 .

El término arilo (alcoilo inferior) se define de la
misma manera. Incluye, por ejemplo, los radicales 3,4-dimetoxi
5 bencilo; m.trifluorometil bencilo; α -metilbencilo; fenil etil
lo; fenil propilo; β -metilfenil-etilo; p.clorobencilo; metil
lenedioxibencilo y bencilo.

Los ácidos α -trifluorometil acrílicos iniciales se
obtienen de acuerdo con el procedimiento descrito por M. W.
10 Buxton y Socios J. Chem. Soc. 1954 p. 366. En particular el
ácido α (pentafluoroetil) acrílico se obtiene utilizando el
mismo procedimiento partiendo de la (pentafluoroetil)metilce
tona cianhidrina.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin ca
15 rácter limitativo.

EJEMPLO I

N (3-acetiltio 2-trifluorometilpropionil)pirrolidinil 2 car
boxilato de etilo

20 Fase a

Acido di 3-acetiltio 2-trifluorometilpropiónico.

En un matraz enfriado en un baño de hielo se intro
ducen 16,2 g de ácido α -trifluorometilacrílico y a continua
ción, de manera progresiva, 8,75 g de ácido tioacético. Se de
25 ja en contacto durante un cuarto de hora manteniendo la tempe

1 ratura interna en la proximidad de 0°. A continuación se des-
tila la mezcla y se recoge una fracción principal pesando
21,4 g. Se purifica por destilación fraccionada - el ácido
dl-acetiltio 2-trifluorometilpropiónico hierve a 145-150°C
5 bajo 15 mm de Hg.

$n_D^{22} = 1,438$. El rendimiento es igual al 86% del
valor teórico.

Fase B

Cloruro de ácido dl 3-acetiltio 2-trifluorometilpropiónico.

10 Se mezclan 9,15 g de ácido de 3-acetiltio 2-tri-
fluorometilpropiónico y 13 ml de cloruro de tionilo reciente-
mente destilado. Se lleva a reflujo durante 3 horas y se des-
tila bajo vacío para eliminar el exceso de reactivo y el áci-
do clorhídrico que se ha formado. El residuo seco se purifica
15 por destilación bajo vacío. Se recogen así 7,9 g de cloruro
de ácido dl 3-acetiltio 2-trifluorometilpropiónico destilando
a 80-82° bajo 16 mm de Hg. (Rendimiento = 80%).

<u>Análisis</u>	Cloro %
Teórico	15,11
20 Encontrado	15,22

Fase C

Dl N-(3-acetiltio 2-trifluorometilpropionil) L-pirrolidinil
2-carboxilato de etilo y sus epímeros.

25 Se introducen en un matraz de tres tuberías provis-
to de agitación mecánica 3,6 g de cloruro de ácido DL 3-ace

1 tilitio 2-trifluorometilpropiónico en solución en 20 ml de
benceno, y a continuación 2,2 g de L prolinato de etilo en
solución en 20 ml de benceno y 8,9 ml de una solución 2 M de
5 trietilamina en el benceno. Se mantiene la mezcla reaccional
bajo agitación a una temperatura inferior a 5° durante 12 ho
ras. A cotninuación, se lava el medio reaccional hasta desapa
rición de los iones cloro. Se decanta la fase orgánica, se se
ca y se evapora a sequedad bajo vacío.

Se obtiene el dl N-(3-acetiltio 2-trifluorometil
10 propionil) L-prolinato de etilo bajo forma de una mezcla de
epímeros con un rendimiento del 95%.

	<u>Análisis</u>	$C_{13}H_{18}F_3NO_4S = 341,34$		
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u> %
	Calculado	45,74	5,31	4,10
15	Encontrado	44,95	5,23	4,33

Se efectúa la separación de los epímeros por cromatografía en fase vapor sobre columna no polar SE₃₀ (1 m de alto, temperatura del horno 150°). Mediante recristalización del hexano se obtienen las formas epiméricas puras.

20 epímero I : Punto de fusión 74-78°

[α] 21 a 578 m μ + 38,9° (c = 1% etanol)
a 365 m μ + 127° (c = 1 % etanol)

Análisis $C_{13}H_{18}F_3NO_4S = 341,34$

1		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u> %
	Calculado	45,74	5,31	4,10	9,39
	Encontrado	45,46	5,30	4,12	9,36

5 El espectro RMN es compatible con la estructura indicada (presencia de todos los protones esperados).

El N(3-acetiltio 2-trifluorometilpropionil) L-pirrolidinil-2-carboxilato de etilo (epímero I) es un sólido soluble en los solventes orgánicos e insoluble en agua.

EJEMPLO II

10 N(3-acetiltio-2-trifluorometilpropionil) tiazolidinil-4-carboxilato de metilo.

Operando como en la fase C del ejemplo I partiendo de 4,68 g de cloruro de ácido 3-acetiltio 2-trifluorometilpropiónico y de 2,95 g de tiazolidinil-4-carboxilato de metilo (isómero levogiro) se obtiene un residuo seco que pesa 5,7 g. Para el análisis se destila una muestra de 2,8 g de producto bajo 0,1 mm de Hg. El producto destila entre 152 y 164°C.

20 Se obtiene un producto aceitoso, viscoso, ligeramente amarillento.

$$n_{22}^D = 1,5030$$

Espectro IR

banda carbonilo a 1.750 cm⁻¹

banda carbonilo debida a tioéster a 1.690 cm⁻¹

25 banda carbonilo debida a la amida terciaria a 1.660 cm⁻¹

1 Análisis $C_{11} H_{14} NS_2 O_4 F_3 = 345,36$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u> %
Calculado	38,25	4,08	4,05	18,56
Encontrado	38,37	4,16	4,26	18,64

5 Por cromatografía en fase vapor el producto es una mezcla de epímeros.

Poder rotatorio (c = 1% metanol)

a	578 mμ	70,5°
	546 mμ	80,5°
10	436 mμ	142,3°
	365 mμ	241,4°

Espectro RMN

- 3 protones entre 5,3 y 4,4 ppm
- 3 protones (CH₃) singulete a 3,8 ppm
- 15 5 protones macizo a 3,3 ppm
- 2 protones (CH₂) singulete a 2,4 ppm

EJEMPLO III

N-(3-tio-2-trifluorometilpropionil) pirrolidinil-2-carboxi-
lato de etilo.

20 Se disuelven 1,08 g de N-(3-acetiltio-2-trifluoro-
metilpropionil) pirrolidinil carboxilato de etilo (mezcla de
epímeros) en 15 ml de agua y 2,7 ml de amoniaco concentrado.
Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se
añaden 20 ml de agua helada y se deja descansar el precipita-
25 do durante una hora. Se separa por filtración, se escurre y

1 se agota la fase acuosa con acetato de etilo por tres veces.
Se decanta la fase acuosa que se lleva a sequedad bajo vacío.
La sal de amonio del N-(3-tio-2-trifluorometilpropionil)pirro-
lidinil carboxilato de etilo se vuelve a poner en suspensión
5 en alcohol a 80° y se acidifica con algunos ml de ácido acéti-
co. Se agota la solución con acetato de etilo, y a continua-
ción se separan las soluciones en acetato de etilo, se lavan
y se llevan a sequedad bajo vacío. El residuo seco se recrís-
taliza a partir de una mezcla de acetato de etilo-hexano. El
10 rendimiento es de 51%.

EJEMPLO IV

Acido N-(3-tio-2-trifluorometilpropionil) pirrolidinil-2-car-
boxílico.

Se pone en suspensión 2,7 g de N-(3-acetiltio-2-
15 trifluorometilpropionil) pirrolidinil-2-carboxilato de etilo
(mezcla de epímeros) en 25 ml de dioxano. Se añaden 1,5 ml de
una solución metanólica saturada de ácido clorhídrico y se
mantiene la mezcla bajo agitación durante 12 horas a 0-5°C.

Se evapora a continuación a sequedad bajo vacío y
20 se recoge el residuo con una mezcla de éter y de hexano. Des-
pués de filtración, el producto insoluble se redisuelve en
acetato de etilo en caliente. A continuación, se añaden 1,85
ml de dicitclohexilamina. Mediante enfriamiento, la sal de di-
ciclohexilamina del ácido N-(3-tio-2-trifluorometilpropanoil)
25 pirrolidinil-2-carboxílico precipita. Se separa por filtración,

1 se seca y se purifica por cristalización del éter isopropílico. El rendimiento es de 1,41 g.

EJEMPLO V

Estudio farmacológico de los compuestos de la invención.

5 Los compuestos según la invención se comprueban mediante administración a lotes de perros de raza Mongrel, previamente anestesiados con cloralosa y mantenidos en respiración forzada con ayuda de un aparato respiratorio Mark VII Bird.

10 La presión arterial de los perros ha sido medida con un captador de presión Statham P 23Db después de cateterización de la aorta por medio de la arteria femoral. El registro se efectúa en un aparato registrador Brusck 400.

15 La angiotensina I y la angiotensina II se inyectan a los animales por vía intravenosa a la dosis de 300 µg/Kg. Se establece una curva dosis/actividad por cada una de estas hormonas. A continuación, se inyectan los compuestos según la invención por vía intravenosa a dosis incluidas entre 25 y 2.000 µg/kg por vía intravenosa. A continuación, se establece
20 una segunda dosis/actividad para la angiotensina I y la angiotensina II 15 minutos después de la inyección de los productos comprobados.

Se han obtenido los siguientes resultados:

	<u>Compuestos del ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>% de inhibición</u>
1	1	25 μ /Kg	13
		50 μ /Kg	29
		100 μ /Kg	50
5		200 μ /Kg	54
		500 μ /Kg	71
		1 mg/Kg	79
		2 mg/Kg	83
	2	25 μ /Kg	15
10		50 μ /Kg	19
		100 μ /Kg	24
		200 μ /Kg	28
		500 μ /Kg	32
		1 mg/Kg	41
15		2 mg/Kg	48

Por otra parte, una prueba de toxicidad efectuada sobre lotes de ratones de cepa Swiss a dosis variables entre 1 a 100 mg/Kg por vía IV no ha permitido poner en evidencia fenómenos de toxicidad.

20

1

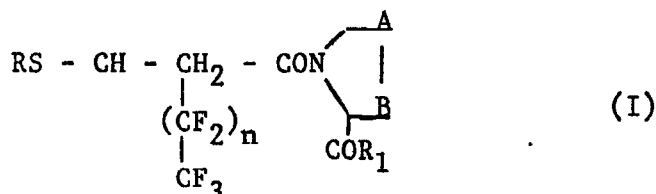
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en 14, rue du Val d'Or, 92150 - SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

5

1ª .- Procedimiento de obtención de nuevas tiobutiramidas sustituidas, que responden a la fórmula general I

10



15

en la cual R representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, alcenilo inferior, acilo derivado de un ácido alcoil-carboxílico o aril-carboxílico, teniendo hasta 10 átomos de carbono,

R₁ es un hidróxilo, un radical alcoxi inferior, un radical (dialcoilamino) alcoxi inferior, un radical dihidroxialcoxi inferior, un radical amino, un radical amino monosustituido o un radical amino disustituido,

20

A y B conjuntamente representan un radical alcoileno de la forma (CH₂)_m - CH₂' un radical tialcoileno - Z - CH₂, un radical alcenileno de la forma (CH₂)_{m1} - $\begin{array}{c} CH \\ || \\ CH \end{array}$ o un radical alcoileno sustituido de la forma $\begin{array}{c} -C- \\ / \quad \backslash \\ R' \quad R'' \end{array} (CH_2)_{m2} -$

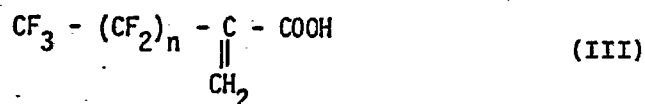
25

1 teniendo las variables R', R'', n, m₁, m₂ y m los valores in
dicados anteriormente, y representando Z un átomo de azufre,
un grupo sulfóxido o sulfona,

5 caracterizado porque se condensa un ácido tiocarboxí
lico de fórmula general II

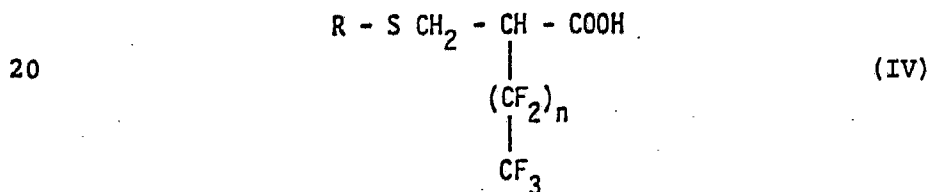


10 en la cual R es un resto de ácido alcoil -o arilcar
boxílico, teniendo hasta 10 átomos de carbono, con un ácido
α-trifluorometilacrílico sustituido de fórmula general III



15

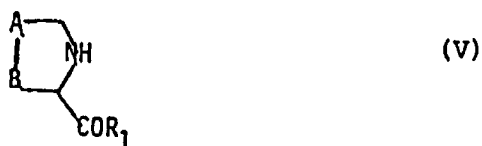
en la cual n es igual a 0 o a 1,
para obtener el ácido ω-tio-α-trifluorometilpropió
nico de fórmula general IV



20

25 en la cual R y n se definen como anteriormente
y a continuación se condensa éste o uno de sus deri
vados funcionales con un ácido pirrolidinilcarboxílico ópti

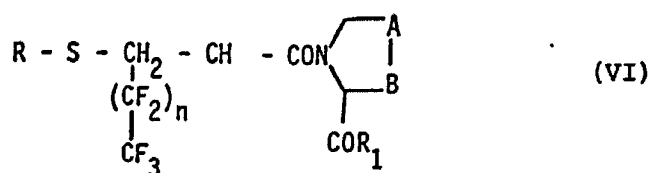
1 camente activo o racémico de fórmula general V'



5

en la cual A y B se definen como más arriba y R₁ es un radical alcoxi inferior, un grupo amino, amino monosustituido o amino disustituido, para formar la amida de fórmula general VI

10

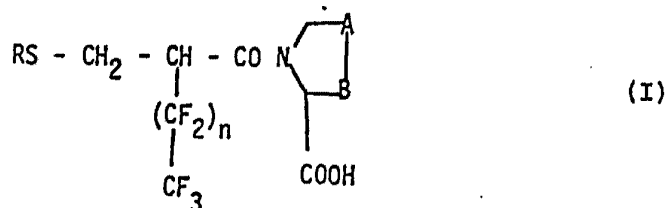


15 en la cual R es un radical acilo derivado de un ácido alcoil -o arilcarboxílico

y R₁, A y B se definen como más arriba,

que puede bien saponificarse completamente para formar el ácido pirrolidinil - 2-carboxílico de fórmula general I

20



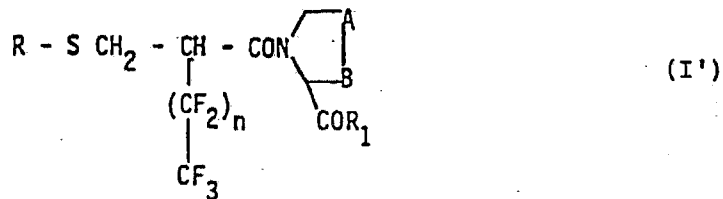
en la cual R es hidrógeno,

y n, A y B se definen como anteriormente,

25

bien hidrolizarse parcialmente para formar la amida

1 de ácido pirrolidinil -2-carboxílico de fórmula general I'



5

en la cual R_1 es un radical alcoxi inferior o un grupo amino, amino monosustituido o amino disustituido,

R es hidrógeno

bien separarse en sus diastereoisómeros por métodos físicos o químicos,

bien oxidarse cuando Z representa un átomo de azufre en sulfóxido - S - o en sulfona.



2ª .- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS TI^{OBUT}RAMIDAS SUSTITUIDAS".

15

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de veintisiete hojas folidas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 22 de Diciembre de 1.978

20

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

Victor Gil Vega:

