

SECCION TECNICA
REGISTRACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>
PATENTE DE INVENCION



Ref: ICI Case PH.20984/21452/21554 SPAIN.

Memoria Descriptiva 36 6092

sobre:

Procedimiento para preparar derivados del
tiofeno y del furano.

=====

Solicitante

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, S.W.1., Inglaterra.

=====

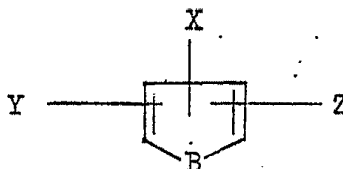
El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos, y más particularmente nuevos derivados de tiofeno y furano, que poseen actividad anti-inflamatoria, hipocolesterolémica, analgésica y antipiré-

5.



tica.

Conforme al invento se obtienen compuestos heterocíclicos de la fórmula:



I

5. en la cual X significa hidrógeno, un radical metilo o etilo, un átomo de cloro o bromo, Y representa un radical fenilo que puede estar substituido por uno o dos átomos de cloro, bromo o flúor, y Z significa un grupo de fórmula $-CR^1R^2R^3$, en la cual R^1 es hidrógeno o un radical metilo o etilo, R^2 es hidrógeno o un radical metilo, etilo, carboxi ($-\text{CO}_2\text{H}$), alcoxycarbonilo C_{2-6} , benciloxycarbonilo o fenoxycarbonilo, y R^3 es un grupo de la fórmula $-\text{CO}_2R^4$, CONHR^5 ó $-\text{CONR}^6$, en las cuales R^4 significa hidrógeno o un radical alquilo C_{1-3} , bencilo o fenilo, y R^5 significa hidrógeno o un radical hidroxilo, amino ($-\text{NH}_2$) o dialquilaminoalquilo C_{4-8} , y $-\text{NR}^6$ significa un radical N-piperidino, N-morfolino ó N-pirrolidino, y en donde cuando R^2 es un radical carboxilo R^3 es también un radical carboxilo, y en la cual B es un átomo de hidrógeno o azufre, hallándose Y y Z ligados a átomos de carbono no adyacentes en el núcleo heterocíclico, así como sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10.
- 15.
- 20.

Como se expresara anteriormente, en estos compuestos Y y Z se encuentran ligados a átomos de carbono no adyacentes del núcleo heterocíclico. Debe entenderse que esta situación se mantiene a través de toda esta descripción, de tal modo, en los compuestos heterocíclicos empleados como materia

25.



les de partida en este procedimiento, Y y Z ó los grupos que les correspondan, se encuentran ligados a átomos de carbono no adyacentes del núcleo heterocíclico. Tal como se indicara más arriba, cuando R^2 es un radical carboxilo, R^3 es también un radical carboxilo. Debe quedar entendido, no obstante, que R^3 puede ser un radical carboxilo aun cuando R^2 no lo sea, por ejemplo, cuando R^2 sea hidrógeno o un metilo o radical etilo.

Los compuestos preferidos que se obtienen por medio de este invento son aquellos en los cuales Y contiene uno o dos substituyentes halogenados, como se ha descrito, debido a que en general son más activos que los derivados insubstituidos correspondientes.

Como ejemplos de R^2 pueden mencionarse al hidrógeno y los radicales metilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y fenoxicarbonilo.

Como ejemplos de R^4 pueden mencionarse al hidrógeno y los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo y fenilo.

Como ejemplos de R^5 pueden mencionarse al hidrógeno y los radicales hidroxilo, amino y 2-dietilaminoetilo.

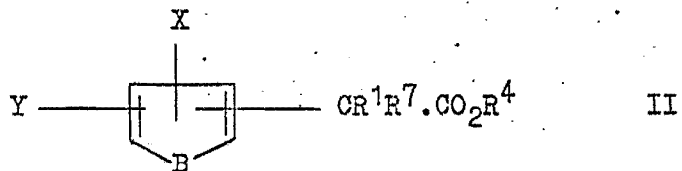
Las sales que se obtienen cuando el compuesto heterocíclico es suficientemente básico, son sales ácidas de adición no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Las sales de los compuestos que se obtienen cuando R^2 y/o R^3 son radicales carboxilo, son sales que contienen un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable; y ejemplos de dichas sales son aquellas con metales alcalinos o alcalino-térreos, o sales de aluminio o amonio, o aquellas sales con bases orgánicas no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, tal como



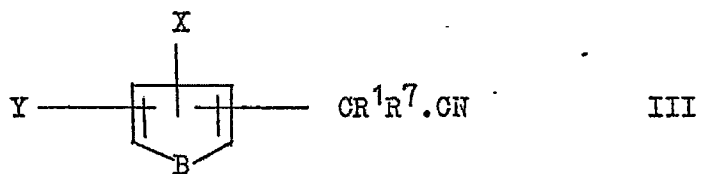
por ejemplo trietanolamina.

- Los compuestos preferidos que se obtienen mediante el presente invento son: acetato de etil 5-p-clorofeniltien-2-ilo, malonato de dimetil alfa-(5-clorofeniltien-2-ilo)-alfa-metilo, acetato de 5-p-clorofenilfur-2-ilo; malonato de dimetil-alfa-(5-p-clorofenilfur-2-ilo)-alfa-metilo y ácido alfa-(4-bromo-5-p-clorofeniltien-2-ilo)acético.
- 5.

Conforme al invento entonces se provee un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula:



10. en la cual B, X, Y y R¹ tiene los significados expresados, R⁷ significa hidrógeno o un radical metilo o etilo, y R⁴ es un radical alquilo C₁₋₅, y cuyo procedimiento comprende reaccionar un compuesto de la fórmula:



15. en la cual B, X, Y, R¹ y R⁷ tienen los significados expresados, con un alcohol de la fórmula R⁴OH, en donde R⁴ tiene el significado expresado, en la presencia de ácido sulfúrico o clorhídrico, de los cuales cuando B es un átomo de oxígeno

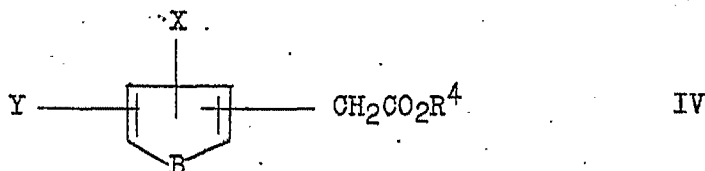


solo se emplea el ácido clorhídrico.

Cuando B es un átomo de oxígeno la reacción no debe llevarse a cabo bajo la influencia del calor. Por otra parte, cuando B es un átomo de azufre, la reacción puede llevarse a cabo, si se desea, en caliente.

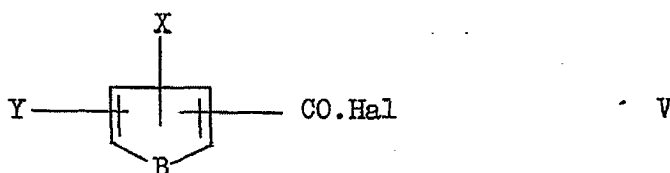
5.

Cóncorme a otro aspecto del invento, se provee un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula:



en la cual B, X e Y tienen los significados anteriormente explicados y R⁴ es hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₅, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende llevar a cabo la reacción de Arndt-Eistert en un haluro ácido de la fórmula:

10.



en la cual B, X e Y tienen los significados expresados, y Hal significa un átomo de cloro o bromo.

15.

La reacción de Arndt-Eistert puede realizarse haciendo reaccionar priméramente el haluro ácido con diazometano para obtener el correspondiente derivado diazoacético, el cual es luego reaccionado con óxido de plata y un compuesto de fórmula R⁴OH, en la cual R⁴ tiene el significado expresa-

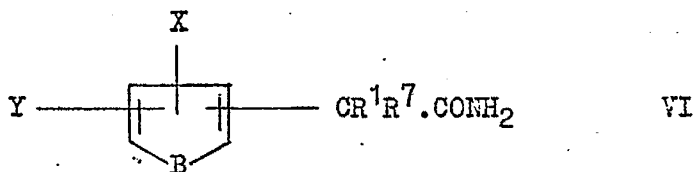
20.



do. Puede acelerarse la segunda mitad de la reacción, así como completarse, mediante aplicación de calor.

Conforme a un aspecto ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de amidas de la fórmula:

5.

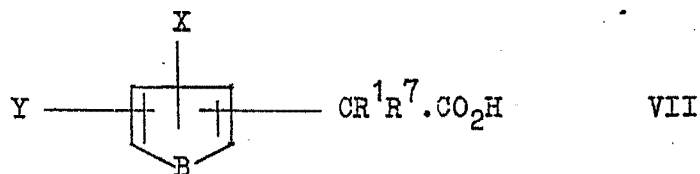


en la cual B, X, Y y R¹ tienen los significados anteriormente expresados y R⁷ es hidrógeno o un radical metilo o etilo, y que comprende hidrolizar un nitrilo de la fórmula III, en la cual B, X, Y, R¹ y R⁷ tienen los significados expresados.

10.

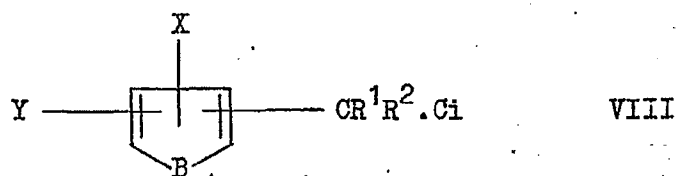
Puede mencionarse como agente hidrolítico apropiado, al peróxido de hidrógeno acuoso.

De acuerdo a un aspecto ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula:



15.

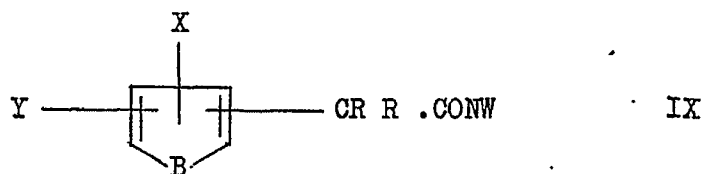
en la cual B, X, Y, R¹ y R⁷ tienen los significados establecidos, así como sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula:



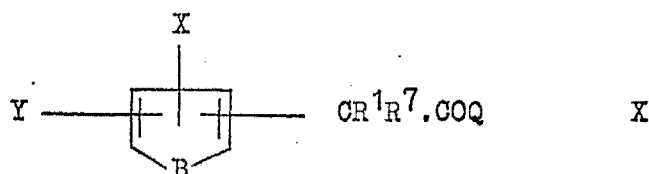
en la cual B, X, Y, R¹ y R² tienen los significados antes expresados, y Ci quiere significar un radical ciano, carbamoilo (-CONH₂), tiocarbamoilo (-CSNH₂), alcóxicarbonilo, benciloxycarbonilo o fenóxicarbonilo C₂₋₆.

5. Cuando Ci es un radical ciano, carbamoilo o tiocarbamoilo, resulta un agente hidrolítico apropiado un hidróxido de metal alcalino. En el caso de que Ci sea un radical alcóxicarbonilo, benciloxycarbonilo o fenóxicarbonilo C₂₋₆, un agente hidrolítico adecuado resulta ser un hidróxido de metal alcalino o (sólamante en el caso de que B sea un átomo de azufre) un ácido inorgánico.
- 10.

De acuerdo con otro aspecto del invento, se provee un procedimiento para la obtención de amidas de la fórmula:

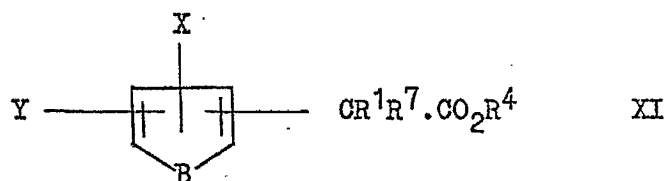


15. en la cual B, X, Y, R¹ y R⁷ tienen los significados anteriormente expresados, y -NW es -NHR⁵ ó -NR⁶, en las cuales R⁵ y R⁶ tienen los significados anteriormente indicados, y que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



5. en donde B, X, Y, R¹ y R⁷ tienen los significados expresados, en tanto que Q indica un átomo de cloro o bromo, o un radical alquiloxi C₁₋₅, benciloxi o fenoxi, con un compuesto de la fórmula HNW, en la cual -NW tiene el significado ya dicho.

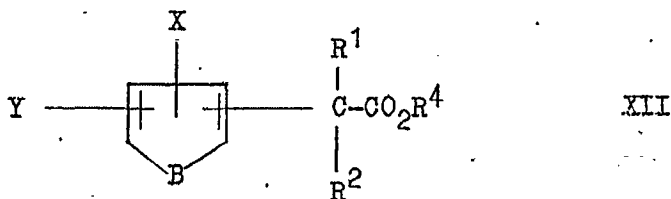
Conforme a otro aspecto más del invento, se provee un procedimiento para la obtención de ésteres de la fórmula:



10. en la cual B, X, Y, R¹ y R⁷ tienen los significados anteriormente indicados, y R⁴ es un radical alquilo C₁₋₅, bencilo o fenilo, y que comprende esterificar el correspondiente ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico.

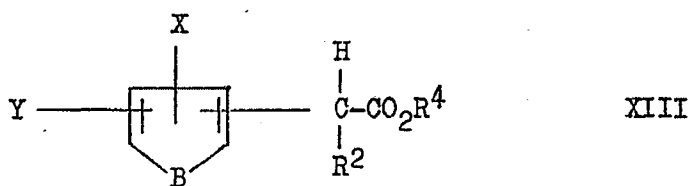
15. La esterificación puede realizarse mediante cualquier método convencional, y debe entenderse que cuando B sea oxígeno y la esterificación se lleva a cabo en condiciones ácidas, el proceso debe ser realizado suavemente.

De acuerdo con otro aspecto más del invento, se provee un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula:



en la cual B, X e Y tienen los significados anteriormente indicados, R¹ es un radical metilo o etilo, y R² es hidrógeno o un radical metilo, etilo, alcoxicarbonilo, benciloxi carbonilo o fenoxicarbonilo C₂₋₆ y R⁴ significa un radical C₁₋₅, bencilo o fenilo, y que comprende hacer reaccionar un derivado de metal alcalino de un compuesto de fórmula:

5.



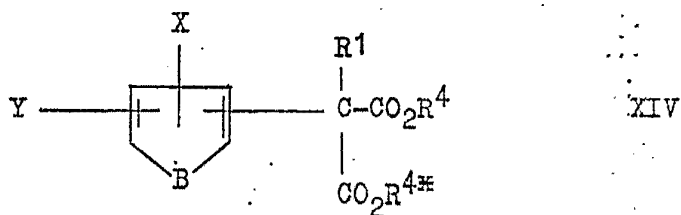
en la cual B, X, Y, R² y R⁴ tienen los significados anteriormente mencionados, con un haluro metílico o etílico elegido entre cloruros, bromuros y ioduros.

10.

Este último procedimiento puede convenientemente llevarse a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido o dioxano. Mediante este procedimiento pueden obtenerse derivados mono-alquílicos (es decir que el -CHR².CO₂R⁴ es convertido en -CR¹R².CO₂R⁴) y derivados dialquílicos (es decir que el -CH₂CO₂R⁴ es convertido en -CR₂CO₂R⁴, o el -CH(alquilo).CO₂R⁴ es convertido en -CR¹(alquilo).CO₂R⁴).

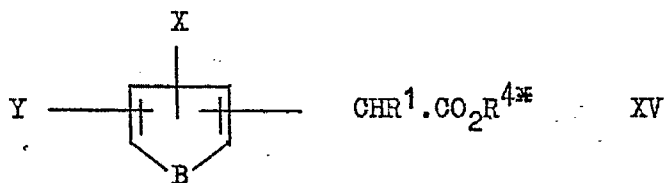
15.

De acuerdo con otro aspecto del invento se provee un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula:



en la cual B, X e Y tienen los significados anteriormente indicados, R¹ es hidrógeno o un radical metilo o etilo, en tanto que R⁴ y R^{4#}, que pueden ser iguales o distintos, significan un radical alquilo C₁₋₅, bencilo o fenilo y que comprende hacer reaccionar sodio o potasio, o un hidruro, amida o alcóxido C₁₋₄ de los mismos, con un carbonato de la fórmula CO.(OR⁴)₂, en donde R⁴ tiene el significado indicado, y un compuesto de la fórmula:

5.

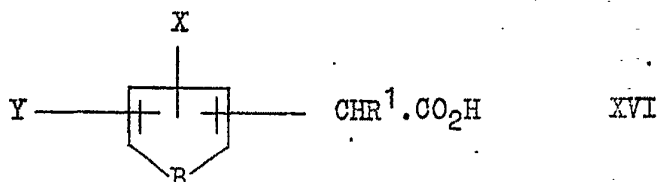


en la cual B, X, Y, R¹ y R^{4#} tienen los significados anteriormente expresados. La reacción puede llevarse a cabo en un exceso del carbonato empleado como reactivo, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor.

10.

Conforme a un aspecto ulterior del invento, se provee un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula:

15.



5. en la cual B, X, Y y R¹ tienen los significados anteriormente expresados, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIV, en la cual B, X, Y y R¹ significan lo ya expuesto, en tanto que R⁴ y R^{4*}, que pueden ser iguales o distintos, indican un radical alquilo C₁₋₅, bencilo o fenilo, con una base inorgánica, en presencia de agua y bajo la influencia del calor, o (en el caso de que B signifique un átomo de azufre) con un ácido inorgánico en presencia de agua y bajo la influencia del calor.
- 10.

Una base inorgánica puede ser, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino. La reacción puede también ser llevada a cabo en presencia de un disolvente orgánico, tal como el etanol.

15. De acuerdo con otro aspecto del invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula XII, en la cual B, Y y R¹ tienen los significados expresados, X es un átomo de cloro o bromo, R² es hidrógeno o un radical metilo, etilo, así como los radicales alcóxicarbonilo, bencilóxicarbonilo y fenóxicarbonilo C₂₋₆, y R⁴ significa los radicales alquilo C₁₋₅, bencilo y fenilo, y que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII, en la cual B, Y, R¹, R² y R⁴ tienen los significados
- 20.

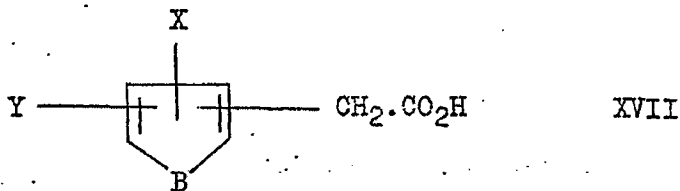


anteriormente expresados, en tanto que X es hidrógeno, en la presencia de un acetato de metal alcalino, con una solución de cloro o bromo en un disolvente orgánico, tal como ácido acético.

5. De acuerdo con otro aspecto del invento, se provee un procedimiento para la obtención de ésteres de la fórmula XII, en la cual B, X, Y y R¹ tienen los significados anteriormente expuestos, R² es hidrógeno o un radical metilo o etilo así como los radicales alcoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y fenoxycarbonilo C₃₋₅, en tanto que R⁴ es un radical alquilo, bencilo o fenilo C₃₋₅, y que comprende hacer reaccionar un éster metílico o etílico de la fórmula XII, en la cual B, X, Y y R¹ tienen los significados expresados, y R² es hidrógeno o un radical metilo, etilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, y R⁴ significa un radical metilo o etilo, con un alcohol C₃₋₅, alcohol bencilico o fenol, en presencia de un catalizador metálico de transesterificación conocido a una temperatura comprendida entre 25°C y 200°C.

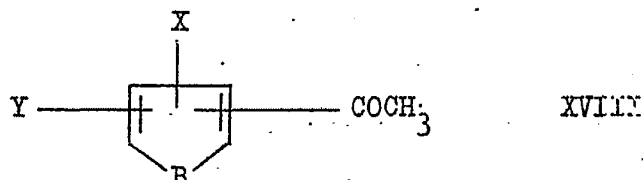
20. Un catalizador de transesterificación apropiado puede ser, por ejemplo, dilaurato de dibutil estaño. La reacción puede también ser llevada a cabo en la presencia de un disolvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno.

25. Conforme a un ulterior aspecto del invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula:





en la cual B, X e Y tienen los significados anteriormente establecidos, y que comprende realizar priméramente la reacción de Willgerodt en un compuesto de la fórmula:



5. en la cual B, X e Y significan lo expresado, y luego hidrolizar el producto mediante una base inorgánica, convirtiendo después la sal resultante en el ácido carboxílico correspondiente de fórmula XVII, de manera convencional.

10. La reacción de Willgerodt es bien conocida en química orgánica. Puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula XVIII con polisulfuro de amonio en presencia de un disolvente orgánico, tal como piridina o dioxano, a una temperatura de 25° C a 200° C. Una base apropiada para ser empleada como agente hidrolítico es un hidróxido de metal alcalino. La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de agua y a una temperatura de 20° C a 100° C.

15. Debe entenderse que los materiales de partida empleados en los procedimientos anteriores se obtienen por métodos convencionales. También las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables que resulten, pueden obtenerse por métodos convencionales.

20. Las composiciones farmacéuticas obtenidas mediante el presente invento, y que comprenden un compuesto heterocíclico de la fórmula I, en la cual B, X, Y y Z tienen los significados anteriormente expuestos, o una sal no tóxica y far



- macéuticamente aceptable del mismo, pueden presentarse, por ejemplo, bajo la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones o suspensiones no estériles acuosas y no acuosas, soluciones o suspensiones estériles o no estériles inyectables acuosas o no acuosas, cremas, lociones o linimentos. Estas composiciones pueden obtenerse de manera convencional empleando excipientes comunes. También pueden, opcionalmente, contener, además de al menos uno de los compuestos heterocíclicos mencionados, por lo menos un agente conocido que posea actividad analgésica y/o anti-inflamatoria, tal como aspirina, paracetamol, codeína, cloroquina, fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ibufenaco, o un esteroide anti-inflamatorio tal como la prednisona. Aquellas composiciones indicadas para administración oral pueden, además, contener opcionalmente un agente anticolinérgico, tal como bromuro de metil homatropina, y/o un antiácido tal como hidróxido de aluminio; y/o un agente uricosúrico tal como probenecida. Aquellas composiciones apropiadas para tópicos pueden, además, contener un agente vasodilatador tal como la tolazolina; o un agente vasoconstrictor como la adrenalina; un anestésico local tal como la ametocaína, o un anti-irritante como el capsicum; y/o al menos un agente elegido entre los siguientes: antibacterianos, que comprenden sulfonamidas y antibióticos que poseen actividad antibacteriana, tal como la neomicina; antifunguicidas tal como la hidroxiquinolina; antihistamínicos tales como la prometazina; y rubefacientes tales como el nicotinato de metilo.

El invento queda ilustrado, pero no limitado, en los siguientes ejemplos.



Ejemplo 1

5. Se hizo refluir 2-cianometil-5-p-clorofeniltiofeno (3 g) en etanol (85 ml), agua (un ml) y ácido sulfúrico concentrado (200 ml) durante 17 horas. La mezcla se diluyó luego con agua (200 ml) y extraída con éter (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (10 % p/v, 25 ml), secados sobre sulfato de calcio anhidro y evaporados al vacío. La cristalización del residuo en éter de petróleo (p.e. 80-100°C) rindió acetato de etil-5-p-clorofeniltien-2-ilo, p.f. 66-68°C.

10. El compuesto cianometílico empleado como material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

15. Se agitó e hizo refluir 5-p-clorofenil-2-formiltiofeno (36 g, p.f. 82-83°C, preparado similarmente al análogo m-cloro) con borhidruro de sodio (24,6 g) en dioxano (250 ml) durante dos horas y media. El disolvente se destiló al vacío y el residuo fué agitado con ácido clorhídrico 2N (1200 ml) y éter (1200 ml). La capa de éter fué separada y la capa acuosa se reextrajo con éter (1200 ml). Las capas de éter combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio anhidro y evaporadas al vacío. El sólido residual se cristalizó en éter de petróleo (p.e. 125-130°C) para dar 2-hidroximetil-5-p-clorofeniltiofeno, p.f. 125-130°C. Este material (15 g) fué disuelto en benceno (250 ml) y se agregó cloruro de tionilo (20 ml). Al cabo de 15 minutos a temperatura ambiente, el material volátil fué destilado al vacío y el residuo recristalizado en n-hexano a -40°C para dar 2-clorometil-5-p-clorofeniltiofeno, p.f. 81,5-83,5°C.

20. Se disolvió cianuro de potasio (20 g) en agua (50 ml)

25. y se agregó una solución de 2-clorometil-5-p-clorofeniltiofe

30.



no (10 g) en dioxano (150 ml). La mezcla se agitó durante 22 horas y la capa superior se evaporó hasta un sólido que fué extraído con etanol hirviendo (300 ml). El extracto se decoloró con carbón, evaporó a mitad de volumen y luego filtrado, Se obtuvo así 2-cianometil-5-p-clorofeniltiofeno impuro.

Ejemplo 2

Se agregó una solución de 3-clorocarbonil-2-metil-5-feniltiofeno (53 g) en dioxano (100 ml) a una solución de diazometano (preparada con 83 g de N-nitroso-metilúrea de la manera usual), en éter (500 ml). Al cabo de 18 horas se destiló el material volátil al vacío y el residuo se agitó a 20°C con óxido de plata (24,5 g), bisulfito de sodio (71,5 g) y agua (2 litros). Se agregó más óxido de plata (24,5 g). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas y luego fué filtrada. El filtrado se enfrió y acidificó con ácido nítrico concentrado. El sólido resultante se recrystalizó dos veces en éter de petróleo (p.e. 80-100°C) para dar ácido 2-metil-5-feniltien-3-ilacético, p.f. 117,5-119,5°C.

El compuesto clorocarbonilo empleado como material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

A un lodo de hidruro de sodio no oleoso (6 g) en éter secado con sodio (200 ml), se agregó acetoacetato (32,5 g) a 5-10°C con agitación vigorosa. Cuando cesó la evolución de hidrógeno, se agregó bromuro de fenacilo (50 g) en éter seco (250 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas y luego se diluyó con agua (500 ml). La capa acuosa fué descartada y la capa etérea lavada con agua (2 x 120 ml), secada (Na₂SO₄) y evaporada a 0,5 mm/50°C hasta formar un aceite (47,5 g). Se disolvió éste en etanol (100 ml) y se pasó gas de sulfuro de



- hidrógeno y cloruro de hidrógeno a través de la solución a -10°C durante una hora y cuarto. La mezcla fué calentada lentamente (durante 18 horas) a 20°C , diluída con agua (500 ml) y extraída con éter de petróleo (3 x 250 ml; p.e. 40-60 $^{\circ}\text{C}$). Los extractos combinados fueron secados (sulfato de sodio anhidro) y destilados al vacío. La fracción que hervía a 140-150 $^{\circ}\text{C}/0,2$ mm fué refraccionada en una columna de bandas giratorias con 30 platos teóricos. Las fracciones de punto de ebullición más alto se solidificaron (p.f. 44,5-45,5 $^{\circ}\text{C}$) y demostraron ser 2-metil-5-feniltien-3-carboxilato de etilo, libre del correspondiente furano que fué recogido en las fracciones de punto de ebullición menor. Dicho éster (un grmo) se hizo refluir en etanol (5 ml) e hidróxido de sodio 2N (2 ml) durante 10 minutos. Luego de enfriar, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico y el precipitado resultante se cristalizó desde etanol acuoso para dar 3-carboxi-2-metil-5-feniltiofeno, p.f. 185-187 $^{\circ}\text{C}$. Este ácido (7 g) se hizo refluir en benceno seco (100 ml) con cloruro de tionilo (6 ml) durante 2 horas. El material volátil se destiló al vacío y el residuo se cristalizó en éter de petróleo con p.e. 60-80 $^{\circ}\text{C}$, para dar 3-clorocarbonil-2-metil-5-feniltiofeno, p.f. 77-78 $^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 3

- Se hizo refluir 2-(alfa-cianometil)-5-p-clorofeniltiofeno (2 g) con metanol (100 ml), ácido sulfúrico concentrado (40 ml) y agua (un ml) durante 5 horas. La solución resultante fué vertida en agua (500 ml) y extraída con éter (3 x 250 ml). El extracto etéreo fué secado (sulfato de sodio anhidro) y evaporado al vacío hasta formar un aceite, el cual se purificó por cromatografía en una columna de silicato de



magnesio eluido con benceno. Se evaporó el disolvente de eluato obteniéndose así alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)propionato de metilo. Este éster fué hidrolizado calentándolo con etanol (50 ml) e hidróxido de sodio N (50 ml) durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, diluyó con agua (300 ml) y lavó con éter (2 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y el sólido precipitado se recogió por filtración y cristalización en cloroformo. Se obtuvo así ácido alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)propiónico, p.f. 150-151°C.

10. El ciano-etil tiofeno empleado como material de partida (p.f. 74-75°C) se obtuvo desde 2-acetil-5-p-clorofeniltiofeno por un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1 para la preparación de 2-cianometil-5-p-clorofeniltiofeno.

Ejemplo 4

15. Alfa-(5-clorofeniltien-2-il)acetato de metilo (10 g; p.f. 78-80°C; preparado mediante un proceso similar a aquel descrito en el Ejemplo 1) se calentó bajo reflujo con hidru- ro de sodio (3 g; lavado con éter de petróleo, p.e. 60-80°C, para liberarlo de aceite mineral) y carbonato de dimetilo (150 ml) durante 3 horas. La mezcla fué enfriada, vertida en una mezcla de agua y hielo (800 ml) y extraída con éter (4 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), secaron (sulfato de sodio anhidro) y el disolvente fué evaporado. El residuo se cristalizó en metanol para dar 25. alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)malonato de dimetilo, p.f. 74-75°C.

Ejemplo 5

30. Se disolvió alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)malonato de dimetilo (2,2 g) en dimetilsulfóxido seco (40 ml). Se agregó una dispersión de hidruro de sodio (0,2 g) en aceite mineral



- (0,2 g), y la mezcla se agitó durante una hora. Se agregó yoduro de metilo (4 ml) a la solución amarillo pálida resultante y, luego de ser agitada de un día para el otro, la mezcla fué vertida en una mezcla de hielo y agua (400 ml). El sólido precipitado fué separado por filtración y purificado por cromatografía en una columna de silicato de magnesio (2,5 cm diámetro x 30 cm longitud) que fué eluida con benceno en porciones de 25 ml. Se combinaron las fracciones Nº 7-28 y el disolvente fué evaporado. Se cristalizó el residuo en metanol para dar alfa-(5-p-clorofeniltien-6-il)-alfa-metilmalonato de dimetilo, p.f. 70°C.

Ejemplo 6

- Se disolvió ácido 5-p-clorofenilfur-2-ilacético (3 g) en metanol (100 ml) y se hizo pasar gas HCl seco a través de la solución durante 5 minutos. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas, se evaporó al vacío hasta un pequeño volúmen, trituró con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % p/v (30 ml) y extraída con éter (2 x 20 ml). Los extractos etéricos combinados se lavaron con agua (2 x 5 ml), secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados para dar un sólido cristalino que era 5-p-clorofenilfur-2-ilacetato de metilo, p.f. 64-66°C.

Ejemplo 7

- Se hizo refluir 5-p-clorofenilfur-2-ilacetato de metilo (2,8 g) con una suspensión de hidruro de sodio (1,6 g) en dimetil carbonato (85 ml) durante una hora. Al cabo de 17 horas a temperatura ambiente la mezcla fué volcada en hielo/agua (350 ml) y extraída con éter (3 x 100 ml). Los extractos etéricos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados a sequedad. El residuo sólido de bajo punto



de fusión se cristalizó en metanol, obteniéndose así alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)malonato de dimetilo, p.f. 58-59°C.

Ejemplo 8

5. Se agregó alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)malonato de dimetilo (1,2 g) a una suspensión de hidruro de sodio (1 g) en dimetilsulfóxido seco (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se agregó ioduro de metilo (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 días más, luego volcada en hielo/agua (70 ml) y extraída con éter (3 x 20 ml). Los extractos etéricos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml), se cados sobre sulfato de sodio anhidro, y evaporados al vacío. El aceite residual amarillo solidificó y se cristalizó en metanol para dar alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)-alfa-metilmalonato de dimetilo, p.f. 50-54°C.
- 10.

15. Ejemplo 9

- Se agitó 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de metilo (5,32 g) con una mezcla de ácido acético glacial (100 ml) y acetato de sodio (4,8 g). Se agregó una solución de bromo (un ml) en ácido acético glacial (15 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego fue vertida en hielo/agua (un litro). Al cabo de 4 días a temperatura ambiente se extrajo la mezcla con agua (4 x 200 ml), los extractos etéricos combinados fueron sucesivamente lavados con agua (3 x 200 ml), bicarbonato de sodio acuoso al 10 % p/v (2 x 200 ml), y agua (200 ml), secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados para dar un aceite amarillo pálido. Parte de este aceite (1,75 g) se hizo refluir con etanol (15 ml), agua (40 ml) e hidróxido de sodio 11N (15 ml) durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre hielo/agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido acético 2N y ex-
- 20.
- 25.
- 30.



- trajo con éter (3 x 20 ml). Los extractos etéricos combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml), secaron sobre sulfato de sodio anhidro y evaporaron a un vacío relativamente alto (0,5 mm). El sólido residual se disolvió en un mínimo volumen de éter, y luego de agregar 4 volúmenes de éter de petróleo (p.e. 60-80°C), dió cristales de ácido alfa-(4-bromo-5-p-clorofeniltien-2-il)acético, p.f. 136-137°C.
- 5.

Ejemplo 10

- Se hizo refluir 2-cianometil-5-p-clorofeniltiofeno (2 g) con una solución de hidróxido de sodio (10 g) en agua (100 ml) durante 5 horas. Luego de enfriar, se separó la sal sódica del ácido 5-p-clorofeniltien-2-elacético. Se filtró ésta, trituró con una mezcla de volúmenes iguales de metanol y agua (volumen total 50 ml) y el ácido en bruto se precipitó desde el licor sobrenadante con ácido acético glacial (3 ml). El ácido fué purificado por extracción con hidróxido de amonio 2N (120 ml), filtrado del extracto, y acidificación del filtrado con ácido acético 2N a 0°C. Se obtuvo así hemihidrato del ácido 5-p-clorofeniltien-2-ilacético, p.f. 140-143°C.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 11

- Se hizo refluir 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de metilo (6 g), hidróxido de sodio (5 g), etanol (20 ml) y agua (50 ml), durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y etanol (10 ml) y filtrada, dejándose enfriar el filtrado a 5°C y luego acidificándolo con ácido acético 2N hasta un pH 4,5. El precipitado resultante se filtró y extrajo con hidróxido de amonio 2N (100 ml), acidificándose el extracto con ácido acético 2N hasta un pH 4,5. La mezcla fué filtrada para dar hemihidrato del ácido 5-p-clorofeniltien-2-ilacético,
- 25.
- 30.

p.f. 140-143°C.



Ejemplo 12

5. Se disolvió ácido 5-p-clorofeniltien-2-ilacético (50 mg) en benceno secado con sodio (10 ml). Se agregó cloruro de tionilo (un ml), y al cabo de dos días a temperatura ambiente el material volátil se destiló al vacío. El aceite residual se trató con benceno (5 ml), y se agregó piperidina (un ml). Al cabo de 30 minutos el precipitado resultante de hidrocioruro de piperidina se filtró, el filtrado se evaporó al vacío y trituró con ácido clorhídrico diluido. Se obtuvo así 1-alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)acetilpiperidina, p.f. 74-76°C.

Ejemplo 13

15. Mediante un proceso similar a aquel descrito con relación al Ejemplo 1, pero substituyendo con n-butanol etanol, se obtuvo 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de n-butilo, p.f. 34-35°C.

Ejemplo 14

20. Se hizo refluir 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de metilo (2 g) en una mezcla de alcohol bencílico (5 ml), tolueno (100 ml) y dilaurato de dibutil estaño (0,1 ml). Los vapores fueron pasados por una columna fraccionadora de 30 cm llena de anillos de gasa Dixon y provista de una cabeza de entrega variable. Se destiló lentamente metanol y tolueno durante 4 horas. Al cabo de este tiempo sólo destilaba tolueno. El residuo del frasco fué pasado por una columna Florisil (30 cm de largo x 2,5 cm de ancho) que fué eluida con tolueno. El eluato se evaporó, y el residuo fué triturado con un pequeño volumen de etanol enfriado a temperatura del hielo, dando cristales de 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de ben

25.

30.



cilo, p.f. 71-72°C.

5. Mediante un procedimiento similar, substituyendo con alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)malonato de dimetilo al mencionado acetato, se obtuvo alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)malonato de dibencilo, p.f. 94°C.

10. Mediante un proceso similar, substituyendo con fenol al alcohol bencílico del primer ejemplo anterior y empleando fenóxido de sodio (0,2 mol) como catalizador adicional, se obtuvo 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de fenilo, p.f. 101-103°C.

Ejemplo 15

15. Se disolvió 2-cianometil-5-p-clorofeniltiofeno (1 g) en acetona (100 ml). Se agregó peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % p/v (20 ml), seguido de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 % p/v. Al cabo de 4 días a temperatura ambiente, la mezcla fué filtrada y el filtrado se evaporó al vacío hasta un pequeño volúmen. El producto en bruto que cristalizó al enfriar fué luego cristalizado en metanol para dar alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)acetamida, p.f. 209-210°C.

20. Ejemplo 16

25. Se agregó hipocloruro de hidroxilamina (695 g) a una solución de sodio (2,3 g) en metanol (100 ml). Se adicionó una solución de (2-metil-5-feniltien-3-il)acetato de metilo en metanol. La mezcla se hizo refluir durante 2 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío, lavándose el residuo con agua fría. Este residuo era el monohidrato de la sal monosódica de N-hidroxialfa-(5-fenil-2-metiltien-3-il)acetamida, p.f. 134-136°C.



Ejemplo 17

Se calentó 2-acetil-5-p-clorofeniltiofeno (7 g) en un tubo sellado, a 165°C y durante 3 horas con una mezcla de azufre (11,2 g), hidróxido de amonio (29,4 ml, g.e. 0,88) y piridina (15,5 ml). La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad al vacío y se hizo refluir con hidróxido de sodio 2N (50 ml) durante una hora. La mezcla se enfrió y filtró, y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico diluido hasta un pH 2. El precipitado resultante fué filtrado y cristalizado en etanol acuoso para dar hemihidrato del ácido 5-p-clorofeniltien-2-ilacético, p.f. 140-143°C.

Ejemplo 18

Se agitó 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de metilo (un g) con una solución de hidrato de hidrazina (5 ml) en etanol (50 ml) durante 17 horas. El sólido precipitado se filtró y fué extraído con acetato de etilo caliente (100 ml). Se evaporó el extracto hasta un volumen de aproximadamente 1/5 y al enfriar dió alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)acethidracida, p.f. 166-168°C.

Ejemplo 19

Se calentó 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de metilo (2 g) con N,N-dietilenediamina (10 ml) a 130°C durante 3 horas. Al enfriar se agregó metanol (70 ml), la mezcla fué filtrada, y el filtrado diluido con agua (250 ml). La mezcla resultante se filtró para dar alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)-N-(beta-dietilaminoetil)-acetamida, p.f. 101-103°C.

Mediante un proceso similar, pero reemplazando en el anterior la N,N-dietilenediamina con piperidina, se obtuvo 1-[alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)acetil]piperidina, p.f. 74-76°C.



Ejemplo 20

- Se disolvió 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de metilo (1 g) en dioxano seco (10 ml). Se agregó hidruro de sodio (0,1 g), la mezcla se agitó durante 30 minutos, dejada enfriar, y se agregó más hidruro de sodio (0,1 g) juntamente con yoduro de metilo (1,1 ml). La mezcla se hizo refluir durante 2 horas, dejada enfriar y evaporada al vacío para dar un aceite que fué cromatografiado en una columna Florisil (columna: 22,5 cm de largo x 2,5 cm de diámetro) que fué eluida con una mezcla a volúmenes iguales de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Los primeros 350 ml de eluato se evaporaron al vacío para dar un aceite. Este aceite, que consistía principalmente en alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)-acetato de alfa,alfa-dimetilo, se hidrolizó mediante un procedimiento similar a aquel descrito en el Ejemplo 12 anterior para dar ácido alfa,alfa-dimetil-alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)acético, p.f. 146-148°C.

Ejemplo 21

- Se calentó alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)-alfa-metil-malonato de dimetilo (0,05 g) a 95°C durante 3 horas con hidróxido de sodio 8N (4 ml). Luego de enfriar, la mezcla se acidificó con ácido acético glacial a un pH 4,5 y se extrajo con éter (3 x 10 ml). Los extractos de éter fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados al vacío para dar un sólido que era ácido alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)propiónico, p.f. 150-151°C.

Ejemplo 22

- Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en el Ejemplo 2, partiendo del bromuro de p-clorofenaceto, se obtuvo ácido 2-metil-5-p-clorofeniltien-3-ilacético que

4 JUN 1954



se caracterizó por un pico en el espectro de R.M.N. a los 6,4 τ (simple de dos protones debido a los átomos de hidrógeno del metileno).

Ejemplo 23

5. Se hizo refluir 3-cianometil-2-metil-5-p-bromofenil-furano (2,2 g) durante 4 horas con metanol (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (40 ml). Luego de enfriar la mezcla se virtió en agua (un litro) y se extrajo con éter (3 x 250 ml). Los extractos de éter fueron secados (sulfato de sodio anhidro) y evaporados al vacío para dar un aceite. El producto
10. requerido, que tenía un valor R_F de 0,5 en un plato de sílice regado con acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 40-60°C) a 10:90 v/v, se separó de las impurezas por cromatografía en una columna Florisil (columna: 40 cm de largo x 2,5 cm de diámetro) eluída con la misma mezcla disolvente. Resultó un sólido que fundía a temperatura inferior a los 35°C y consistente en 5-p-bromofenil-2-metilfur-3-ilacetato de metilo.

20. El cianometilfurano utilizado en este Ejemplo se preparó de la siguiente manera:

25. Se agitó hidruro de sodio (17,25 g) en éter seco (600 ml), y acetoacetato de etilo (93,4 g) fue agregado luego durante una hora, manteniéndose la temperatura a un nivel inferior a los 10°C. Se agregó más éter (300 ml) seguido de bromuro de p-bromofenacilo (200 g) mezclado en éter seco (800 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, y se agregó agua (1500 ml). Las dos capas fueron separadas, la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml) y las capas etéricas combinadas se secaron (SO_4Na_2) y evaporaron al vacío para dar un
30. sólido (215 g). Se disolvió el sólido en una mezcla de dioxa-



- no seco (500 ml) y etanol (100 % v/v; 250 ml). Se pasó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla a 25-30°C durante 4 horas, y la agitación se continuó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (2,5 litros) y el aceite resultante se trituró en éter de petróleo. Los cristales resultantes se cristalizaron en etanol para dar 5-p-bromofenil-3-etoxicarbonil-2-metilfurano, p.f. 73-75°C. Dicho éster (1 g) fue disuelto en éter seco (25 ml), y se adicionó hidruro de aluminio litio (0,123 g) en éter seco (10 ml). La mezcla se hizo refluir durante 15 minutos, se destruyó el exceso de hidruro mediante adición de agua (1 ml) seguida de ácido clorhídrico 2N (4 ml). La capa de éter se separó, secó (sulfato de sodio anhidro) y evaporó al vacío para dar un sólido que, al cristalizar en cloroformo/hexano, dió cristales de 5-p-bromofenil-3-hidroximetil-2-metilfurano, p.f. 140-141°C. Este hidroximetilfurano (24 g) fue disuelto en benceno (250 ml) y luego se agregó cloruro de tionilo (24 g). Al cabo de 30 minutos el material volátil fué destilado al vacío y el residuo cristalizado en hexano para dar 5-p-bromofenil-3-clorometil-2-metilfurano, p.f. 82-84°C. Este 3-clorometilfurano (10 g) se agitó con dioxano (100 ml), agua (100 ml) y cianuro de potasio (10 g). Al cabo de 19 horas la capa superior se separó y evaporó al vacío para dar un aceite. El 5-p-bromofenil-3-cianometil-2-metilfurano requerido se obtuvo por cromatografía en una columna Florisil (columna: 65 cm de largo x 3,8 cm de diámetro) eluída con benceno. Se tomaron fracciones de 200 ml y el producto se recolectó en las fracciones N° 10-18.

Ejemplo 24

30. Se disolvió 5-p-clorofenil-2-cianometilfurano (1 g) en



metanol seco (200 ml) conteniendo 1 % p/v de cloruro de hidrógeno seco. Al cabo de 8 días a temperatura ambiente se destiló al vacío el material volátil, el residuo se trituró en agua (100 ml) y luego se extrajo con éter (3 x 60 ml).

5. El extracto de éter se lavó con agua (3 x 20 ml), fué secado (sulfato de sodio anhidro), decolorado (carbón) y evaporado al vacío hasta un sólido que era 5-p-clorofenilfur-2-il-acetato de metilo, p.f. 64-66°C.

Ejemplo 25

10. Una mezcla de 50 partes de alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)-alfa-metilmalonato de metilo y 300 partes de almidón de maiz se granuló con una cantidad suficiente de pasta de almidón al 10 % p/v. Los granos fueron pasados a través de un tamiz con malla 20 a una temperatura no superior a los 50°C. Los gránulos secos se mezclaron con 4 partes de estearato de magnesio y fueron comprimidos para formar tabletas que contenían de 50 a 250 mg del ingrediente activo. Se obtuvieron así tabletas adecuadas para administración oral con fines terapéuticos.

15. En vez de 50 partes de alfa-(5-p-clorofeniltien-2-il)-alfa-metilmalonato de metilo, se emplearon 50 partes de alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)-alfa-metilmalonato de dimetilo, y de manera similar se obtuvieron tabletas adecuadas para administración oral con fines terapéuticos.

20. Ejemplo 26

25. 50 partes de 5-p-clorofeniltien-2-ilacetato de etilo se mezclaron con 130 partes de lactosa y 35 partes de una solución acuosa de gelatina al 10 % p/v, y la mezcla fué granulada. Se mezcló 24,5 partes de almidón de maíz con estos gránulos, y luego se agregaron dos partes de estearato de mag
- 30.



nesio. La mezcla fué comprimida para formar tabletas que contenían 50 mg de ingrediente activo. Se obtuvieron así tabletas apropiadas para administración oral con fines terapéuticos.

5. Ejemplo 27

A una mezcla agitada de 20 partes de ácido esteárico, 15 partes de aceite de araquís, 5 partes de parafina líquida y 0,5 partes de alcohol cetoestearílico calentado a 65°C, se agregó a 60°C una solución preparada de 5 partes de ácido alfa-(4-bromo-5-p-clorofeniltien-2-il)acético, 0,75 partes de trietanolamina y 53,75 partes de agua, continuándose la agitación después de mezclar hasta que la temperatura cayó a 40°C. La mezcla fué homogeneizada pasándola por un molino coloidal, obteniéndose así una crema esfumable adecuada para aplicación topical con fines terapéuticos.

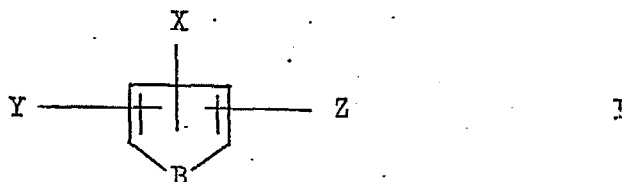
- NOTA -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Inglaterra, con fechas y bajo los números siguientes: 16 de abril de 1968, nº 17895/68; 25 de octubre de 1968, nº 50788/68 y, el 10 de diciembre de 1968, nº 58666/68, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL TIOFENO Y DEL FURANO; caracte

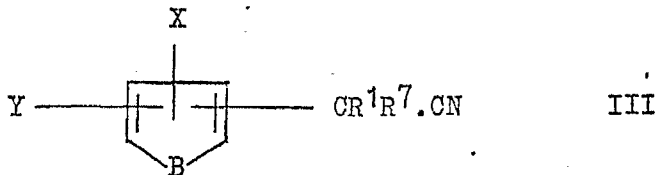


rizándose por lo siguiente:

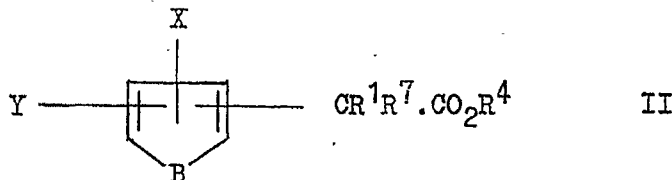
1ª.- Procedimiento para preparar derivados del tiofeno y del furano de la fórmula:



5. en la cual X está elegida entre hidrógeno, radicales metilo y etilo, cloro y bromo; Y es un radical fenilo que puede estar substituido por hasta dos átomos de cloro, bromo y fluor; y Z significa un grupo de la fórmula $-CR^1R^2R^3$, en la cual R^1 está elegido entre hidrógeno y los radicales metilo y etilo; R^2 está elegido entre hidrógeno y los radicales metilo y etilo así como los radicales alcoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y fenoxicarbonilo C_{2-6} ; y R^3 es un grupo elegido entre los de fórmula $-CO_2R^4$, $-CONHR^5$ y $-CONR^6$, en los cuales R^4 está elegido entre hidrógeno y los radicales alquilo, bencilo y fenilo C_{1-5} , R^5 está elegido entre hidrógeno y los radicales hidroxilo y amino, así como un radical dialquiloaminoalquilo C_{4-8} , y NR^6 significa los radicales N-piperidino, N-morfolino y N-pirrolidino; y en la cual cuando R^2 es un radical carboxilo R^3 también es un radical carboxilo; significando B tanto un átomo de oxígeno como de azufre; hallándose Y y Z ligados a
10. átomos de carbono no adyacentes del núcleo heterocíclico; así como sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:
- 15.
- 20.

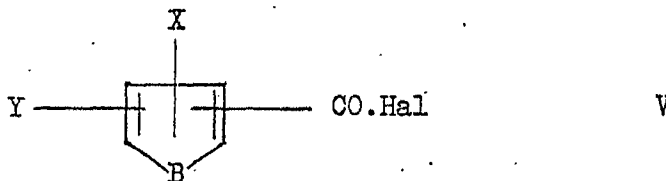


5. en la cual B, X, Y y R¹ tienen los significados anteriormente expuestos, en tanto que R⁷ está elegido entre hidrógeno y los radicales metilo y etilo; con un alcohol de la fórmula R⁴CH, en la cual R⁴ tiene el significado establecido, en presencia de un ácido elegido entre sulfúrico y clorhídrico, empleándose sólomente este último cuando B es un átomo de oxígeno, obteniéndose un compuesto de la fórmula:



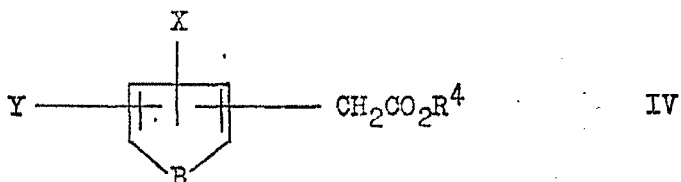
10. en la cual B, X, Y y R⁷ tienen los significados establecidos, en tanto que R⁴ significa particularmente un radical alquilo C₁₋₅.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción Arndt-Eistert en un haluro ácido de la fórmula:



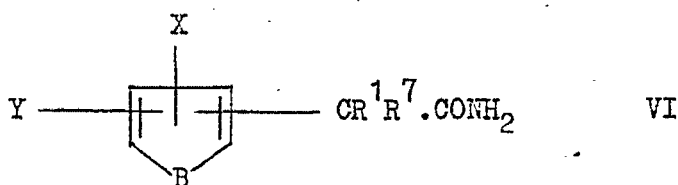


en la cual B, X e Y tienen los significados expresados, y Hal indica tanto un átomo de cloro cuanto de bromo, obteniéndose particularmente un compuesto de la fórmula:



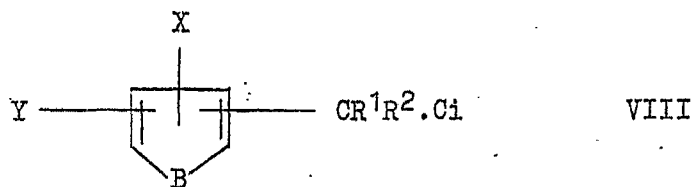
5. en la cual B, X e Y tienen los significados expresados, y R^4 se encuentra especialmente elegido entre hidrógeno y un radical alquilo C_{1-5} .

10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hidrolizar un nitrilo de la fórmula III anterior, en la cual B, X, Y, R^1 y R^7 tienen los significados establecidos, obteniéndose en especial un compuesto de la fórmula:



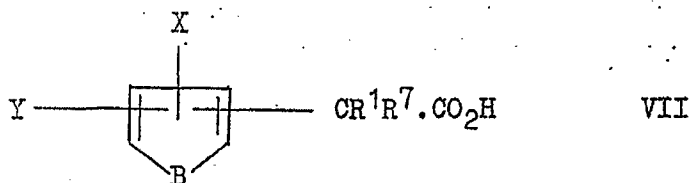
en la cual todos los sustituyentes tienen los significados expresados.

15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula:



en la cual B, X, Y, R¹ y R² tienen los significados indicados, y Ci se encuentra elegido entre los radicales ciano, carbamoilo y tiocarbamoilo, así como entre los radicales alcóxicarbonilo C₂₋₆; benciloxycarbonilo y fenoxycarbonilo; para dar particularmente un compuesto de la fórmula:

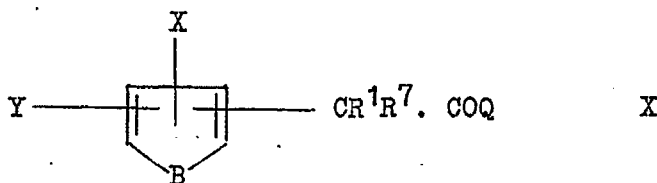
5.



en la cual los substituyentes tienen los significados ya mencionados.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

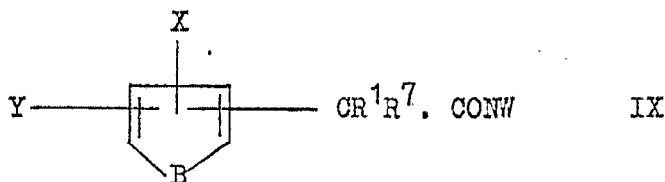
10.



en la cual B, X, Y, R¹ y R⁷ tienen los significados indicados, y Q está elegido entre cloro y bromo así como entre los radicales alcoxi C₁₋₅, benciloxi y fenoxi; con un compuesto de la fórmula HNW en la cual -NW significa los grupos -NHR⁵



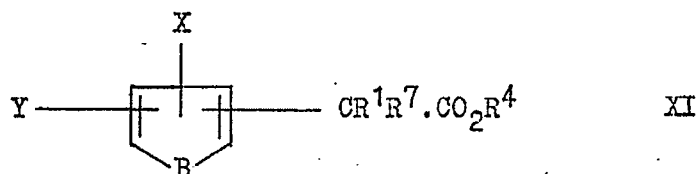
y $-NHR^6$ en los cuales tanto R^5 cuanto R^6 tienen los significados anteriormente indicados, para dar en particular un compuesto de la fórmula:



en la cual los substituyentes tienen los significados expresados.

5.

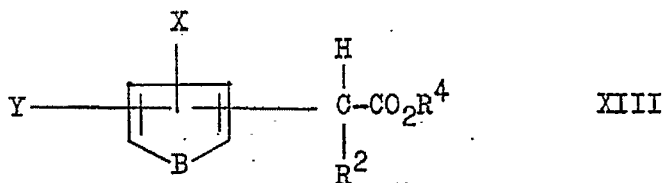
6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtienen en particular compuestos de la fórmula:



en la cual B, X, Y, R^1 y R^7 tienen los significados anteriormente expresados y R^4 indica especialmente un radical elegido entre alquilo C_{1-5} , bencilo y fenilo.

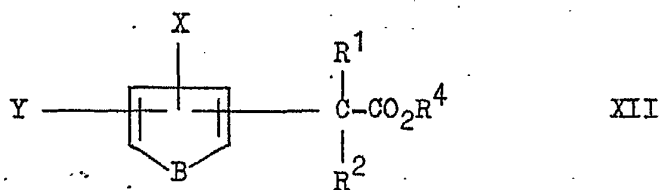
10.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado metálico alcalino de un compuesto de la fórmula:



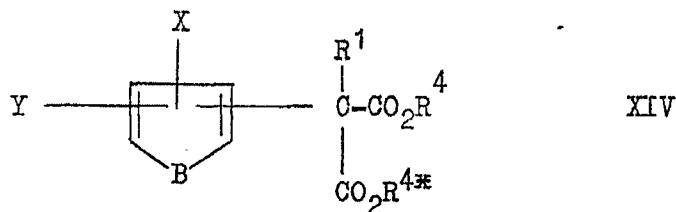


en la cual B, X, Y, R² tienen los significados expresados, y R⁴ significa un radical alquilo C₁₋₅, bencilo o fenilo, con un haluro tanto de metilo cuanto de etilo elegido entre los cloruros, bromuros e ioduros, para dar en especial com-
 5. puestos de la fórmula:



en la cual B, X e Y tienen los significados anteriormente establecidos, R¹ significa en particular los radicales metilo y etilo; R² está elegido entre hidrógeno y los radicales metilo y etilo, así como entre los radicales alcóxicarbonilo, benciloxycarbonilo y fenoxycarbonilo C₂₋₆; y R⁴ es un radical elegido entre fenilo, alquilo C₁₋₅ y bencilo.
 10.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtienen en particular compuestos de la fórmula:



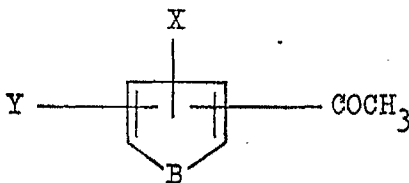
15. en la cual B, X e Y tienen los significados anteriormente indicados; R¹ está elegido entre hidrógeno y los radicales metilo y etilo, R⁴ y R^{4*} están elegidos entre los radicales alquilo C₁₋₅, bencilo y fenilo; haciendo reaccionar tanto so-
 dio cuanto potasio un derivado del mismo elegido entre hidru



- 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtienen en particular los ésteres de la fórmula XII, en la cual B, X, Y y R¹ tienen los significados expresados, en tanto que R² está elegido entre hidrógeno y los radicales metilo y etilo así como entre los radicales alcoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y fenoxycarbonilo C₄₋₆, y R⁴ está elegido entre los radicales alquilo C₃₋₅, bencilo y fenilo; haciendo reaccionar un éster elegido entre los metílicos y etílicos de dicha fórmula XII, en los cuales B, X, Y y R¹ significan lo indicado en tanto que R² está elegido entre hidrógeno y los radicales metilo y etilo así como entre los radicales metoxycarbonilo y etoxycarbonilo, y R⁴ está elegido entre los radicales metilo y etilo; con un grupo elegido entre alcanol, fenol y alcohol bencílico C₃₋₅ en la presencia de un catalizador metálico de transesterificación conocido, a una temperatura comprendida entre 25° C y 200° C.

- 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el catalizador de transesterificación es dilaurato de dibutil estaño.

20. 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza priméramente la reacción de Willgerodt en un compuesto de la fórmula:

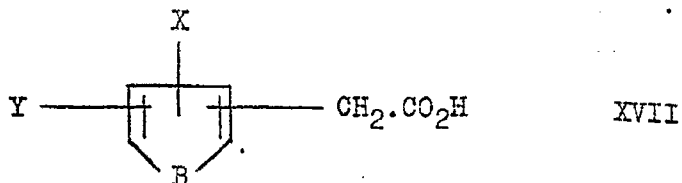


XVIII

25. en la cual B, X e Y tienen los significados ya expresados, y luego hidrolizar el producto mediante una base orgánica, convirtiendo luego de manera en sí conocida, la sal resultan



te en el correspondiente ácido carboxílico de fórmula:



en la cual los substituyentes tienen los significados expresados.

- 14^a.- Procedimiento para preparar derivados del tiofeno y del furano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 5.

Esta Memoria consta de 38 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

4 JUN 1969

10.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

GÓMEZ ACEBO Y MODEY
s. a. Firmado: F. Hernández Ruiz