

403080



Int. Cl. C07D

P.- 50.495
Hoe 71/F 127

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER
DE ACIDO AMINOTIOFENCARBOXILICO"

(Clase Internacional C07d)

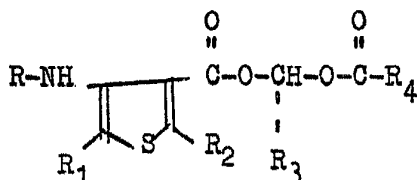
403080

20  72

Derivados de aminotiofeno con propiedades antiflogísticas y antipiréticas son conocidos de acuerdo con la memoria de patente británica 1.133.850.

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de un éstere de ácido aminotiofencarboxílico con efectos antiflogísticos y antipiréticos de la fórmula I

10



(I)

15

en la que R significa un radical fenilo, que puede contener 1, 2 ó 3 sustituyentes, entrando en consideración como sustituyentes halógeno, trifluorometilo, alcoholo o alcoxi de bajo peso molecular, aralcoxi de bajo peso molecular en la porción alcoholeno, y cicloalcoholo de 5 a 6 miembros, y 2 sustituyentes contiguos pueden ser miembros de un sistema de anillo alicíclico adyacentemente condensado, y en que R₁ y R₂ significan hidrógeno o alcoholo de bajo peso molecular, R₃ significa hidrógeno o alcoholo de bajo peso molecular y R₄ significa alcoholo o ari-

20

25

403080

20



lo, pudiendo contener el grupo arilo también 1 ó 2 heteroátomos en forma de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Se prefiere los ésteres de ácido aminotiofencarboxílico de la fórmula I, en que R significa un radical fenilo, que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes de la serie de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, metoxi, benciloxi, ciclopentilo, ciclohexilo, butileno-(1,4) y en que R₁ y R₂ significan hidrógeno, metilo o etilo. Los radicales R₃ y R₄ tienen importancia secundaria en lo que se refiere al efecto de las sustancias de acuerdo con el invento y por lo tanto pueden ser hechos variar dentro de amplios límites. Así, R₃ puede significar por ejemplo hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, mientras que R₄ puede ser hidrógeno, alcoholo con 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furoilo, pudiendo estar sustituidos los radicales cíclicos por alcoholo de bajo peso molecular, trifluorometilo, grupos nitro, átomos de halógeno, o alcoxi de bajo peso molecular.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de un éster de ácido aminotiofencarboxílico de la fórmula I, se caracteriza porque se

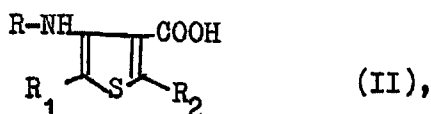
403080

20



hace reaccionar un ácido aminotiofencarboxílico de la fórmula II

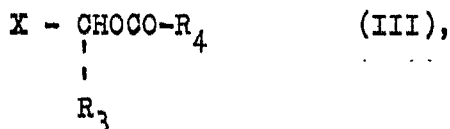
5



10

en que R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, o una sal de uno de dichos ácidos, con un éster de la fórmula III

15



20

en que X significa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un radical aloansulfoniloxi, preferiblemente el radical metansulfoniloxi o etansulfoniloxi, o un radical arilsulfoniloxi, preferiblemente el radical bencenosulfoniloxi o toluensulfoniloxi, o el radical del ácido sulfúrico; y R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados.

25

En calidad de sustancias de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento entran en

2.12.72



consideración por ejemplo los siguientes ácidos ami
notiofencarboxílicos, correspondientes a la fórmula
II indicada, así como las sales de estos ácidos:

5 ácido 3-(2',3'-dimetil-anilino)-tiofen-4-carboxílico;
ácido 3-(2',6'-dicloro-anilino)-tiofen-4-carboxílico;
ácido 3-(2'-cloro-anilino)-tiofen-4-carboxílico;
ácido 3-(2',6'-dicloro-3'-metil-anilino)-tiofen-4-
carboxílico;
ácido 3-(3'-trifluorometil-anilino)-tiofen-4-carboxí
10 lico;
ácido 2- ó 5-metil-3-(2',6'-dicloro-anilino)-tiofen-
4-carboxílico;
ácido 2,5-dimetil-3-(2',6'-dicloro-anilino)-tiofen-
-4-carboxílico;

15 ácido 2-etil-5-metil-3-(2'-cloro-3'-metil-anilino)-
tiofen-4-carboxílico;
ácido 5-propil-3-(2',4'-dicloro-5'-metil-anilino)-
tiofen-4-carboxílico;
ácido 2-metil-5-butil-(2'-metil-4',6'-dicloro-anili
20 no)-tiofen-4-carboxílico;
ácido 3-(2'-cloro-3'-metil-anilino)-tiofen-4-carbo-
xílico.

Estas sustancias de partida se pueden obte
ner de acuerdo con el procedimiento de la memoria de
25 patente británica 1.133.850.

403080

23



En calidad de ésteres de la fórmula III en
tran en consideración por ejemplo los siguientes:
cloruro de acetoximetilo, cloruro de trimetilacetoxi
metilo, cloruro de propioniloximetilo, cloruro de
5 butiriloximetilo, 1-acetoxi-1-cloroetano, 1-acetoxi-
-1-clorobutano, 1-benzoiloxi-1-cloroetano o 1-toluido-
xi-1-cloroetano, bromuro de nicotinoiloximetilo, clo
ruro de furoiloximetilo, cloruro de tenoiloximetilo,
etc.

10 Para la realización del procedimiento, se
hace reaccionar bajo agitación, convenientemente, una
sal de ácido aminotiofencarboxílico de la fórmula
II, preferiblemente una sal de metal alcalino, en
un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, di
15 xano, glicoldimetiléter o dimetilformamida, con un
éster de la fórmula III a una temperatura entre la
temperatura ambiente y el punto de ebullición del di
solvente utilizado, preferiblemente a una temperatu
ra entre 40 y 80°C, convenientemente bajo agitación.
20 Después de separar por destilación el disolvente,
el residuo es recogido con agua y con un disolvente
orgánico, y el producto de reacción es aislado desde
el disolvente orgánico.

25 Los ésteres de ácido aminotiofencarboxíli
co resultan en parte en forma de sustancias cristali

403080



nas y pueden ser purificados por los métodos usuales, tales como recristalización o destilación bajo presión fuertemente reducida.

5 Los ésteres de ácido aminotiofencarboxílico de acuerdo con el invento tienen buenas propiedades antiflogísticas y antipiréticas. Así, por ejemplo, el ensayo del éster acetoximetílico de ácido 3-(2'-cloro-3'-metil-anilino)-tiofencarboxílico según el método de ensayo del Aerosil en la pata de la rata
10 (Wagner-Jauregg y Jahn, Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta 21 (1963), páginas 65 y siguientes) proporcionó en el caso de administración por vía oral un efecto antiflogístico 8 a 10 veces más intenso que el de la fenilbutazona.

15 El mismo resultado lo muestra también el ensayo del granuloma con guata (Meier, Schuler y Dessaulles, Experientia 6 (Basilea 1950) páginas 469 y siguientes). El efecto antiflogístico se manifiesta también con claridad en el ensayo del eritema
20 con ultravioletas en el cobaya (Winder y otros, Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 116, (1958), páginas 261 y siguientes).

25 El éster acetoximetílico de ácido 3-(2'-cloro-3'-metil-anilino)-tiofencarboxílico muestra también un efecto de disminución de la fiebre esen-

403080

23 MAY 1972



5 cialmente más intenso que el de compuestos conocidos. Así, en el método de acuerdo con Bavin y otros (Journal of Pharmacy and Pharmacology 4 (1932), páginas 872 y siguientes), 2,5 mg/kg del compuesto de acuerdo con el invento actúan, en el caso de administración por vía oral, disminuyendo la fiebre en igual medida que 16 mg/kg de fenilbutazona administrada por vía oral. Además, el compuesto de acuerdo con el invento muestra en el ensayo de analgesia (ensayo de extensión con fenilquinona, método de acuerdo con Hendershot y Forsaith, Journal of Pharmacology and experim. Therapeutics 125 (1959), páginas 237 y siguientes) un efecto analgésico que es 10 veces más intenso que el de la fenilbutazona o el de la aminofenazona.

15 La toxicidad aguda de los compuestos de acuerdo con el invento es pequeña y se encuentra dentro del mismo orden de magnitud, o es más favorable, que la toxicidad de los compuestos conocidos citados.

20 Los ésteres de ácido aminotiofencarboxílico de acuerdo con el invento pueden ser utilizados por lo tanto en calidad de agentes antiflogísticos, antipiréticos y analgésicos.

25 Son insípidos y pueden ser transformados,

403080



eventualmente en mezcla con otras sustancias activas,
a la forma de los preparados galénicos usuales con
excipientes, disolventes o constituyentes usuales.
Para la administración por vía oral y rectal se pre-
5 fieren tabletas, cápsulas y grageas o supositorios.
Además de ello es posible la inyección en disolven-
tes fisiológicamente inocuos y la administración por
vía local en forma de soluciones, pomadas o polvos.

10 Ejemplos de preparación.

1) Ester acetoximetílico de ácido 3-(2'-cloro-3'-me-
tilanilino)-tiofen-4-carboxílico.

26,8 g de ácido 3-(2'-cloro-3'-metilanili-
no)-tiofen-4-carboxílico en 250 ml de dimetilformami-
15 da son calentados a 60°C en presencia de 14 g de car-
bonato de potasio. La mezcla es mezclada con 15 g de
acetato de clorometilo y se agita durante 1 hora a
60°C. Se concentra por evaporación la mezcla de reac-
ción y se recoge el residuo en cloroformo y agua.

20 A partir de la fase orgánica, después del lavado con
agua, del secado con sulfato de sodio y de la con-
centración por evaporación se obtiene el éster aceto-
ximetílico, que es purificado por recristalización
en éter diisopropílico. El rendimiento es de 21,2 g;
25 el punto de fusión se encuentra en 80°C y el punto

403080



de ebullición a una presión de 0,1 Torr asciende a 205-208°C.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

- 5 2) Ester trimetilacetoximetílico de ácido 3-(2'-cloro-3'-metilanilino)-tiofen-4-carboxílico de punto de ebullición 205-207°C a 0,1 Torr;
- 10 3) Ester butiriloximetílico de ácido 3-(2'-cloro-3'-metilanilino)-tiofen-4-carboxílico de punto de fusión 65°C;
- 15 4) Ester acetoximetílico de ácido 3-(3',5'-bis-trifluorometil-anilino)-tiofen-4-carboxílico de punto de fusión 93°C;
- 20 5) Ester acetoximetílico de ácido 3-(2',6'-dicloro-anilino)-tiofen-4-carboxílico de punto de fusión 59°C;
- 25 6) Ester acetoximetílico de ácido 3-(2'-cloro-5'-trifluorometilanilino)-tiofen-4-carboxílico de punto de fusión 101°C.
- 7) Ester alfa-(para-clorobenzoiloxi)-etílico de ácido 3-(2'-cloro-3'-metilanilino)-tiofen-4-carboxílico de punto de fusión 107°C.

403080



5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 28 de Mayo de 1.971, bajo el Número P 21 26 597.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

20 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

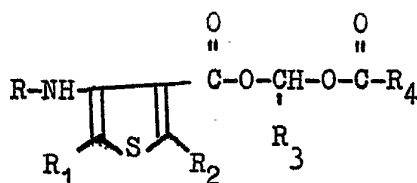
1.- Procedimiento para la preparación de un éster de ácido aminotiofencarboxílico de la fórmula

I:

25

2.12.72

403080



(I),

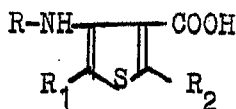
10. en la que R significa un radical fenilo que puede
contener 1, 2 ó 3 sustituyentes, entrando en consi-
deración en calidad de sustituyentes, halógeno, tri-
fluorometilo, alcoholo o alcoxi de bajo peso mole-
cular, aralcoxi de bajo peso molecular en la por-
ción de alcoholeno, y cicloalcoholo de 5 a 6 miem-
15 bros, y pudiendo 2 sustituyentes contiguos ser miem-
bros de un sistema de anillo alicíclico adyacente-
mente condensado, y en que R₁ y R₂ singifican hidró-
geno o alcoholo de bajo peso molecular, R₃ significa
hidrógeno o alcoholo de bajo peso molecular y R₄
20 significa alcoholo o arilo, pudiendo contener el
grupo arilo también 1 ó 2 heteroátomos en forma de
nitrógeno, oxígeno o azufre, caracterizado porque se
hace reaccionar un ácido aminotiofencarboxílico de

25

2.12.72

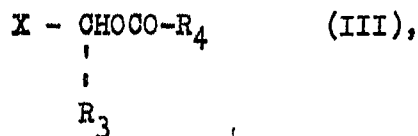


la fórmula II



(II),

en que R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, o una sal de dicho ácido, con un éster de la fórmula III



en que X significa halógeno, o un radical alcansulfoniloxi, o un radical arilsulfoniloxi, o el radical del ácido sulfúrico, y R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados.

2.- Procedimiento para la preparación de un éster de ácido aminotiofencarboxílico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

3.12.72

403080



Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 20 DIC. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
For Poder.

2.12.72/RTA.-