

EX-FR

106418

P A T E N T E   D E   I N T R O D U C C I O N  
=====

por DIEZ años

cuyo privilegio se solicita para España, sus te  
rritorios y plazas de soberanía, a favor de:

INNOTHERA

sociedad anónima francesa, domiciliada en 10  
avenue Paul Vaillant-Couturier, Arcueil, Francia,  
relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS  $\alpha$ -TIENIL-  
3 ACETICOS Y SUS ESTERES AMINADOS"

=====

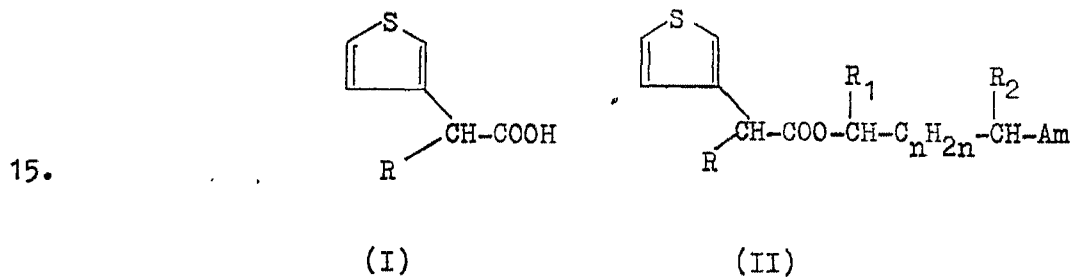
Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos y sus ésteres aminados. - - - - -

5. Entre estos compuestos, algunos resultan intermedios apropiados para la síntesis de compuestos originales, otros poseen propiedades farmacológicas que permiten su utilización con fines terapéuticos. - - - - -

10. Según la invención, están previstos unos ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos que corresponden a la fórmula general (I) y unos ésteres aminados de ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos que responden a la fórmula general (II). - - - - -



en las cuales: - - - - -

20. R designa un radical fenílico que puede tener uno o varios substituyentes de la clase de los halógenos, de los radicales alifáticos que tienen 1 a 3 átomos de carbono y uno de

los grupos  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_7\text{O}$  y  $\text{NH}_2$ , o un radical cicloalifático que tenga de 3 a 6 átomos de carbono (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo). - - - - -

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  designan, cada uno, H,  $\text{CH}_3$ , ó  $\text{C}_2\text{H}_5$  - - - - -

5. n representa 1, 2, 3 ó 4, y - - - - -

Am designa el radical de una mono o una dialcoilamina, teniendo el o los radicales alcoholos, en cada caso, 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta, o ramificada, o el radical de una ciclamina que puede comportar un heteroátomo suplementario, en particular un radical de pirrolidina, de piperidina, de ciclohexametenimina o de morfolina. - - - - -

10.

Los ésteres aminados de ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos (II) pueden ser utilizados en forma de las sales que dan con ácidos minerales y orgánicos, o bien en forma de derivados de amonio cuaternarios. - - - - -

15.

Se pueden preparar los ésteres a partir de los ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos por aplicación de métodos clásicos. Se puede así condensar el ácido con un halogenuro de aminoalcoholo, lo que da directamente la sal halogenada correspondiente al éster. Se puede condensar también una sal de plata o una sal alcalina del ácido con un halogenuro de aminoalcoholo. Se puede también condensar un halogenuro del ácido  $\alpha$ -tienil-3 acético con un aminoalcohol. - - - - -

20.

Las condensaciones pueden ser realizadas por calen-

tamiento en disolventes orgánicos inertes y anhidros. En general, se puede calentar a reflujo durante 15 a 20 horas, en isopropanol anhidro, una mezcla en proporción equimolecular de ácido  $\alpha$ -tienil-3 acético y cloruro de aminoalcohol; el alcohol puede a continuación ser eliminado bajo presión reducida y el residuo, que puede ser amorfo o cristalizado, se recristaliza en un disolvente o en una mezcla de disolventes orgánicos. Los ésteres aminados de ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos pueden ser aislados en forma de racematos o de compuestos ópticamente activos. - - - - -

5. En cuanto a los ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos (I) se puede, según la invención, realizar la síntesis a partir de ácidos  $\alpha$ -tienil-3 glicólicos, en especial reducirlos por agentes químicos o catalíticos usuales. - - - - -

10. La reducción se efectúa a menudo por calentamiento a reflujo del ácido glicólico en ácido acético que contiene una mezcla de ácido clorhídrico y de cloruro estannoso. Después de hidrólisis con hielo, el ácido  $\alpha$ -tienil-3 acético puede ser escurrido y secado si precipita, o bien extraído de la fase acuosa ácida por un solvente orgánico tal como éter, cloroformo o benceno. - - - - -

15. Los ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos son unos sólidos blancos cristalizados, solubles en las soluciones acuosas de hidróxidos y de carbonatos alcalinos y solubles en los solventes orgánicos usuales (alcoholes y acetona). - - - - -

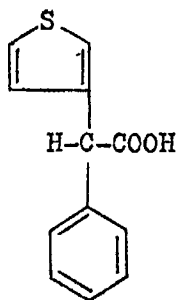
20. 25.

Desde luego la presente invención se refiere sólo-  
mente a los cuerpos descritos cuando éstos se utilizan en te-  
rapéutica. - - - - -

5. Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran la  
invención. - - - - -

EJEMPLO I

Acido  $\alpha$ -fenil $\alpha$ -tienil-3 acético



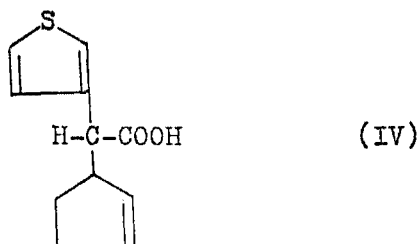
(III)

10.

8 g de ácido  $\alpha$ -fenil  $\alpha$ -tienil-3 glicólico se calien-  
tan durante 30 minutos a reflujo con una solución de 24 g de  
cloruro estannoso dihidratado en 70 ml de ácido clorhídrico y  
8 ml de ácido acético. Se hidroliza con hielo, se escurre el  
precipitado y se recristaliza en una mezcla de éter y de hexa-  
15. no. Se obtienen unos cristales amarillo claro (F = 81°); el  
rendimiento es de 80%. - - - - -

EJEMPLO II

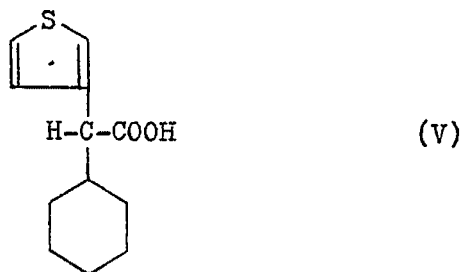
Acido  $\alpha$ -ciclopentil $\alpha$ -tienil-3 acético



5. 7 g de ácido  $\alpha$ -ciclopentila-tienil-3 glicólico se ca-  
 lientan durante 2 horas a reflujo en una mezcla de 25 g de clo-  
 ruro estannoso dihidratado, 60 ml de ácido clorhídrico y 100  
 ml de ácido acético. Se hidroliza con hielo, se escurre el pre-  
 cipitado y se recristaliza en una mezcla de éter y de hexano.  
 Se obtienen cristales blancos (F = 149°); el rendimiento es de  
 60%. - - - - -

10. EJEMPLO III

Acido  $\alpha$ -ciclohexila-tienil-3 acético



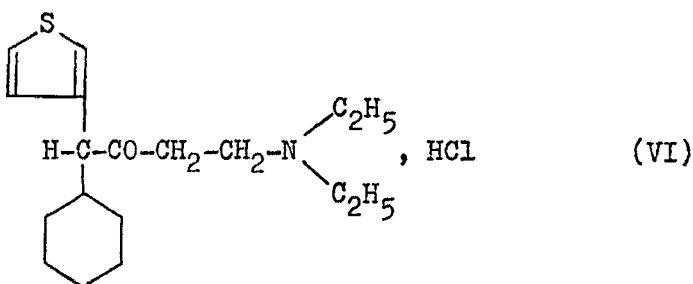
15. 7 g de ácido  $\alpha$ -ciclohexila-tienil-3 glicólico se ca-  
 lientan durante 3 horas 30 minutos a reflujo en una mezcla de  
 23,6 g de cloruro estannoso dihidratado, 50 ml de ácido clor-  
 hídrico y 100 ml de ácido acético. Se diluye con hielo, se es-  
 curre el precipitado, se seca y se recristaliza en una mezcla  
 de éter y de hexano. Se obtienen unos cristales blancos (F =

= 128°); el rendimiento es de 90%. - - - - -

EJEMPLO IV

Clorhidrato del éster β-dietilaminoetílico del ácido α-ciclohexila-tienil-3 acético. - - - - -

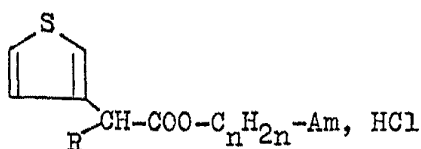
5.


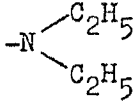





















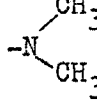

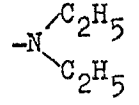






10. Una mezcla de 2 g de ácido α-ciclohexila-tienil-3 acético y de 1,28 g de cloruro de β-dietilaminoetilo es calentada durante 20 horas a reflujo en 50 ml de isopropanol anhidro. El solvente es eliminado por calentamiento bajo presión reducida y el residuo es recrystalizado en acetonitrilo. Se obtienen unos cristales blancos (F = 136°). - - - - -

15. EJEMPLOS V a XIX

20. Operando según el ejemplo IV, con tiempos de calentamiento que varían de 15 a 20 horas, se obtienen los clorhidratos de los ésteres aminados de los ácidos α-tienil-3 acéticos en los cuales los símbolos R, n y Am de la fórmula siguiente tienen la significación indicada en la tabla siguiente: - -



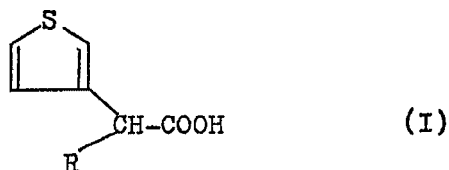
Ejemplo nº	R	n	Am	Punto fusión	solvente de cristalización
V		2		114°	Acetonitrilo+éter
VI		2		128°	Etanol
VII		2		138°	Acetonitrilo
VIII		2		124°	Etanol
IX		3		135°	Acetonitrilo
X		2		130°	Acetonitrilo
XI		2		150°	Acetonitrilo
XII		3		158°	Acetonitrilo
XIII		3		184°	Acetonitrilo
XIV		2		127°	Etanol
XV		2		143°	Acetonitrilo
XVI		3		138°	Etanol+éter
XVII		3		124°	Etanol+éter
XVIII		3		126°	Acetonitrilo
XIX		3		169°	Etanol+éter

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento de preparación de ácidos  $\alpha$ -tienil-3 acéticos y sus ésteres aminados, caracterizado porque por reducción de los ácidos  $\alpha$ -tienil-3 glicólicos se obtienen los ácidos de fórmula general: - - - - -



10.

en la que R designa un radical fenílico que puede tener uno o varios substituyentes de la clase de los halógenos, de los radicales alifáticos que tengan de 1 a 3 átomos de carbono y uno de los grupos  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  y  $\text{NH}_2$ , o un radical cicloalifático que tenga de 3 a 6 átomos de carbono (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo). - - - - -

15.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se realiza por calentamiento a reflujo del ácido glicólico con una mezcla de ácido clorhídrico y de cloruro estannoso. - - - - -

20.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, carac-

terizado porque se condensa el ácido  $\alpha$ -tienil-3 glicólico con un halogenuro de aminoalcohilo para obtener directamente la sal halogenada correspondiente del éster que responde a la fórmula general (II) definida en la memoria descriptiva. - - - - -

5. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa una sal de plata o una sal alcalina del ácido  $\alpha$ -tienil-3 glicólico con un halogenuro de aminoalcohilo para obtener el éster que responde a la fórmula general (II) definida en la memoria descriptiva. - - - - -

10. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa un halogenuro del ácido  $\alpha$ -tienil-3 acético con un aminoalcohol para obtener el éster que responde a la fórmula general (II) definida en la memoria descriptiva. -

15. 6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS  $\alpha$ -TIENIL-3 ACETICOS Y SUS ESTERES AMINADOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y mecanografiadas por una sóla de sus caras.

MADRID, - 8 ABR. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL