



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 448112	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	20 MAY 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
587.044	16-6-1975	USA.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

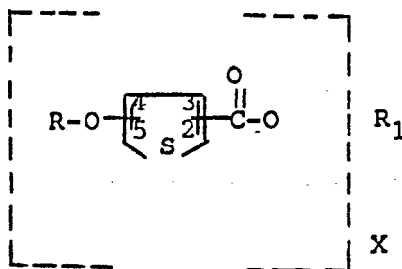
54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparaci3n de 3cidos y 3steres de 3cidos tienocarb3xicos alcoxi sustituidos y de sus sales farmac3uticamente aceptables.

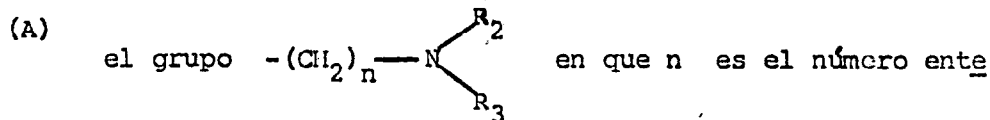
71 SOLICITANTE (S)
RICHARDSON-MERRELL INC. (sociedad de EE.UU.).
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
WILTON, Connecticut 06897 (EE.UU.) Ten Westport Road.
72 INVENTOR (ES)
D. Roger Alan PARKER. (de nacionalidad norteamericana).
73 TITULAR (ES)
RICHARDSON-MERRELL INC. (sociedad de EE.UU.).
74 REPRESENTANTE
D. Carlos Roeb Ungeheuer.

1 El presente invento se refiere a un procedimiento -  
para la preparación de ácidos y ésteres de ácidos tiofenecar-  
boxílicos alcoxi sustituidos y sus sales farmacéuticamente -  
aceptables, que son útiles como agentes hipolipidémicos.

5 Los compuestos de la fórmula general I siguiente, -  
son útiles como agentes hipolipidémicos:

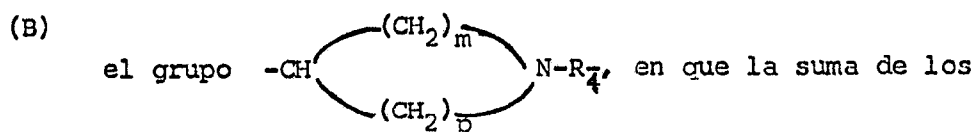


15 en que R está seleccionado de una cadena de hidrocarburo rec-  
ta o ramificada saturada, conteniendo de 10 a 20 átomos de -  
carbono y una cadena recta o ramificada insaturada de hidro-  
carburo, conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y de 1 a 4  
dobles enlaces; R<sub>1</sub> está seleccionado entre hidrógeno, una cade-  
na de alquilo inferior recta o ramificada de 1 a 6 átomos de  
carbono, bencilo, fenetilo, piridil-metilo, alcano-poli-ilo -  
20 conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 6 enlaces uni-  
valentes, 1,2,3,4,5,6,-ciclohexanohexailo, y Z, estando selec-  
cionado Z de



25 ro 2 ó 3; R<sub>2</sub> está seleccionado de una cadena recta o ramifica-  
da de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcar-  
bonilo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos -  
de carbono y puede ser recta o ramificada; R<sub>3</sub> se selecciona -  
de hidrógeno y una cadena recta o ramificada de alquilo infe-

1 rior de 1 a 4 átomos de carbono con la condición de que, cuan  
do  $R_3$  es hidrógeno,  $R_2$  es alquil-carbonilo; o cuando  $R_2$  es -  
distinto a alquilcarbonilo,  $R_2$  y  $R_3$  tomados conjuntamente con  
5 un grupo monocíclico, heterocíclico, seleccionado de pirroli-  
dino, piperidino, morfolino y piperacino; o



10 números enteros, representados por  $m$  y  $p$ , es igual a cifras -  
de 3 a 5;  $R_4$  es una cadena recta o ramificada de alquilo infe-  
rior de 1 a 4 átomos de carbono;

X es un número entero de 1 a 6 con la condición de que, cuan-  
do  $R_1$  es alcano-poli-ilo ó 1,2,3,5,6-ciclohexanohexailo, X es  
15 igual a cifras de 2 a 6, y cuando  $R_1$  es distinto a alcano-po-  
li-ilo, o a 1,2,3,4,5,6-ciclohexanohexailo, X es igual a 1.

También se incluyen dentro del alcance de este in-  
vento las sales aceptables farmacéuticamente, de compuestos -  
de la fórmula general I, en que  $R_1$  representa hidrógeno o un  
20 grupo básico.

En la arriba mencionada fórmula general I, el grupo  
sustituyente representado como R-O- puede enlazarse en cuales  
quiera de las posiciones 2-, 3-, 4-, ó 5- del anillo de tiofeno,  
y la función ácida puede unirse a la posición 2- ó 3- del ani-  
25 llo de tiofeno con la condición de que tanto el grupo R-O-, -  
como la función de ácido, no estén unidos al mismo átomo de -  
carbono.

Como se ha representado aquí, R puede ser una cade-  
na recta o ramificada de hidrocarburo saturado conteniendo de

30

1 10 a 20 átomos de carbono, en cuyo caso el grupo sustituyente  
R-O- puede representarse como  $C_zH_{2z+1}O-$  en que z es un número  
entero de 10 a 20, y la mitad de hidrocarburo puede ser recta  
o ramificada. El sustituyente R puede ser también una cadena  
5 recta o ramificada insaturada conteniendo de 10 a 20 átomos -  
de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces y puede representarse co  
entero  
mo  $C_zH_{2z-w}O-$ , en que z es un número/de 10 a 20 y w es un núme  
ro entero 1, 3, 5 ó 7, según aumenta el número de dobles enla--  
ces respectivamente de 1 a 4, en la cadena de hidrocarburo, -  
10 que puede ser recta o ramificada.

Ejemplos ilustrativos de cadenas rectas o ramifica-  
das saturadas de hidrocarburo, que R puede representar, son -  
por ejemplo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradeci  
lo, 3,7-dimetil-octilo, 2,4-diethylnonilo, 1-metilundecilo, -  
15 pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, 3-metilocta  
decilo, nonadecilo y didecilo. Ejemplos ilustrativos de cade-  
nas rectas o ramificadas insaturadas de hidrocarburo contienien  
do de 1 a 4 dobles enlaces, que puede representar R, son por -  
ejemplo, 10-undecenilo, 9,12-octadecadienilo, 3,7,11-trimetil  
20 -2,6,10-octatrienilo, 3,7-dimetil-2,6-octadienilo, 5,9-dimetil  
-2,4,8-decatrienilo, 3,7-dimetil-oct-6-enilo, 1,2,5,9-tetrame-  
til-2,4,8-decatrienilo y 11-didecenilo. Ambos isómeros cis- y  
trans- de los grupos alquilos insaturados, están incluidos -  
dentro del alcance de este invento.

25 Ejemplos ilustrativos de cadenas rectas o ramifica-  
das de alquilo inferior, que puede representar  $R_1$ , según se -  
usa aquí, son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopro-  
pilo, n-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo.

1 Ejemplos ilustrativos de grupos rectos o ramificados de alquilo inferior, que puede representar  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , según se usan aquí, son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso propilo, n-butilo y tert-butilo.

5 El término alquilcarbonilo, que puede representar  $R_2$ , en los compuestos aquí descritos, se entiende que significa un radical teniendo la estructura  $\overset{R}{\text{C}}$ -alquilo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-butilo y n-propilo.

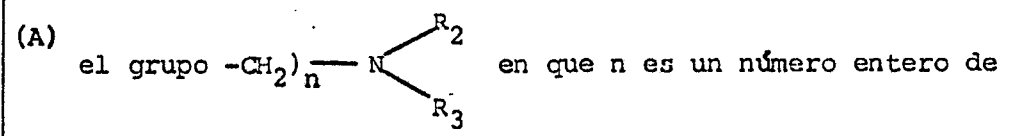
10 El grupo alcano-poli-ilo, contiene de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 6 enlaces univalentes. Ejemplos ilustrativivos de grupos alcano-poli-ilo, que puede representar  $R_1$  en los compuestos, aquí descritos, son por ejemplo, 1,3-propano-diilo, 1,2,3-propanotriilo, 1,2-propanodiilo, 1,2,3,4,5,6-hexanohexailo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo.

15 El término 1,2,3,5,6-ciclohexanohexailo se entiende que significa un anillo de ciclohexano con un enlace univalente extendiéndose desde cada uno de los 6 átomos de carbono.

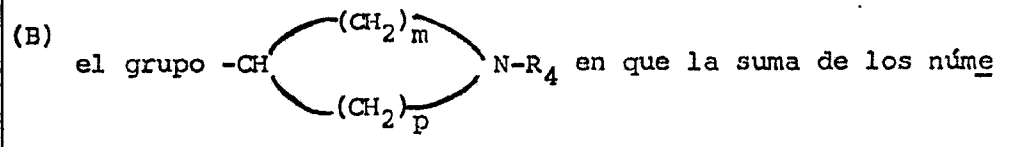
20 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  representa hidrógeno, son aquellas formadas con cualquier base inorgánica u orgánica adecuada, tales como aquellas de los metales de álcali, - por ejemplo, sodio y potasio; metales alcalino térreos, por - ejemplo, calcio y magnesio, metales ligeros del grupo III A, 25 por ejemplo, aluminio; aminas orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias o terciarias, por ejemplo, ciclohexilamina, etilamina y piperidina. Las sales pueden ser preparadas - por medios convencionales, como poniendo en contacto y neutralizando una solución de un compuesto de la fórmula I, teniendo 30



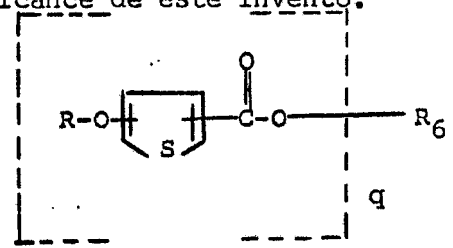
1 do, conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y una cadena rec  
 ta o ramificada de hidrocarburo insaturado de 10 a 20 átomos  
 de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces; y R<sub>5</sub> se selecciona de -  
 5 hidrógeno, una cadena recta o ramificada de alquilo inferior  
 de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo,  
 isopropilo, tert-butilo, y pentilo; bencilo, fenetilo; piridil  
 metilo; y Z; Z se selecciona de:



10 2 ó 3; R<sub>2</sub> se selecciona de una cadena recta o ramificada de al  
 quilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilo,  
 en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbo  
 no; R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno y de una cadena recta o ra  
 15 mificada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono con -  
 la condición de que, cuando R<sub>3</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es alquilcar  
 bonilo; o cuando R<sub>2</sub> es distinto de alquilcarbonilo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> -  
 conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al que cada uno está  
 20 enlazado, formen un grupo monocíclico heterocíclico seleccio  
 nado de pirrolidino, piperidino, morfolino y piperacno o



ros enteros, según se representan por m y p, es igual de 3 a  
 25 5; y R<sub>4</sub> es una cadena recta o ramificada de alquilo inferior  
 de 1 a 4 átomos de carbono. Las sales farmacéuticamente acep  
 tables de los compuestos de la fórmula general II están den  
 tro del alcance de este invento.



FORMULA III

30

1            En la arriba citada fórmula III, R se selecciona de  
una cadena recta o ramificada de hidrocarburo saturado conte-  
niende 10 a 20 átomos de carbono y una cadena recta o ramifi-  
cada y saturada de hidrocarburo conteniendo de 10 a 20 átomos  
5 de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces; R<sub>6</sub> se selecciona de al-  
cano-poli-ilo conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a  
6 enlaces univalentes y 1,2,3,4,5,6-ciclohexanohexailo; y q -  
es un número entero de 2 a 6.

10            Los compuestos de las fórmulas generales II y III -  
representan ejecuciones preferidas de este invento. Los com-  
puestos de la fórmula general II representan una ejecución -  
más preferida de este invento. De los compuestos de la fórmu-  
la general II se prefieren al máximo aquellos, en que R<sub>5</sub> se -  
selecciona de hidrógeno, una cadena recta o ramificada de al-  
15 quilo de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo y fenetilo, de los  
que se prefiere más el bencil éster. Se prefieren los compues-  
tos, en que el grupo R-O- y la función ácida, están enlazados  
en las posiciones 5 y 2 respectivamente.

20            Ejemplos ilustrativos de compuestos obtenidos según  
este invento son, por ejemplo, ácido 5-deciloxi-2-tiofenocarbo-  
xílico, ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico, ácido 5-  
(trans-9-octadeceniloxi)-2-tiofenocarboxílico, ácido 5-dodeci-  
loxi-2-tiofenocarboxílico, metil éster de ácido 5-tetradecilo-  
xi-2-tiofenocarboxílico, etil éster de ácido-5-tetradeciloxi-  
25 2-tiofenocarboxílico, ácido 5-octadeciloxi-2-tiofenocarboxíli-  
co, butil éster de ácido 4-dodeciloxi-2-tiofenocarboxílico, -  
bencil éster de ácido 3-trideciloxi-2-tiofenocarboxílico, me-  
til éster de ácido 5-hexadeciloxi-2-tiofenocarboxílico, ácido  
30 2-heptadeciloxi-3-tiofenocarboxílico, metil éster de ácido 4-

1 undeciloxi-3-tiofenocarboxílico, dietibamino etil éster de áci  
do 5-hexadeciloxi-2-tiofenocarboxílico, 3-piridilmetil éster  
de ácido 5-pentadeciloxi-2-tiofenocarboxílico, diéster con -  
1,3-propanodiol de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico  
5 hexaéster de ácido 5-hexadeciloxi-2-tiofenocarboxílico con -  
inositol, triéster de ácido 4-decil-2-tiofenocarboxílico de -  
glicerol, etil éster de ácido 5-undeciloxi-2-tiofenocarboxíli  
co, fenetil éster de ácido 5-nonadeciloxi-2-tiofenocarboxíli-  
co, propiléster de ácido 5-dideciloxi-2-tiofenocarboxílico, -  
10 4-piridilmetil éster de ácido 3-dideciloxi-2-tiofenocarboxíli  
co, dipropilamino propil éster de ácido 4-dodeciloxi-2-tiofe-  
nocarboxílico, piperidinoetil éster de ácido 5-tetradeciloxi-  
2-tiofenocarboxílico, morfolinoetil éster de ácido 4-hexadeci  
loxi-2-tiofenocarboxílico, 4-(N-metil)piperidil éster de áci-  
15 do 5-undeciloxi-3-tiofenocarboxílico, 3-pirrolidinil éster de  
ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico, etil éster de áci  
do 4-(trans-trans-1,2,5,9-tetrametil)-2,4,8-decatrieniloxi)-2  
tiofenocarboxílico, bencil éster de ácido 5-(cis-cis-9,12-oc-  
tadieniloxi)-3-tiofenocarboxílico, ácido 5(3,7-dimetiloct-6-  
20 eniloxi)-2-tiofenocarboxílico.

Los compuestos de este invento son útiles como agen-  
tes hipolipidémicos, porque reducen los lípidos de la sangre,  
particularmente colesterol y triglicéridos sin acumulación -  
concurrente de desmosterol. Estos compuestos pueden adminis-  
25 trarse a animales, mamíferos, ratas, gatos, perros, cerdos, ga  
nado vacuno, caballos y seres humanos y son útiles en el tra-  
tamiento de estados hiperlipidémicos, como se encuentran en -  
pacientes con enfermedades cardiovasculares, que pueden dar -

30

1 como resultado fallos cardíacos y colapso. Según se usa aquí,  
el término de paciente significa el animal o mamífero, que se  
esté tratando.

5 Para ilustrar la utilidad de los compuestos de este  
invento, se dió libre acceso a ratas macho juvenes de la raza  
Vistar pesando inicialmente alrededor de 175 gramos, a una -  
dieta que contenía 0,15% de peso del compuesto de prueba, es  
decir, un compuesto de las fórmulas I a III. Esta dieta fue -  
preparada mezclando el compuesto de ensayo con Purina Chow co  
10 mercial (marca registrada de Ralston Purina Co., St. Louis, -  
Missouri). Grupos de animales recibieron estas dietas, bien -  
sea durante 4 ó 10 días. A grupos de control de 6 ratas cada  
uno, se les dió Purina Chow, a la que se había añadido el com  
puesto de prueba. Al final del periodo de tratamiento, todas  
15 las ratas fueron desangradas por punctura cardíaca y el plas-  
ma fue analizado respecto al contenido de colesterol y trigli-  
ceruro. Los resultados se indican en la siguiente Tabla I.

- T A B L A - I -

20	COMPUESTO DE ENSAYO	ACIDO 5-(TETRADECILOXI)-2- TIOFENECARBOXILICO
	Duración de tratamiento (días)	4
	Dosis diaria mg/kg (a):	150
	Nº Ratas:	6
25	% reducción (b) de coleste rol en plasma:	54
	% reducción (b) de trigli- ceruros en plasma:	83

(a) Determinado por medición del consumo de alimentos.

30 (b) Comparado con ratas de control no tratadas en el mismo ex

1 perimento.

5 Los compuestos de este invento pueden ser administra-  
dos oral o parenteralmente, bien sea solos o en la forma de -  
preparaciones farmacéuticas. Preparaciones farmacéuticas con-  
10 teniendo excipientes farmacéuticos convencionales y, como in-  
redientes activos, compuestos de este invento, pueden emplear-  
se en formas de dosificación unitaria, tales como sólidos, -  
por ejemplo, tabletas cápsulas y píldoras, o soluciones líquu-  
das, suspensiones o emulsiones para administración oral y pa-  
renteral. La unidad de dosificación administrada puede ser de  
cualquier cantidad eficaz para bajar el contenido de lípido.  
15 La cantidad de compuesto administrado puede variar en un am-  
plio alcance para procurar desde alrededor de 0,5 mg/kg (milí-  
gramo por kilogramo) hasta alrededor de 300 mg/kg de peso del  
cuerpo del paciente por día y preferentemente desde alrededor  
de 10 mg/kg hasta 30 mg/kg de peso de cuerpo del paciente por  
20 día, para conseguir el efecto deseado. Dosis unitarias pueden  
contener desde alrededor de 50 mg a 1 g de un compuesto de es-  
te invento y pueden administrarse por ejemplo, desde 1 a 4 ve-  
ces diarias.

25 Los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  -  
es hidrógeno, se preparan por sustitución aromática nucleófi-  
la (J. March, Advanced Organic Chemistry): Reaction, Mechanis-  
mas, and Structures, MacGraw-Hill, p. 500 (1968) según se ex-  
presa más abajo.

30



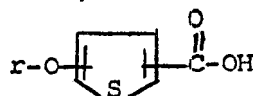
1

R-OH +  
compuesto 1



- 1) base
- 2) acido

5



FORMULA IV

10

15

20

En la reacción general arriba indicada, R se selecciona de una cadena recta o ramificada de hidrocarburo saturado, conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y una cadena recta o ramificada de hidrocarburo insaturado conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono, y de 1 a 4 dobles enlaces; L representa un grupo saliente, tal como nitro, fluoro, cloro, bromo o yodo, siendo cloro el grupo saliente preferido. El grupo sustituyente L sobre el compuesto 2 y R-O- sobre compuestos de la fórmula IV y la función ácida, pueden enlazarse en las posiciones 2-, 3-, 4-, ó 5- del anillo de tiofeno, con la condición de que, tanto L ó R-O-, como la función ácida, no estén enlazados a los mismos átomos de carbono del anillo de tiofeno.

25

La reacción arriba indicada puede realizarse con o sin un disolvente. Disolventes adecuados para la reacción incluyen benceno, xileno, tolueno, hidrocarburos aromáticos clorados, tales como clorobenceno, éteres, tales como bis(2-metoxietil)éter, 1,2-dimetoxietano, o anisol, dimetilformamida, dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona o piridina, Son disolventes preferidos, xileno y dimetilacetamida. Puede añadirse opcionalmente a la reacción, metal de cobre o una sal, tal como cloruro cuproso. Las bases adecuadas para las reacciones -

30

1 incluyen metal de sodio o de potasio, hidruro de sodio, amida  
de potasio, butilato terciario de potasio u otras bases fuer-  
tes, tales como carbonato potásico, hidróxido, potásico, hidró-  
xido sódico y carbonato sódico. La temperatura de la reacción  
5 varía desde alrededor de temperatura ambiente, es decir, alre-  
dedor de 25° C, hasta la temperatura de reflujo del disolven-  
te, y el tiempo de reacción varía desde alrededor de 1 hora -  
hasta alrededor de 7 días y después de completarse la reacción  
el derivado de sal de carboxilato, es tratado con ácido mineral  
10 u orgánico para dar los compuestos de la fórmula IV.

Los alcoholes, representados por el compuesto 1, que  
encuentran uso en la reacción general arriba indicada, están -  
comercialmente disponible o pueden ser preparados por la reduc-  
ción del correspondiente ácido carboxílico o aldehído. Los de-  
15 rivados de ácido tiofeno carboxílico, como se representan por  
el compuesto 2, pueden ser preparados por varios métodos, como  
se describe, por ejemplo, en la Obra Chemistry of Heterocyclic  
Compounds, Thiophene and Its Derivatives, por H.D. Hartough, In-  
terscience Publishers, Inc. N.Y. pp. 379-381 (1952).

20 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es  
hidrógeno, y el grupo sustituyente R-O- está enlazado a la po-  
sición 5 del anillo de tiofeno, y la función ácida está enlaza-  
da a la posición 2 del anillo de tiofeno, también pueden ser -  
preparados a partir de los correspondientes tiofenocarboxalde-  
25 hidos R-O- sustituidos por la reacción de Cannizzaro, tal como  
se describe generalmente por E. Profft, Monatsber. Deut. Acad.  
1, 180-8 (1959) o por oxidación del aldehído por óxido de pla-  
ta o solución alcalina de permanganato, como se describe gene-  
ralmente por H.D. Hartough, citado más arriba, página 369.

30

1            Los tiofeno carboxialdehidos R-O- sustituidos, em--  
pleados en la arriba descrita síntesis alternativa, se obtie--  
nen tratando un derivado de tiofeno R-O- sustituido apropiado  
5            con N-metilformanilida y oxiclорuro fosforoso seguido de hi--  
drolisis con agua, tal como se describe generalmente en la -  
obra de Fieser y Fieser, Advanced Organic Chemistry, Reinhold  
Publishing Corporation New York, p. 821 (1961).

10           Los derivados de tiofeno R-O- sustituidos pueden -  
ser preparados apartir de 3-tiolen-2-ona (r.T. Hawkins, J. -  
Heterocyclic Chem. 11 (3), 291-4 (1974) con un adecuado alquil  
haluro, alquil mesilato o alquil tosilato en presencia de una  
base, por ejemplo, hidruro de sodio, amida de potasio, butila  
15           to terciario de potasio, metal de sodio o de potasio, carbona  
to de potasio, carbonato sódico, trietilamina o piridina, pa-  
ra producir el intermediario 2-alcositiofeno. La reacción pue  
de efectuarse con o sin un disolvente. Disolventes adecuados  
para esta reacción incluyen piridina, benceno, xileno, cloro-  
benceno, éteres, tales como bis(2-metoxietil)éter o anisol, -  
20           dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfó-  
rica. El alquil haluro puede ser, por ejemplo, alquil cloruro,  
alquil bromuro, o alquil yoduro. La mitad de alquilo en el al  
quil haluro, el alquil mesilato y el alquil tosilato es un ra  
dical de hidrocarburo conteniendo de 10 a 20 átomos de carbo-  
25           no, que pueden ser rectos o ramificados y pueden ser saturados  
o insaturados, en cuyo caso pueden contener de 1 a 4 dobles -  
enlaces.

30           Los compuestos de la Fórmula general I, en que R<sub>1</sub> -  
es hidrógeno, y el grupo sustituyente R-O- está enlazado a la

1 posición 5 del anillo de tiofeno, y la función ácida está en-  
lazada a la posición 2 del anillo de tiofeno, también puede -  
prepararse por una acilación de Friedel-Crafts de un derivado  
de tiofeno apropiadamente R-O- sustituido, con acetil haluro,  
5 por ejemplo, acetil cloruro o acetil bromuro o anhídrido acé-  
tico, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, tri-  
fluroruro-~~erato~~ de boro, cloruro estánnico, cloruro de zinc,  
ácido hidroyódico o ácido ortofosfórico o sin disolvente para  
dar el correspondiente derivado de tiofeno 5-R-O-2-acetil-sus-  
10 tituido. Disolventes adecuados para esta reacción incluyen, -  
por ejemplo, cloruro de metileno, nitrometano y clorobenceno.  
Oxidación haloforme del derivado de tiofeno 5-R-O-2-acetil sus-  
tituido, con solución de hipohalita, por ejemplo, hipoclorito  
de litio o hipobromito de sodio y base acuosa, por ejemplo, hi-  
15 dróxido sódico o hidróxido potásico y subsiguiente adidifica-  
ción de la mezcla de reacción, por ejemplo, con ácido clorhí-  
drico, dará el ácido 5-alkiloxi-2-tiofenocarboxílico. La aci-  
lación según Friedel-Craft y las reacciones de oxidación halo-  
forme, se describen generalmente por H.D. Hartough, arriba ci-  
20 tado, en las páginas 321 y 364 respectivamente.

Metalación del derivado de 5-R-O-tiofeno, por ejem-  
plo, con butilitio, metal de sodio, dietil mercurio, cloruro -  
de etilmagnesio, o amalgama de sodio, seguido de tratamiento  
de la mezcla de reacción con dióxido de carbono (es decir, con  
25 hielo seco) y subsiguiente acidificación, por ejemplo, con áci-  
do clorhídrico, dará el ácido 5-alkiloxi-2-tiofenocarboxílico.  
Esta reacción se describe generalmente por H.D. Hartough, véa-  
se arriba en la página 365.

30

1 Esterificación del ácido tiofenocarboxílico, según  
se representa por la arriba citada fórmula general IV para -  
dar compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es distinto  
a nitrógeno, puede realizarse con varios métodos. Por ejemplo  
5 los compuestos de la fórmula IV son convertidos a sales de me-  
tal, por ejemplo, sal de sodio o potasio o una sal de amina,  
por ejemplo, sal de amonio o sal de trietil amonio, y se ha-  
cen reaccionar subsiguientemente con un alquil haluro de la -  
fórmula halo- $R_1$  o un alquil sulfato de la fórmula  $R_1SO_4R_1$  o -  
10 un sulfonato de la fórmula  $R_1OSOR_7$  en que  $R_1$  tiene el signifi-  
cado definido en la fórmula general I, excepto que  $R_1$  no es -  
hidrógeno y  $R_7$  es un alquilo inferior de 1 a 4 átomos de car-  
bono o arilo sustituido, por ejemplo, tosilo. La esterifica-  
ción de compuestos de la fórmula general IV también puede rea-  
15 lizarse por alcoholisis de cloruro de ácido tiofenocarboxíli-  
co sustituido, que se forma haciendo reaccionar el ácido con  
el cloruro de tionilo o la imidazolida de ácido tiofenocarbo-  
xílico sustituido, que se forma haciendo reaccionar el ácido  
con N, N'carbonildiimidazol, con un alcohol de la fórmula  $R_1--$   
20 OH, en que  $R_1$  tiene el significado definido en la fórmula I -  
general, excepto que  $R_1$  no es hidrógeno. También puede promo-  
verse la esterificación por la reacción de un compuesto de -  
ácido tiofenocarboxílico sustituido de la fórmula general IV  
con un alcohol de la fórmula  $R_1-OH$ , en que  $R_1$  tiene el signi-  
25 ficado definido en la fórmula general I excepto que  $R_1$  no es  
hidrógeno, y un agente deshidratante, por ejemplo, N,N'-dici-  
clohexilcarbodiimida.

30 Los siguientes ejemplos específicos son ilustrati-  
vos del invento.

1

EJEMPLO 1

Acido 5-(tetradeciloxi)-2-tiofenocarboxílico.

Una mezcla de 21,4 g. (0,100 moles) de 1-tetradecanol, 5,9 g (0,146 moles) de hidruro de sodio (59,5% en aceite) y 300 ml. de xileno secado, se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas, después se dejó enfriar, después de lo cual se añadieron 7,5 g (0,046 moles) de ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico. La mezcla se hizo refluir durante 64 horas, después de lo cual se enfrió la mezcla y se vació en una mezcla de agua-hielo, se aciduló con ácido acético y se extrajo con la adición de éter. El éter se hizo evaporar y la capa acuosa fue extraída 5 veces con agua. fuerte solución de amoníaco (1:1). El extracto acuoso combinado se aciduló con ácido acético. El sólido obtenido es dos veces cristalizado desde hexano para dar ácido 5-(tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico), punto de fusión, 95-96° C.

5

10

15

EJEMPLO 2

Acido 5-(hexadeciloxi)-2-tiofenocarboxílico

20

Una mezcla de 20 g. (0,2 moles) de 3-tiofen-2-ona (r.T. Hawkins, Journal Heterocyclic Chemistry, 11, (3), 291-4 (1974), 61 g. (0,2 moles) de 1-bromohexadecano y 4,8 g. (0,2 moles) de hidróxido sódico en benceno seco, se hizo refluir con agitación durante 24 horas, después de lo cual se separó el disolvente y el producto fue destilado para dar 2-hexadecil-oxitiofeno.

25

30

A una mezcla enfriada de 27 g. de n-metilformanilida y 27 g. (0,176 moles) de oxiclورو de fósforo se añadieron 32,5 g. (0,1 mol) de 2-hexadeciloxitiofeno. La mezcla se calentó a 70°C al vacío (100 mm. Hg). La mezcla se dejó repo

1 sar a 60-70°C durante 7 horas, después durante la noche, a -  
temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se agitó -  
en 100 g. de hielo. La mezcla se extrajo en benceno, se lavó  
con agua, se secó sobre sulfato sódico y se destiló al vacío  
5 para dar 5-hexadeciloxi-2-tiofenocarboxaldehído. El carboxalde-  
hído (7,1 g, 0,02 mol) se agitó vigorosamente con 4 g. de hi-  
dróxido de potasio en 2,6 ml. de agua durante 24 horas. La -  
mezcla fue diluida con agua y extraída en éter. La capa acuo-  
sa fue separada y acidulada con ácido clorhídrico precipitan-  
do ácido 5-(hexadecilosi)-2-tiofenocarboxílico.  
10

EJEMPLO 3

Acido 5-(Cis-9-octadeceniloxi)-2-tiofenocarboxílico.

15 Cuando en el ejemplo 1 se sustituyó alcohol de olei-  
lo, por 1-tetradecanol, se obtuvo ácido 5-(cis-9-octadecenilo  
xi)-2-tiofenocarboxílico.

EJEMPLO 4

Acido 5-dodeciloxi-2-tiofenocarboxílico

20 Cuando en el ejemplo 2 se sustituye 1-bromodecano -  
por 1-bromohexadecano, se obtiene 5-dodeciloxi-2-tiofenocarbo-  
xaldehído. El carboxaldehído (5,9 g. 0,02 moles) se añade a -  
óxido de plata castaño formado de 7,5 gr. de nitrato de plata  
y 3,5 g. de hidróxido sódico en 30 ml. de agua. La mezcla fue  
agitada vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente  
y la plata se separó y lavó con agua. La solución acuosa se -  
25 aciduló con ácido clorhídrico para dar ácido 5-dodeciloxi-2-  
tiofenocarboxílico.

EJEMPLO 5

Metiléster de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico.

30 Una mezcla de 10,6 g. (0,031 moles) de ácido 5-te-

1 tradeciloxi-2-tiofenocarboxílico, 200 ml. de acetona y 4,3 g.  
(0,031 moles) de carbonato potásico se agitó a temperatura am  
biente, después de lo cual se añadió 3,9 g. (0,031 moles) de  
5 dimetil sulfato. La mezcla es calentada con calentamiento du  
rante unas 2 y media horas, durante cuyo tiempo se añadieron  
10 ml. de metanol. La mezcla se diluye entonces con 100 ml. -  
de acetona y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad pa  
ra dar metil éster de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxí  
lico.

10 EJEMPLO 6

Etil éster de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico

Una mezcla de 10,6 g. (0,031 moles) de ácido 5-te  
15 tradeciloxi-2-tiofenocarboxílico, 4,3 g. (0,034 moles) de car  
bonato de potasio y dimetilformamida se agitaron a temperatu  
ra ambiente, después de lo cual se añadieron 15,6 g. (0,10 mo  
les) de yoduro de etilo. La mezcla se calienta a 50°C con agi  
tación durante una noche y se vierte en agua y extrae con el  
éter. La capa de éter se lava con agua y con agua de sal y des  
pués se seca sobre sulfato sódico, se filtra, y el éter es se  
20 parado por destilación para dar etil éster de ácido 5-tetradeci  
loxixi-2-tiofenocarboxílico.

EJEMPLO 7

Acido 5-octadeciloxi-2-tiofenocarboxílico.

25 Cuando en el ejemplo 2 se sustituye  $\alpha$ -bromooctadeca  
no por 1-bromohexadecano, se obtiene 2-octadeciloxitiofeno. -  
Una mezcla de 35,3 g. (0,1 mol) de 2-octadeciloxitiofeno y 12,3  
g. (0,12 moles) de anhídrido acético se enfría en un baño de -  
hielo. Agitando rápidamente esta mezcla se añadió 1,4 g. de -  
30 eterato de trifluoruro de boro y la mezcla se calentó a 100°C

1 con agitación durante 1 hora, después de lo cual se enfrió a  
temperatura ambiente, se añadió agua de hielo y la mezcla se  
extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se evaporó  
a sequedad a presión reducida para dar 2-acetil-5-octadecilo-  
5 xitiofeno. En 500 ml. de hidróxido potásico acuoso al 10% se  
combinó 2-acetil-5-octadeciloxitiofeno con 35,0 g. (0,6 moles)  
de hipoclorito de litio. La mezcla se agitó vigorosamente so-  
bre baño de vapor durante una noche y se dejó entonces enfriar  
a temperatura ambiente y se extrajo con éter. El extracto -  
10 acuoso se aciduló con ácido clorhídrico para precipitar ácido  
5-octadeciloxi-2-tiofenocarboxílico.

EJEMPLO 8

Acido 5(3,7,11,15-tetrametilhexadeciloxi)-2-tiofenocarboxíli-  
co.

15 Cuando en el ejemplo 2 se sustituyó 1-bromo-3,7,11,  
15-tetrametilhexadecano por 1-bromohexadecano, se obtuvo 2-(3  
7,11,15-tetrametilhexadeciloxi)tiofeno. Una solución de 30,1  
g. (0,1 mol) de 2-(3,7,11,15-tetrametilhexadeciloxi)tiofeno,  
en 50 ml. de éter anhidro, se añadió en un periodo de 4 horas  
20 a 6,0 g. de amalgama de sodio en 100 ml. de éter anhidro a tem-  
peratura de reflujo (36-39°C) bajo ligera presión de nitróge-  
no. La mezcla se hizo refluir durante un periodo adicional de -  
2 horas, se enfrió después a temperatura ambiente y se carbo-  
25 nató añadiendo hielo seco recién triturado, después de lo  
cual se añadieron a gotas 20 ml. de etano, seguido de la adi-  
ción de 50 ml. de agua.

La solución acuosa se separó de la capa de éter, se  
filtró y aciduló con ácido clorhídrico, para precipitar ácido

1 5-(3,7,11,15-tetrametilhexadeciloxi)-2-tiofencarboxílico.

5 Cuando en el ejemplo 1 un alcohol abajo indicado, -  
se sustituye por 1-tetradecanol, y se emplea un ácido tiofeno  
carboxílico, enumerado abajo, se obtienen los respectivos pro  
ductos.

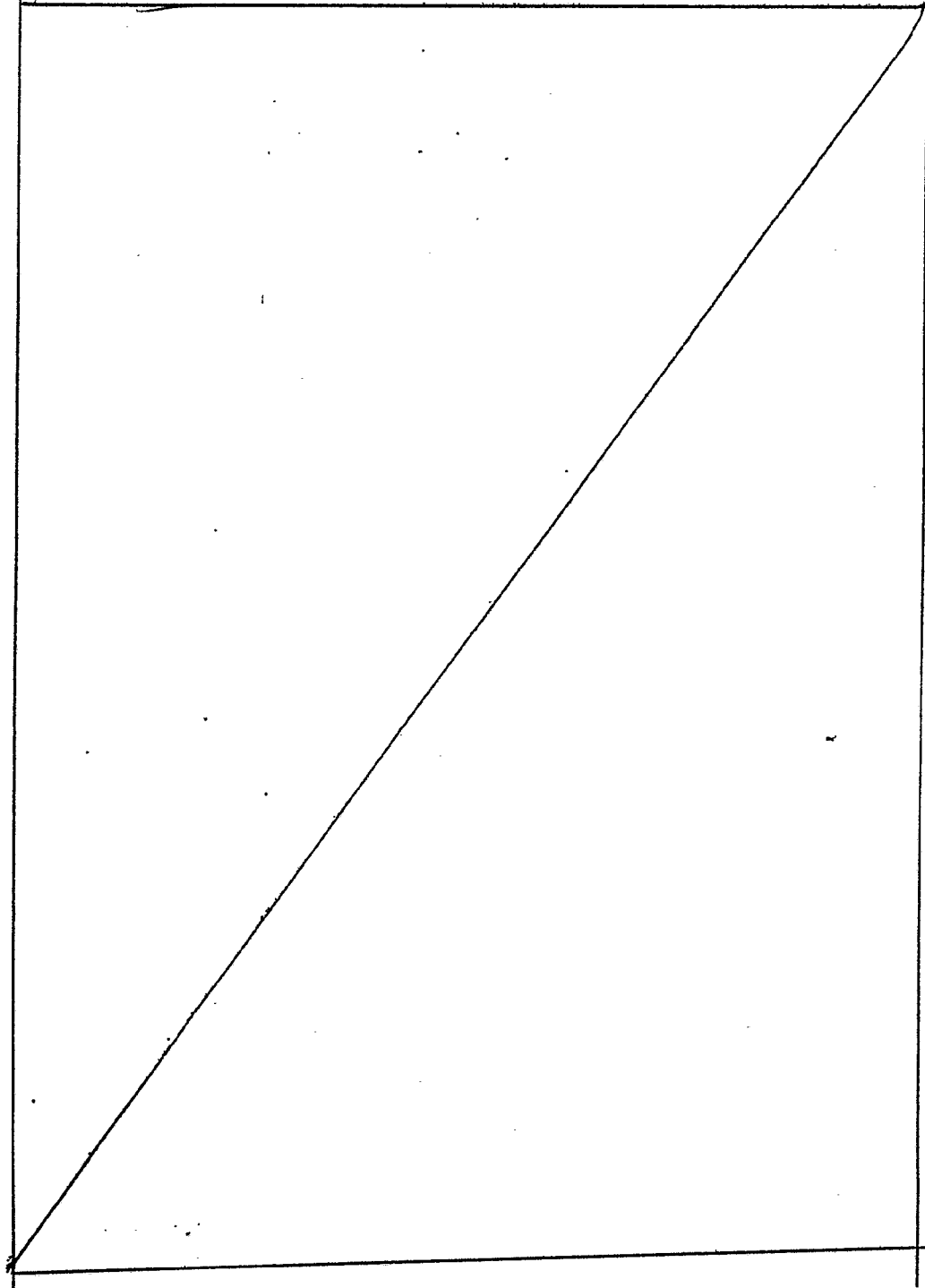
10

15

20

25

30



30 15 20 25 30 35 40

EJEMPLO Nº	PRODUCTO	ALCOHOL	ACIDO TIOFENOCARBOXÍLICO
9	Acido 2-dideciloxi-3-tiofenocarboxílico	didecanol	ácido 2-bro-3-tiofenocarboxílico.
10	Acido 5-heptadeciloxi-3-tiofenocarboxílico	heptadecanol	ácido 5-cloro-3-tiofenocarboxílico
11	Acido 5-deciloxi-2-tiofenocarboxílico	decanol	ácido 5-nitro-2-tiofenocarboxílico
12	Acido 4-hexadeciloxi-2-tiofenocarboxílico	hexadecanol	ácido 4-fluoro-2-tiofenocarboxílico.
13	Acido 5-(10-undeceniloxi)-2-tiofenocarboxílico	10-undecen-1-ol	ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico
14	Acido 5-(trans-3,7-dimetil-2-6-oc-tadieniloxi (3-tiofenocarboxílico)	trans-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol	ácido 5-cloro-3-tiofenocarboxílico.
15	Acido 5-(cis-cis-9,12-octadecadieniloxo-2-tiofenocarboxílico	cis-cis-9,12-octadecadien-1-ol	ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico
16	Acido 5-(trans-trans-3,7-11-trimetil-2,6,10-dodecatrieniloxi)-2-tiofenocarboxílico	trans-trans-3,7-11-trimetil-2,6-10-dodecatrien-1-ol	ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico.
17	Acido 5-(trans-3,7-dimetil-2,6-oc-tadieniloxi)-2-tiofenocarboxílico	trans-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol	ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico.

EJEMPLO 18

Bencil éster de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico

1 Cuando en el ejemplo 6 se sustituye cloruro de benci  
lo por yoduro de etilo, se obtiene bencil éster de ácido 5-te  
5 tradeciloxi-2-tiofenocarboxílico.

EJEMPLO 19

Fenetil éster de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico

10 Cuando en el Ejemplo 6 se sustituye cloruro de  $\beta$ -fe-  
netilo por yoduro de etilo, se obtiene fenetil éster de ácido-  
5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico.

EJEMPLO 20

Triéster de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico con 1,  
2,3-propanotriol.

15 Una mezcla de 3 equivalentes de ácido 5-tetradecilo-  
xi-2-tiofenocarboxílico, 1 equivalente de 1,2,3-propanotriol y  
3 equivalentes de N,N'-díciclohexilcarbodiimida en éster se agi  
ta a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días, después  
de lo cual se filtra la mezcla. El filtrado se lava con agua,  
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad -  
20 para dar triéster de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxíli-  
co con 1,2,3-propantíol.

EJEMPLO 21

Hexaéster de ácido 5-dodeciloxi-2-tiofenocarboxílico con inosi  
tol.

25 Cuando en el ejemplo 20 se sustituyen 6 equivalentes  
de ácido 5-dodeciloxi-2-tiofenocarboxílico por ácido 5-tetrade  
ciloxi-2-tiofenocarboxílico, se sustituye 1 equivalente de ino  
sitol, por 1,2,3-propanotriol y se usan 6 equivalentes de N,N'  
30 díciclohexilcarbodiimida, se obtiene hexaéster de ácido 5-dode  
ciloxi-2-tiofenocarboxílico.

1

EJEMPLO 22

Sal de sodio de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico

A 20,4 g. (0,06 moles) de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico en 500 ml. de metanol, se añadieron 5,4 g. (0,10 moles) de metóxido de sodio. Se hizo refluir la mezcla y se destiló el metanol, separándole y reemplazándole por agua. La solución acuosa se enfrió, se recogió el precipitado y se secó para dar sal sódica de ácido 5-tetradeciloxi-2-tiofenocarboxílico.

10

EJEMPLO 23

Una composición ilustrativa para tabletas es la siguiente:

	<u>POR TABLETA</u>
(a) Acido 5-(tetradeciloxi)-2-tiofenocarboxílico	100,0 mg.
(b) Almidón de trigo	15,0 mg.
(c) Lactosa	33,5 mg.
(d) Estearato de magnesio	1,5 mg.

15

20

Una porción del almidón de trigo se usó para hacer una pasta de almidón granulada que, junto con el resto del almidón de trigo y la lactosa se granuló, cribó y mezcló con el ingrediente activo (a) y el estearato de magnesio. La mezcla se comprimió en tabletas pesando 150 mg. cada una.

EJEMPLO 24

25

Una composición ilustrativa para una inyección parenteral, es la siguiente, en que las cantidades son en una base de peso por volumen.

30

	<u>CANTIDAD</u>
(a) Sal de sodio de ácido 5-(tetradeciloxi) 2-tiofenocarboxílico	100,0 g.
(b) Cloruro sódico	p.s.

1 (c) Agua para preparar la inyección 20 ml.

5 La composición se preparó disolviendo el ingrediente activo (a) y suficiente cloruro sódico en agua para la inyección para hacer la solución isotónica. La composición puede expendirse en una ampolla simple conteniendo 100 mg del ingrediente activo para dosificación múltiple o en 20 ampollas para dosificación individual.

EJEMPLO 25

10 Una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura, es como sigue:

	<u>CANTIDAD</u>
(a) Acido 5-(tetradeciloxi)-2-tiofenocarboxílico	100,0 mg.
(b) Talco	35,0 mg.

15 La composición se preparó haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de mallas finas y se mezclaron bien. El polvo se llenó después en cápsulas de gelatina dura nº 0. con un llenado neto de 235 mg. por cápsula.

EJEMPLO 26

20 Una composición ilustrativa para píldoras, es la siguiente:

	<u>POR PÍLDORA</u>
(a) Acido 5-(tetradeciloxi)-2-tiofenocarboxílico	200 mg.
(b) Almidón de maíz	130 mg.
(c) Glucosa líquida	20 ml.

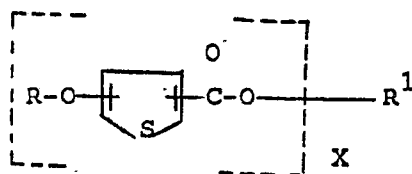
25 La píldoras fueron preparadas mezclando el ingrediente activo (a) y el almidón de maíz, añadiendo después la glucosa líquida con cuidadoso amasado para formar una masa plástica, de la que se cortan y moldean las píldoras.

30

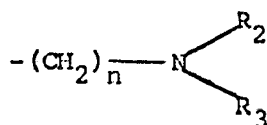
- N O T A -  
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos y ésteres de ácidos tiofenocarboxílicos alcoxi sustituidos y de sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente de un compuesto seleccionado de la fórmula:



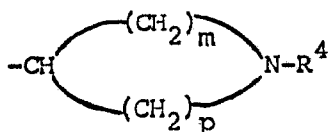
en que R se selecciona de una cadena recta o ramificada de hidrocarburo saturado conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y una cadena recta o ramificada de hidrocarburo insaturado conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces; R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, alcano-poli-ilo, conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 6 enlaces univalentes, 1,2,3,4,5,6-ciclohexano y Z, en que Z se selecciona de (A) el grupo



en que n es un número entero de 2 ó 3; R<sup>2</sup> se selecciona de un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilo, en que la mitad de alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada; R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado

1 ficado de 1 a 4 átomos de carbono con la condición de que, -  
cuando R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es alquilcarbonilo; o cuando R<sup>3</sup> es  
distinto a alquilcarbonilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados conjuntamente con  
5 el átomo de nitrógeno, al que cada uno está enlazado, forman  
un grupo heterocíclico monocíclico seleccionado de pirrolidino,  
piperidino, morfolino y piperazino; o

(B) el grupo



10 en que la suma de los números enteros representados por m y p  
es igual de 1 a 3; R<sup>4</sup> se selecciona de una cadena recta o rami-  
ficada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;  
X es un número entero de 1 a 6, con la condición de que, cuando  
R<sup>1</sup> se selecciona de alcano-poli-ilo, y 1,2,3,4,5,6-ciclohexano  
15 hexailo, X es igual de 2 a 6, y cuando R<sup>1</sup> se selecciona de mo-  
do distinto a alcano-poli-ilo, y 1,2,3,4,5,6-ciclohexanohexilo  
X es igual a 1; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables  
caracterizado porque cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno, se hace reaccio-  
nar un compuesto de la fórmula



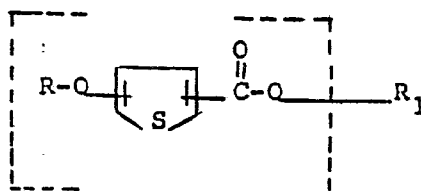
con un alcohol de la fórmula R-OH, en que R tiene el significa-  
do arriba definido y L representa un grupo, saliente, en pre-  
sencia de una base, y opcionalmente en presencia de un disol-  
25 vente y un catalizador de cobre, a una temperatura desde 25°C  
a la temperatura de reflujo del disolvente durante un período  
desde 1 hora a 7 días, y cuando R<sup>1</sup> según se define arriba, es  
distinto a hidrógeno, se hace reaccionar una sal de metal o de

30

1 amina del correspondiente compuesto, en que  $R^1$  es hidrógeno,  
 con un alquil haluro de la fórmula halo- $R^1$ , o un alquil sulfa  
 to de la fórmula  $R^1SO_4R^1$ , o sulfonato de la fórmula  $R^1OSO_4R^7$ ,  
 en que  $R^1$  tiene el significado arriba definido, excepto cuan  
 5 do  $R^1$  no es hidrógeno y  $R^7$  es alquilo inferior de 1 a 4 áto--  
 mos de carbono; y siempre que se deséen sales farmacéuticamen  
 te aceptables, porque se hace reaccionar dicho compuesto con  
 una base farmacéuticamente aceptable, cuando  $R^1$  es hidrógeno  
 y un ácido farmacéuticamente aceptable, cuando  $R^1$ , como se de  
 10 fine arriba, es un grupo básico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-  
 terizado porque el compuesto a obtener es uno seleccionado de  
 la fórmula:

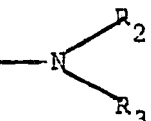
15



20

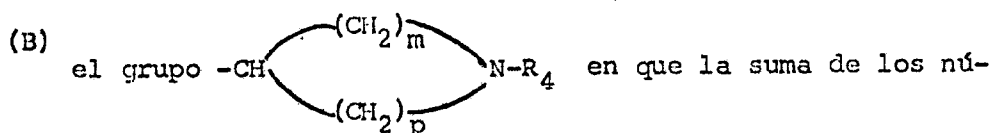
en que R está seleccionado de una cadena recta o ramificada -  
 de hidrocarburo saturado, conteniendo de 10 a 20 átomos de car  
 bono y una cadena recta o ramificada de hidrocarburo insatura  
 do conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y de 1 a 4 dobles  
 enlaces;  $R_1$  se selecciona de hidrógeno, una cadena recta o ra  
 mificada de alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, ben-  
 25 cilo, fenetilo, piridil-metilo, alcano-poli-ilo, conteniendo  
 de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 6 enlaces univalentes, 1,  
 2,3,4,5,6-diclohexanohexailo y Z; Z se selecciona de

25

(A) el grupo  $-(CH_2)_n$   en que n es el número en-

30

1 tero 2 ó 3;  $R_2$  se selecciona de una cadena recta o ramificada  
de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbo-  
nilo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de  
5 carbono y puede ser recta o ramificada;  $R_3$  se selecciona de -  
hidrógeno y una cadena recta o ramificada de alquilo inferior  
de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando -  
 $R_3$  es hidrógeno,  $R_2$  es alquilcarbonilo; o cuando  $R_2$  es distin-  
to a alquilcarbonilo,  $R_2$  y  $R_3$  tomados conjuntamente con el -  
átomo de nitrógeno, al que cada uno está enlazado, forman un  
10 grupo heterocíclico monocíclico, seleccionado de pirrolidino,  
piperidino, morfolino y piperazino; o



15 meros enteros representados por m y p, es igual de 3 a 5;  $R_4$   
es una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 4  
átomos de carbono; X es un número entero de 1 a 6, con la con-  
dición de que, cuando  $R_1$  es alcano-poli-ilo, ó 1,2,3,4,5,6-ci-  
clohexano-hexa-ilo, X es igual de 2 a 6, y cuando  $R_1$  es distinto  
20 a alcano-poli-ilo, ó 1,2,3,4,5,6-ciclohexano-hexa-ilo, X es -  
igual a 1; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracte-  
rizado porque X es igual a 1.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracte-  
25 terizado porque  $R_1$  se selecciona de hidrógeno, una cadena rec-  
ta o ramificada de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracte-  
rizado porque  $R_1$  es bencilo.

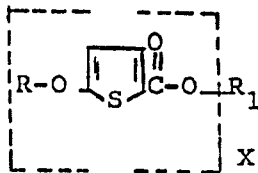
6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracte-

1 rizado porque R es una cadena recta o ramificada de hidrocar-  
buro saturado, conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono.

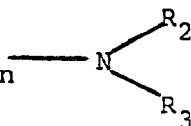
7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracte-  
5 rizado porque R es una cadena recta o ramificada de hidro-  
carburo insaturado de 10 a 20 átomos de carbono.

8.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracte-  
rizado porque X es igual a un número de 2 a 6.

9.- Procedimiento según la reivindicaciones prece-  
dentes, caracterizado porque el compuesto a obtener es uno se-  
10 leccionado de la fórmula

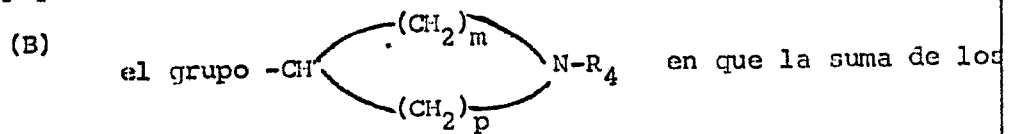


15 en que R se selecciona de una cadena recta o ramificada de hi-  
drocarburo saturado conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono  
y una cadena recta o ramificada de hidrocarburo insaturado, -  
conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y de 1 a 4 dobles en  
laces; R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno, una cadena recta o rami-  
20 ficada de alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, benci-  
lo, fenetilo, piridil-metilo, alcano-poli-ilo, conteniendo de  
3a 6 átomos de carbono y de 2 a 6 énlaces univalentes 1,2,3,4  
5,6-ciclohexanhexailo y Z; Z se selecciona de

(A) el grupo  $-(\text{CH}_2)_n$   en que n es el número ente-  
25

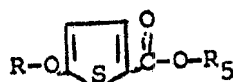
ro 2 ó 3; R<sub>2</sub> se selecciona de una cadena recta o ramificada -  
de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbo-  
nilo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de  
30 carbono y puede ser recta o ramificada; R<sub>3</sub> se selecciona de -

1 hidrógeno de una cadena recta o ramificada de alquilo infe- -  
 rior de 1 a 4 átomos de carbono con la condición de que, cuan-  
 do  $R_3$  es hidrógeno,  $R_2$  es alquilcarbonilo; o cuando  $R_2$  es dis-  
 5 tinto a alquilcarbonilo  $R_2$  y  $R_3$  tomados conjuntamente con el  
 átomo de nitrógeno, al que cada uno está enlazado, forman un  
 grupo heterocíclico monocíclico, seleccionado de pirrolidino,  
 piperidino, morfolino y piperazino; o

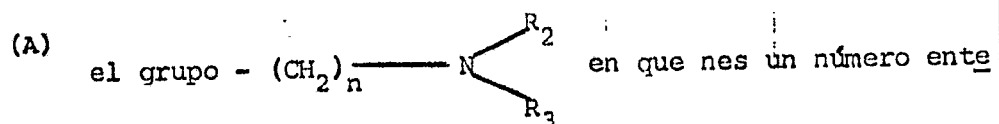


10 números enteros, representados por m y p, es igual de 3 a 5;  
 $R_4$  es una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1  
 a 4 átomos de carbono; X es un número entero de 1 a 6 con la  
 condición de que, cuando  $R_1$  es alcano-poli-ilo, ó 1,2,3,4,5,6  
 15 ciclohexano-hexa-ilo, X es igual de 2 a 6, y cuando  $R_1$  es distin-  
 to a alcanopoli-ilo ó 1,2,3,4,5,6-ciclohexano-hexa-ilo, X es  
 igual a 1; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9 carac-  
 terizado porque el compuesto a obtener es uno seleccionado de  
 20 la fórmula

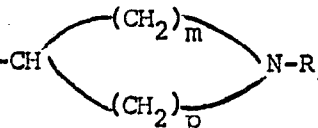


25 en que R tiene el significado definido en la reivindicación 9  
 y  $R_5$  se selecciona de hidrógeno, una cadena recta o ramifica-  
 da de alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, -  
 fenetilo, piridilmetilo y Z; Z se selecciona de:



30 ro de 2 ó 3;  $R_2$  se selecciona de una cadena recta o ramificada

1 de alquilo inferior del a 4 átomos de carbono y alquilcarboni  
 lo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de -  
 carbono; R<sub>3</sub> se selecciona de hidrógeno y una cadena recta o -  
 ramificada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, -  
 5 con la condición de que, cuando R<sub>3</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es alquil  
 carbonilo; o cuando R<sub>2</sub> es distinto a alquilcarbonilo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>  
 conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al que cada uno está  
 enlazado, forman un grupo heterocíclico, monocíclico, seleccio  
 nado de pirrolidino, piperidino, morfolino y piperaziono; ó

10 (B) el grupo  en que la suma de los -

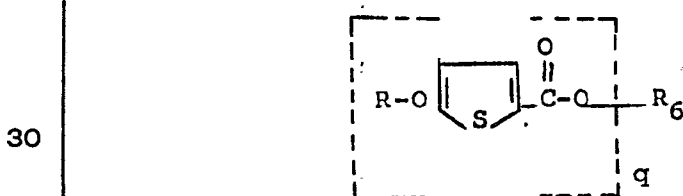
números enteros, representados por m y p, es igual de 3 a 5; y  
 R<sub>4</sub> es una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1  
 a 4 átomos de carbono; y sus sales farmacéuticamente acepta-  
 15 bles.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, ca-  
 racterizado porque R<sub>5</sub> es bencilo.

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, ca-  
 20 racterizado porque R se selecciona de una cadena recta o rami  
 ficada de hidrocarburo saturado, conteniendo de 10 a 20 áto-  
 mos de carbono.

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, ca-  
 racterizado porque el compuesto a obtener tiene la fórmula -  
 25 ácido 5-(tetracecicloxi)-2-tiofenocarboxílico.

14.- Procedimiento según la reivindicación 9, carac-  
 terizado porque el compuesto a obtener tiene la fórmula



1 en que R tiene el significado definido en la reivindicación -  
9; R<sub>6</sub> se selecciona de alcano-poli-ilo, conteniendo de 3 a 6  
átomos de carbono y de 2 a 6 enlaces univalentes y 1,2,3,4,5,  
5-ciclohexanohexa-ilo; y q es un número entero de 2 a 6.

5 15.- Procedimiento para la preparación de ácidos y  
ésteres de ácidos tiofenocarboxílicos alcoxi sustituidos y de  
sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según se describe y reivindica en la presente memo-  
ria descriptiva.

10 Consta la presente memoria de treinta y dos hojas -  
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

MADRID

20 MAY 1976

15 CARLOS ROE  
P. P.

Fdo: Pedro Kalamoren

20

25

30