

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 448667	10 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	8 JUN 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 587.117	32 FECHA 16-6-75	33 PAIS EE.UU.
---	---------------------	-------------------

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

54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparaci3n de 3cido tenoilactico sustituido y de sus 3steres y 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)

ROGER ALAN PARKER. (De EE.UU.)

73 TITULAR (ES)

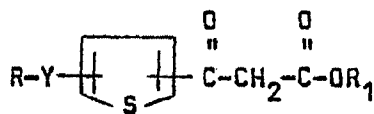
RICHARDSON-MERRELL INC.

74 REPRESENTANTE

D. Carlos ROEB UNGEHEUER.

1 El presente invento se relaciona con un procedimiento para la preparación de ácido tenoilacético sustituido y de sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables y a su uso como agentes hipolipidémicos.

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

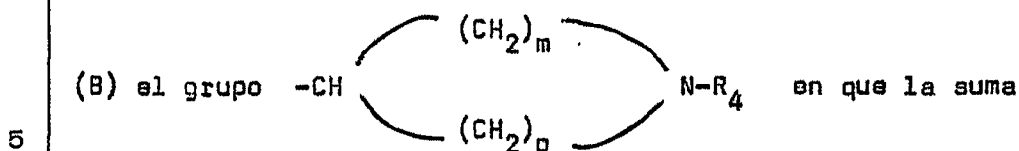


Formula 1

10 en que Y se selecciona de oxígeno y azufre divalente; 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; R₁ se
15 selecciona de hidrógeno, una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y Z; Z se selecciona de

20 (A) el grupo $-(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{array}$ en que n es el número entero 2 ó 3; R₂ se selecciona de una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R₃ se selecciona de hidrógeno y una cadena recta o
25 ramificada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando R₃ es hidrógeno, R₂ es alquilcarbonilo ó, cuando R₂ es distinto a alquilcarbonilo, R₂ y R₃ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al que cada
30 uno está enlazado, forma un grupo monocíclico heterocíclico,

1 seleccionado de pirrolidino, piperidino, morfolino y piperazino; y



de los números enteros representados por m y p es igual de 3 a 5; y R_4 es una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I, en que R_1 representa hidrógeno o un grupo básico, también están incluidas dentro del alcance de este invento.

15 En la arriba citada fórmula I general, el grupo sustituyente representado como $R-Y-$ y la función ácida β -oxopropiónica, puede enlazarse cada una, a cualesquiera de las posiciones 2-, 3-, 4-, ó 5- del anillo de tiofeno, con la condición de que, tanto el grupo $R-Y-$, como la función ácida β -oxopropiónica, no están enlazados al mismo átomo de carbono.

20 El sustituyente R puede ser una cadena recta o ramificada de hidrocarburo saturado, conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono, en cuyo caso el grupo $R-Y-$ puede estar representado como $C_qH_{2q+1}-Y-$, en que Y es oxígeno o azufre, q es un número entero de 10 a 20, y la cadena de hidrocarburo puede ser recta o ramificada. El grupo sustituyente R también puede ser una cadena de hidrocarburo insaturado, conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces, en cuyo caso el grupo $R-Y-$ puede ser representado como $C_qH_{2q-z}-Y-$, en que Y es oxígeno o azufre, q es un número entero de 10 a 20, z es el número entero 1,3,5 ó 7, según varía

30

1 el número de dobles enlaces de 1 a 4 respectivamente y la cadena de hidrocarburo puede ser recta o ramificada.

Ejemplos ilustrativos de cadenas rectas o ramificadas de hidrocarburo saturado, que puede representar R, son, por ejemplo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, 3,7-dimetiloctilo, 2,4-dietilnonilo, 1-metilundecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, 3-metiloctadecilo, nonadecilo y didecilo.

Ejemplos ilustrativos de cadenas rectas o ramificadas de hidrocarburo insaturado conteniendo de 1 a 4 dobles enlaces, que puede representar R, son, por ejemplo, 10-undecilo, 9,12-octadecildienilo, 3,7,11-trimetil-2,6,10-hexadecil-trienilo, 3,7-dimetil-2,6-octadienilo, 5,9-dimetil-2,4,8-decatrienilo, 4,6-dimetil-3-enilo, 1,2,5,9-tetrametil-2,4,8-decatrienilo, y 11-didecenilo. Ambos isómeros cis- y trans de las cadenas de hidrocarburo insaturado están incluidos dentro del alcance del presente invento.

Ejemplos ilustrativos de cadenas rectas o ramificadas de alquilo inferior, de 1 a 6 átomos de carbono, que puede representar R₁ son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo.

Ejemplos ilustrativos de cadenas rectas o ramificadas de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden representar R₂, R₃ y R₄, son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y tert-butilo.

El término de alquilcarbonilo se adopta significando el grupo C-alquilo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo,

1 n-propilo y n-butilo.

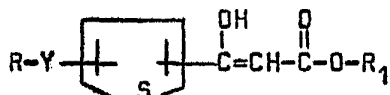
5 Sales farmacéuticamente aceptables de los com-
puestos de la fórmula I general, en que R₁ representa hidró-
geno, son aquellas formadas con cualesquiera bases adecuadas
inorgánicas u orgánicas, tales como aquellas de metales de
álcali, por ejemplo, sodio y potasio; metales alcalino térreos,
por ejemplo, calcio y magnesio, metales ligeros del grupo III
A, por ejemplo, aluminio; aminas orgánicas, tales como las
aminas primarias, secundarias o terciarias, por ejemplo, cí-
clohexilamina, etilamina y piridina. Las sales pueden ser
10 preparadas por medios convencionales, tales como la puesta en
contacto y neutralización de una solución de un compuesto de
la fórmula I teniendo un grupo de ácido carboxílico en un di-
solvente polar, con la cantidad estequiométrica de una base,
15 por ejemplo, hidróxido sódico. Las sales metálicas también
incluyen sales complejas, es decir, gelizados de metal, que
pueden obtenerse por el tratamiento de éster de ácido tenoi-
lacético, de la fórmula I con un metal acetato, tal como ace-
tato cúprico o acetato de zinc o por la adición de sales de
20 metal, tales como sales de calcio o magnesio a un ácido te-
noilacético de la fórmula I.

25 Sales farmacéuticamente aceptables de los com-
puestos de la fórmula general I, en que R₁ representa un gru-
po básico, son aquellas de cualesquiera adecuados ácidos inor-
gánicos u orgánicos. Ácidos inorgánicos adecuados son, por
ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fos-
fórico. Ácidos orgánicos adecuados, son, por ejemplo, ácido
carboxílico, tales como los ácidos acético, propiónico, gli-
cólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico,
30

1 málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroxima-
léico, benzóico, hidroxibenzóico, fenil-acético, cinámico,
salicílico y 2-fenoxibenzóico o sulfónico, tales como metano
sulfónico y 2-hidroxistano sulfónico.

5 Los compuestos aquí descritos pueden existir,
tanto en la forma ceto, como se representa por la fórmula I
general, como en la forma enol, según se representa por la
siguiente fórmula II general, en que R Y y R₁ tienen los sig-
nificados definidos aquí anteriormente.

10



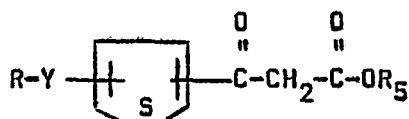
Fórmula II

15

A propósitos de uniformidad, los compuestos
ilustrativos y ejemplos específicos de los compuestos aquí
definidos, se nombran en la forma ceto, es decir, en la for-
ma representada por la Fórmula I general

20

Una ejecución preferida de este invento es el
compuesto de la siguiente Fórmula III general y su uso como
agentes hipolipidémicos



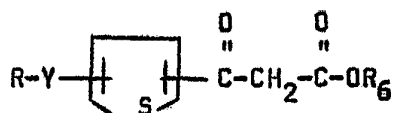
Fórmula III

25

En la arriba citada Fórmula III, los sustitui-
yentes R e Y tienen los significados definidos en la Fórmula
I general, y R₅ se selecciona de hidrógeno, una cadena recta
o ramificada de alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
bencilo y fenetilo, y sales farmacéuticamente aceptables de
los compuestos, en que R₅ representa hidrógeno.

30

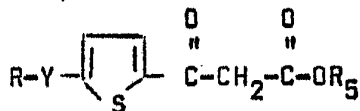
Otra ejecución preferida de este invento, consiste en los compuestos de la siguiente fórmula IV general y se usó como agentes hipolipidémicos.



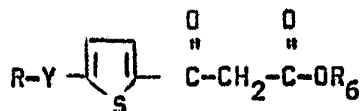
Fórmula IV

En la arriba citada Fórmula IV, los sustituyentes R e Y tienen los significados definidos en la Fórmula general I, y R_6 se selecciona de piridilmetilo y Z, en que Z tiene el significado definido en la Fórmula I general; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Una ejecución mas preferida de este invento consiste en los compuestos de las Fórmulas III y IV generales en que R-Y- de grupo sustituyente está enlazado a la posición 5 del anillo de tiofeno y la función de ácido β -oxopropiónico está enlazada a la posición 2 del anillo de tiofeno, es decir, compuestos de las siguientes fórmulas V y VI generales, en que los grupos sustituyentes tienen los significados definidos en las Fórmulas III y IV generales.



Fórmula V



Fórmula VI

Ejemplos ilustrativos de compuestos de este invento son, por ejemplo, ácido 5-deciloxiten-2-oilacético, metil éster de ácido 5-tetradeciloxiten-2-oilacético, etil

1 éster de ácido 5(cis-9-octadeciloxi)-ten-2-oilacético, bencil
éster de ácido 5-dodecil-oxiten-4-oilacético, etil éster de
ácido 5-tetradeciloxiten-3-oil acético, propil éster de áci-
do 5-octadeciloxiten-2-oilacético, ácido 5-tetradeciltioten-
5 3-oilacético, butil éster de ácido 4-dodeciltioten-2-oilacé-
tico, bencil éster de ácido 3-trideciloxiten-2-oilacético,
metil éster de ácido 5-hexadeciloxiten-2-oil acético, butil
éster de ácido 5-heptadeciloxiten-2-oilacético, etiléster de
ácido 4-undeciltioten-4-oilacético, dietilamino etil éster de
10 ácido 5-hexadeciloxiten-2-oil acético, 3-piridilmetil éster
de ácido 5-pentadeciltioten-2-oilacético, metil éster de áci-
do 5-hexadeciltioten-2-oil acético, ácido 4-deciloxiten-2-
oilacético, etil éster de ácido 5-undeciloxiten-2-oilacético,
fenetil éster de ácido 5-nonadeciloxiten-2-oilacético, propil
15 éster de ácido 5-dideciloxiten-3-oilacético, 4-piridilmetil
éster de ácido 4-dideciloxiten-2-oilacético, di-propilamino
propil éster de ácido 3-dodeciltioten-2-oilacético, morfolino
etil éster de ácido 4-hexadeciloxiten-3-oilacético, 4-(N-me-
til)piperidil éster de ácido 5-undeciloxiten-2-oilacético,
20 metil éster de ácido 5-(cis-9,12-octadecadieniloxi)ten-2-
oilacético, etil éster de ácido 5-(3,7-dimetil-oct-6-eniloxi)
ten-2-oilacético, ácido 5-tetradeciloxiten-2-oilacético, áci-
do 5-pentadeciloxiten-2-oilacético, ácido 5-hexadeciloxiten-
3-oilacético, ácido 2-tetradeciloxiten-4-oil acético, ácido
25 4-tetradeciloxiten-2-oilacético, ácido 5-(9,12,15-octadeca-
trien-1-iloxi)ten-2-oil acético, ácido 5-(3,7,11-trimetildode-
ciloxi)ten-2-oil acético, y 2-dimetilamino etil éster de áci-
do 5-(3,7,11-trimetildodeciloxi)ten-2-oil acético.

30 Los compuestos de este invento son útiles como

1 agentes hipolipidémicos, porque reducen los lípidos en sangre,
particularmente colesterol y triglicéridos, sin acumulación
concurrente de desmosterol. Estos compuestos pueden ser admi-
nistrados a animales, mamíferos, ratas, perros, gatos, cerdos,
5 vacas, caballos, ovejas y seres humanos, que son útiles en el
tratamiento de estados hiperlipidémicos, tales como se encuen-
tran en pacientes con enfermedades cardiovasculares, que dan
por resultado fallos cardíacos y colapsos. Tal como se usa aquí,
el término de paciente, debe significar el animal o mamífero,
10 que se esté tratando.

Los compuestos, aquí descritos, pueden ser admi-
nistrados oral o parenteralmente, bien sean solos o en la for-
ma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéu-
ticas conteniendo excipientes farmacéuticos convencionales, y
15 como ingredientes activos los compuestos aquí descritos, pue-
den emplearse en formas de dosis unitaria, tales como sólidos,
por ejemplo, tabletas, cápsulas y píldoras, o soluciones lí-
quidas, suspensiones o emulsiones, para administración oral y
parenteral. La cantidad de compuestos administrados pueden va-
20 riar en un amplio alcance para procurar desde alrededor de 0,5
mg/kg (milígramo por kilógramo) hasta alrededor de 300 mg/kg.
de peso de cuerpo del paciente por día, y preferentemente des-
de alrededor de 20 mg/kg a 30 mg/kg. de peso del cuerpo del
25 paciente por día, para conseguir el efecto deseado. Las dosis
unitarias pueden contener desde alrededor de 50 mg. hasta 1 g.
de un compuesto de este invento y pueden administrarse, por
ejemplo, desde 1 a 4 veces diarias.

Los compuestos de la Fórmula I general, en que
30

1 R₁ es hidrógeno, pueden prepararse haciendo reaccionar una
tiofeno metil cetona apropiadamente R-Y- sustituida con metil
carbonato de magnesio en dimetilacetamida o dimetilformamida,
seguido de tratamiento del complejo resultante con agua y un
5 ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. La reacción para
obtener el complejo puede realizarse a temperaturas desde
-30°C a 50°C y preferentemente desde -20°C hasta alrededor de
25°C. El tiempo de reacción varía desde alrededor de media ho-
ra hasta alrededor de 3 días, dependiendo de los reactivos y
10 de la temperatura de la reacción.

Las tiofeno metil cetonas R-Y- sustituidas, em-
pleadas en la reacción arriba descrita, pueden prepararse por
la reacción de bromuro de metil magnesio y el derivado de imi-
dazolida de un ácido tiofenocarboxílico apropiadamente R-Y-
15 sustituido o por una acilación de Friedel Crafts de un tiofeno
apropiadamente R-Y- sustituido con un haluro de acilo, tal co-
mo cloruro de acetilo o bromuro de acetilo o anhídrido acéti-
co en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, trifluo-
ruro-eterato de boro, cloruro estánnico, cloruro de zinc, áci-
20 do hidroyódico o ácido orto-fosfórico, y opcionalmente en
presencia de un disolvente, por ejemplo, cloruro de metileno,
nitrometano y benceno. El derivado de imidazolida se obtiene
tratando un ácido tiofenocarboxílico apropiadamente R-Y- sus-
tituido con N,N'-carbonildiimidazol o por tratamiento del clo-
25 ruro de ácido tiofenocarboxílico R-Y- sustituido, obtenido
tratando el ácido tiofenocarboxílico sustituido con cloruro
de tionilo, con dos equivalentes de imidazol según se descri-
be generalmente por H. A. Staab, Angew, Chem. Internat. Edit.
30 1, 351 (1962).

1 Los apropiados ácidos tiofenocarboxílicos R-Y-
sustituídos, se preparan por la reacción sobre un alcohol o
un tioalcohol de la Fórmula R-Y-H, en que R e Y tienen los
significados definidos en la fórmula I general, con ácido bro-
5 motiofenocarboxílico, en condiciones básicas, seguido de acidu-
lación. Los derivados de tiofeno R-Y- sustituidos, en que Y es
azufre, pueden prepararse según se describe por E. Profft, Che-
miker-Zeitung, 82, 298 (1958). Los derivados de tiofeno R-Y-
sustituídos, en que Y es oxígeno, pueden prepararse por las
10 reacciones de 3-tiofen-2-ona (R.T. Hawkins, J. Heterocyclic
Chem., 11, 291-4, (1974)) con un adecuado alquil haluro, al-
quil mesilato o alquil tosilato en presencia de una base, por
ejemplo, hidruro sódico amida de potasio, tert-butilato de po-
tasio, metilo de sodio o potasio, carbonato potásico, carbona-
15 to sódico, trietilamina o piridina, y opcionalmente en presen-
cia de un disolvente, por ejemplo, piridina, benceno, xileno,
clorobenceno, éteres, por ejemplo, bis(2-metoxietil)éter o ani-
sol, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametil-
fosfórica. El alquil haluro, empleado en esta reacción, puede
20 ser, por ejemplo, cloruro de alquilo, bromuro de alquilo y yo-
duro de alquilo. La mitad de alquilo en el haluro de alquilo,
mesilato de alquilo o el tosilato de alquilo, empleado en es-
ta reacción, es una cadena de hidrocarburo conteniendo de 10
a 20 átomos de carbono, que puede ser recta o ramificada y que
25 puede estar saturada o insaturada conteniendo de 1 a 4 dobles
enlaces.

 La tiofeno metil cetona R-Y- sustituida, también
puede ser preparada por tratamiento del correspondiente ácido
30 carboxílico con metililitio, como se describe generalmente por

1 Fieser and Fieser Reagents for Organic Synthesis, J. Willy
and Sons, Inc. New York, p. 688 (1967).

5 Los ácidos 2-(5-R-Y-, sustituidos,)-tiofenocar-
boxílicos, aquí usados, pueden también ser preparados por me-
talación del 2-R-Y-tiofeno, por ejemplo, con tubillitio, me-
tilo de sodio, dietil-mercurio, cloruro de etilo magnesio, y
amalgama de sodio, seguido de tratamiento de la mezcla de
reacción con dióxido de carbono, es decir, hielo seco y sub-
siguiente acidulación, por ejemplo, con ácido clorhídrico.

10 Los ácidos tenoillacéticos R-Y- sustituidos, ob-
tenidos según se describe arriba, pueden ser convertidos en
los ésteres de este invento, es decir, compuestos de la Fór-
mula I general, en que R_1 es distinto a hidrógeno, tratando
el derivado ácido con anhídrido trifluoroacético, N,N'-di-ci-
15 clohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol o un tionil ha-
luro, tal como cloruro de tionilo, seguido de alcoholisis de
un compuesto de la Fórmula R_1OH en que R_1 tiene el significa-
do definido en la Fórmula I general excepto que no es hidró-
geno.

20 Los ácidos tenoillacéticos R-Y- sustituidos, tam-
bién pueden hacerse reaccionar con diazometano, para dar el
correspondiente metil éster, que puede ser convertido en los
ésteres de alcoholes de mas elevado punto de ebullición, se-
gún este invento, por una reacción normalizada de transeste-
25 rificación con un alcohol de la Fórmula R_1OH , en que R_1 tie-
ne el significado definido en la Fórmula I general, excepto
que no es hidrógeno ni metilo.

30 Compuestos de la Fórmula I general, en que R_1
es distinto a hidrógeno, también pueden prepararse condensan-

1 Acido 5-tetradeciloxitan-2-oilacético.

Una mezcla de 214 g (1,0 mol) de 1-tetradecanol, 59 g. (1,46 moles) de hidruro de sodio (59, 5% en aceite) y 3 l. de xileno seco se trata a reflujo con agitación durante dos horas, después se deja enfriar, después de lo cual se añade 75 g. (0,40 mol) de ácido 5-cloro-2-tiofeno carboxílico. La mezcla se hace refluir durante 64 horas, después de lo cual la misma se enfría y vierte en una mezcla de hielo-agua, se acidula con ácido acético y se extrae con la adición de éter. El éter es evaporado y la capa de xileno extraída 5 veces con agua: fuerte solución de amoníaco (1:1). El extracto acuoso combinado se acidula con ácido acético. El sólido obtenido es dos veces cristalizado desde hexano para dar ácido 2-(5-tetradeciloxi)tiofeno carboxílico, a punto de fusión 95-96°C.

15 Una mezcla de 86,1 g. (0,253 mol) de ácido 2-(5-tetradeciloxi)-tiofeno carboxílico, 41,0 g. (0,253 mol) de N,N'-carbonildiimidazol y tetrahidrofurano, se agita a temperatura ambiente durante el tiempo, en que se desarrolla dióxido de carbono, después se enfría para dar N-(5-(tetradeciloxi)-2-tenoil)imidazol. El imidazol N-sustituido, 52,3 g. (0,134 mol) en tetrahidrofurano es refrigerado en un baño de hielo. Una cantidad equivalente de bromuro de metil magnesio, (50 ml. de una solución 3 molar de éter) se añade lentamente durante dos horas a la mezcla agitada. La reacción es agitada durante otras tres horas adicionales y después se añade exceso (500 ml.) de 2 N HCl y el producto es extraído en éter. Se separa la capa de éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad para dar 5-(tetradeciloxi)-2-tienil metil cetona.

1 Una mezcla de carbonato de magnesio metilo y di-
metil-formamida (300 g. de una solución 2,0 mM/g) se calienta
en un baño de aceite de 120° C, con agitación bajo corriente
lavadora de dióxido de carbono durante media hora. A esta
5 mezcla se añaden 33,8 g. (0,100 mol) de 5-(tetradeciloxi)-2-
tienil metil cetona, y la temperatura del baño de aceite se
eleva de 130°C a 150°C. Se hace pasar nitrógeno seco a través
de la mezcla durante 4 horas. Se deja enfriar la mezcla a tem-
peratura ambiente bajo corriente de dióxido de carbono, des-
10 pués de lo cual se vierte lentamente dentro de 3 litros de
HCl concentrada-hielo (1:1) con vigorosa agitación. Cuando la
evolución de gas es completa, se recoge el precipitado y se
lava con agua fría, después se seca para dar ácido 5-tetrade-
ciloxiten-2-oilacético.

15 EJEMPLO 2

Metil éster de ácido 5-tetradeciloxiten-2-oilacético.

A una suspensión enfriada de 10,0 g. (0,027 mol)
de ácido 2-(5-tetradeciloxi)tanoilacético en 500 ml. de éter
anhídrido se añade 0,1 mol de diazometano, preparado por el mé-
20 todo de S. Arndt, Org. Syn, Coll. 2, 165 (1943) en 200 ml. de
éter seguido de 1,0 ml. de trifluoruro de boro-eterato. La
mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambien-
te, después de lo que se vierte en agua de hielo. Se separa
25 la capa de éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato só-
dico, se filtra y evapora a sequedad para dar metil éster de
ácido 5-tetradeciloxiten-2-oilacético.

EJEMPLO 3

Metil éster de ácido 5-(cis-9-octadecenil-1-oiloxi), ten-3-

1 oil-acético.

5 Cuando en el Ejemplo 1 se sustituye cis-9-octadecanol es sustituido por 1-tetradecanol y ácido 3-(5-bromo) tiofeno carboxílico es sustituido por ácido 2-(5-cloro) tiofeno carboxílico, y se obtiene ácido 3-(5-(cis-9-octadeceniloxi) tiofeno carboxílico.

10 A una mezcla refrigerada de 40,0 g. (0,106 moles) de ácido 3-(5-(cis-9-octadeceniloxi)) tiofeno carboxílico en cloruro de metileno se añadieron 30 ml. de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 5 horas, después de lo cual se separó el sólido y el exceso de cloruro de tionilo, a presión reducida, procurando el cloruro crudo de 3-(5-(cis-9-octadeceniloxi)) tenoilo. Una mezcla de 11,6 g. (0,100 moles) de metilacetoacetato y 2,3 g. de sodio en un litro de benceno se
15 hicieron refluir durante 20 horas, enfriándose y añadiéndose el cloruro crudo de 3-(5-(cis-9-octadeceniloxi))tenoilo durante un período de 2 horas. La mezcla se hizo refluir durante 6 horas, enfriándose por la adición de hielo y mezclándose
20 bien. Se separó la capa de benceno, se lavó con solución al 5% de bicarbonato sódico y se secó. El benceno se separó por destilación a presión reducida produciendo metil éster de ácido 3-(5-(cis-9-octadeceniloxi)-3-tenoil)aceto-acético. A una solución de 3,3 g. de cloruro amónico y 15 ml. de agua, a 40°C
25 C se añadieron 10 g. del arriba citado éster manteniendo la temperatura a 40°C durante 15 minutos seguido de rápida refrigeración. La solución se extrajo con éter, el extracto se secó y evaporó a sequedad para dar metil éster de ácido 5-(cis-9-octadeceniloxi)ten-3-oilacético.

30

1

EJEMPLO 4

Acido-5-tetradeciltioten-2-oilacético.

5

10

15

Una mezcla de 18,6 g. (0,090 moles) de ácido 2-(5-bromo)tiofenocarboxílico, 25,0 g. (0,109 moles) de 1-tetradecanotiol y 500 ml. de dimetilacetamida secada, se agitaron a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 10,8 gr. (0,200 moles) de metóxido de sodio. La mezcla se calentó y se dejó salir el metanol formado. La mezcla se hizo refluir durante 24 horas, después de lo cual se enfrió la mezcla y se vertió en una mezcla de agua-hielo, se aciduló con ácido clorhídrico acuoso al 10%, se filtró y el precipitado se lavó con agua y se secó. El sólido obtenido se cristalizó desde metanol, después se recristalizó desde hexano para dar ácido 2-(5-tetradeciltio)tiofeno carboxílico, punto de fusión 106-108^o C.

20

A 17,8 g. (0,05 mol) de ácido 2-(5-tetradeciltio)tiofeno carboxílico en tetrahidrofurano enfriado en un baño de hielo, se añadieron 3,3 g. (0,15 moles) de metil-litio. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después de trató con solución saturada de cloruro amónico hasta llegar a ser neutra al papel indicador, para dar 5-(tetradeciltio)-2-tienilmetil cetona.

25

Cuando en el Ejemplo 1, una cantidad apropiada de 5-(tetradeciltio)-2-tienilmetil cetona se sustituye por 5-(tetradeciloxi)-2-tienilmetil cetona, se obtiene ácido 5-tetradeciltioten-2-oilacético.

EJEMPLO 5

Bencil éster de ácido 5-tetradeciltioten-2-oilacético.

30

1 7,0 g. (0,02 mol) de ácido 2-(5-tetradeciltio)
tenoil-acético se suspendieron en éter anhidro y se enfriaron
en un baño de hielo. A esta suspensión se añadieron 12,6 g.
 (0,06 mol) de anhídrido trifluoroacético y se dejó reposar la
5 mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo
cual se añadieron 6,5 gr. (0,65 mol) de bencil alcohol. La
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, des-
pués se evaporó a sequedad a presión reducida para dar bencil
éster de ácido 5-tetradeciltioten-2-oilacético.

10

EJEMPLO 6

Etil éster de ácido 5-(9,12,15-octadecatrien-1-iloxi)ten-2-
oil-acético.

15

Una mezcla de 20,0 g. (0,2 mol) de 3-tiolen-2-ona
(R.T. Hawkins, J. Heterocyclic Chem. 11, 291-4 (1974)) 65,5
g. (0,2 mol) de 1-bromo-9,12,15-octadecatrieno, y 4,8 g. (0,2
mol) de hidruro de sodio en benceno se hizo refluir con agi-
tación durante 24 horas, después de lo cual se separó el di-
solvente y se destiló el producto para dar 2-(9,12,15-octade-
catrieniloxi)tiofano.

20

25

A 6,0 g. de amalgama de sodio en 100 ml. de éter
anhidro, a temperatura de reflujo, (36-39°C) bajo ligera pre-
sión de nitrógeno se añadieron 34,7 g. (0,10 mol) de 2-(9,
12, 15-octadecatrieniloxi)tiofeno en 50 ml. de éter anhidro
durante un periodo de 4 horas. La mezcla se hizo refluir du-
rante 2 horas adicionales. La mezcla se refrigeró a tempera-
tura ambiente y se carbonató añadiendo hielo seco recién tri-
turado, después de lo cual se añadieron a gotas 20 ml. de eta-
nol, seguido de la adición de 50 ml. de agua. La solución
30 acuosa se separó de la capa de éter, se filtró y aciduló con

1 ácido clorhídrico para precipitar ácido 5-(9,12,15-octadecatrien-1-iloxi)-2-tiofeno carboxílico.

5 A 36,3 g. (0,10 mol) de ácido 5-(9,12,15-octadecatrien-1-iloxi)-2-tiofeno carboxílico en tetrahidrofurano anhidro se añadieron 17,4 g. (0,107 mol) de N,N'-carbonildiimidazol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas de dióxido de carbono, después de lo cual la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con éter anhidro. El extracto de éter se evaporó a sequedad para dar N-[5-(9,12,15-octadecatrien-1-iloxi)-2-tenoil]imidazol.

15 Una mezcla de 14,5 g. (0,110 mol) de mono etil éster de ácido malónico, 19,0 g. (0,220 mol) de metóxido de magnesio y tetrahidrofurano anhidro se calentó con agitación bajo nitrógeno permitiendo que se separase por destilación el metanol producido. A esta mezcla se añadieron 45,0 g. (0,105 mol) de N-(5-(9,12,15-octadecatrien-1-iloxi)-2-tenoil)imidazol con agitación y refrigeración sobre un baño de hielo durante 4 horas. El disolvente se separó y el residuo se diluyó con HCl concentrado-hielo en solución (1:1) para dar etil éster de ácido 5-(9,12,15-octadecatrien-1-iloxi)ten-2-oilacético.

EJEMPLO 7

25 Bencil éster de ácido 5-tetradeciloxiten-2-oilacético.

30 Una mezcla de 10,4 gr. (0,027 mol) de ácido 2-(5-tetradeciloxi)-tenoilacético, 4,4 g. (0,027 mol) de N,N'-carbonildiimidazol y tetrahidrofurano anhidro se agitó hasta que se detuvo la evolución de gas de dióxido de carbono. La mezcla se enfrió sobre un baño de hielo, y se añadieron 3,0

1 g. (0,027 moles) de bencil alcohol. La reacción se dejó calen-
tar a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El resi-
duo se extrajo con éter-H₂O. La capa de éter se lavó con HCl
acuoso al 10%, y después con agua, y después con cloruro sódico
5 saturado, secando con sulfato sódico y evaporando a seque-
dad para dar bencil éster de ácido 5-tetradeciloxiten-2-oila-
cético.

EJEMPLO 8

Acido 5-dodeciltioten-2-oilacético.

10 Cuando en el Ejemplo 1 se sustituye 1-dodecano-
tiol por 1-tetradecanol, se obtiene ácido 5-dodeciltioten-2-
oilacético.

EJEMPLO 9

2-acetamido etil éster de ácido 5-dodeciltioten-2-oilacético.

15 Una mezcla de 20,9 g. (0,057 mol) de ácido 2-
(5-dodeciltio)-tenoilacético, 9,2 g. (0,057 mol) de N,N'-car-
bonildimidazol y tetrahidrofurano se agitó durante 4 horas,
después de lo cual se añadieron 5,9 g. (0,057 mol) de N-aceti-
20 letanolamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente duran-
te la noche y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso al 5%,
enfriado con hielo y se extrajo con éter. La capa de éter se
lavó en agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó
con sulfato sódico y evaporó a sequedad para producir 2-aceta-
25 mido etil éster de ácido 5-dodeciltioten-2-oilacético.

EJEMPLO 10

2-dimetilamino etil éster de ácido 5-(3,7,11-trimetildodeci-
loxi)ten-2-oilacético y la sal de hidrocioruro.

30 Cuando en el Ejemplo 1 se sustituye una canti-
dad apropiada de 3,7,11-trimetil-1-dodecanol por 1-tetradeca-

1 nol, se obtiene ácido 2-(5,(3,7,11-trimetildodeciloxi)tenoila-
cético. Este ácido se combina con una cantidad equimolar de
N,N'-carbonildiimidazol y 2-dimetilamino etanol en tetrahi-
drofurano anhidro, después de lo cual se separa el disolvente
5 a presión reducida, y el residuo se extrae con éter-agua. La
capa de éter se evapora a sequedad para dar 2-dimetilamino
etil éster de ácido 2-(5-(3,7,11-trimetildodeciloxi)tenoila-
cético. Disolviendo 2-dimetilamino etil éster de ácido 2-(5-(3,
7,11-trimetildodeciloxi)tenoila-
10 cético en éter, seguido de tra-
tamiento de la solución con un equivalente de gas de HCl y re-
cogiendo el precipitado, produce hidrocioruro de 2-dietilamino
etil éster de ácido 2-5-(3,7,11-trimetildodeciloxi)tenoila-
cético.

EJEMPLO 11

15 Una composición ilustrativa para tabletas, es
la siguiente:

	<u>Por tableta</u>
(a) metil éster de ácido 5-(tetradecil- oxi)-2-tenoila- 2-cético	100,0 mg.
(b) almidón de trigo	15,0 mg.
20 (c) lactosa	33,5 mg.
(d) estearato de magnesio	1,5 mg.

Una porción del almidón de trigo se usó para
confeccionar una pasta granulada de almidón que, conjuntamen-
te con el resto del almidón de trigo y la lactosa se granuló,
25 tamizó y mezcló con el ingrediente activo (a) y el estearato
de magnesio. La mezcla se comprimó en tabletas pesando cada
una 150 mg.

EJEMPLO 12

30 Una composición ilustrativa para una inyección

1 parenteral es la siguiente, en que las cantidades son en base de peso a volúmen.

	<u>Cantidad</u>
5 (a) hidrocioruro de 2-distil-aminoetil éster de ácido 5-(3,7,11-trimetil-dodeciloxi)-2-ten-2-oilacético	100,0 mg.
(b) cloruro sódico	q. s.
(c) agua para confeccionar inyección	20,0 ml.

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

EJEMPLO 13

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

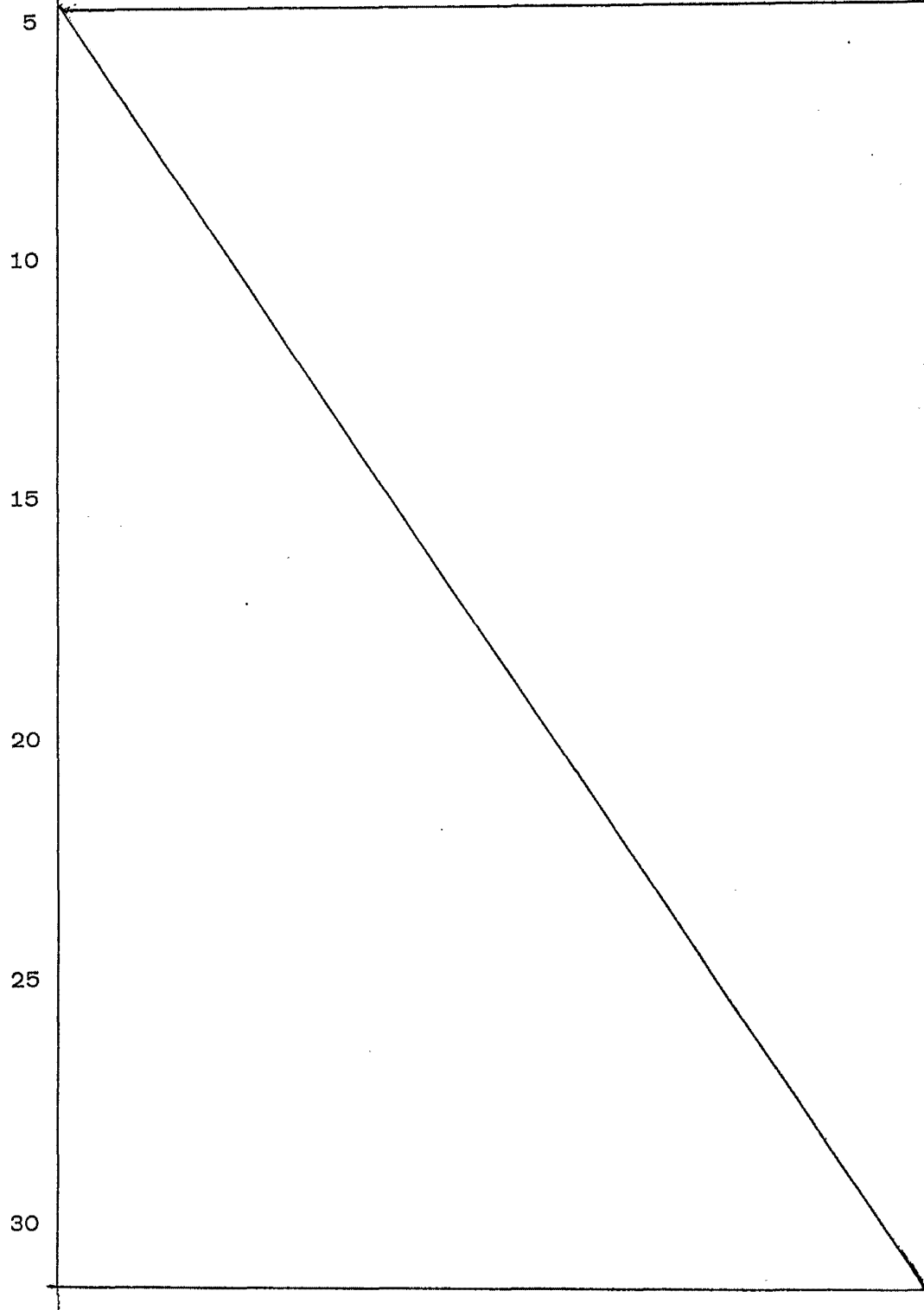
	<u>Cantidad</u>
20 (a) metil éster de ácido 5-(tetradeciloxi)ten-2-oilacético	200,0 mg.
(b) talco	35,0 mg.

La composición se preparó haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamíz de malla fina mezclándoles bien. El polvo se llenó entonces en cápsulas de gelatina dura del número 0 con un relleno neto de 235 mg. por cápsula.

EJEMPLO 14

30 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1 se sustituye una cantidad apropiada de ácido 4-cloro-3-tiofeno carboxílico o de ácido 4-cloro-2-tiofeno carboxílico, por ácido

1 5-cloro-2-tiofeno carboxílico, se obtienen los siguientes
compuestos:
ácido 4-tetradeciloxiten-3-oilacético; y
ácido 4-tetradeciloxiten-2-oilacético.



1

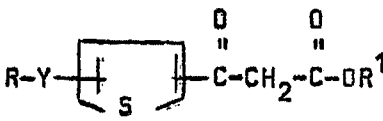
N O T A

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Procedimiento para la preparación de ácido tenoilacético sustituido y de sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, especialmente de un compuesto de la fórmula:

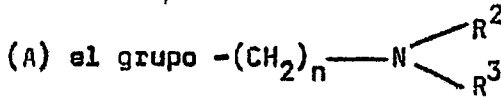
10



15

en que Y se selecciona de oxígeno o azufre divalente; 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; R¹ se selecciona de hidrógeno, una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y Z, en que Z se selecciona de:

20

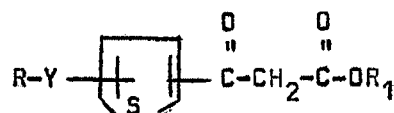


25

en que n es el número entero 2 ó 3; R² se selecciona de una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilo, en que la mitad de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R³ se selecciona de hidrógeno y una cadena recta o ramificada de alquilo inferior o de 1 a 4 átomos de carbono con la condición de que, cuando R³ es hidrógeno, R² es alquilcarbonilo, o cuando R³ es distinto a alquilcarbonilo, R² y R³, conjuntamente con el átomo de ni-

30

1 caracterizado porque se aplica para la obtención en especial
de un compuesto seleccionado de la fórmula:



5 en que Y se selecciona de oxígeno y azufre divalente; R se
selecciona de una cadena recta o ramificada de hidrocarburo
saturado conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y una cade-
na recta o ramificada de hidrocarburo insaturado conteniendo
10 de 10 a 20 átomos de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces; R₁
se selecciona de hidrógeno, de una cadena recta o ramificada
de alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, bencilo, fe-
netilo, piridilmetilo y Z; Z se selecciona de:

15 (A) el grupo $-(\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{array}{l} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{array}$ en que n es el número ente-

ro 2 ó 3; R₂ se selecciona de una cadena recta o ramificada
de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilo, en que la mitad
de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R₃ se selec-
ciona de hidrógeno y una cadena recta o ramificada de alquilo
20 inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que,
cuando R₃ es hidrógeno, R₂ es alquilcarbonilo o, cuando R₂
es distinto a alquilcarbonilo, R₂ y R₃ tomados conjuntamente
con el átomo de nitrógeno, al que cada uno está enlazado, for-
man un grupo monocíclico heterocíclico, seleccionado de pi-
25 rrolidino, piperidino, morfolino y piperacino y

(B) el grupo $-\text{CH} \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_m \\ \text{(CH}_2\text{)}_p \end{array} \text{N-R}_4$ en que la suma de

los números enteros, según se representan por m y p, es

1 igual de 3 a 5; R_4 es una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2,
5 caracterizado porque R_1 se selecciona de hidrógeno, una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo y fenstilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, ca-
10 racterizado porque R_1 se selecciona de piridilmetil y Z; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

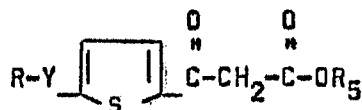
5.- Procedimiento según la reivindicación 3, ca-
racterizado porque Y es oxígeno.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3, ca-
15 racterizado porque Y es azufre divalente.

7.- Procedimiento según la reivindicación 4, ca-
racterizado porque Y es oxígeno.

8.- Procedimiento según la reivindicación 4, ca-
20 racterizado porque Y es azufre divalente.

9.- Procedimiento según las reivindicaciones
precedentes, caracterizado porque se aplica para la obtención
de un compuesto seleccionado de la fórmula:



en que Y se selecciona de oxígeno y azufre divalente; R se
selecciona de una cadena recta o ramificada de hidrocarburo
saturado conteniendo de 10 a 20 átomos de carbono y una cadena
30 recta o ramificada de hidrocarburo insaturado, conteniendo
de 10 a 20 átomos de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces;

1 R_5 se selecciona de hidrógeno, una cadena recta o ramificada de alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo y fenilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

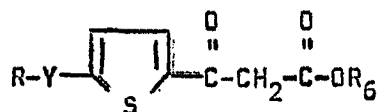
5 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque Y es oxígeno.

11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque R se selecciona de una cadena recta o ramificada de hidrocarburo saturado conteniendo de 12 a 16 átomos de carbono y una cadena recta o ramificada de hidrocarburo insaturado conteniendo de 12 a 16 átomos de carbono y de 1 a 4 dobles enlaces.

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se aplica a la obtención de ácido 2-(5-tetradeciloxi)-tenoilacético y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque Y es azufre divalente.

14.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se aplica para la obtención de un compuesto seleccionado de la fórmula:



25 en que Y se selecciona de oxígeno y azufre divalente; 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;

30 R_6 se selecciona de piridilmetilo y Z, en que Z se selecciona

1 de

(A) el grupo $(\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_2 \\ \searrow \text{R}_3 \end{matrix}$ en que n es el número en-

5 tero 2 ó 3; R_2 se selecciona de una cadena recta o ramifi-
cada de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y al-
quilarbonilo; caracterizado porque la mitad de alquilo
10 contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 se selecciona de
hidrógeno y una cadena recta o ramificada de alquil infe-
rior, de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que,
cuando R_3 es hidrógeno, R_2 es alquilarbonilo, o, cuando
 R_2 es distinto a alquilarbonilo, R_2 y R_3 , tomados conjunta-
mente con el átomo de nitrógeno, al que cada uno está en-
lazado, forman un grupo monocíclico heterocíclico, selec-
15 cionado de pirrolidino, piperidino, morfolino, y piperazi-
no, y

(B) el grupo $-\text{CH} \begin{matrix} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \\ \text{---} (\text{CH}_2)_p \text{---} \end{matrix} \text{N-R}_4$ en que la suma de

20 los números enteros, según se representan por m y p , es
igual de 3 a 5; y R_4 es una cadena recta o ramificada de
alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; y sus sales
farmacéuticamente aceptables.

25

15.- "Procedimiento para la preparación de
ácido tenoilacético sustituido y de sus ésteres y sales
farmacéuticamente aceptables".

30

1

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de veintinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, a

18 JUN 1976

10

CARLOS ROEB
P. P.
Fdo.: Pedro Matamorán

15

20

25

30