

27 FEB. 1978

ES

NUMERO

455,436

FECHA DE PRESENTACION

28-1-77



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

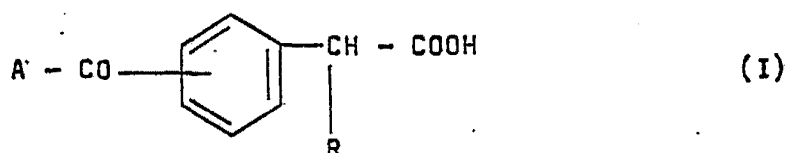
30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76 02378	29 de Enero de 1976	FRANCIA
76 37858	16 de Diciembre de 1976	FRANCIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/39, C07D 405/04	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS TIENOTIENILCARBONILFENIL-ALCANOICOS.

71 SOLICITANTE (S)
RHONE-POULENC INDUSTRIES.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.
72 INVENTOR (ES)
Jean-Louis FABRE, Ing.; Daniel FARGE, Ing.; Claude JAMES, Ing.
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos ácidos tienotienilcarbonilfenilalcanóicos de fórmula general:

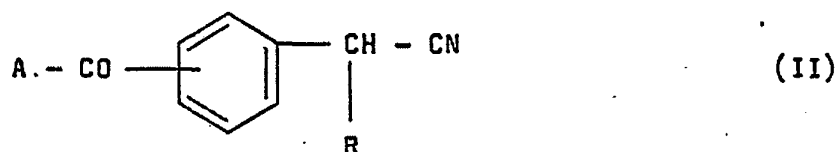


5 y sus sales.

En la fórmula general I, el símbolo R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y el símbolo A representa un radical (tieno[2,3-b]tienil-2) ó (tieno[3,2-b]tienil-2), estando situado el radical A-CO en posición -3 ó -4.

10

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I pueden obtenerse por hidrólisis de un nitrilo de fórmula general:



15

en la que R se define como anteriormente y el radical A-CO-, definido como anteriormente, está situado en posición -3 ó -4, por aplicación de los métodos habituales de paso de un nitrilo al ácido correspondiente sin tocar por lo demás la molécula.

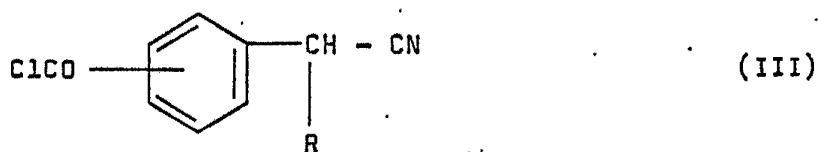
20

Es particularmente ventajoso calentar a reflu-

jo los productos de fórmula general II en agua en presencia o no de un disolvente orgánico tal como metanol, etanol o etilenoglicol, y en presencia de una base como sosa o potasa o de un ácido tal como ácido clorhídrico.

5

Los productos de fórmula general II pueden prepararse por acción de un producto de fórmula general:



10

en la que R es definido como anteriormente y el radical cloroformilo está situado en posición -3 ó -4, sobre un producto de fórmula general:



en la que A está definido como anteriormente, según una reacción de Friedel y Crafts.

15

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno, en presencia de un catalizador tal como cloruro de aluminio, a una temperatura comprendida entre 0° C. y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

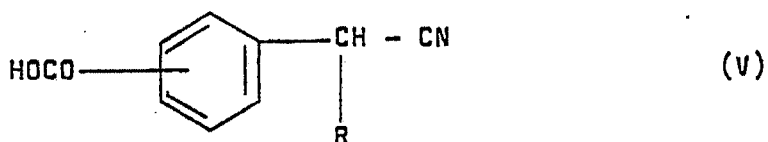
20

Los productos de fórmula general II en la que R representa un radical alquilo pueden igualmente obtenerse por alquilación, en presencia de un agente alcalino, de un producto de fórmula general II en la que R representa un átomo de hidrógeno.

La reacción se efectúa generalmente por acción de un halogenuro o de un sulfato de alquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de una base tal como un hidróxido, un hidruro o un amiduro alcalino, en un disolvente básico, aprótico, polar.

Generalmente se opera por acción de un yoduro o de un sulfato de alquilo, ya sea en presencia de potasa en un disolvente tal como N-metilpirrolidona-2 o hexametilfosfotriamida a una temperatura comprendida entre 10 y 50° C., o bien en presencia de amiduro de sodio en un disolvente orgánico tal como hexametilfosfotriamida o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0 y 50° C., o incluso en presencia de una solución acuosa de sosa y de un catalizador elegido entre las sales de tetraalquilfosfonio, tetraalquilamonio, tetraalquilarsonio, tetraalquilfosfonio, o las sales mixtas alquil-arilo de fosfonio y de arsonio, a una temperatura comprendida entre 20 y 40° C.

Los productos de fórmula general III pueden prepararse según los métodos habituales de preparación de los halogenuros de ácidos a partir de los ácidos correspondientes, es decir a partir de los ácidos de fórmula general:



en la que R se define como anteriormente y el radical carboxi se sitúa en posición -3 ó -4, según la patente belga 792.218. Preferentemente, se utiliza el cloruro de tionilo en un disol

vente orgánico tal como tetracloruro de carbono, cloroformo o benceno, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. No es absolutamente necesario purificar el ácido de fórmula general V para preparar el producto de fórmula general III.

5 Los ácidos de fórmula general V en la que R se define como anteriormente y el radical carboxi se sitúa en posición -3, pueden obtenerse por acción de un nitrilo de fórmula general:



10 sobre ácido cloro-2 benzóico, según el método descrito por E. R. BIEHL, J. Org. Chem., 31, 602 (1966).

15 El ácido de fórmula general V en la que R representa un átomo de hidrógeno y el radical carboxi se sitúa en posición -4 puede prepararse por aplicación del procedimiento descrito por W. MELLINGHOFF, Chem. Ber., 22, 3213 (1889).

20 Los ácidos de fórmula general V en la que R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y el radical carboxi se sitúa en posición -4, pueden obtenerse según el método descrito por E. R. BIEHL, et coll., J. Org. Chem., 34, 500 (1969).

El tieno[2,3-b]tiofeno y el tieno[3,2-b]tiofeno pueden prepararse según el método descrito por A. BUGGE, Acta Chem. Scand., 22, 63 (1968).

25 La presente invención se refiere igualmente a los isómeros ópticos de los productos de fórmula general I cuando existen.

Los productos de fórmula general I ópticamente activos se obtienen por desdoblamiento de un producto de fór-

mula general I racémico por formación de una sal ópticamente activa y cristalizaciones sucesivas.

Este desdoblamiento es generalmente efectuado por medio de la D- α -feniletilamina o de la L- α -feniletilamina, según el isómero que se desee obtener.

Los nuevos productos de fórmula general I pueden transformarse eventualmente en sales metálicas o en sales de adición con una base nitrogenada por aplicación de los métodos conocidos de por sí. Las sales metálicas y de bases nitrogenadas pueden obtenerse por acción de una base alcalina o alcalino-térrea, amoníaco o una base nitrogenada sobre los productos de fórmula general I en un disolvente apropiado tal como alcohol, cetona, éter, agua; la sal formada precipita, eventualmente después de la concentración de su solución, y se separa por filtración o decantación.

De un interés particular, son los productos de fórmula general I en la que R y A se definen como anteriormente y el radical A-CO- es situado en posición -3.

Los ácidos (tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil)-2 propiónico y (tieno[3,2-b]tienil-2) carbonil-3 fenil)-2 propiónico son particularmente interesantes.

Los nuevos productos de fórmula general I, sus isómeros ópticos, y sus sales presentan interesantes propiedades farmacológicas; son particularmente activos como analgésicos, antipiréticos, inhibidores de la agregación plaquetaria y anti-inflamatorias. Son poco tóxicos.

Las actividades analgésicas y antitérmica se manifiestan en la rata a dosis comprendidas entre 40 y 100 mg/kg por vía oral según la técnica de L. O. RANDALL y J. J. SELITTO [Arch. Int. Pharmacodyn., 111, (1957)] modificada por

K. F. SWINGLE y Coll. [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137, 536 (1971)] y a dosis comprendidas entre 30 y 100 mg/kg por vía oral según la técnica de J. J. LOUX et coll. [Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 674 (1972)].

5 La actividad inhibidora de la agregación plaquetaria se manifiesta en los conejos a dosis comprendidas entre 2 y 30 mg/kg por vía oral según una técnica próxima de la de BORN et coll. [J. Physiol., 168, 178 (1963)] y a dosis comprendidas entre 3 y 100 mg/kg por vía oral según una técnica
10 propia de la de SILVER et coll. [Science, 183, 1085 (1974)].

 La actividad anti-inflamatoria se manifiesta en la rata a dosis comprendidas entre 10 y 150 mg/kg por vía oral según la técnica de K. F. BENITZ y L. M. HALL [Arch. Int. Pharmacodyn., 144, 185 (1963)].

15 En el ratón, la toxicidad aguda está comprendida entre 300 y 900 mg/kg o superior a 900 mg/kg por vía oral.

 Para el empleo terapéutico, puede hacerse uso de los nuevos productos de fórmula general I ya sea en estado de ácido, o bien en estado de sal farmacéuticamente aceptable,
20 es decir no tóxica a las dosis de utilización.

 Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden citarse las sales con los metales alcalinos (tales como la sal de potasio, sodio o litio) o por los metales alcalino-térreos, sal de amonio, sales de bases nitrogenadas
25 (etanolamina, lisina).

 Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO 1

34,7 g. de {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3
fenil}-2 propionitrilo son puestos en suspensión en 122 cm³
de una mezcla en partes iguales de etilenoglicol y de sosa 6 N.
5 La suspensión obtenida es a continuación calentada durante 21
horas a reflujo. Después del enfriamiento a 25° C., la mezcla
reaccional se diluía con 610 cm³ de agua, adicionada de 0,2
g. de negro decolorante y filtrada. El filtrado es vertido go
ta a gota bajo agitación en 200 cm³ de ácido clorhídrico 2 N
10 manteniendo la temperatura a 24 - 25° C. Se continúa todavía
la agitación durante 1 hora. El precipitado aparecido se sepa
ra por filtración, se lava tres veces por 750 cm³ en total de
agua destilada y se seca a presión reducida (20 mm. de mercurio)
a 25° C. Después de la trituración, se termina el secado
15 a presión reducida (1 mm. de mercurio) a 25° C. durante 24
horas. Se obtiene 27,5 g. de producto bruto que funde a 90° C.,
que se ponen en solución en 107 cm³ de metanol, adicionados
de 0,2 g. de negro decolorante, y filtrados. El residuo de
filtración se lava en tres veces con 32 cm³ en total de meta-
20 nol. Las soluciones orgánicas reunidas son neutralizadas con
53,5 cm³ de una solución metanólica de metilato de sodio 3,42
N, adicionadas de 0,5 g. de negro decolorante, filtradas y
evaporadas. El residuo obtenido, adicionado de 2,2 g. de pro-
ducto preparado de la misma manera es recristalizado en 321
25 cm³ de metiletilcetona. Después de 16 horas a 5° C., los cris
tales que aparecen se separan por filtración, se lavan una
vez por 50 cm³ de metiletilcetona y después en tres veces por
150 cm³ en total de éter etílico, y se secan a presión reduci
da (1 mm. de mercurio) a 60° C. durante 24 horas y después se
30 mantienen en atmósfera controlada a 58 % de humedad hasta peso

constante. Se obtiene así 8,5 g. de la sal de sodio del ácido $\{(\text{tieno} \begin{array}{c} \diagup 2,3 \end{array} \diagdown \text{tienil-2}) \text{ carbonil-3 fenil} \}-2$ propiónico, que funde a 285º C.

5 El $\{(\text{tieno} \begin{array}{c} \diagup 2,3 \end{array} \diagdown \text{tienil-2}) \text{ carbonil-3 fenil} \}-2$ propionitrilo puede prepararse de la siguiente manera: A una suspensión de 50 g. de cloruro de aluminio anhidro en 425 cm³ de cloruro de metileno se añade gota a gota una mezcla de 23,8 g. de tieno $\begin{array}{c} \diagup 2,3 \end{array} \diagdown$ tiofeno y 29,6 g. de (cloroformil-3 fenil)-2 propionitrilo. Después de 16 horas a 25º C., la mezcla reaccional se calienta 40 mn. a reflujo, y después, tras 10 el enfriamiento, se adiciona de 600 cm³ de agua destilada y de 50 cm³ de ácido clorhídrico 12 N. La fase orgánica se decanta y la fase acuosa se extrae en dos veces por 200 cm³ en total de cloruro de metileno. Las soluciones clorometilénicas 15 reunidas se lavan en tres veces por 1.500 cm³ en total de agua destilada, y después se agitan con 50 cm³ de sosa 5 N durante 2 horas a 25º C. La fase orgánica se decanta, se lava en cuatro veces por 2.000 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se adiciona de 5 g. de negro colorante, se filtra y se evapora. El residuo obtenido (43,6 g.) es cromatografiado en una columna que contiene 410 g. de gel de sílice (diámetro 4,8 cm., altura 47 cm.). Se eluye por 20 1.500 cm³ en total de cloruro de metileno. La primera fracción de 500 cm³ es eliminada, mientras que las dos siguientes se reúnen y se concentran en seco. Se obtiene 16,9 g. de $\{(\text{tie} \begin{array}{c} \diagup 2,3 \end{array} \diagdown \text{no} \begin{array}{c} \diagup 2,3 \end{array} \diagdown \text{tienil-2}) \text{ carbonil-3 fenil} \}-2$ propionitrilo en forma de un aceite. R_f = 0,60 (Cromatoplaça de silicagel; disolvente: cloruro de metileno). 25

30 El tieno $\begin{array}{c} \diagup 2,3 \end{array} \diagdown$ tiofeno puede prepararse según A. BUGGE; Acta Chem. Scand., 22, 63 (1968).

El (cloroformil-3 fenil)-2 propionitrilo puede prepararse según el método descrito en la patente belga 792. 218.

EJEMPLO 2

5 32,7 g. de [(tieno[3,2-b]tienil-2) carbonil-
-3 fenil]-2 propionitrilo en solución en una mezcla de 50 cm³
de solución de potasa al 35 % y 200 cm³ de etanol se calien-
tan a ebullición durante 6 horas, siendo seguida la evolución
de la reacción por dosificado del amoníaco liberado. Des-
10 pués del enfriamiento, la mezcla es evaporada a presión redu-
cida (20 mm. de mercurio) a 40° C. y el residuo, recuperado
por 300 cm³ de agua destilada, se extrae 3 veces por 150 cm³
en total de éter. La solución acuosa se agita con 3 g. de ne-
gro decolorante, se filtra, se acidifica hasta un pH de 2 por
15 adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12 N y se
extrae 4 veces por 280 cm³ en total de éter.

Los extractos etéreos, reunidos, se lavan 3 ve-
ces por 150 cm³ en total de agua destilada, se secan sobre
sulfato de sodio anhidro y se evaporan. El residuo (23 g.) se
20 disuelve en 50 cm³ de ácido acético hirviente y la solución
adicionada de 2 g. de negro decolorante se filtra y después
se agita 17 horas a una temperatura próxima de 20° C. Los
cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan
por 8 cm³ de ácido acético frío y se secan a presión reducida
25 (20 mm. de mercurio) a una temperatura próxima de 20° C. en
presencia de potasa en pastillas. Se obtiene así 9 g. de áci-
do {(tieno[3,2-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propiónico
que funde a 133° C.

El {(tieno[3,2-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-

-2 propionitrilo puede prepararse del siguiente modo:

Una solución de 28 g. de tieno[3,2-b]tiofeno y 56,5 g. de (cloroformil-3 fenil)-2 propionitrilo en 500 cm³ de cloruro de metileno se añade gota a gota, en 1 hora, a una
5 suspensión de 83,5 g. de cloruro de aluminio en 500 cm³ de cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 17 horas a una temperatura próxima de 20° C. y después se echa sobre 1 kg. de hielo picado. La solución clorometilénica, separada por decantación, se lava 2 veces por 600 cm³ en total de agua
10 destilada, 2 veces por 600 cm³ en total de una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio, 2 veces por 600 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora. El residuo es tomado por 600 cm³ de éter, se agita durante 5 g. de negro decolorante y se filtra. El filtrado se evapora y el residuo (60 g.), disuelto en 200 cm³ de
15 cloruro de metileno, se agita durante 2 horas con una solución acuosa N de sosa. La fase clorometilénica es separada por decantación, se lava 3 veces por 300 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora. El residuo (49 g.) se disuelve en una mezcla hirviente de
20 40 cm³ de acetato de etilo y de 160 cm³ de etanol. Después del enfriamiento durante 3 horas a 4° C., los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan 2 veces por 40 cm³ en total de una mezcla de 20 % de acetato de etilo y de
25 80 % de etanol y se secan a presión reducida (20 mm. de mercurio) a una temperatura próxima de 20° C. en presencia de potasa en pastillas. Se obtiene así 36,6 g. de {(tieno[3,2-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propionitrilo que funde a 75° C.

El (cloroformil-3 fenil)-2 propionitrilo puede prepararse según el método descrito en la patente belga 792.

30

218.

El tieno [3,2-b]tiofeno puede prepararse según
A. BUGGE [Acta Che. Scand., 22, 63 (1968)].

5 Operando de la misma manera pueden prepararse
los productos siguientes:

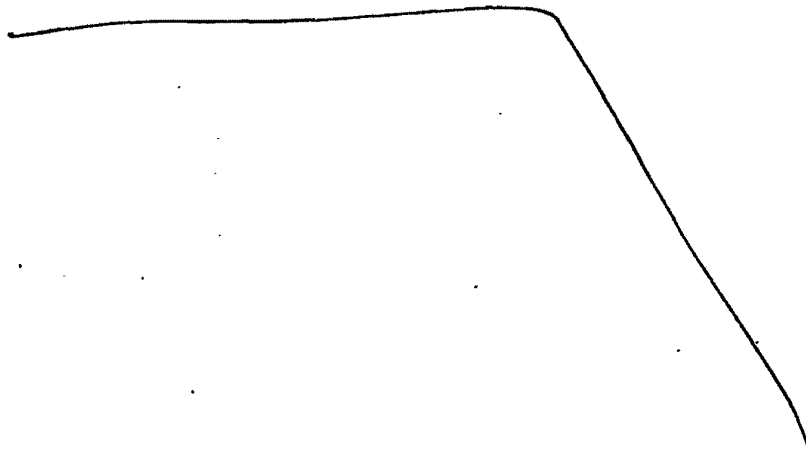
- ácido (tieno [2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fe-
nilacético que funde a 126° C.

- ácido (tieno [2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fe-
nil -2 butírico que funde a 147° C.

10 - ácido (tieno [2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fe-
nil -2 hexanoico que funde a 131° C.

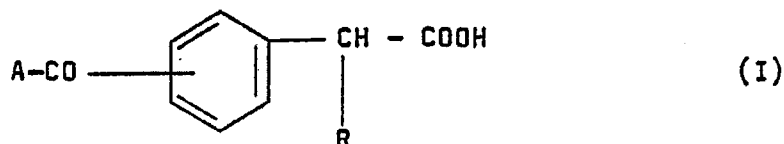
y ácido (tieno [2,3-b]tienil-2) carbonil-4 fe-
nil -2 propiónico que funde a 150° C.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha-
cerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al-
teren su principio fundamental.



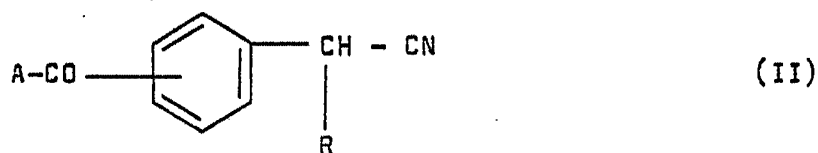
REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento de preparación de ácidos tienilcarbonilfenilalcanóicos de fórmula general:



5 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y el símbolo A-CO-, que representa un radical (tieno[2,3-b]tienil-2) carbonilo o (tieno[3,2-b]tienil-2) carbonilo, se sitúa en posición -3 ó -4, así como, cuando existen sus isómeros ópticos, sus sales metálicas, sus sales de adición con las bases nitrogenadas, caracterizado porque se hidroliza un nitrilo de fórmula general:

10



15 en la que R y A-CO- se definen como anteriormente, por aplicación de los métodos que permiten transformar un radical ciano en un radical carboxi sin tocar por lo demás la molécula tal como calentamiento a reflujo de los productos de fórmula general II en agua en presencia o no de un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol o etilenoglicol, y en presencia de

20 una base, tal como sosa o potasa, o de un ácido, tal como áci

do clorhídrico, y después se separa eventualmente el producto obtenido en sus isómeros ópticos y transforma éstos eventualmente en sal de adición con una base nitrogenada o sal metálica.

5 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de un ácido de fórmula general I en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y el símbolo A-CO-, que representa un radical (tiene $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]_{2,3-b}$ tienil
10 -2) carbonilo, se sitúa en posición -3 ó -4, así como sus sales metálicas y sus sales de adición con las bases nitrogenadas, se hidroliza un nitrilo de fórmula general II en la que R y A-CO- se definen como anteriormente por aplicación de los métodos que permiten transformar un radical ciano en un radical carboxi sin tocar por lo demás la molécula tal como calentamiento a reflujo de los productos de fórmula general II en
15 agua en presencia o no de un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol o etilenoglicol, y en presencia de una base, tal como sosa o potasa, o de un ácido, tal como ácido clorhídrico y transforma eventualmente el producto obtenido en sal
20 de adición con una base nitrogenada o en sal metálica.

 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de un ácido de fórmula general I en la que R representa un átomo de hidrógeno o
25 un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y el símbolo A-CO-, que representa un radical (tiene $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]_{3,2-b}$ tienil
-2) carbonilo, se sitúa en posición -3 ó -4, así como, cuando existen, sus isómeros ópticos, sus sales metálicas y sus sales de adición con las bases nitrogenadas, se hidroliza un nitrilo de fórmula general II en la que R y A-CO- se definen co
30

5 mo anteriormente, por aplicación de los métodos que permiten
transformar un radical ciano en un radical carboxi sin tocar
por lo demás la molécula tal como calentamiento a reflujo de
los productos de fórmula general II en agua en presencia o no
de un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol o etileno
glicol, y en presencia de una base, tal como sosa o potasa, o
de un ácido, tal como ácido clorhídrico y después se separa
eventualmente el producto obtenido en sus isómeros ópticos y
se transforman éstos eventualmente en sal de adición con una
10 base nitrogenada o sal metálica.

4a.- Procedimiento de preparación de ácidos tie
notienilcarbonilfenilaicanónicos, tal y como queda sustancial-
mente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid 23 MAYO 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

J. M. GÓMEZ AGUDO Y PONS
P. P. Firmado: L. Gaeta Fernández

