



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 456639	(10) A 1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 8.3.77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 10049	(32) FECHA 12.3.76	(33) PAIS Gran Bretaña
--	------------------------------	----------------------------------

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

(64) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL CICLOPENTA {b} TIOFENO

(71) SOLICITANTE (S) HEXAMICHIE

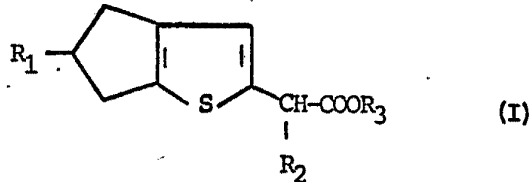
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 128 Rue Danton - 92504 RUEIL MALMAISON - Francia.

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pre-
 5 paración de nuevos derivados de ciclopenta[b]tiofeno de fór-
 mula general:

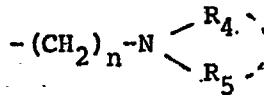


donde

10 R₁ representa un radical alquilo inferior de cadena lineal
 o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo
 inferior, de 1 a 4 átomos de carbono,

15 R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo
 inferior de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo amino-
 alquilo inferior de fórmula:



20 donde n es 2 o 3 y R₄ y R₅, independientemente, repre-
 sentan cada uno de ellos un radical alquilo inferior de
 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo o unidos pueden
 formar, con el átomo de nitrógeno al que están enlaza-
 dos, un heterociclo de 5 a 7 eslabones.

25 Más especialmente, R₁ representa el radical etilo o iso-
 propilo, R₂ representa un átomo de hidrógeno o el radical meti-
 lo y R₃ representa un átomo de hidrógeno o el radical etilo,

1 morfolinoetilo o dimetilaminoetilo.

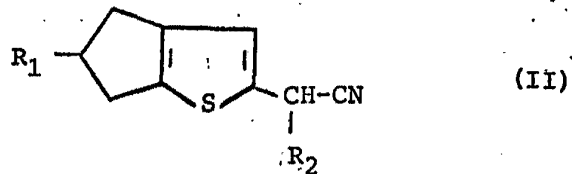
La invención cubre igualmente la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de fórmula I, donde $R_3 = H$, tales como las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, cobre, etc.

La invención cubre también la preparación de las sales de adición de ácidos, como clorhidrato, oxalato, malonato, succinato, etc, de los derivados de fórmula I donde R_3 es un radical aminoalquilo inferior.

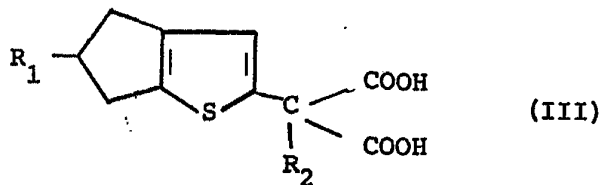
10 Los compuestos preparados según la invención están dotados de actividad farmacológica interesante y pueden ser útiles en terapéutica, principalmente como agentes analgésicos y antiinflamatorios.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I donde R_3 es H, pueden prepararse por:

- hidrólisis alcalina o ácida de los nitrilos de fórmula:



- descarboxilación de los ácidos malónicos de fórmula:



1 La hidrólisis alcalina de los nitrilos de fórmula II
puede efectuarse mediante un hidróxido alcalino en medio hi-
droalcohólico, preferiblemente a reflujo del disolvente. La
mezcla de reacción enfriada se disuelve en una mezcla de hie-
5 lo y agua, se acidula ligeramente la solución, por ejemplo por
adición de ácido clorhídrico, y el compuesto deseado se extrae
mediante un disolvente adecuado, por ejemplo éter. La evapora-
ción del extracto etéreo da el compuesto deseado que puede ser
recristalizado en un disolvente apropiado, por ejemplo éter
10 de petróleo.

 La hidrólisis ácida de los nitrilos de fórmula II pue-
de ser efectuada ventajosamente mediante una mezcla de ácido
acético y ácido sulfúrico acuoso o mediante una mezcla de
ácido acético y ácido clorhídrico acuoso, a reflujo del disol-
15 vente.

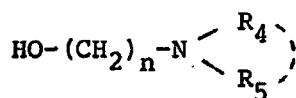
 La descarboxilación de los ácidos malónicos de fórmu-
la III puede ser efectuada por calentamiento por encima de la
temperatura de fusión de dichos ácidos malónicos, preferible-
mente a vacío.

20 Pueden prepararse los compuestos de fórmula I donde
 R_3 es un radical alquilo inferior por esterificación del
ácido correspondiente de fórmula I donde R_3 es H, mediante
un alcohol inferior R_3-OH , preferiblemente en presencia de
trazas de ácido sulfúrico concentrado o de clorhídrico ga-
25 seoso.

1 Los compuestos de fórmula I donde R_3 es un grupo aminoalquilo pueden prepararse por:

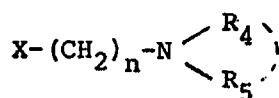
- acción del cloruro del ácido correspondiente, de fórmula I donde R_3 es H, sobre un aminoalcohol de fórmula:

5



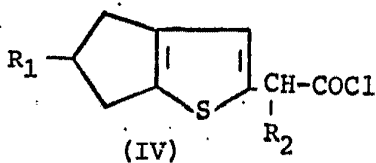
- acción de una sal metálica del ácido correspondiente, de fórmula I donde R_3 es H, sobre un derivado halogenado de alquilamina:

10

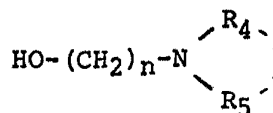


donde X es un átomo de halógeno, principalmente cloro, según el siguiente esquema:

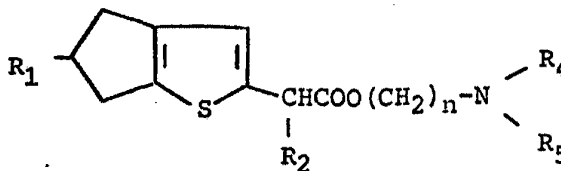
15



20

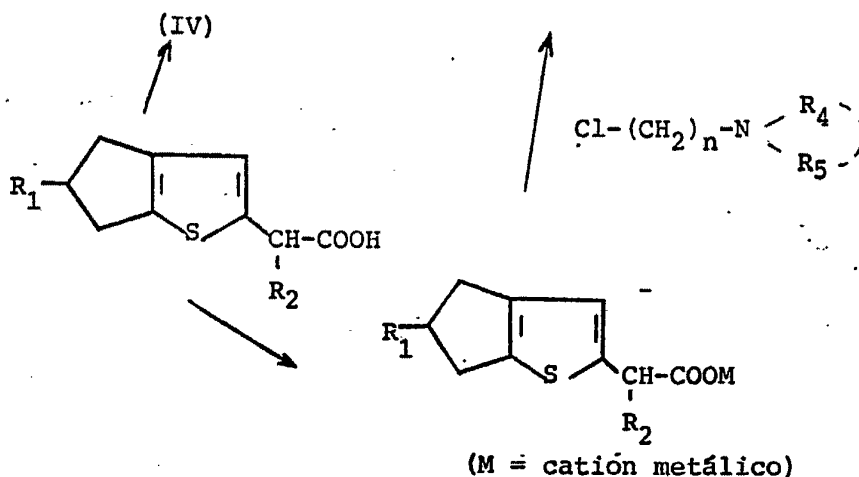


25



1

5

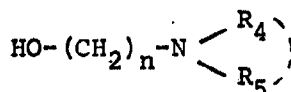


10

Del ácido de fórmula I donde R₃ es H se pasa a su cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo o del pentacloruro de fósforo sobre dicho ácido en un medio hidrocarburo aromático, a reflujo del disolvente.

15

La reacción del cloruro de ácido sobre un aminoalcohol de fórmula:



20

puede ser efectuada en un disolvente hidrocarburo aromático tal como el benceno o el tolueno, en presencia de una sustancia básica, principalmente trietilamina, como aceptor del ácido clorhídrico formado durante la reacción.

25

Para preparar los nitrilos de partida de fórmula II, se procede primero a la síntesis de los compuestos 4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofenos (VII) por reducción mediante una reacción de Clemmensen o una hidrogenación catalítica a presión de los derivados 6-oxo correspondientes.

1

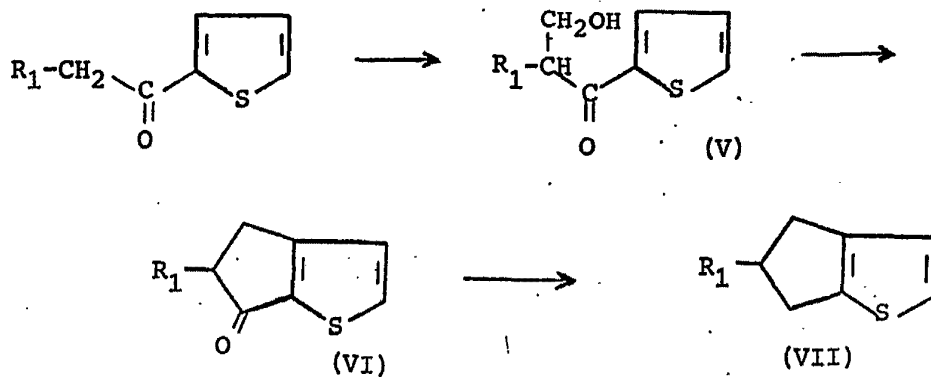
Estos derivados 4,5-dihidro-6-oxo-6H-ciclopenta(b) tio-
 fenos (VI) son obtenidos a su vez por ciclación mediante un
 ácido fuerte, como el ácido sulfúrico o el ácido polifosfó-
 rico, de las 1-(2'-tienil)-3-propanol-1-onas sustituidas en
 2 (V).

5

Estos últimos compuestos son sintetizados por adición
 de formaldehído o de trioximetileno a las tienonas en medio
 básico, en un disolvente polar, como dimetilsulfóxido, HMPT,
 dimetilformamida, N-metilpirrolidona, etc.

10

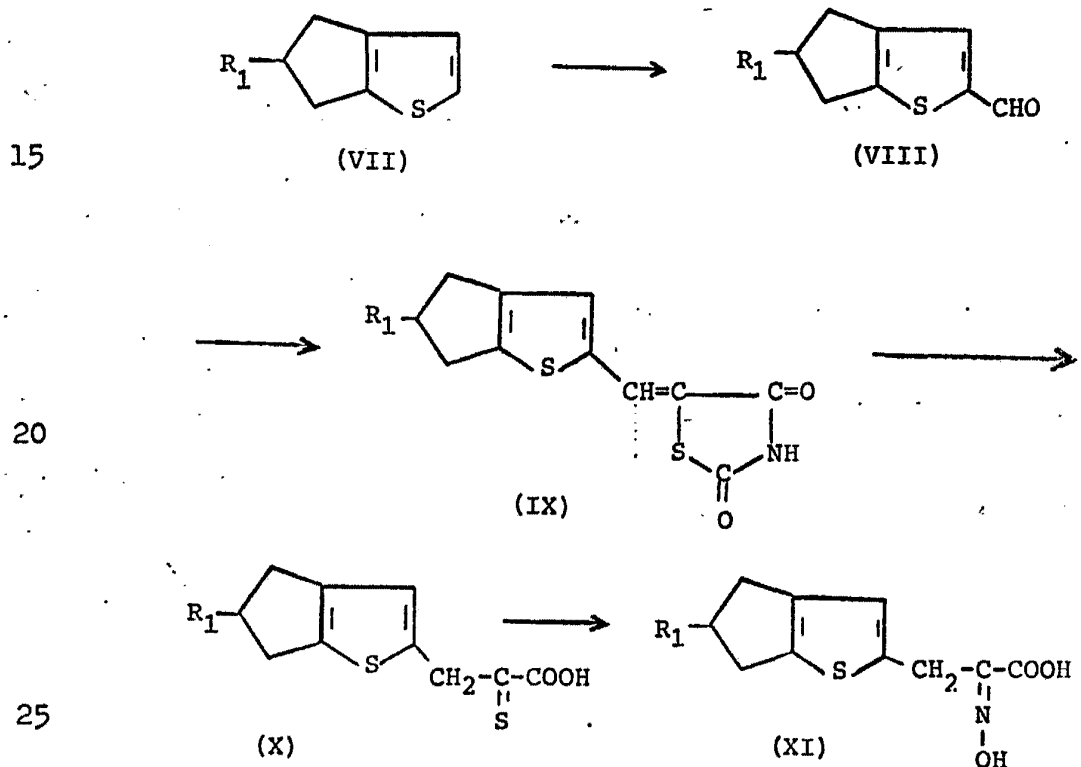
El esquema de reacción es el siguiente:



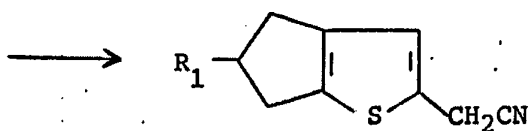
20

La introducción de la función nitrilo sobre el com-
 puesto 4,5-dihidro-6H-ciclopenta(b)tiofeno (VII) se realiza
 por intermedio del aldehído correspondiente (VIII) obtenido
 mediante una reacción de Vilsmeier (utilizando oxicloruro
 de fósforo y N-metilformanilida), sobre el que se hace reac-
 25 cionar rodamina en presencia de acetato sódico en un medio

1 ácido acético a reflujo, para formar el derivado 5'-(ciclopenta-
 ta{b}2-tieniliden)-4'-oxo-2'-tioxo-tiazolidina (IX), que se
 calienta en medio básico, por ejemplo en sosa acuosa, para
 romper el ciclo de tiazolidina y la solución se vuelve lige-
 5 ramente ácida para precipitar el ácido 3'-(2-ciclopenta{b}tie-
 nil)-2-tioxo-propiónico (X) que se trata con hidroxilamina en
 etanol para formar el derivado ácido 3'-(2-ciclopenta{b}tie-
 nil)-2'-oximino-propiónico (XI) con el que se hace reaccio-
 nar anhídrido acético para obtener el derivado (2-ciclopenta-
 10 ta {b} tienil)acetonitrilo (II) según el esquema siguiente:



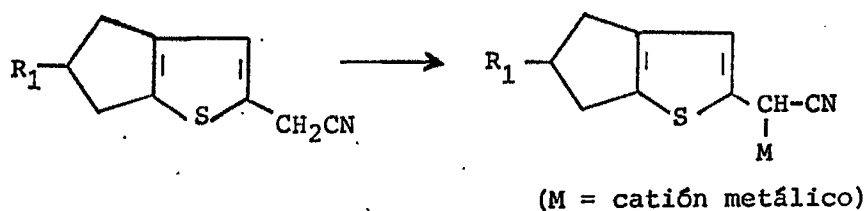
1

(II, $R_2 = \text{H}$)

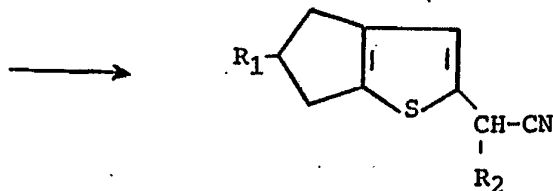
5

La introducción de un radical alquilo inferior, principalmente metilo, en la posición α del nitrilo (de fórmula II, $R_2 = \text{H}$), puede realizarse por reacción de un agente metalizante, como hidruro sódico, hidruro potásico, amiduro sódico, amiduro potásico y t-butilato potásico, seguido de la acción del yoduro de metilo sobre este derivado metalizado:

10



15

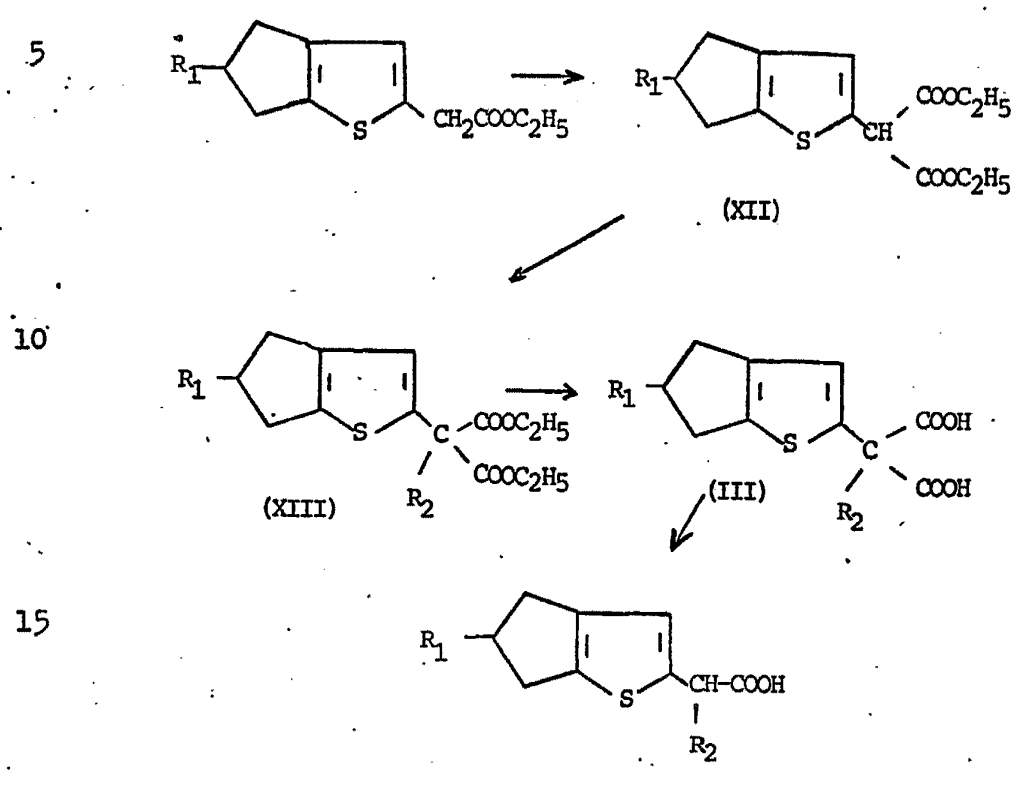


20

Por otra parte, la síntesis de los ácidos acéticos α -sustituídos (fórmula I $R_3 = \text{H}$, $R_2 =$ alquilo inferior) puede realizarse igualmente por síntesis malónica clásica partien

25

1 do de los ácidos no sustituidos (fórmula I, $R_2 = H$, $R_3 = H$),
 según el esquema siguiente:



El éster etílico del ácido α -no sustituido (fórmula I, $R_2 = H$, $R_3 = C_2H_5$) se trata en caliente con carbonato de etilo en medio básico (etilato sódico en etanol) para formar el éster dietílico del ácido malónico correspondiente (XII), que es sodado en α por la acción del etilato sódico y el derivado sodado es alquilado mediante un halogenuro de alquilo para ob-

1 tener el malonato de etilo α -sustituído (XIII) que es hidro-
lizado al ácido malónico correspondiente de fórmula III. Es-
te último es descarboxilado como se ha indicado anteriormente
para dar el ácido α -sustituído (fórmula I, $R_3 = H$, $R_2 =$ alqui-
5 lo inferior).

La invención es ilustrada mediante los siguientes ejem-
plos no limitativos.

EJEMPLO 1

2-Etil-1-(2'-tienil)-3-propanol-1-ona

10 (Fórmula V, $R_1 =$ etilo)

A una solución de 529 g de α -butirotienona y 103 g de
trioximetileno en 250 cm³ de dimetilsulfóxido se añaden gota
a gota 50 cm³ de potásica etanólica normal a 20°C. La tempe-
ratura de la mezcla de reacción asciende progresivamente des-
15 de 20 hasta 60°C y la solución se vuelve transparente. Una vez
terminada la adición, se agita durante 12 horas dejando que la
mezcla vuelva a la temperatura ambiente; se deja en reposo du-
rante una noche y después se agrega agua y hielo a la mezcla
de reacción y se extrae con éter. La fase etérea se lava tres
20 veces con agua y después se seca sobre sulfato sódico. Se eva-
pora el éter a vacío y el residuo obtenido (600 g) se somete
a fraccionamiento a vacío.

Así se recuperan 472 g de 2-etil-1-(2'-tienil)-3-propa-
nol-1-ona en forma de líquido incoloro.

25 P.e. 145-155°C/3 mm Hg.

1

EJEMPLO 2

2-Isopropil-1-(2'-tienil)-3-propanol-1-ona

(Fórmula V, R₁ = isopropilo)

5

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 1 pero utilizando 569 g de α-isovalerotienona en lugar de la butirotienona, se obtiene, después de agregar agua y hielo a la mezcla de reacción, un precipitado que se filtra, se lava con agua y se seca para dar 580 g de 2-isopropil-1-(2'-tienil)-3-propanol-1-ona en forma de cristales blancos.

10

P.f. 65-70°C.

EJEMPLO 3

5-Etil-4,5-dihidro-6-oxo-6H-ciclopenta{b}tiofeno

(Fórmula VI, R₁ = etilo)

15

Se vierten 472 g de 2-etil-1-(2'-tienil)-3-propanol-1-ona, preparada en el Ejemplo 1, sobre 2,4 kg de ácido polifosfórico. Se agita durante 6 horas dejando que la temperatura de la mezcla de reacción ascienda hasta 80°C.

20

A continuación la mezcla de reacción se destruye sobre hielo y los productos orgánicos se extraen con éter, se lavan cuidadosamente con agua y se secan.

Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido (400 g) se destila a presión reducida. Así se obtienen 360 g de 5-etil-4,5-dihidro-6-oxo-6H-ciclopenta{b}tiofeno en forma de líquido incoloro.

25

P.e. 99°C/0,8 mm Hg.

1

EJEMPLO 4

5-Isopropil-4,5-dihidro-6-oxo-6H-ciclopenta{b}tiofeno

(Fórmula VI, R₁ = isopropilo)

5

A 580 g de 2-isopropil-1-(2'-tienil)-3-propanol-1-ona, preparada en el Ejemplo 2, calentados en un baño de vapor a 70°C, se añaden 3 kg de ácido polifosfórico. Cuando la mezcla se vuelve homogénea, se interrumpe la calefacción y la temperatura de la mezcla de reacción asciende espontáneamente hasta 90°C. Una vez pasado el efecto térmico, se mantiene la temperatura de la mezcla a 80°C durante 6 horas, con agitación.

10

A continuación la mezcla de reacción se enfría y se destruye sobre hielo. Los productos orgánicos se extraen con éter y el extracto se lava cuidadosamente con agua y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se evapora para dar un residuo de 523 g que se somete a destilación a vacío. Así se recuperan 480 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-6-oxo-6H-ciclopenta{b}tiofeno en forma de líquido incoloro.

15

P.e. 102-106°C/0,5 mm Hg.

20

EJEMPLO 5

5-Etil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofeno

(Fórmula VII, R₁ = etilo)

Durante 5 minutos se agita una mezcla de 1,2 kg de cinc en polvo, 100 g de cloruro mercurico, 1 litro de agua destilada y 65 cm³ de ácido clorhídrico concentrado.

25

1 utilizando 480 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-6-oxo-6H-ciclo-
penta{b}tiofeno, preparado en el Ejemplo 4, se obtienen
369 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofeno en
forma de líquido incoloro.

5 P.e. 105-110°C/10 mm Hg.

EJEMPLO 7

5-Etil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofen-2-carboxaldehído

(Fórmula VIII, R₁ = etilo)

10 Durante 30 minutos se agitan a la temperatura ambien-
te 115 cm³ de oxiclورو de fósforo y 155 cm³ de N-metilfor-
manilida.

15 A este complejo se añaden gota a gota, manteniendo
la temperatura a 30°C, enfriando con agua de hielo si es ne-
cesario, 228 g de 5-etil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofeno,
preparado en el Ejemplo 5. Una vez terminada la adición, se
agita todavía la mezcla de reacción durante 6 horas a la tem-
peratura ambiente y después se vierte con precaución sobre
una mezcla de agua y hielo. A continuación los productos
orgánicos se extraen con éter; el extracto se lava con agua.
20 hasta neutralidad y después se seca sobre sulfato sódico.
Se evapora el éter y el residuo obtenido (290 g) se somete
a destilación a vacío. Así se recuperan 205 g de 5-etil-4,5-
dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofen-2-carboxaldehído en forma lí-
quida.

25 P.e. 112-115°C/0,6 mm Hg.

1

EJEMPLO 8

5-Isopropil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxaldehido

(Fórmula VIII, R₁ = isopropilo)

5

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 7 pero utilizando 200 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofeno, preparado en el Ejemplo 6, se obtienen 170,5 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxaldehido en forma de cristales de punto de fusión inferior a 50°C.

P.e. 130-135°C/0,5 mm Hg.

10

EJEMPLO 9

5'-(5-Etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta[b]teniliden)-4'-oxo-2'-tioxo-tiazolidina

(Fórmula IX, R₁ = etilo)

15

Se lleva a reflujo con agitación, durante una hora, una solución de 205 g de 5-etil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta[b]tiofen-2-carboxaldehido, preparado en el Ejemplo 7, 162 g de rodanina y 290 g de acetato sódico fundido en 900 cm³ de ácido acético. La mezcla de reacción se enfría después y se vierte sobre 4 litros de agua destilada y 2 kg de hielo. Los cristales formados se filtran cuidadosamente, se lavan con agua y se secan. Así se obtienen 308 g de 5'-(5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta[b]teniliden)-4'-oxo-2'-tioxo-tiazolidina en forma de cristales de color rojizo.

20

P.f. 214°C.

25

EJEMPLO 10

5'-(5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}teniliden)-4'-

oxo-2'-tioxo-tiazolidina

(Fórmula IX, R₁ = isopropilo)

5 Procediendo según el método de operación del Ejemplo 9 pero utilizando 170,5 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofen-2-carboxaldehido, preparado en el Ejemplo 8, se obtienen 240 g de 5'-(5-isopropil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}teniliden)-4'-oxo-2'-tioxo-tiazolidina en forma de cristales de color rojizo.

10 P.f. 216-218°C.

EJEMPLO 11

Acido 3'(5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tienil)-2'-tioxo-

propiónico

15 (Fórmula X, R₁ = etilo)

Se calienta en baño de vapor a 100°C, durante una hora, una solución de 308 g de 5'-(5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}teniliden)-4'-oxo-2'-tioxo-tiazolidina, preparada en el Ejemplo 9, en 1,3 litros de sosa al 15 %. A continuación se enfría la mezcla de reacción a unos 5°C y, agitando fuertemente, se acidula rápidamente hasta pH 1 con unos 2 l de ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado formado se filtra, se lava cuidadosamente con agua y se seca. Así se recogen 253 g de ácido 3'-(5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tienil)-2'-tioxo-propiónico en forma de cristales de color ama-

1 rillo pálido.

P.f. 205°C.

EJEMPLO 12

Acido 3'-(5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tienil)-

5 2'-tioxo-propiónico

(Fórmula X, R₁ = isopropilo)

10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 11 pero utilizando 239,2 g de 5'-(5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}teniliden)-4'-oxo-2'-tioxo-tiazolidina, preparada en el Ejemplo 10, se obtienen 205 g de ácido 3'-(5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tienil)-2'-tioxo-propiónico en forma de cristales de color amarillo pálido.

P.f. 195°C.

EJEMPLO 13

15 Acido 3'-(5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tienil)-2'-

oximino-propiónico

(Fórmula XI, R₁ = etilo)

20 Se prepara una solución etanólica de hidroxilamina por adición de una solución de 208 g de clorhidrato de hidroxilamina en 250 cm³ de agua a una solución de etilato sódico (preparada a partir de 69 g de sodio en 1,5 litros de etanol) y filtración del cloruro sódico formado. Esta solución etanólica de hidroxilamina se agrega a 253 g de ácido 3'-(5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tienil)-2'-tioxo-propiónico preparado en el Ejemplo 11 y después se calienta en baño de vapor

25

1 durante una hora durante la cual el sólido pasa progresiva-
mente a solución y después reprecipita. A continuación la
solución se enfría y el precipitado formado se filtra y se
seca.

5 Así se obtienen 204 g de ácido 3'-(5-etil-4,5-dihidro-
2-6H-ciclopenta(b)tienil)-2'-oximino-propiónico en forma de
cristales blancos.

P.f. 260°C (con descomposición).

EJEMPLO 14

10 Acido 3'-(5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta(b)tienil)-
2'-oximino-propiónico

(Fórmula XI, R₁ = isopropilo)

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 15 pero uti-
lizando 205 g de ácido 3'-(5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ci-
clopenta(b)tienil)-2'-tioxo-propiónico, preparado en el Ejem-
plo 12, se obtienen 196,5 g de ácido 3'-(5-isopropil-4,5-dihí-
dro-2-6H-ciclopenta(b)tienil)-2'-oxomino-propiónico en for-
ma de cristales ligeramente amarillos.

P.f. 215°C (con descomposición).

EJEMPLO 15

20 5-Etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta(b)tiofen-acetonitrilo

(Fórmula II, R₁ = etilo, R₂ = H)

25 Se comienza a calentar muy suavemente y con precaución
una solución de 204 g de ácido 3'-(5-etil-4,5-dihidro-2-6H-
ciclopenta(b)tienil)-2'-oximino-propiónico, preparado en el

1 Ejemplo 13, en 600 cm³ de anhídrido acético. Cuando la tem-
peratura de la mezcla de reacción ha llegado a 60°C, se
observa un efecto exotérmico considerable y un intenso des-
prendimiento de gas carbónico. Después de volver al reposo
5 de la temperatura ambiente, se calienta todavía durante una
hora a 110-120°C. La mezcla de reacción se concentra enton-
ces a vacío y después el residuo se recoge en agua y se ex-
trae con éter. El extracto se lava con agua, con bicarbonato
sódico y después con agua; después de secar, se evapora el
10 éter y el residuo (190 g) se somete a destilación a vacío.
Así se recuperan 119 g de 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta-
ta{b}tiofen-acetonitrilo en forma de líquido apenas coloreado.
P.e. 132°C/0,9 mm.

EJEMPLO 16

15 5-Isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofeno-acetonitrilo

(Fórmula II, R₁ = isopropilo, R₂ = H)

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 15 pero a
partir de 196,5 g de ácido 3'-(5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-
ciclopenta{b}tienil)-2'-oximino-propiónico, preparado en el
20 Ejemplo 14, se obtienen 122,5 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-
2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo en forma de cristales
de color amarillo pálido.

P.f. 76-78°C.

25

EJEMPLO 17

Acido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

(Fórmula I, $R_1 = \text{etilo}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$)

Se lleva a reflujo durante 7 horas una solución de 57 g de 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo, preparado en el Ejemplo 15, 50 g de potasa en 50 cm³ de agua y 500 cm³ de etanol. Después de haber enfriado, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se extrae con éter. La fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico frío y el ácido se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua, se trata con negro de humo y se seca. Después de evaporar el éter, se obtienen 59 g de cristales que se recrystalizan en éter de petróleo. Así se obtienen 48 g de ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-2-acético en forma de cristales blancos.

P.f. 67°C.

EJEMPLO 18

Acido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

Fórmula I, $R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$)

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 17 pero partiendo de 29,5 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo, preparado en el Ejemplo 16, se obtienen después de recrystalizar en éter de petróleo 20 g de ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético en forma de cristales blancos.

1

P.f. 118-119°C.

EJEMPLO 19

Ester etílico del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta-
{b}tiofen-acético

5

(Fórmula I, $R_1 = \text{etilo}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{etilo}$)

Se lleva a reflujo durante 5 horas una solución de 33 g de ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético preparado en el Ejemplo 17, en 100 cm³ de etanol que contienen 5 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre una mezcla de agua y hielo y se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua hasta neutralidad y después se seca. El residuo se destila a vacío para dar 32 g de éster etílico del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético.

10

15

P.f. 130°C/1,5 mm Hg.

EJEMPLO 20

Ester etílico del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

20

(Fórmula I, $R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{etilo}$)

25

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 19 pero utilizando 12 g de ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético, preparado en el Ejemplo 18, se obtienen 11 g de su éster etílico en estado crudo, en forma de cristales con un punto de fusión inferior a 40°C, que se utilizan directamente en las siguientes operaciones sin ninguna otra

1 purificación.

EJEMPLO 21

Ester dietílico del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta(b)tiofen-malónico

5 (Fórmula XII, $R_1 = \text{etilo}$)

Se añade gota a gota una solución de etilato sódico en etanol, preparada a partir de 3,9 g de sodio en 100 cm³ de etanol, a una solución de 32 g de éster etílico de ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta(b)tiofen-acético en 210 cm³ de carbonato de dietilo a 100°C. Una vez terminada la adición, se destila el etanol y después el exceso de carbonato de etilo hasta que la temperatura del termómetro de destilación asciende a 125°C. Se enfría la mezcla de reacción y se añaden 100 cm³ de agua y 20 cm³ de ácido acético y después se extrae con éter, se lava el extracto con agua y se seca. Después de evaporar el éter, se obtienen 39 g de éster dietílico del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta(b)tiofen-malónico crudo que se utiliza directamente en las siguientes operaciones.

20

EJEMPLO 22

Ester dietílico del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta(b)tiofen-malónico

(Fórmula XII, $R_1 = \text{isopropilo}$)

25 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 21 pero utilizando 11 g del éster etílico del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-

1 dro-2-6H-ciclopenta {b} tiofen-acético, preparado en el Ejem-
plo 20, se obtienen 13,5 g del éster dietílico del ácido
5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-malónico
5 crudo que se utiliza directamente en las siguientes opera-
ciones.

EJEMPLO 23

Acido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen- acético

(Fórmula I, R_1 = etilo, R_2 = metilo, R_3 = H)

10 Se añaden 39 g del éster dietílico del ácido 5-etil-
4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta {b}tiofen-2-malónico, preparado
en el Ejemplo 21, a una solución de etilato sódico preparada
a partir de 3,3 g de sodio en 150 cm³ de etanol. Una vez ter-
minada la adición, se continúa agitando durante 30 minutos
15 y después se agregan 25 cm³ de yoduro de metilo y se lleva
a reflujo durante 2 horas. A continuación se añaden 15 cm³
de yoduro de metilo y se lleva a reflujo durante otras 4 ho-
ras. Después la mezcla de reacción se concentra a vacío y a
continuación se hidroliza por calentamiento a reflujo duran-
20 te 6 horas en una solución de 125 cm³ de sosa 2,5N y 60 cm³
de etanol. A continuación la mezcla de reacción se concentra
a vacío y después se recoge en agua y se extraen con éter los
productos neutros. Las aguas madres se acidulan en frío con
ácido clorhídrico diluido y el ácido se extrae con éter. Des-
25 pués de secar y evaporar el disolvente, se obtiene un resi-

1 duo de 30 g de ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta-
ta{b}tiofen-malónico. Este ácido se somete a descarboxila-
ción por calentamiento a vacío a 160°C durante 2 horas. El
residuo obtenido se recristaliza en éter de petróleo, lo que
5 permite obtener 17 g de ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-
6H-ciclopenta{b}tiofen-acético en forma de cristales blancos.
P.f. 75°C.

EJEMPLO 24

Acido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tio-
10 fen-acético.

(Fórmula I, R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = H)

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 23 pero uti-
lizando 13,5 g de éster dietílico del ácido 5-isopropil-4,5-
dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-malónico, preparado en el
Ejemplo 22, después de descarboxilar los 10 g del ácido 5-
15 α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-maló-
nico recuperado, se obtienen 6,1 g de ácido 5- α -metilisopro-
pil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético, después de
recristalizar en heptano, en forma de cristales blancos.
20 P.f. 115-116°C.

EJEMPLO 25

5- α -Metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo

(Fórmula II, R₁ = etilo, R₂ = CH₃)

25 Se añaden 19,1 g de 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta
{b}tiofen-acetonitrilo, preparado en el Ejemplo 15, en solución

1 en 100 cm³ de benceno a una suspensión de 2,5 g de hidruro sódico en 50 cm³ de benceno. La mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas. A continuación la temperatura de la mezcla de reacción se lleva a 50°C y se añaden 17,5 cm³ de yoduro de metilo y después se lleva a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. 5 Se deja en contacto una noche a la temperatura ambiente, después se agregan 10 cm³ de yoduro de metilo y se calienta de nuevo durante 4 horas. A continuación la mezcla de reacción se enfría y después se agrega agua. Se decanta la fase bencénica, se lava con agua y se seca. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se somete a destilación a vacío. Así se recuperan 9,8 g de 5- α -metiletíl-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo, en forma de líquido.

P.e. 130-150°C/0,5 mm Hg.

15

EJEMPLO 26

5- α -Metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo

(Fórmula II, R₁ = isopropilo, R₂ = CH₃)

20

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 25 pero utilizando 20,5 g de 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo, preparado en el Ejemplo 16, se obtienen 11 g de 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo, en forma de cristales blancos con un punto de fusión inferior a 40°C.

25

P.e. 150-155°C/1 mm Hg.

EJEMPLO 27

Acido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-
acético

(Fórmula I, $R_1 = \text{etilo}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$)

Se calienta a reflujo durante 8 horas una solución de 9,8 g de 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo, preparado en el Ejemplo 25, en 100 cm³ de etanol al 80 % conteniendo 9 g de potasa. A continuación la mezcla de reacción se enfría y después se trata con agua y hielo. Los productos neutros se extraen con éter. Las aguas madres se acidulan en frío con ácido clorhídrico y después el ácido se extrae con éter y el extracto se lava con agua y se seca. Después de evaporar el éter y recrystalizar los cristales obtenidos en éter de petróleo, se recuperan 6 g de ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético en forma de cristales blancos.

P.f. 75°C.

EJEMPLO 28

Acido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-
acético

(Fórmula I, $R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$).

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 27 pero utilizando 11 g de 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acetonitrilo, preparado en el Ejemplo 26, se obtienen, después de recrystalizar en heptano, 6,3 g de ácido 5- α -

1 metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético
en forma de cristales blancos.

P.f. 115-116°C.

EJEMPLO 29


5 Cloruro del ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}
tiofen-acético

(Fórmula IV, R₁ = etilo, R₂ = metilo)

Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de
8 g de ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tio-
10 fen-acético, preparado en el Ejemplo 23 y 3,1 cm³ de cloruro
de tionilo en 50 cm³ de benceno. Después la mezcla de reac-
ción se concentra a vacío y el cloruro de ácido crudo obteni-
do (8,4 g) se utiliza directamente en las etapas siguientes.

EJEMPLO 30

15 Clorhidrato del éster morfolinoetílico del ácido 5- α -metiletil-
4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

(Fórmula I, R₁ = etilo, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂N)

A una solución de 5,1 g de morfolinoetanol y 6 cm³ de
20 trietilamina en 50 cm³ de benceno se agrega gota a gota una so-
lución de 8,4 g del cloruro del ácido 5- α -metiletil-4,5-dihí-
dro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético, preparado en el Ejemplo
29, en 50 cm³ de benceno. Una vez pasado el efecto térmico,
se lleva en baño de vapor a 60°C durante 3 horas y, después
25 de enfriar, se vierte sobre 100 cm³ de agua y se decanta la
capa bencénica que se lava cuidadosamente con agua y se seca

1 después de haberla pasado por carbón activo. Después de evapo-
rar el benceno, el residuo obtenido se recoge en éter y se
agrega éter clorhídrico hasta pH neutro. El precipitado obte-
nido se lava cuidadosamente con éter y se recristaliza en
5 isopropanol. Así se recuperan 10,7 g del clorhidrato del éster
morfolinoetílico del ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-
6H-ciclopenta{b}tiofen-acético en forma de cristales beige.
P.f. 151°C.

EJEMPLO 31


10 Cloruro del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tio-
fen-acético

(Fórmula IV, R₁ = etilo, R₂ = H)

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 29 pero
utilizando 25 g de ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta
15 {b}tiofen-acético, se obtienen 28 g de este cloruro de ácido
que se utiliza en estado crudo para las operaciones siguientes.

EJEMPLO 32

Clorhidrato del éster morfolinoetílico del ácido 5-etil-4,5-
dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

20 (Fórmula I, R₁ = etilo, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂N  O)

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 30 pero
utilizando 12,6 g del cloruro del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-
6H-ciclopenta{b}tiofen-acético, se obtienen, después de re-
cristalizar en isopropanol, 9,5 g del clorhidrato del éster
25 morfolinoetílico del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta

1 {b}tiofen-acético en forma de cristales beige.

P.f. 155°C.

EJEMPLO 33

Clorhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 5-etil-4,5-
5 dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

(Fórmula I, $R_1 = \text{etilo}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)

10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 30 pero
utilizando 12,6 g del cloruro del ácido 5-etil-4,5-dihidro-2-
6H-ciclopenta{b}tiofen-acético y 5,4 g de dimetilaminoetanol,
se obtienen, después de recrystalizar en isopropanol, 10,8 g
de clorhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 5-etil-
4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético en forma de cris-
tales beige.

15 P.f. 172°C.

EJEMPLO 34

Clorhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 5- α -metil-
20 etil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

(Fórmula I, $R_1 = \text{etilo}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)

25 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 30 pero uti-
lizando 11,6 g del cloruro del ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-
2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético del Ejemplo 29 y 4,7 g de
dimetilaminoetanol, se obtienen, después de recrystalizar en
isopropanol, 10,4 g del clorhidrato del éster dimetilamino-

1 etílico del ácido 5- α -metiletil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta
{b}tiofen-acético en forma de cristales blancos.

P.f. 122-124°C.

EJEMPLO 35


5 Cloruro del ácido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclo-
penta{b}tiofen-acético

(Fórmula IV, R₁ = isopropilo, R₂ = metilo)

10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 29 pero
utilizando 20 g de ácido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-
ciclopenta{b}tiofen-acético del Ejemplo 28, se obtienen
20,9 g de este cloruro de ácido que se utiliza en estado cru-
do en las operaciones siguientes.

EJEMPLO 36

15 Clorhidrato del éster morfolinoetílico del ácido 5- α -metiliso-
propil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

(Fórmula I, R₁ = isopropilo, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂N )

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 30 pero uti-
lizando 9,4 g del cloruro del ácido 5- α -metilisopropil-4,5-
dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético del Ejemplo 35 y
5,3 g de morfolinoetanol, se obtiene, después de recristali-
zar en isopropanol, 7 g del clorhidrato del éster morfolino-
etílico del ácido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclo-
penta{b}tiofen-acético en forma de cristales blancos.

25 P.f. 153-155°C.

1

EJEMPLO 37

Clorhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

5

(Fórmula I, $R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix}$)

10

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 30 pero utilizando 9,4 g del cloruro del ácido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético del Ejemplo 35 y 3,6 g de dimetilaminoetanol, se obtienen, después de recristalizar en isopropanol, 7,6 g del clorhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 5- α -metilisopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético en forma de cristales blancos.

P.f. 136-138°C.

15

EJEMPLO 38

Cloruro del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

(Fórmula IV, $R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = \text{H}$)

20


Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 29 pero utilizando 22,2 g del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético del Ejemplo 18, se obtienen 23 g de este cloruro de ácido que se utiliza en estado crudo para las operaciones siguientes.

25

-- .

EJEMPLO 39

Clorhidrato del éster morfolinoetílico del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

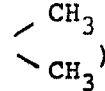
(Fórmula I, $R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 30 pero utilizando 10,2 g del cloruro del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético del Ejemplo 38 y 6 g de morfolinoetanol, se obtienen, después de recristalizar en isopropanol, 7,6 g del clorhidrato del éster morfolinoetílico del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético en forma de cristales beige.

P.f. 179-181°C.

EJEMPLO 40

Clorhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-acético

(Fórmula I, $R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 30 pero utilizando 10,2 g del cloruro del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-2-acético del Ejemplo 38 y 4,1 g de dimetilaminoetanol, después de recristalizar en isopropanol se obtienen 6,4 g del clorhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 5-isopropil-4,5-dihidro-2-6H-ciclopenta{b}tiofen-2-acético en forma de cristales beige.

1

P.f. 189-192°C.

Las propiedades farmacológicas de los derivados del ciclopenta[b]tiofeno según la invención son ilustradas a continuación.

5

I - Actividad anti-inflamatoria

A) Método

10

Unos lotes de 12 ratas macho SPF, variedad OFA, pesando 120-130 g, reciben por vía oral el producto a ensayar, 2 horas y 30 minutos (media dosis en cada tiempo) antes de la inyección subcutánea plantar de 0,05 cm³ de una solución de carragenina al 1 %. Se mide el volumen de la pata trasera que ha recibido el agente flogógeno a intervalos regulares. La dosis eficaz 50 % se calcula en la cima del fenómeno en los testigos.

B) Resultados

15

mg/kg V.O.	% de inhibición											
	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 23 y 27	Ej. 24 y 28	Ej. 30	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 36	Ej. 37	Ej. 39	Ej. 40
4	17	0	0	0	18	0	2	3	29	5	7	8
16	24	0	30	32	38	16	17	12	30	35	23	7
64	55	31	67	63	53	20	55	45	62	45	20	13
128	52	47	66	59	67	51	54	64	56	63	53	22
256	66	57	56	46	79	53	52	82	66	58	56	32

20

II - Actividad antiálgica

A) Método

25

Unos lotes de 6 ratones machos (SPF₁ variedad OF₁) pe-

1 sando 19-20 g reciben el producto ensayado por vía oral.

Una hora después, se inyectan por vía intraperitoneal
0,3 cm³/ratón de una solución al 0,02 % de fenilbenzoquinona
y, desde el quinto al décimo minuto después de este último tra-
5 tamiento, se cuenta el número de reacciones dolorosas (torsio-
nes abdominales).

La siguiente tabla contiene el porcentaje de inhibi-
ción de estas reacciones.

B) Resultados

10

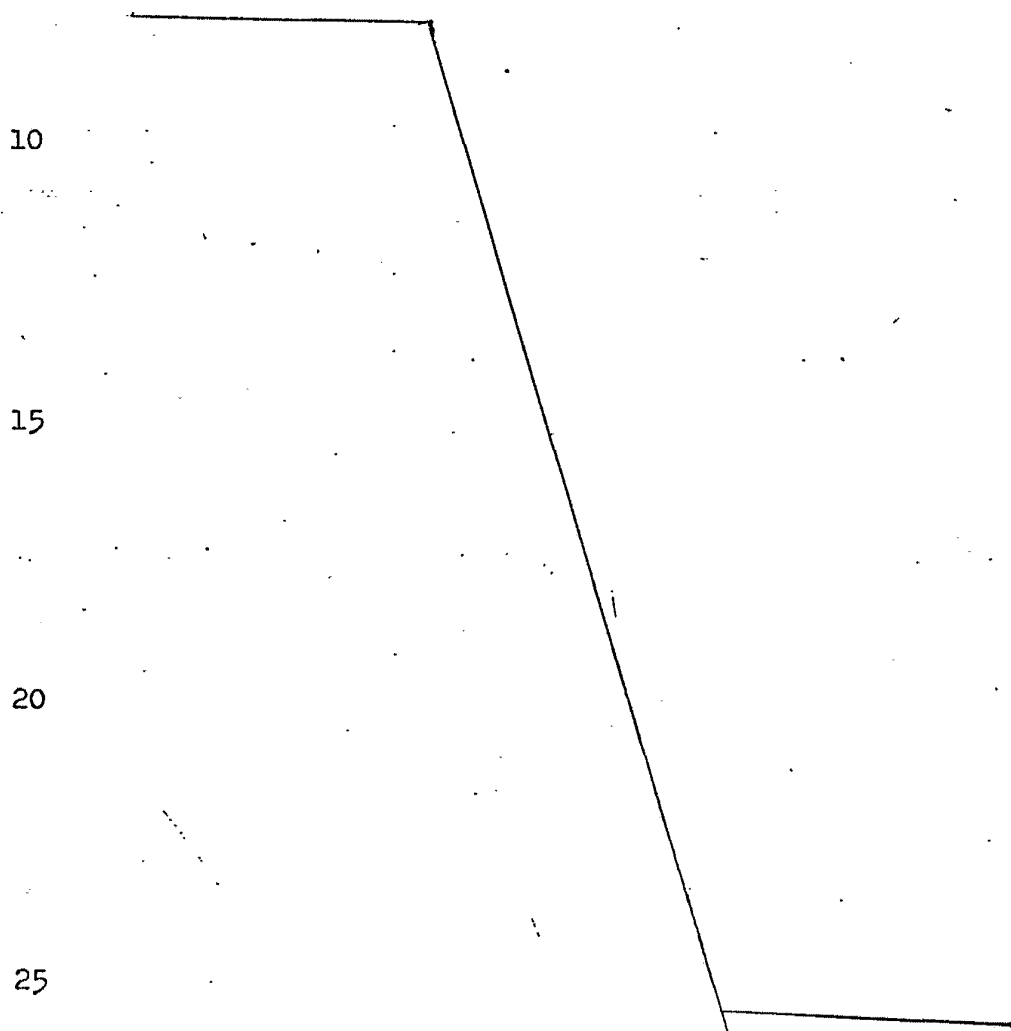
mg/kg V.O.	% de inhibición											
	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 23 y 27	Ej. 24 y 28	Ej. 30	Ej. 32	Ej. 33	Ej. 34	Ej. 36	Ej. 37	Ej. 39	Ej. 40
4	-	-	-	0	-	-	-	21	-	10	-	-
15 8	-	-	7	35	9	-	-	46	23	53	-	-
16	17	4	35	66	6	25	37	74	80	42	-	0
32	58	27	79	89	85	48	-	95	84	80	-	-
64	63	61	98	96	93	53	17	-	-	100	0	7
128	98	92	-	-	-	85	75	-	-	-	12	31
20 256	-	-	-	-	-	-	95	-	-	-	53	88

20

En conclusión, los compuestos de la invención presen-
tan propiedades farmacológicas anti-inflamatorias, antirreumá-
ticas y antiálgicas. Pueden ser utilizados en terapéutica en
forma de píldoras a una dosis de 200 mg, supositorios de 500 mg,
25 solución inyectable de 100 mg por cada 2 cm³ de disolvente y

1 pomadas al 3 % de principio activo, en la terapéutica de las
inflamaciones de todo origen, en especial reumático y en la
prevención de la terapéutica de los dolores.

5 Los compuestos más interesantes son los ácidos de los
Ejemplos 23 y 24 y sus ésteres de los Ejemplos 30, 34, 36 y 37.

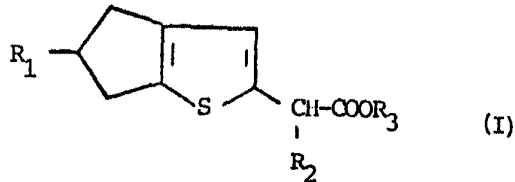


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de los derivados del ciclopenta[b]tiofeno de fórmula:

5



10

donde

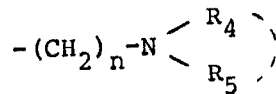
R_1 representa un radical alquilo inferior, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, principalmente etilo o isopropilo,

15

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, principalmente metilo,

20

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo aminoalquilo inferior de fórmula:



25

donde n es 2 o 3,

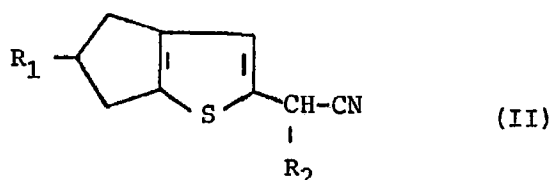
R_4 y R_5 tomados independientemente representan cada uno de

1 ellos un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de car-
 bono o cicloalquilo o bien R_4 y R_5 unidos pueden formar, con
 el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un heterociclo
 de 5 a 7 eslabones, principalmente la cadena morfolinoetilo
 5 o dimetilaminoetilo,

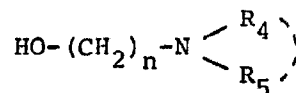
así como las sales minerales y las sales de adición de ácidos no
 tóxicos de dichos derivados;

cuyo procedimiento se caracteriza por las siguientes etapas:

(a) hidrólisis mediante un hidróxido alcalino o un ácido de un
 10 nitrilo de fórmula:



15 para obtener el compuesto de fórmula I donde R_3 es H,
 (b) eventualmente, esterificación del compuesto obtenido en la
 etapa (a) mediante un alcohol inferior R_3OH para obtener el
 compuesto de fórmula I donde R_3 es un radical alquilo infe-
 rior,
 20 (c) eventualmente, condensación del cloruro del ácido obtenido
 en la etapa (a) con un aminoalcohol de fórmula:



25 para formar el compuesto de fórmula I donde R_3 es un grupo
 aminoalquilo inferior,

1 (d) eventualmente, condensación de una sal metálica del
ácido obtenido en la etapa (a) con un derivado haloge-
nado de alquilamina:



donde X es un átomo de halógeno, para formar el compues-
to de fórmula I donde R₃ es un grupo aminoalquilo infe-
rior,

10 (e) eventualmente, transformación en sal mineral del compues-
to obtenido en la etapa (a), o una sal de adición de áci-
do del compuesto obtenido en las etapas (c) o (d).

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
rizado porque la hidrólisis de los nitrilos de fórmula II en
15 la etapa (a) se realiza con un hidróxido alcalino en un medio
hidroalcohólico, a reflujo del disolvente.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-
terizado porque la condensación del cloruro de ácido con un
aminoalcohol se efectúa en un disolvente hidrocarburado aro-
mático, en presencia de una sustancia básica, principalmente
20 trietilamina.

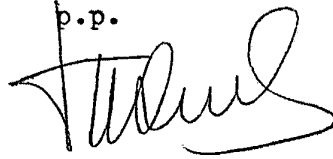
4. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN

25

1 PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL CICLO-
PENTA { b } TIOFENO.

 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta pági
5 nas mecanografiadas.

Madrid, 8 de Marzo de 1977
BERNARDO UNGRIA
p.p.



10

15

20

25