

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21	NÚMERO 459031	10 A I
	22	FECHA DE PRESENTACION 23 MAYO 1977	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
76 37858	16 de Diciembre de 1976	FRANCIA

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

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LOS ACIDOS TIENOTIE- NILCARBONILFENILALCANOICOS.

71 SOLICITANTE (S)
RHONE-POULENC INDUSTRIES.

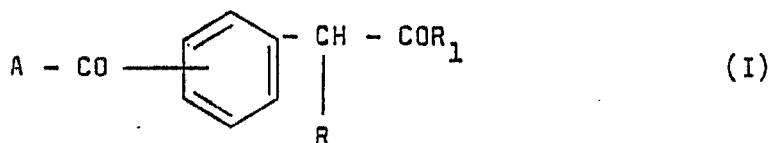
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.

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 derivados de los ácidos tienilcarbonilfenilalcanóicos de fórmula general:



5 en la que El símbolo R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, el símbolo R₁ representa un radical alquilo-
 xi, pudiendo ser eventualmente sustituido por un radical di-
 alquilamino, quedando bien entendido que en las definiciones
 anteriores los radicales alquilos contienen de 1 a 4 átomos
 10 de carbono y que el radical dialquilamino puede eventualmente
 formar un heterociclo de 5 a 6 anillos que contienen o no otro
 heteroátomo elegido entre el nitrógeno, oxígeno o azufre, 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
 15 posición -3 ó -4.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I pueden obtenerse a partir de los productos de fórmula general I para los que, estando definido R como anteriormente, R₁ representa un radical hidroxilo, por cualquier método conocido, para transformar un ácido en un éster de un alcohol de fórmula general:

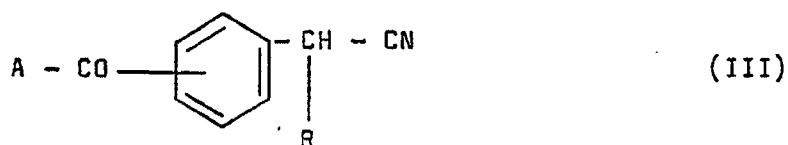


en la que R₁ representa un radical alquiloxi tal como se ha

definido anteriormente, sin tocar por lo demás la molécula.

Es particularmente ventajoso hacer reaccionar un halogenuro de alcohol de fórmula general II sobre una sal alcalina o una sal de amonio del ácido de fórmula general I en la que R_1 representa un radical hidroxí. Generalmente se opera por acción del cloruro sobre la sal de sodio del ácido de fórmula general I en la que R_1 representa un radical hidroxí en un disolvente tal como dimetilformamida, a una temperatura próxima de 25° C. Cuando se desea preparar el éster metílico, es igualmente posible hacer reaccionar el diazometano sobre el ácido de fórmula general I en la que R_1 representa un radical hidroxí.

Los productos de fórmula general I en la que R_1 representa un radical hidroxí pueden obtenerse por hidrólisis de un nitrilo de fórmula general:

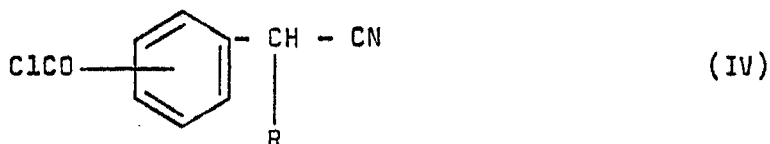


en la que R se define como anteriormente y el radical A-CO-, definido como anteriormente, está situado en posición -3 ó -4, por aplicación de los métodos habituales de paso de un nitrilo al ácido correspondiente sin tocar por lo demás la molécula.

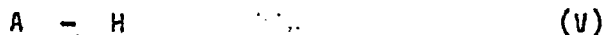
Es particularmente ventajoso calentar a reflujo los productos de fórmula general II en agua en presencia o no de un disolvente orgánico tal como metanol, etanol o etilenglicol, y en presencia de una base tal como sosa o potasa o

de un ácido tal como ácido clorhídrico.

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



5 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:



10 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.

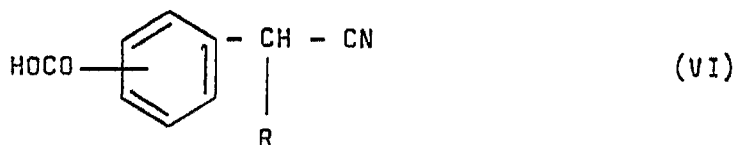
20 Los productos de fórmula general III en la que R representa un radical alquilo pueden igualmente obtenerse por alquilación, en presencia de un agente alcalino, de un producto de fórmula general III en la que R representa un átomo de hidrógeno.

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 ó 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 IV 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 disolvente 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 VI para preparar el producto de fórmula general IV.

Los ácidos de fórmula general VI 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:



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

El ácido de fórmula general VI 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).

Los ácidos de fórmula general VI 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).

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 fórmula general I racémico por aplicación de los métodos conocidos de por sí.

Los nuevos productos de fórmula general I pueden transformarse eventualmente en sales de adición con los ácidos, obtenidos por reacción con un ácido en un disolvente orgánico tal como un alcohol, acetona, éter o disolvente clorado. 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- está situado en posición-3.

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 analgésica 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, 409 (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)].

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 propia de la de SOLVER 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)].

5 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 en estado de éster, o bien en estado de sal farmacéuticamente aceptable, es decir no tóxica a las dosis de utilización.

10 Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden citarse las sales de adición con los ácidos minerales (tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, fenolftalinas, metileno bis-(β -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos compuestos.

15 El ejemplo siguiente, dado a título no limitativo, muestra como la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO

20 A una suspensión de 4 g. de la sal de sodio del ácido {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propiónico en 16 cm³ de dimetilformamida, se añade gota a gota, una solución de 1,6 g. de dietilamino-2 cloroetano en 16 cm³ de dimetilformamida. Después de 16 horas a 25° C., la mezcla reaccional se vierte en 400 cm³ de agua destilada y se extrae 3

25 veces por 300 cm³ en total de éter. Las fases etéreas reunidas se lavan por 75 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después 3 veces por 300 cm³ en total de agua destilada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro en presencia de 0,5 g. de negro decolorante, se filtran y se eva

poran. El residuo obtenido (4,75 g.) adicionado de 3,1 g. de producto preparado de la misma manera, se disuelve en 50 cm³ de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Esta solución se lava 3 veces por 175 cm³ en total de éter, y después se alcaliniza hasta un pH de 11 por adición de 55 cm³ de una solución acuosa 1 N de sosa. El precipitado que aparece se extrae 3 veces por 175 cm³ de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan 3 veces por 175 cm³ en total de agua destilada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro en presencia de 0,5 g. de negro decolorante, se filtran y se evaporan. Se obtiene así 5,3 g. de {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propionato de dietilamino-2 etilo en forma de aceite.

4,3 g. de {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propionato de dietilamino-2 etilo se disuelven en 15 cm³ de etanol absoluto y se adicionan de una solución de 0,93 g. de ácido oxálico anhidro en 5 cm³ de etano absoluto. Después de 20 horas a 25° C., los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan 3 veces por 15 cm³ en total de etanol absoluto helado 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 3,9 g. de oxalato ácido del {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propionato de dietilamino-2 etilo que funde a 120° C.

La sal de sodio del ácido {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propiónico puede prepararse de la siguiente manera:

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 etilenglicol y de sosa 6 N. La suspensión obtenida es a continuación calentada durante 21

horas a reflujo. Después del enfriamiento a 25° C., la mezcla reaccional es diluída con 610 cm³ de agua, adicionada de 0,2 g. de negro decolorante y filtrada. El filtrado es vertido gota a gota bajo agitación en 200 cm³ de ácido clorhídrico 2 N manteniendo la temperatura a 24 - 25° C. Se continúa todavía la agitación durante 1 hora. El precipitado aparecido se separa por filtración, se lava en 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 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 metanol. 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 producto preparado de la misma manera es recristalizado en 321 cm³ de metiletilcetona. Después de 16 horas a 5° C., los cristales 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 reducida (1 mm. de mercurio) a 60° C. durante 24 horas y después se mantienen en atmósfera controlada a 58 % de humedad hasta peso constante. Se obtiene así 8,5 g. de sal de sodio del ácido {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propiónico, que funde a 285° C.

El {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propionitrilo puede prepararse de la siguiente manera:

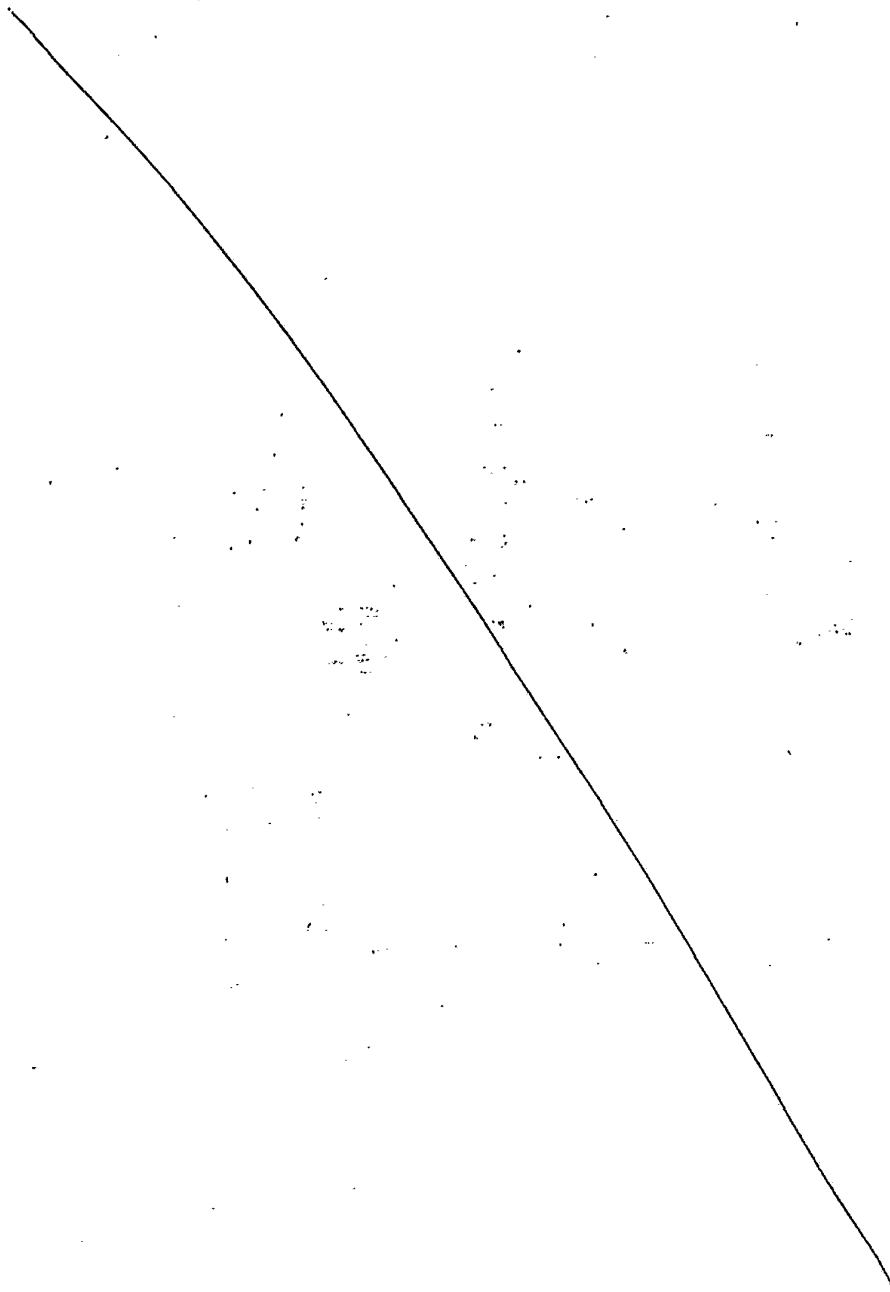
A una suspensión de 50 g. de cloruro de aluminio anhidro en 425 cm³ de cloruro de metileno se añade gota a gota una mezcla de 23,8 g. de tieno[2,3-b]tiofeno y 29,6 g. de (cloroformil-3 fenil)-2 propionitrilo. Después de 16 horas a 25° C., la mezcla reaccional se calienta 40 mn. a reflujo, y después, tras 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 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 25° 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 decolorante, se filtra y se evapora. El residuo obtenido (43,6 g.) se cromatografía en una columna que contiene 410 g. de gel de sílice (diámetro 4,8 cm., altura 47 cm.). Se eluye por 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 {(tieno[2,3-b]tienil-2) carbonil-3 fenil}-2 propionitrilo en forma de un aceite. Rf = 0,60 (Cromatoplaaca de silicagel; disolvente: cloruro de metileno).

El tieno[2,3-b]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.

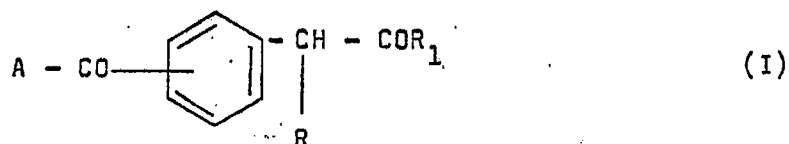
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe

hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

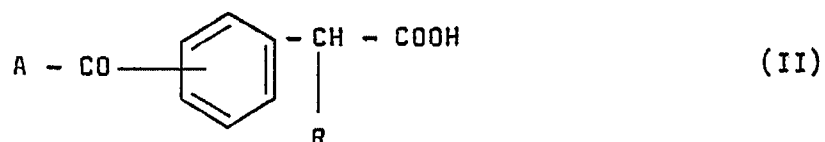


REIVINDICACIONES

12.- Procedimiento de preparación de derivados de los ácidos tienotienilcarbonilfenilalcanóicos de fórmula general:



5 en la que el símbolo R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, el símbolo R₁ representa un radical alquilo-
 xi, pudiendo ser eventualmente sustituido por un radical di-
 alquilamino, quedando bien entendido que en las definiciones
 anteriores los radicales alquilos contienen 1 a 4 átomos de
 10 carbono y que el radical dialquilamino puede eventualmente
 formar un radical heterocíclico de 5 a 6 anillos que contie-
 nen o no otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno, oxígeno
 o azufre, y el símbolo A representa un radical (tieno[2,3-b]
 tienil-2) o (tieno[3,2-b]tienil-2), estando situado el radi-
 15 cal A-CO en posición -3 ó -4, caracterizado porque se trans-
 forma un producto de fórmula general:



en la que R y A se definen como anteriormente, por cualquier
 método, para obtener un éster a partir de un ácido sin tocar
 por lo demás la molécula, preferentemente haciendo reaccionar

un halogenuro de alcohol de fórmula II sobre una sal alcalina o una sal de amonio del ácido de fórmula general I, en la que R_1 representa un radical hidroxilo, y después separar eventualmente el producto obtenido en sus isómeros ópticos y transformar éstos eventualmente en sal de adición con un ácido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, por la preparación de un éster de fórmula general I en la que los símbolos R y R_1 se definen como en la reivindicación 1 y el símbolo A representa un radical (tieno[3,2-b]tienil-2), estando situado el radical A-CO en posición -3 ó -4, se transforma un producto de fórmula general II en la que R y A se definen como anteriormente por cualquier método para obtener un éster a partir de un ácido sin tocar por lo demás la molécula, preferentemente haciendo reaccionar un halogenuro de alcohol de fórmula II sobre una sal alcalina o una sal de amonio del ácido de fórmula general I, en la que R_1 representa un radical hidroxilo, y después separar eventualmente el producto en sus isómeros ópticos y transformar éstos eventualmente en sal de adición con un ácido.

3ª.- Procedimiento de preparación de derivados de los ácidos tienotienilcarbonilfenilalcanóicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 23 MAYO 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

LOPEZ ACEBO Y PONS

Firmado: L. Cloto Fernández

