

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	AI
	(21) 461.037	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	26 julio 1.977	

6 NOV. 1978

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
31852/76	30 julio 1.976	Inglaterra.

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

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIOFENO.

(71) SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex - Gran Bretaña

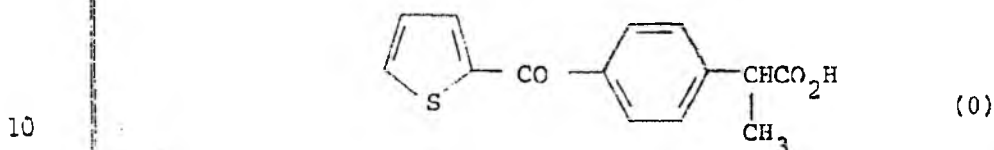
(72) INVENTOR (ES)
Alexander Crossan Goudie, de nacionalidad británica.

(73) TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

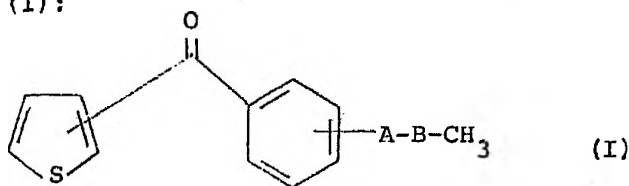
1. Esta invención se refiere a derivados de tiofeno, a su preparación y a composiciones que los contienen.

Los agentes anti-inflamatorios ácidos como el suprofen suelen presentar efectos gastrointestinales secundarios. Además, estos compuestos requieren para su producción secuencias de síntesis algo largas. El supofren responde a la fórmula (0):



15 y ha sido descrito en *Arzneim. Forschung*, 25 (11), 1975, y en la patente británica n° 1.446.239. Ahora se ha descubierto un grupo de agentes anti-inflamatorios no ácidos, que presentan menor tendencia a producir efectos secundarios, como irritación gastrointestinal y que se preparan mediante una secuencia de síntesis convenientemente corta.

20 En consecuencia, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



25 donde A es un grupo $-\text{CHRCH}_2-$ o $-\text{CR}=\text{CH}-$, donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y B es un grupo CO, CHOH o CHOCOR^1 , donde R^1 es un grupo tal que HOCOR^1 es un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable de hasta 12 átomos de carbono.

30 Adecudamente R^1 es un grupo hidrocarbonado tal como alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo o un grupo similar, opción

1. nalmente sustituido con alcoxi, carboxi, carboxamido, hidroxi, aciloxi, amino o amino salificado, acilamino, alquilamino, dialquilamino o similares. Más adecuadamente, R^1 es un grupo de este tipo que contiene hasta 8 átomos de carbono.

5 Los grupos R^1 preferidos son el grupo fenilo, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos con un grupo fenilo o uno de estos grupos sustituidos con hidroxí, acetoxi, metoxi, acetamido, amino, amino salificado, alquilamino C_1-C_4 , dialquil-
10 (C_{1-4})amino, carboxi o grupos similares.

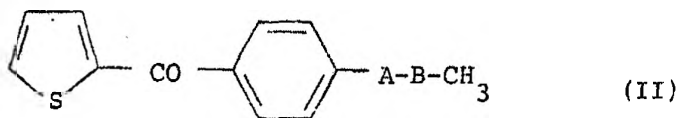
Son grupos R^1 especialmente adecuados los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo y n-propilo. Otros grupos son fenilo, bencilo, feniletilo, acetoximetilo, metoximetilo, hidroximetilo, aminometilo, 2-acetoxifenilo,
15 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo o grupos similares.

Adecuadamente B es un grupo CO, CHOH o CHOCOR", donde R'' es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 En el caso más adecuado, el radical fenilo está 1,4-disustituido, ya que estos compuestos son sintetizados con especial facilidad, como se describe más adelante.

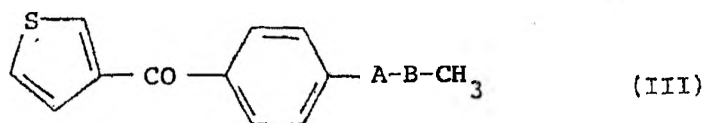
Así, los compuestos especialmente adecuados de fórmula (I) son los de fórmulas (II) y (III):

25



30

1.



5

donde A y B son los definidos en relación con la fórmula (I).

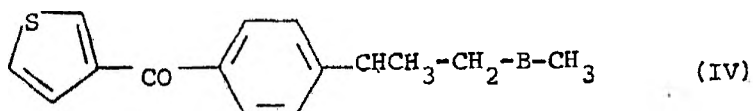
Los valores preferidos para el grupo B en los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) son los grupos CO y CHOH.

Un valor especialmente preferido para el grupo A en los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) es el grupo
-CHCH₃CH₂-.

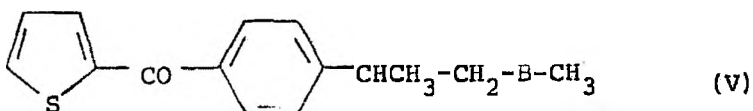
10

Así, otros compuestos especialmente adecuados de esta invención son los de fórmulas (IV) y (V):

15



20



donde B es el definido en relación con la fórmula (I).

En el caso más adecuado, B en los compuestos de fórmulas (IV) y (V) es un grupo CO, CHOH o CHOCOR¹.

25

Todavía mejor, B en los compuestos de fórmulas (IV) y (V) es un grupo CO o CHOH.

Preferiblemente B en los compuestos de fórmulas (IV) y (V) es un grupo CO.

30

Los compuestos de esta invención que contienen un centro quiral pueden encontrarse en forma de isómeros R o S o de

1. mezclas de los mismos, tal como la forma R,S alrededor de
ese centro.

5 Los compuestos donde el grupo A es un grupo CHCH_3CH_2
se encuentran adecuadamente en la configuración S o R,S alre-
dedor del centro quiral ya que los compuestos S son agentes
anti-inflamatorios más potentes que los correspondientes com-
puestos R.

10 Esta invención también proporciona una composición far-
macéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y un vehí-
culo farmacéuticamente aceptable.

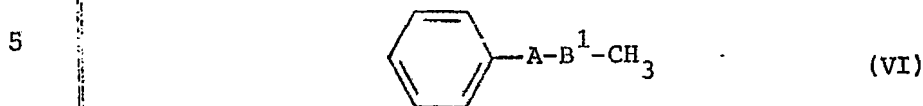
Normalmente la composición de esta invención es adecua-
da para administración oral.

15 La composición puede presentarse en forma de dosis con-
vencional como tabletas, cápsulas, papelillos de polvo recons-
tituible o similares. En el caso más adecuado, la composición
se presenta en forma de dosis unitaria que contiene de 20 a
600 mg de un compuesto de la invención, v.g. de 50 a 400 mg.
Estas composiciones pueden ser administradas una o más veces
20 al día de manera que la dosis diaria total para un adulto de
70 kg será del orden de 40 a 1200 mg, por ejemplo de 100 a
600 mg.

25 Las composiciones pueden prepararse de forma convencio-
nal por mezclado, llenado, formación de tabletas y similares
y las composiciones pueden contener excipientes convenciona-
les como lubricantes, desintegrantes, ligantes, cargas, agen-
tes colorantes, aromatizantes y similares. Las composiciones
pueden ser formuladas de la forma descrita para agentes anti-
inflamatorios conocidos como la indometacina, naproxen, ceto-
30 profen, fenilbutazona o similares.

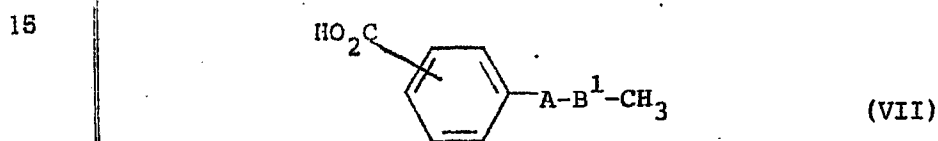
1. Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de los compuestos de fórmula (I), que consiste en:

(a) acilar un compuesto de fórmula (VI):



donde B¹ es un grupo comprendido dentro de la definición de B en relación con la fórmula (I) pero con exclusión del grupo CHOH, con un derivado acilante de un ácido tienilcarboxílico y después, si se desea, reducir el grupo carboxilo de la
10 cadena lateral de un compuesto donde B¹ es un grupo CO;

(b) acilar el tiofeno con un derivado acilante del ácido de fórmula (VII):



donde B¹ es el definido en relación con la fórmula (VI) y después, si se desea, reducir el grupo carboxilo de la cadena lateral de un compuesto donde B¹ es un grupo CO y a continuación, si se desea, acilar el grupo hidroxilo resultante con un derivado acilante de un ácido alquilcarboxílico inferior.

25 Normalmente la acilación aromática se lleva a cabo en condiciones convencionales de acilación de Friedel-Crafts, por ejemplo empleando un cloruro de ácido en presencia de un ácido de Lewis, como cloruro de aluminio o cloruro de antimonio, en un disolvente inerte como disulfuro de carbono o cloruro de metileno.
30

1. En el caso más adecuado, la reacción se lleva a cabo sobre un compuesto de fórmula (VI) o (VII) donde B¹ es un grupo CO.

5 Los compuestos de la invención donde B es un grupo CHOH pueden ser preparados por reducción del correspondiente compuesto donde B es un grupo CO empleando borohidruro sódico en un disolvente como etanol o empleando hidruro de litio y aluminio en un disolvente como éter dietílico, seguido de regeneración de la diarilcetona empleando dióxido de manganeso en un disolvente inerte como benceno.

10 El procedimiento (a) se emplea generalmente para obtener los compuestos sustituidos en para de las fórmulas (II) y (III). El procedimiento (b) se emplea generalmente para obtener los derivados 2-tienílicos de fórmula (I). Se observa que estos procedimientos breves que conducen a compuestos de la invención son muy convenientes.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

4-(4'-(2'-Tienoil)fenil)pentan-2-ona

20 A una mezcla agitada de 39 g de cloruro de aluminio en 150 ml de disulfuro de carbono a 0°C se añade gota a gota a lo largo de 1 hora, una mezcla de 15 g de 4-fenil-pentan-2-ona y 12,8 g de cloruro de ácido tienil-2-carboxílico. Después de dejar la solución oscura resultante a la temperatura ambiente durante la noche, se separa por decantación la capa superior y la capa inferior, más viscosa, se vierte cuidadosamente sobre unos 500 ml de agua fría. El producto crudo se extrae tres veces en 150 ml de cloroformo cada vez, se lava con 200 ml de una solución diluida de bicarbonato sódico, se 25 30 seca sobre sulfato sódico, se concentra por evaporación a pres

1. sión reducida y se destila (p.e. 190°/0,08 mm). El aceite residual cristaliza de acetato de etilo/éter de petróleo para dar 4-{4'-(2'-tienoil)fenil}pentan-2-ona pura, p.f. 60-61°C.

5.

EJEMPLO 2

4-{4'-(2'-Tienoil)fenil}butan-2-ona

Se utiliza el procedimiento del Ejemplo 1 pero se emplea bencilacetona en lugar de la 4-fenilpentan-2-ona. El producto algo crudo inicialmente producido se cristaliza en tetracloruro de carbono/hexano para dar 4-{4'-(2'-tienoil)-fenil}butan-2-ona pura, p.f. 77-78°C.

10

EJEMPLO 3

4-{4'-(3'-Tienoil)fenil}butan-2-ona

15 A una mezcla agitada de 3,0 g de cloruro de 3-tienoil y 3,0 g de bencilacetona a 0°C en 50 ml de cloruro de metileno, se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 3,3 ml de pentacloruro de antimonio. Después de dejar la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos más y a continuación a la temperatura ambiente durante 3 horas, se añaden gota a gota
20 otros 3,3 ml de pentacloruro de antimonio y después la solución amarilla se deja durante una hora a la temperatura ambiente antes de verterla sobre unos 50-60 ml de solución acuosa diluida y fría de ácido clorhídrico. Se separa la capa acuosa, se lava dos veces con 100 ml cada vez de cloroformo y después las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con unos 100 ml de solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y unos 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran por evaporación a presión reducida.
25 El aceite crudo (4,4 g) se cromatografía sobre sílice y empleando éter/éter de petróleo (40-60°) como eluyente para dar un
30

1 aceite amarillo pálido que solidifica lentamente al permanecer en reposo (1,1 g) formando un sólido de color ambarino pálido. Este material se cromatografía de nuevo para dar
5 sólido en éter/pentano se obtiene 4-{4'-(3'-tienoil)fenil}-butan-2-ona analíticamente pura, p.f. 63-64°C.

EJEMPLO 4

S-4-{4'-(2'-Tienoil)fenil}pentan-2-ona

10 A una mezcla agitada de 24,45 g de tricloruro de aluminio en 95 ml de disulfuro de carbono a 0°C se añade gota a gota, a lo largo de una hora, una mezcla de 9,4 g de S-4-fenil-pentan-2-ona y 8,02 g de cloruro de ácido tienil-2-carboxílico. Después de agitar la solución oscura resultante
15 durante 24 horas a la temperatura ambiente, se separa por decantación la capa superior y la capa viscosa inferior se vierte cuidadosamente sobre unos 300 ml de ácido clorhídrico diluido enfriado con hielo. El producto crudo se extrae tres veces con 100 ml de cloroformo, se lava con 120 ml de una
20 solución diluida de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico, se concentra por evaporación a presión reducida y se destila a 176-178°/0,08 mm para dar 9 g de un aceite oscuro. Este se cromatografía sobre alúmina empleando elución con gradiente, con éter y hexano como eluyente. Se obtienen
25 5,9 g de S-4-{4'-(2'-tienoil)fenil}pentan-2-ona analíticamente pura, que presenta una rotación óptica $\alpha_D^{18,5} = -76,53$ (benceno).

30 Se prepara S-4-fenil-pentan-2-ona a partir de ácido S-3-fenil-butírico ($\{\alpha\}_D^{18} = -60,05^\circ$ en benceno, por el método de H. Rupe, Annalen 1901, 369, 311) a través de su cloruro de ácido por el siguiente método.

1 Se añaden gota a gota 100 ml de una solución 2M de
metil-litio en éter (0,2 moles), a 0°C, sobre 19 g (0,1 mo-
les) de yoduro cuproso en 60 ml de éter seco, bajo nitróge-
no. Después la solución se agita durante 10 minutos a 0°C,
5 se enfría a -65° y se añade lentamente cloruro de S-3-fenil-
butiroílo (procedente de 4,93 g (0,03 moles) de ácido S-3-
fenil-butírico y 10 ml de cloruro de oxalilo) en 60 ml de
éter seco. Al cabo de 15 minutos a -65°C, se añaden gota a
gota 33 ml de metanol y cuando la mezcla resultante llega a
10 -30°C, se utiliza ácido clorhídrico diluido para neutralizar
la solución. Después se filtra a través de Kieselguhr, se
separa la capa etérea y la capa acuosa se extrae de nuevo
con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan después
con agua y solución acuosa diluida de bicarbonato sódico,
15 se secan sobre sulfato sódico, se concentran y se destilan
para dar 4,1 g de S-4-fenilpentan-2-ona pura, p.e. 110°/11
mm; $[\alpha]_D^{18} = -74,5^\circ$ (benceno).

EJEMPLO 5

R-4-{4'-(2'-Tienoil)fenil}pentan-2-ona

20 Este producto se prepara por el procedimiento del Ejem-
plo 4 a excepción de que se utiliza R-4-fenil-pentan-2-ona
como material de partida. Se obtiene R-4-{4'-(2'-tienoil)fe-
nil}pentan-2-ona pura, $[\alpha]_D^{18,5} = +72,08$ (benceno).

25 Se prepara R-4-fenil-pentan-2-ona a partir de ácido
R-3-fenil-butírico ($[\alpha]_D^{23,3} = 57,12^\circ$ en benceno, por el mé-
todo de A. Weidler y G. Bergson, Acta. Chem. Scand., 1964,
18, 1484) a través de su cloruro ácido, como sigue.

30 Se añade gota a gota una mezcla de 1,7 ml de etanol y
0,34 ml de tetracloruro de carbono a 5,33 g de magnesio seco.
Una vez que ha cedido la reacción exotérmica, se añaden con

1. precaución 35 ml de éter. Se agregan 35,56 g de malonato
de dietilo, 35 ml de éter y 17,5 ml de etanol a velocidad
suficiente para mantener el reflujo que después se continúa
5 durante la noche. A la solución agitada resultante se añade
gota a gota cloruro de R-3-fenil-butirola (procedente de
28,29 g de ácido R-3-fenil-butírico y cloruro de oxalilo)
en 100 ml de éter para mantener el reflujo que después se
continúa durante una hora más una vez terminada la adición.
Después de acidular con ácido clorhídrico diluido, la capa
10 acuosa se extrae con éter y después las capas orgánicas combi-
nadas se lavan con agua y se concentran. Por tratamiento del
aceite crudo resultante con 45 ml de dimetilsulfóxido y 7 ml
de agua a 140° durante 5 horas, se obtienen, después de tra-
tar en la forma habitual, 24,7 g de R-4-fenil-pentan-2-ona
15 pura, p.e. 110° /11 mm; $[\alpha]_D^{20,0} = +73,0$ (benceno).

EJEMPLO 6

Composición

Pueden llenarse cápsulas de gelatina dura con una mez-
cla de 100 mg del compuesto del Ejemplo 1 y 5 mg de estearato
20 magnésico.

EJEMPLO 7

Farmacología

El compuesto del Ejemplo 1 presenta buena actividad de
reducción del edema inducido por la carragenina a 10 mg/kg.
25 A esta dosis, el compuesto del Ejemplo 1 no produce intensa
irritación estomacal en los animales experimentales. Cuando
se ensaya mediante el ensayo de contorsiones inducidas por
la fenilquinona, el compuesto del Ejemplo 1 presenta una DE₅₀
de 4,2 mg/kg (frente a 0,78 para el supofren).

30 El compuesto del Ejemplo 4 produjo una inhibición del

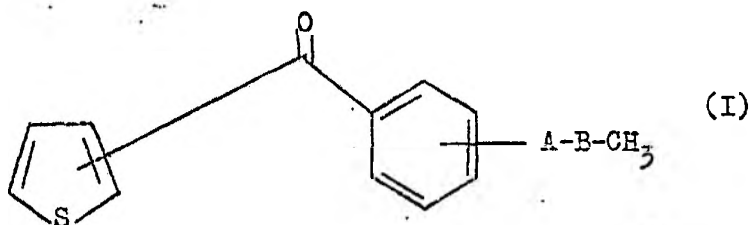
1 47 % del edema en el ensayo con carragenina a 125 mg/kg y del 52 % a 25 mg/kg. En este ensayo, el compuesto del Ejemplo 5 produce una inhibición del 36 % a 125 mg/kg pero solamente del 14 % a 25 mg/kg.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de tiofeno de fórmula:

10

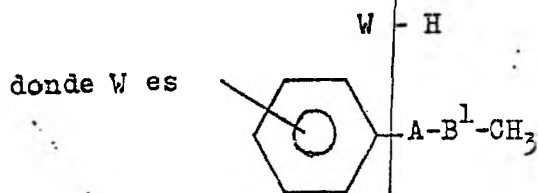


15

donde A es un grupo $-CHRCH_2-$ o $-CR=CH-$, donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y B es un grupo CO, CHOH o $CHOCOR^1$, donde R^1 es un grupo tal que $HOCOR^1$ es un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable de hasta 12 átomos de carbono, cuyo procedimiento consiste en:

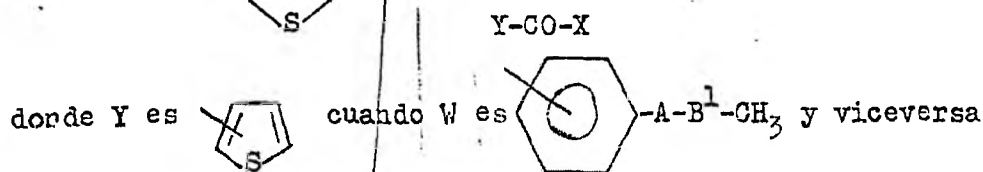
20

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



25

siendo A el definido anteriormente y B^1 es B con excepción de $-CHOH-$) y , con un agente acilante de fórmula:



30

y X es un grupo saliente, en presencia de un ácido de Lewis;

1 b) opcionalmente, cuando B¹ es un grupo >C=O someter a
reacción de reducción el compuesto procedente de la etapa
anterior y a continuación, si se desea, acilar el grupo hi-
droxilo resultante con un derivado acilante de un ácido al-
5 quilcarboxílico inferior.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde Y es tienilo y A es un grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
donde B¹ es un grupo CO.

10 4. Un procedimiento según las reivindicaciones
1, 2 o 3, donde el derivado acilante del ácido tienilcarbo-
xílico es cloruro de 2-tienoilo en presencia de cloruro de
aluminio o cloruro de 3-tienoilo en presencia de pentacloru-
ro de antimonio.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde W es tienilo y en el compuesto de fórmula Y-COX, el res-
to -COX se encuentra en posición para del anillo aromático.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5,
donde A es un grupo $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$.

20 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 5
o 6, donde B¹ es un grupo CO.

8. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 5, 6 o 7, donde el derivado acilante es el
cloruro de ácido en presencia de tricloruro de aluminio.

25 9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIOFENO.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de catorce páginas
mecanografiadas.

Madrid, 26 julio 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

30