

20 NOV. 1978

10 ES

11

NUMERO

461796

10 A1

21

FECHA DE PRESENTACION

22-8-77

22

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

~~5111-4020/33K~~

PATENTE DE INVENCION



ESPAÑA

60 PRIORIDADES:	61 FECHA	62 PAIS
61 NUMERO		
716.853	23 Agosto 1976	U.S.A.
716.854	23 Agosto 1976	U.S.A.
820.521	1 Agosto 1977	U.S.A.

67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D/AG1K	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TIOFENO"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Pasquale Nicholas Confalone Giacomo Pizzolato	Marianne Rouge Milan Rodoje Uskokovic.
--	---

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

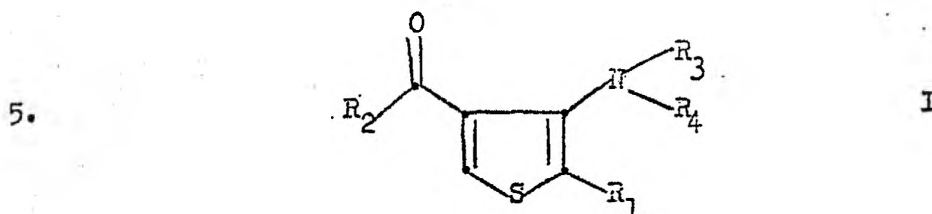
74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos cíclicos de la fórmula



en donde

10. R_1 es alquilo inferior, arilo o aralquilo,
 R_2 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o amino;
 R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o distintos, son alquilo inferior, arilo, aralquilo, acilo o hidrógeno;
15. y sus sales.

Los compuesto de la fórmula I y sus sales son útiles como agentes de antiobesidad y rebajadores del nivel de lípidos en la sangre. Puede preverse que sean también útiles en el tratamiento de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares afines que están asociadas

20.

con elevados niveles de lípidos en la sangre.

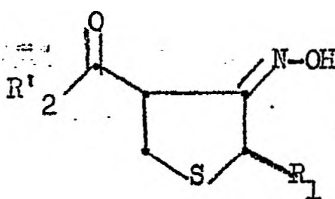
- Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "alquilo inferior" solo o en combinación, tal como "alcoxilo inferior" o "aralquilo", denota grupos alquili-
5. oos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo. El término "halógeno" incluye los cuatro halógenos, o sea, cloro, bromo, yodo y flúor. El término "acilo" se refiere a grupos carbonílicos que tienen enla-
10. zados fracciones de alquilo inferior, arilo, aralquilo, o alcoxilo. Los grupos acílicos típicos incluyen, bencilo, acetilo, propionilo y carbometoxilo. Se prefieren las fracciones de arilo y alcoarilo inferior. El término "arilo" denota grupos arílicos mono-nucleares tal como fe-
15. nilo ó fenilo sustituido, estando dichas sustituciones en una o mas posiciones y elegidas entre alquilo inferior, trihalometilo, tal como trifluoro y tricloro metilo, aralquilo, halógeno, alcoxilo inferior, amino, nitro, mono y di-alquilamino inferior. El término "metal alcalino" de-
20. nota sodio, potasio y litio. El término "alcoholes inferiores" denota alcoholes con 1 a 6 átomos de carbono. El término "alcoóxido", tal como aquí se utiliza, se refiere a sales metálicas, de preferencia sales de metal alcalino y alcalinotérreo, de alcoholes. El término "metal alcali-
25. notérreo" se refiere a calcio, bario o magnesio. El tér-

mino "ácidos alcanicos inferiores" denota ácidos alcohólicos con 1 a 8 átomos de carbono.

5. Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R_1 es alquilo inferior o arilo, particularmente alquilo inferior, R_2 es alcoxilo inferior o hidroxilo, particularmente alcoxilo inferior; y $-N(R_3, R_4)$ es amino, alcancilamino inferior o ureido, particularmente amino.

10. De conformidad con el invento los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de la fórmula.

15.

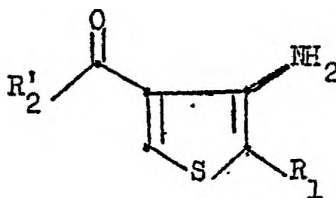


II

en donde

20.

R'_2 es alcoxilo inferior y
 R_1 tiene el significado antes citado,
con un ácido para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

25.

en donde

R'_2 y R_1 tienen el significado antes indicado y, si se desea, convertir el grupo de carbalcoxilo inferior en un grupo de carboxilo, formilo o carbamoilo y/o hacer

5. reaccionar el grupo amino con un agente de alquilación inferior, arilación, aralquilación o acilación y, si adicionalmente se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal.

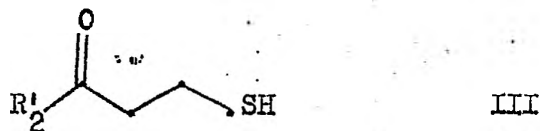
10. El compuesto de la fórmula Ia puede obtenerse tratando la oxima de la fórmula III con un ácido, de preferencia un halohidrato, mas preferentemente cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un éter, particularmente un éter de di(alquilo inferior), tal como éter dietílico; un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano o dioxano; un alcohol inferior o agua. La temperatura y la presión de la reacción no son críticas. La reacción puede llevarse a cabo, apropiadamente, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 70°C, de preferencia a la temperatura del ambiente, y a presión atmosférica.
- 15.
- 20.

25. El compuesto Ia puede transformarse en el aldehído, ácido, amidas, u otros ésteres correspondientes de la fórmula I o en sus sales siguiendo métodos convencionales para convertir ésteres en los compuestos antes citados. Así pues, el grupo de carbalcoxilo inferior contenido en un compuesto

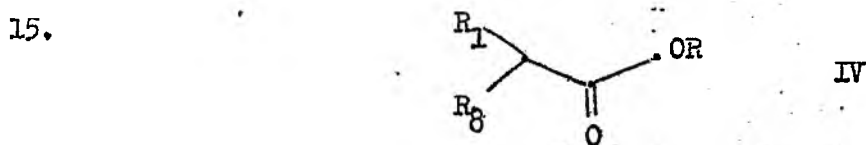
- La puede convertirse en carboxilo mediante hidrólisis básica en un disolvente orgánico inerte convencional, de preferencia un alcohol inferior, particularmente metanol o etanol, un disolvente acuoso etéreo, de preferencia un éter de di-alquilo inferior acuoso, particularmente éter dietílico, o un éter cíclico acuoso, particularmente tetra-
5. hidrofurano o dioxano. Entre las bases preferidas se encuentran los hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, potásico y lítico, y los hidróxidos de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido de bario, calcio y magnesio, especialmente los hidróxidos de metal alcalino.
10. En esta hidrólisis la temperatura y la presión no son críticas. La reacción puede llevarse a cabo, apropiadamente, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y
15. 100°C, de preferencia bajo reflujo, especialmente a alrededor de 70°C, bajo presión atmosférica. Tratando un éster Ia con un agente reductor, por ejemplo LiAlH_4 , se obtiene el alcohol primario correspondiente, que puede luego oxidarse, por ejemplo, con MnO_2 , para obtener el alde-
20. hido correspondiente de la fórmula I. Tratando un éster Ia con amoníaco, se obtiene la amida correspondiente de la fórmula I, en donde R_2 es amino. Cuando se desea que R_3 y/o R_4 sean alquilo inferior, aralquilo o acilo, estas fracciones pueden introducirse siguiendo procedimientos
25. convencionales para convertir una amina primaria

- aromática en derivados N-sustituídos respectivos. Así pues, una amina primaria Ia puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación inferior, por ejemplo, un haluro de alquilo inferior, un agente de aralquilación, por ejemplo, un haluro de aralquilo o un agente de acilación, por ejemplo un anhídrido de ácido alcanóico inferior, tal como anhídrido acético, o un cianato de metal alcalino, tal como cianato potásico.
- 5.

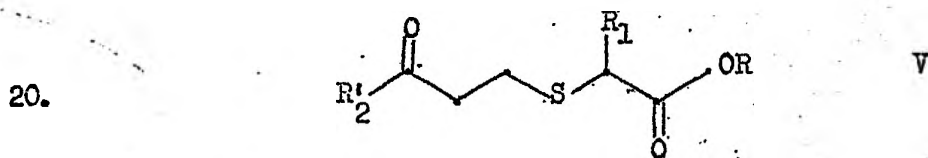
- Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula
- 10.



con un compuesto de la fórmula



para formar un compuesto de la fórmula

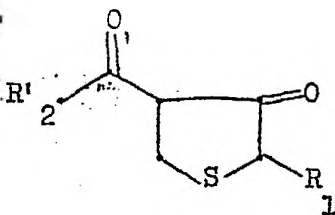


en donde

- R_1 y R'_2 tienen el significado antes indicado,
 R es alquilo inferior y
25. R_8 es halógeno, mesiloxilo o tosiloxilo.

5. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un alcohol inferior y un alcóxido de metal alcalino, de preferencia metanol y metóxido sódico. Si bien la temperatura y la presión no son críticas, la reacción se lleva a cabo, por lo general, a la presión atmosférica y una temperatura comprendida entre alrededor de 15°C y alrededor de 60°C, de preferencia 25°C.

10. Luego se trata el compuesto V con un alcóxido de metal alcalino, de preferencia metóxido sódico en presencia de un hidrocarburo aromático, de preferencia benceno, para formar un compuesto de la fórmula



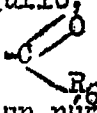
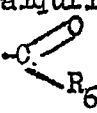
15. en donde

R_1 y R'_2 tienen el significado antes indicado.

20. Si bien las temperaturas y presiones no son críticas, esta reacción se lleva a cabo, por lo general, a la presión atmosférica y a una temperatura comprendida entre alrededor de 15°C y alrededor de 60°C, de preferencia 25°C.

25. El compuesto VI se transforma luego en una oxima de la fórmula II utilizando cualquier método convencional para convertir una cetona en una oxima. De preferencia se trata la cetona VI con un halohidrato de hidroxilamina, de preferencia clorhidrato de hidroxilamina, en una base

- conteniendo nitrógeno. Puede utilizarse cualquier base conteniendo nitrógeno convencional, de preferencia una amina. Entre las aminas que puede utilizarse se encuentran las aminas primarias, tal como las alquilaminas inferiores, particularmente metilamina, etilamina o anilina; las aminas secundarias, tal como las dialquilaminas inferiores, particularmente dimetilamina o dietilamina, o pirrol; y las aminas terciarias, tal como las trialquilaminas inferiores, particularmente trimetilamina y trietilamina, piridina y picolina. La temperatura y la presión no son críticas. La reacción puede llevarse a cabo, apropiadamente, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo, de preferencia a alrededor de 22°C, y a la presión atmosférica, en un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo alifático o aromático, por ejemplo n-hexano o benceno. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, en un exceso de base conteniendo nitrógeno, que sirve como el medio disolvente.

20. Los intermediarios de las fórmulas V y VI, en donde R_1 es arilo, aralquilo, $-(CH_2)_n-R_5$ o $-CHR_7-COOH$, donde R_5 es hidroxilo o , siendo R_6 H o NH_2 ; R_7 es alquilo inferior y n es un número entero comprendido entre 1 y 6, así como los intermediarios de la fórmula II, en donde R_1 es arilo, aralquilo, $-(CH_2)_n-R_5$ o $-CHR_7-COOH$, donde R_5 es hidroxilo o , siendo R_6 H, alcoxilo in-

fenior o NH_2 , R_7 es alquilo inferior y n es un número entero comprendido entre 1 y 6, son nuevos y como tales forman también parte del invento.

5. Según se ha indicado anteriormente, los derivados de tiofeno de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia, son efectivos agentes hipolipémicos, o sea, hacen descender el nivel de lípidos en la sangre de los mamíferos. Esta propiedad se ha demostrado en grupos de ratas Charles River hembras normales con un peso de 150
10. a 180 g. Se les administra primero una mezcla de aceite de maíz-glucosa durante varios días y luego se les administra los compuestos de prueba en sulfoxido de dimetilo (DMSO) ya sea por vía oral o parenteral.

15. La comparación de los niveles de triglicérido, ácido graso y colesterol en la sangre de ratas que reciben los compuestos de prueba muestra una reducción notable comparado con los niveles correspondientes de animales sin tratar. Se obtienen resultados similares en el caso de hepatocitos de rata.

20. Síntesis de ácido graso y colesterol en hepatocitos aislados

25. Se dejaron en ayuno ratas Charles River hembras durante 48 horas, luego se les administró una dieta de aceite de maíz al 1%, glucosa al 70% durante 7 a 14 días de 8 a 11 a.m. Se prepararon los hepatocitos de rata aislados mediante perfusión del hígado in situ. Se incubaron

- los hepatocitos en un baño de agua oscilante a 37°C durante 60 minutos. Cada matraz contiene un total de 2,1 cc en volumen, constituido por 1 cc de hepatocitos de rata aislados (10-20 mg de células en peso seco), 1 cc de tampón
5. de bicarbonato Krebs-Henseleit pH 7,4, 16,5 mM de glucosa, 1 micromol de L-alanina, 1 μ Ci de [14 C]alanina, 1 mCi 3 H₂O y 2 mM de inhibidor en H₂O o DMSO a p^H 7,4 (a menos que se indique de otro modo). Todas las incubaciones se efectuaron por triplicado y todos los experimentos se repitieron por
 10. lo menos dos veces. Se recoge el CO₂ de cada matraz después de 60 minutos de incubación con la adición de 0,3 cc de etanolamina:2-metoxi-etanol (1:2) en el vaso central 0,4 cc de ácido cítrico al 62,5% en el medio celular, e incubando durante 45 minutos. El contenido del vaso central se trans-
 15. fiere al fluido de cuenta de escintilación y se determina el contenido de 14 CO₂. Se saponifica el medio, se acidifica (solo para determinar la proporción de lipogenesis) y se extrae con hexano. En esta etapa se cuentan los lípidos (para determinar la proporción de lipogenesis) o se precipitan con digitonina,
 20. se lavan y se cuentan (para determinar la proporción de colesterogenesis). La conversión de 3 H₂O y [14 C]alanina en ácidos grasos o esteroides se determina en un sistema de cuenta de escintilación líquido. Los datos se expresan como nmoles de 3 H₂O y [14 C]alanina convertido en ácidos
 25. grasos o colesterol y nmoles de [14 C]alanina oxidada a 14 CO₂

por mg de células en peso seco por 60 minutos. Los resultados se exponen en la Tabla I.

TABLA I

EFECTO DE CLORHIDRATO DE 3-AMINO-4-CARBOMETOXI-2-N-PROPILTIOFENO SOBRE SINTESIS DE LIPIDOS Y PRODUCCION DE CO₂
5. EN HEPATOCITOS^a DE RATA AISLADOS

Tratamiento	Dosis mM	Síntesis de ácido graso		Síntesis de colesterol		Producción de CO ₂ [¹⁴ C]alanina convertida
		³ H ₂ O	[¹⁴ C]alanina convertida	³ H ₂ O convertido	[¹⁴ C]alanina	
Control (DMSO)	---	100	100	COMO % DE CONTROL		100
Clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propiltiofeno	0,05	17*	9*	28*	19*	49*
	0,25	21*	10*	29*	21*	50*
	0,10	18*	10*	35*	23*	53*
	0,05	18*	11*	33*	26*	54*
	0,01	30*	19*	49*	31*	73*

^a Cada matraz contuvo 13,7 mg de células en peso seco y 25 µl de DMSO.

Cada valor es la media de 2 a 14 determinaciones.

* Estadísticamente distinto del valor de control.

Síntesis de ácido graso y colesterol In Vivo

Se prepararon ratas haciéndolas ayunar durante 48 horas y realimentándolas con una dieta de aceite de maíz al 1% y glucosa al 70% durante 5 a 15 días. En el día del experimento se administró a las ratas 30 minutos antes de

- haber transcurrido 3 horas de la comida, mediante intubación oral. o después de pasadas 3 horas de la comida mediante inyección intraperitoneal. Las ratas se sacrificaron mediante decapitación después de una toma de 30 minutos
5. constituida por: 1 mCi de $^3\text{H}_2\text{O}$, μCi de [^{14}C]alanina, 12,3 mg de alanina y 30,6 mg de ácido alfa-cetoglutarico en solución salina de 0,25 cc, administrado al cabo de 3 horas de haber comido mediante inyección intravenosa en la vena de cola. Se extirparon rápidamente los hígados, se saponificaron y se acidificaron (solo para determinar la velocidad de lipogenesis) y se extrajo con hexano. En esta etapa se cuentan los lípidos (para determinar la proporción de lipogénesis) o se precipitan con digitonina, se lavan y se cuentan (para determinar la proporción de colesteroogénesis).
10. La conversión de $^3\text{H}_2\text{O}$ y [^{14}C]alanina en ácidos grasos o esteroides se determina en un sistema contador de escintilación líquido. Los resultados se exponen en las Tablas II-V.

TABLA II

20. EFECTO DE ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE CLORHIDRATO DE 3-AMINO-4-CARBOMETOXI-2-N-PROPII-TIOFENO SOBRE LIPOGENESIS Y COLESTEROGENESIS IN VIVO



	Dosis	Síntesis de ácido graso ^a	Síntesis de colesterol ^a	
	mmoles/kg	nmoles [¹⁴ C]alanina convertida/g/30 min.	micromoles de ³ H ₂ O convertido /g/30 min.	nmoles de [¹⁴ C]alanina convertida /g/30 min.
Control (1% de goma arábiga)	---	614 ± 66	1,36 ± 0,07	35,7 ± 3,2
Clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propiltiofeno	0,1	251 ± 36*	0,85 ± 0,06**	17,6 ± 1,9

^a Los datos se expresan como μ moles de ³H₂O y nmoles de [¹⁴C]alanina convertida en ácido graso o colesterol por g de hígado por 30 minutos.

* p > 0,01

** p > 0,001.

TABLA III

EFFECTO DEL CLORHIDRATO DE 3-AMINO-4-CARBOMETOXI-2-N-PROPILTIOFENO SOBRE LIPIDOS EN EL SUERO

	Vía de administración	Dosis mmoles/kg	Triglicéridos mg %	Colesterol mg %
Control (%) goma arábiga	i. p.	---	67 ± 4	116 ± 7
Clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propiltiofeno	i. p.	0,1	51 ± 3*	105 ± 11

* p > 0,01

TABLA IV

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION ORAL DE CLORHIDRATO DE 3-AMINO-4-CARBOMETOXI-2-N-PROPILTIOFENO SOBRE SINTE-
SIS DE ACIDO GRASO IN VIVO

	Dosis nmoles/kg	Síntesis de ácido graso ^a			
		µmoles de ³ H ₂ O convertido/ g/30 min.	% de con- trol	nmoles de [¹⁴ C]ala- nina con- vertida/ g/30 min.	% de control
Control (go- ma arábica al 1%)	—	19,6 ± 2,4	100	473 ± 76	100
Clorhidrato de 3-amino- -4-carbome- toxi-2-n-pro- piltiofeno	1,2	7,1 ± 1,7*	36	162 ± 60*	34

^a Los datos se expresan como µmoles de ³H₂O y nmoles [¹⁴C]alanina convertida en ácido grasos por g de hígado durante 30 minutos.

*p > 0,01

TABLA V

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION ORAL DE CLORHIDRATO DE 3-AMINO-4-
-CARBOMETOXI-2-N-PROPILTIOFENO SOBRE COLESTEROGENESIS



	Dosis nmoles/kg	µmoles de $^3\text{H}_2\text{O}^a$ convertido/g /30 min.	% de con- trol	nmoles de [^{14}C]alanina ^a convertida/ g/30 min.	% de con- trol
Control (goma arábica al 1%)	—	1,35 ± 0,04	100	33,0 ± 3,1	100
Clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propiltiofenol	1,2	0,88 ± 0,16*	65	15,2 ± 3,2**	46
	0,4	0,96 ± 0,05***	71	17,4 ± 0,09***	53

^a Los datos se expresan como µmoles de $^3\text{H}_2\text{O}$ y nmoles de [^{14}C]alanina convertida en colesterol por g de hígado durante 30 minutos.

15. * $p > 0,05$ ** $p > 0,01$ *** $p > 0,001$

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia pueden administrarse parenteral u oralmente. Para fines de administración parenteral se utilizan soluciones y suspensiones de dichos compuestos en DMSO, agua o goma arábica. Son particularmente apropiadas las soluciones acuosas estériles de las sales acuosolubles correspondientes. Estas formas de dosificación son especialmente apropiadas para fines de inyección peritoneal. Las soluciones acuosas, incluyendo aquellas de las sales disueltas en agua destilada pura, son adicionalmente útiles para fines de inyección intravenosa siempre que su pH se ajuste apropiadamente previamente. Estas soluciones en caso necesario, deben también estar apropiadamente tamponadas y el diluyente

25.

líquido hacerse primero isotónico con solución salina o glucosa suficiente. A este respecto, los medios acuosos estériles utilizados se obtienen fácilmente siguiendo técnicas corrientes bien conocidas por los expertos en el arte. Por ejemplo normalmente se utiliza agua destilada como el diluyente líquido.

La dosis requerida para hacer descender el nivel de lípidos en la sangre se determinará según la naturaleza y extensión de los síntomas. Por lo general inicialmente se administrarán pequeñas dosis con un aumento gradual de la dosificación hasta que se determine el nivel óptimo. Por lo general se encontrará que cuando se administra oralmente la composición se requerirán mayores cantidades de ingredientes activo para producir el mismo nivel que el producto con una cantidad menor administrada parenteralmente. Por lo general de alrededor de 0,1 a 1,2 mg de ingrediente activo por kilo de peso corporal administrado en unidades de dosificación simples o múltiples hace descender significativamente el nivel de lípidos en la sangre.

Los ejemplos no limitativos que siguen amplían la ilustración de este invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y el éter utilizado es el éter dietílico.

25.

EJEMPLO 1

5. Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso en un litro de éter anhidro en donde se habían disuelto 100,0 g de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-propil-tetrahidrotiofeno. Este procedimiento se llevó a cabo a 0° durante una hora. El matraz de reacción se tapó con un tubo de secado y se dejó agitar a la temperatura del ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente hasta la cristalización del producto. El sólido blanco se recogió mediante filtración y se lavó bien con éter, lo que dió 60,0 g de clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propiltiofeno, punto de fusión 178-180°. El producto se 10. recristalizó en metanol/éter, lo que dió 50,0 g del clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propiltiofeno puro, punto de fusión 180-181°.

15. El material de partida puede prepararse como sigue:

20. a) Se trató una solución de 116,55 g de metil-3-mercapto-propionato en 220 cc de metanol seco a -20° con 52,46 g de metóxido sódico. Al cabo de 20 minutos se instiló una solución de 203,0 g de etil-2-bromoalerato en 150 g de metanol seco. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura del ambiente y se agitó durante una noche. Se evaporó el metanol y se repartió el residuo entre éter/agua. Se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato al 10% y agua. Después de secado sobre sulfato magné- 25.

- sico se evaporó el éter, lo que dió 130 g de metil-4-tia-5-carbometoxioctanoato en forma de un aceite incoloro.
- b) A una suspensión de 54,0 g de metóxido sódico en 500 cc de benceno anhidro se instiló, a 25°, 130 g de metil-4-5. -tia-5-carbometoxioctanoato. Se agitó la mezcla durante una noche y se virtió en agua helada. Se extrajo la fase acuosa con benceno/éter (1:1) y luego se acidificó hasta pH 1 con HCl 6 N. El producto que se separa parcialmente del agua en este punto se recoge en cloruro de metileno.
10. La fase acuosa se vuelve a extraer con cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas combinadas y se evaporan hasta obtener 94,0 g de 4-carbometoxi-3-ceto-2-propil-tetrahidrotiofeno puro en forma de un aceite incoloro.
- o) Se trató una solución de 94,0 g de 4-carbometoxi-3-15. -ceto-2-propil-tetrahidrotiofeno en 250 cc de piridina seca con 40,0 g de clorhidrato de hidroxilamina a 25°. Se agitó la reacción durante una noche a la temperatura del ambiente. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre HCl 1N y cloruro de metileno. Se secó la 20. fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó, lo que dió 100 g de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-propil-tetrahidrotiofeno pura en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 2

25. Se dejó agitar a 25°C durante una noche una solución de 41,1 g de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-metil-

- tetrahidrotiofeno en 600 cc de éter anhidro, previamente saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso a 0°. Se recogió el sólido separado, se lavó bien con éter y se secó, lo que dió 33,2 g. La evaporación del filtrado dió, después de re-
5. cristalización del residuo, otros 4,2 g más para proporcionar un rendimiento total de clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-metiltiofeno puro de 37,4 g. El compuesto funde a 191-192°.

- De modo análogo se convirtió 49,12 g de oxima
10. de 4-carbometoxi-2-isopropil-3-ceto-tetrahidrotiofeno en 18,49 g de clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-isopropiltiofeno, punto de fusión 185° (descomposición).

El material de partida puede prepararse como sigue:

15. a) Se enfrió a 0° una solución de 66,29 g de metil-3-mercapto-propionato en 50 cc de metanol anhidro y se trató con 120 cc de una solución al 25% de metóxido sódico en metanol. A esta solución se instiló 100 g de etil-2-bromopropionato en 100 cc de metanol anhidro. Se dejó que prosiguiera la reacción a 25° durante una noche. Se evaporó
20. el disolvente y se repartió el residuo entre éter y bicarbonato sódico al 10%. La fase acuosa se volvió a extraer con éter. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio y se evaporaron, lo que dió
25. 121,40 g de éster 1-etil-6-metílico de ácido 2-metil-3-tia-

-1,6-hexandiico en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5. De modo análogo se combinó 61,4 g de metil-3-mercaptopropionato con 106,88g de etil-2-bromovalerato, lo que dió 120,91 g de éster 1-etil-6-metílico de ácido 2-isopropil-3-tia-1,6-hexandiico.

10. b) Se instiló una solución de 121,4 g de éster 1-etil-6-metílico de ácido 2-metil-3-tia-1,6-hexandiico en 90 cc de benceno seco a una suspensión de 30 g de metóxido sódico anhidro en 200 cc de benceno seco. Se dejó que prosiguiera la reacción a la temperatura del ambiente durante una noche. Se repartió la mezcla entre agua/éter. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con benceno. Luego se acidificó la fase acuosa hasta pH 1 con HCl 6N 1
15. se extrajo por tres veces con cloruro de metileno. Se combinaron los extractos de cloruro de metileno, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 79,17 g de 4-carbometoxi-3-ceto-2-metiltetrahidrotiofeno puro en forma de un aceite incoloro.

20. De modo análogo se convirtió 120,91 g de éster 1-etil-6-metílico de ácido 2-isopropil-3-tia-1,6-hexandiico en 91,0 g de 4-carbometoxi-2-isopropil-3-ceto-tetrahidrotiofeno.

25. c) Se trató una solución de 37,26 g de 4-carbometoxi-3-ceto-2-metil-tetrahidrotiofeno en 100 cc de piridina

5. a) Vidra con 18,0 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se agitó la mezcla durante 24 horas a 25°. Se concentró la reacción y se repartió entre ácido clorhídrico 1N/cloruro de metileno. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno. Se secaron los extractos orgánicos combinados y se evaporaron, lo que dió 40,1 g de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-metiltetrahidrotiofeno puro en forma de un aceite incoloro.

10. De modo análogo se convirtió 52,8 g de 4-carbometoxi-2-isopropil-3-ceto-tetrahidrotiofeno en 49,0 g de oxima de 4-carbometoxi-2-isopropil-3-ceto-tetrahidrotiofeno.

EJEMPLO 3.

15. Se trató una solución de 2,07 g de clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-metil-tiofeno en 35 cc de metanol con 23 cc de hidróxido sódico 1N. Se calentó la mezcla bajo reflujo durante media hora, se enfrió y se virió en salmuera. Se ajustó el pH a 5 y se extrajo siete veces con cloruro de metileno/metanol (4:1). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron y se evaporaron, lo que dió 20. 1,23 g de 3-amino-4-carboxi-2-metiltiofeno puro, punto de fusión 162-164°. El compuesto recristalizado en acetato de etilo/pentano, dió una muestra analítica, punto de fusión 163-164°.

25. De modo análogo se convirtió 5,0 g de cloxi-

drato de 3-amino-4-carbometoxi-2-isopropiltiofeno en 3,3 g de 3-amino-4-carboxi-2-isopropiltiofeno, punto de fusión 117-118°.

5. De modo análogo se convirtió 1,41 g de clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-propiltiofeno en 0,625 g de 3-amino-4-carboxi-2-propiltiofeno, punto de fusión 144-145°.

EJEMPLO 4.

10. Se trató una solución de 1,03 g de clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-metil-tiofeno en 30 cc de agua con una solución de 0,45 g de cianato potásico en 10 cc de agua. Se separó un sólido blanco. Se extrajo la mezcla tres veces con cloruro de metileno. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron y se evaporaron, lo
15. que dió 0,82 g de éster metílico de ácido 4[(amino-carbonil)-amino]-5-metil-3-tiofencarboxílico puro. El compuesto puede recristalizarse en acetato de etilo para obtener un sólido blanco, punto de fusión 194-195°.

EJEMPLO 5

20. En una solución de 80,0 g de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-feniltetrahidrotiofeno en 600 cc de éter anhidro se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a 0° durante una hora. Se trató la suspensión con 300 cc de metanol y se agitó a 25° durante una noche. Se recogió
25. el producto mediante filtración y se lavó con éter, lo

que dió 70,0 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-feniltiofen-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido, punto de fusión 181-182°. El compuesto puede recristalizarse en metanol.

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

10. a) Se enfrió a 0° una solución de 104,95 de metil-3-mercaptopropionato en 200 cc de metanol y se trató con 207,5 g de una solución al 25% de metóxido sódico en metanol. A la solución homogénea resultante se instiló bajo argón 200,0 g de acetato de metil-alfa-bromofenilo en 200 cc de metanol. Se agitó la reacción a 25° durante una noche. Se separó el disolvente mediante evaporación y se repartió el residuo entre agua y cloruro de metileno, lo que dió 234,0 g de éster dimetílico de ácido 2-fenil-3-tia-adípico en forma de un aceite incoloro.

20. b) Se instiló a 25° una solución de 234,0 g de éster dimetílico de ácido 2-fenil-3-tia-adípico en 300 cc de benceno seco a 54,05 g de metóxido sódico. Se agitó la mezcla reaccional durante una noche y se vertió en agua. Se separó por filtración el sólido y se extrajo el filtrado por dos veces con éter. Luego se adicionó el sólido a fase acuosa que a continuación se acidificó hasta pH 1 con HCl 6N. Se extrajo la mezcla por tres veces con cloruro de metileno.

25. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato sódico y

se evaporaron lo que dió 145,24 g de 4-carbometoxi-3-ceto-2-fenil-tetrahidrotiofeno en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5. c) Se trató una solución de 82,24 g de 4-carbometoxi-3-ceto-2-fenil-tetrahidrotiofeno en 120 cc de piridina anhidra con 28,85 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se agitó la solución a 25° durante dos días, y se evaporó el disolvente en vacío. Se repartió el residuo entre HCl 1N y cloruro de metileno. Se volvió a extraer la fase acuosa con cloruro de metileno. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 90,0 g de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-fenil-tetrahidrotiofeno en forma de un aceite incoloro.
- 10.

EJEMPLO 6

15. Se trató una solución de 10,0 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-feniltiofen-3-carboxílico en 80 cc de metanol con 82 cc de hidróxido sódico 1N. Se calentaron los reactivos bajo reflujo durante 30,0 minutos y se enfriaron a la temperatura del ambiente. Se ajustó el pH a 5 y el producto que se segregó se separó por filtración y se secó, lo que dió 8,2 g de ácido 4-amino-5-feniltiofen-3-carboxílico puro, punto de fusión 201-202°, después de recristalización en acetato de etilo/pentano.
- 20.

25. EJEMPLO 7

- Se trató una solución de 13,3 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-feniltiofen-3-carboxílico en 70 cc de piridina anhidra con 5,93 cc de anhídrido acético y se calentó a 50° durante 4 horas. En este punto
5. se adicionaron 5 cc más de anhídrido acético y se calentó la solución a 50° durante 16 horas más. Se enfrió la mezcla reaccional y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre HCl 1N y cloruro de metileno. La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno. Se combinaron
10. los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 13,7 g de éster metílico de ácido 4-acetamido-5-feniltiofen-3-carboxílico puro. El compuesto recristalizado en acetato de etilo/pentano dió agujas blancas, punto de fusión 117-118°.

15. EJEMPLO 8

- Se trató una solución de 8,6 g de éster metílico de ácido 4-acetamido-5-feniltiofen-3-carboxílico en 30 cc de metanol con 34,4 cc de NaOH 1N y se calentó bajo reflujo durante 1 hora y media. Se enfrió la mezcla reaccional, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con cloruro de metileno/metanol (8:2). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 7,2 g de ácido 4-acetamido-5-feniltiofen-3-carboxílico puro, punto de fusión 182-183°, después de recristalización en acetato de etilo.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 9

Preparación del clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofencarboxílico.

5. A una solución de 125 g de metil-3-mercapto-propionato en 75 cc de metanol seco se instiló a 0° 249 cc de metóxido sódico/metanol al 25%. La mezcla resultante se trató a gotas y a 0° con 200 g de etil-2-bromobutirato en 75 cc de metanol seco. Se separó el baño refrigerante y la mezcla reaccional se agitó durante una noche a 25°. Se
10. concentró la mezcla y se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se secaron los extractos orgánicos y se evaporaron lo que dió 229 g de diéster en forma de un aceite incoloro.

15. A una suspensión de 63,5 g de metóxido sódico en 300 cc de benceno seco se instiló a 25° 229 g de dicho diéster en 200 cc de benceno seco. Después de agitarse durante una noche a la temperatura del ambiente se virvió la mezcla reaccional en 800 cc de agua y se volvió a extraer la fase bencénica con 200 cc de agua. Se combinaron
20. las fases acuosas, se acidificaron cuidadosamente con HCl 6N y se extrajeron por tres veces con cloruro de metileno/metanol, 5:1. Se secaron los extractos orgánicos y se evaporaron, lo que dió 149,7 g de cetona pura en forma de aceite incoloro.

25. A una solución de 276,1 g de dicha cetona en

500 cc de piridina anhidra se adicionó en varias porciones 121,6 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se dejó que prosiguiera la reacción durante 20 horas a 25°, se concentró y se repartió entre cloruro de metileno/HCl 3N. Se volvió a lavar la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno/metanol 5:1. Se secaron las fases orgánicas y se evaporaron, lo que dió 253 g (82%) de oxima pura en forma de un aceite amarillo pálido.

10. Se trató a 25° una solución de 253 g de dicha oxima en 2 l de éter anhidro con vapor de cloruro de hidrógeno gaseoso durante una hora. Se sembró la mezcla reaccional con 0,5 g de producto auténtico y se agitó durante una noche a 25°. Se filtró el producto bruto, se lavó con éter anhidro y se recristalizó en metanol/éter, lo que dió 173 g de clorhidrato de amino-tiofeno puro, punto de fusión 161°.

20. Los ejemplos que siguen 10 y 11 ilustran composiciones farmacéuticas que contienen, en calidad de compuesto activo, el clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propil-tiofeno.

EJEMPLO 10.

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>	
25. Compuesto activo	10 mg	50 mg
Lactosa	165 mg	125 mg

Almidón de maíz	30 mg	30 mg
Talco	5 mg	5 mg
Peso total	210 mg	210 mg

EJEMPLO 11

5. Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
Compuesto activo	25,00 mg
Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	175,00 mg
10. Almidón de maíz	24,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Peso total	225,00 mg

EJEMPLO 12.

- Se trató una muestra de 10,0 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofencarboxílico en 100 cc de metanol con 105 cc de hidróxido sódico 1-N y se calentó bajo reflujo durante una hora. Se enfrió la mezcla resultante y se repartió entre agua (pH 4,5) y cloruro de metileno/metanol (4:1). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno/metanol (:1) cinco veces. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 6,4 g de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofencarboxílico. El producto recristalizado en acetato de etilo/pentano dió una muestra pura, punto de fusión 132-133°C.

EJEMPLO 13

Se disolvió una muestra de 1,10 g de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofencarboxílico en 20 cc de etanol absoluto que se había saturado previamente con cloruro de

- hidrógeno gaseoso. Se calentó la reacción resultante bajo reflujo durante 22 horas, se enfrió y se evaporó, lo que dió 1,081 g de clorhidrato de éster etílico de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofen-carboxílico puro, punto de fusión 142-5. -143°C (etanol absoluto).

EJEMPLO 14.

- Se disolvió una muestra de 1,50 g de ácido 4-amino-5-propil-3-tiofencarboxílico en 75 cc de etanol absoluto que se había saturado previamente con cloruro de hidrógeno gaseoso. La reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 24 horas, se enfrió y se evaporó, lo que dió 1,43 g de clorhidrato de éster etílico de ácido 4-amino-5-propil-3-tiofencarboxílico puro, punto de fusión 144°C (desc.) después de recristalización en acetato de etilo.

15. EJEMPLO 15.

- Se disolvió una muestra de 1,02 g de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofencarboxílico en 50 cc de isopropanol que se había saturado previamente con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se calentó la reacción resultante bajo reflujo durante 48 horas, se enfrió y se evaporó, lo que dió 0,927 g de clorhidrato de éster isopropílico de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofencarboxílico, punto de fusión 159°C (desc.) después de recristalización en isopropanol/éter.

EJEMPLO 16

25. Se disolvió en 600 cc de éter absoluto una muestra de 101 g (0,437 mol) de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-butiltetrahidrotiofeno. Se introdujo en el curso de una hora y a 0°C cloruro de hidrógeno gaseoso. Se agitó la reacción resultante durante una noche a 25°C y

se evaporó, lo que dió 109 g (100%) de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-butil-3-tiofenocarboxílico bruto. El producto se purificó mediante recristalización en acetato de etilo/pentano, lo que dió un sólido blanco, punto de fusión 120°C, (descomposición).

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

A una solución de 106,8 g de metil-3-mercapto-
propionato en 100 cc de metanol seco a 0°C se instilaron
10. 193 cc de una solución al 25% de metóxido sódico en metanol. A la mezcla resultante se instilaron, a 0°C, 200 g de etil-2-bromovalerato en 100 cc de metanol seco. Se dejó proseguir la reacción a 25°C durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se repartió el residuo entre
15. agua/cloruro de metileno, y se extrajo adicionalmente la fase acuosa (2 veces) con cloruro de metileno/metanol (4:1). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 213,25 g de éster 2-butil-3-ti-
-1,6-hexandioico-1-etil-6-metílico puro en forma de un acei-
20. te incoloro.

Una solución de 213,25 g de éster 2-butil-3-ti-
-1,6-hexandioico-1-etil-6-metílico en 400 cc de benceno se-
co se instiló a una suspensión de 48,0 g de metóxido sódico anhidro en 200 cc de benceno seco. Se agitó la mezcla
25. resultante durante una noche a la temperatura del ambiente. Se repartió la mezcla reaccional entre agua/éter y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con benceno (1x). Después de acidificación hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado se extrajo la fase acuosa (3x) con cloruro de

metileno. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 96,5 g de 4-carbometoxi-3-ceto-2-butiltetrahidrotiofeno puro en forma de un aceite incoloro.

5. Una muestra de 96,5 g de 4-carbometoxi-3-ceto-2-butiltetrahidrotiofeno en 170 cc de piridina se trató con 37,3 g de clorhidrato de hidroxilamina y se agitó durante una noche a 25°C. Se concentró la mezcla reaccional resultante en vacío y se repartió entre ácido clorhídrico 3N/cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo adicionalmente (2x) con cloruro de metileno/metanol (4:1). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 101 g de oxima de 4-carbometoxi-3-ceto-2-butil-tetrahidrotiofeno puro en forma de un aceite incoloro.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 17.

- Una solución de 11,085 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofencarboxílico en 50 cc de piridina anhidra se trató con 6,0 cc de anhídrido acético en una porción a 25°C. La mezcla reaccional resultante se agitó a la temperatura del ambiente durante 3,0 horas, se concentró, y se repartió entre ácido clorhídrico 1N/cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo adicionalmente (2x) con cloruro de metileno. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 11,17 g de éster metílico de ácido 4-acetamido-5-etil-3-tiofencarboxílico puro, punto de fusión 85-86°C (benceno/hexano).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 18

- Una solución de 7,4 g de éster metílico de ácido 4-acetamido-5-etil-3-tiofenocarboxílico en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto se trató a gotas con 52 cc de una solución de diborano/tetrahidrofurano III a 25°C.
5. Se agitó la mezcla reaccional durante una noche a la temperatura del ambiente, se enfrió con agua (a gotas) y se repartió entre hidróxido amónico concentrado/cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo adicionalmente (2x) con cloruro de metileno/metanol (4:1). Se combinaron los
10. extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 7,3 g de residuo. El residuo se cromatografió sobre una columna de un kilo de gel de sílice eluyéndose con cloruro de metileno/metanol (4:1). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre
15. sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 7,3 g de residuo. El residuo se cromatografió sobre una columna de un kilo de gel de sílice eluyéndose con cloroformo/metanol (9:1). Se eluyó primero éster metílico de ácido 5-etil-
20. -4-etilaminotiofen-3-carboxílico y se obtuvo un aceite incoloro mediante la evaporación de las fracciones apropiadas. Luego se recogió este compuesto en 50 cc de metanol que se había saturado previamente con cloruro de hidrógeno gaseoso. La evaporación dió 1,37 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 5-etil-4-etilamino-tiofen-3-
25. -carboxílico puro, punto de fusión 135°C. (doscomposición) (metanol/éter).

EJEMPLO 19

Clorhidrato de éster metílico de ácido 5-etil-4-etilamino-3-tiofenocarboxílico.

- Una solución de 2,81 g de éster metílico de ácido 5-etil-4-trifluoroacetamidotiofen-3-carboxílico en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto se adicionó a gotas a 0°C en un matraz conteniendo 1,32 g de hidruro sódico
5. (dispersión al 50%) en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y 5 cc de yoduro de metilo. Se agitó la mezcla reaccional resultante durante 1 hora y media y se trató secuencialmente con 1,3 g de hidruro sódico (50%) y 5 cc de yoduro de metilo. Al cabo de 6 horas se enfrió la mezcla reaccional
 10. resultante con 25 cc de una solución de hidróxido amónico al 20% que se adicionó a gotas. Se acidificó la mezcla reaccional con ácido clorhídrico concentrado y se lavó (2 x) con cloruro de metileno. Se basificó la fase acuosa con hidróxido amónico concentrado y se extrajo (3x) con
 15. cloruro de metileno/metanol (4:1). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió 0,734 g de éster metílico de ácido 5-etil-4-metilamino-3-tiofen-carboxílico, en forma de un aceite incoloro. Este compuesto se disolvió en 20 cc de
 20. metanol que se había saturado previamente con cloruro de hidrógeno gaseoso y se evaporó, lo que dió 0,868 g (37%) de clorhidrato de éster metílico de ácido 5-etil-4-metilamino-3-tiofen-carboxílico bruto. El producto se purificó mediante recristalización en metanol/éter, lo que dió
 25. agujas blancas, punto de fusión 172-173°.

El material de partida puede prepararse como sigue:

Una solución de 4,434 g (0,02 mol) de éster metílico de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofen-carboxílico, clor-

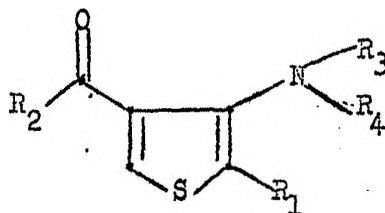
- hidrato, en 40 cc de piridina anhidra se trató a 25°C con 3,14 cc de anhídrido trifluoroacético en una porción. La mezcla reaccional resultante se agitó a 25°C durante una hora y se repartió entre ácido clorhídrico 3N/cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo adicionalmente (2x) con cloruro de metileno/metanol, (4:1). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dio 4,85 g (86%) de éster metílico de ácido 5-etil-4-trifluoroacetamidotiofen-3-carboxílico, punto de fusión 55-56°C (hexano).
- 5.
- 10.

= . =

REIVINDICACIONES

- Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes en U.S.A. nº 716.853 del 23 de Agosto de 1976, nº 716.854 del 23 de Agosto de 1976 y 820.521 del 1 de Agosto de 1977.
- 15.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tiofeno de la fórmula general



I

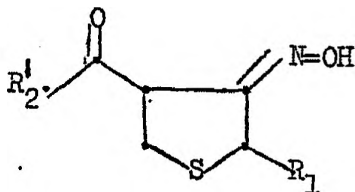
en donde

R₁ es alquilo inferior; arilo o aralquilo

R₂ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o amino;

R_3 y R_4 que pueden ser iguales o distintos, son alquilo inferior, aralquilo, acilo o hidrógeno;

y sus sales, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10. en donde

R_2' es alcoxilo inferior y

R_1 tiene el significado antes indicado,

con un ácido y aislar un éster obtenido de la fórmula I, donde R_2 es un alcoxilo inferior y R_3 y R_4 son hidrógeno, en esta forma o en forma de un ácido, aldehído, amida o amina substituida de fórmula I o una sal de la misma.

15.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es alquilo inferior o arilo, particularmente alquilo inferior, R_2 es alcoxilo inferior o hidroxilo, particularmente alcoxilo inferior; y $-N(R_3, R_4)$ es amino o alcanollamino inferior, particularmente amino.

20.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el clorhidrato de éster metílico de ácido 4-amino-5-etil-3-tiofen carboxílico.

25.

4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el clorhidrato de 3-amino-4-carbometoxi-2-n-propiltiofeno.

5. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Agosto de 1977

p.a.

JAI ME I SERN CUYAS

P.P.

