

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19	ES	11	468064	10	AI
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			20-3-78		

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

PATENTE DE INVENCION

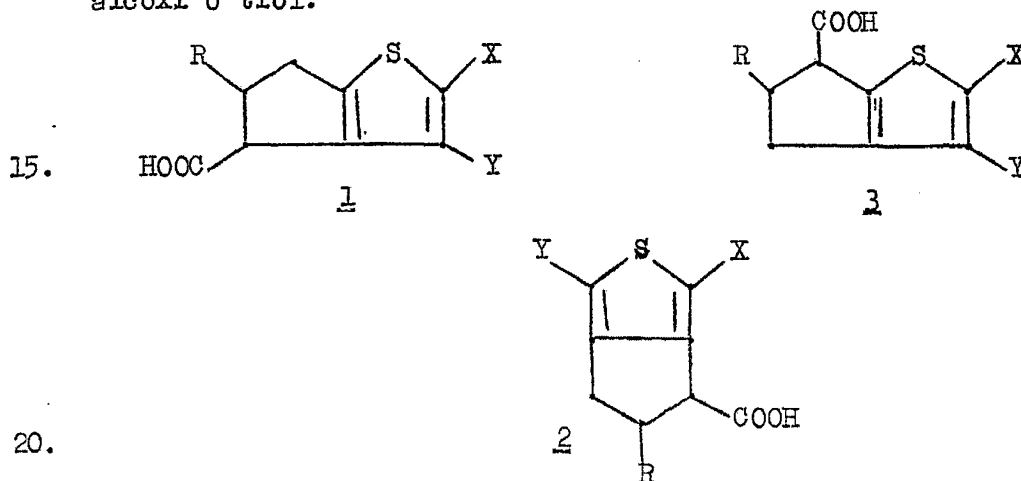
20007.1510

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS DIHIDROCICLOPENTATIO FENCARBOXILICOS"		
71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS MADAUS CERAFARM, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE C/. Fuego s/n. BARCELONA (4)		
72 INVENTOR (ES) D. José M ^a Carulla Oliver D. Sebastian Juliá Arechaga D. José-Oriol Oliva Granell D. Jose Antonio Poch Gabarró		
73 TITULAR (S) LABORATORIOS MADAUS CERAFARM, S.A.		
74 REPRESENTANTE D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

POOR QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente cubre la invención de procedimientos para la obtención de compuestos químicos cuya estructura corresponde a las descritas en las figuras 1, 2 y 3 y análogos con otro núcleo heteroaromático en lugar del tiofeno (tal como piridina, furano, etc.), donde R puede ser H o un sustituyente alquilo (tal como metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclohexilo, etc.), X puede ser hidrógeno, un sustituyente alquilo, o un halógeno, e Y puede ser un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo hidroxilo, amina, nitro, ciano, alcoxi o tiol.

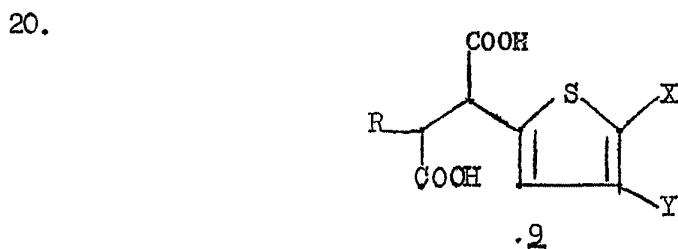
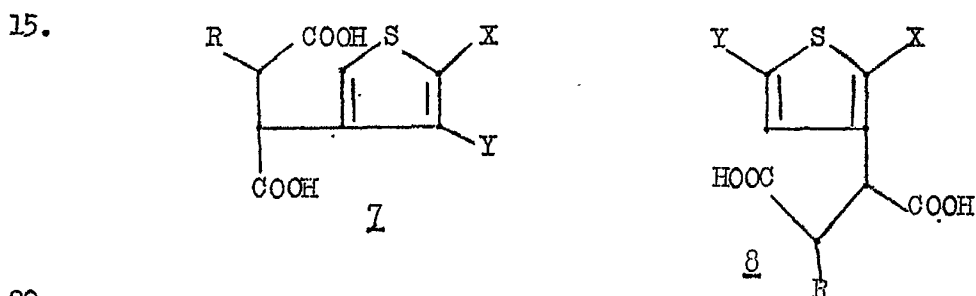
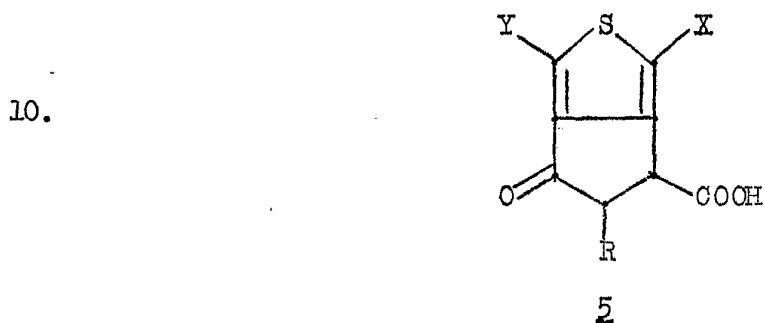
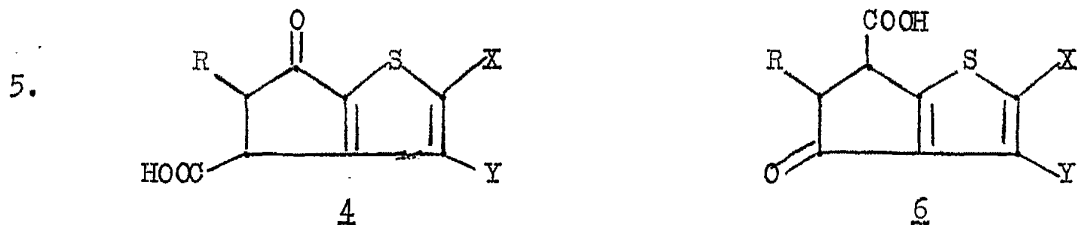


25. Todos estos compuestos actúan como agentes antiinflamatorios y pueden ser utilizados en cualquier forma de administración (tabletas, supositorios, inyectables, etc.).

El procedimiento de invención que se describe responde al siguiente esquema de síntesis:

Obtención de los correspondientes ácidos oxodihidrociclopentatiófencarboxílicos o sus análogos con otros

núcleos heteroaromáticos (4, 5 y 6), a partir de los correspondientes ácidos 2-tienilsuccínicos (7, 8 y 9) o sus análogos con otro núcleo heteroaromático.



25. El procedimiento consiste en la obtención del anhídrido correspondiente por ebullición del ácido tienilsuccínico o análogo con anhídrido acético. Posteriormente, acilación intramolecular de Friedel-Crafts del anhídrido así obtenido, por ebullición a reflujo en un

disolvente adecuado (cloruro de metileno, sulfuro de carbono, benceno, etc.) durante 6 ó más horas, en presencia de un catalizador adecuado para dicha reacción (cloruro de aluminio, cloruro estánnico, cloruro férrico, cloruro de cinc, trifluoruro de boro, o similar). De esta forma se obtienen los compuestos 4, 5 y 6 ó sus análogos con otros anillos heteroaromáticos.

En una segunda fase de la obtención, los ácidos oxodihidrociclopentatíofencarboxílicos (4, 5 y 6), o sus análogos con otros grupos heteroaromáticos, son reducidos a los correspondientes ácidos dihidrociclopentatíofencarboxílicos (1, 2 y 3), o sus análogos con otros grupos heteroaromáticos, siguiendo el método denominado de Clemmensen, con lo que reduce el grupo carbonilo cetónico a metileno. El método consiste en calentar a reflujo los compuestos citados (4, 5 y 6) en presencia de cinc, cloruro mercuríco, ácido clorhídrico concentrado y ácido acético durante el tiempo necesario para la total desaparición del producto de partida.

Como ejemplo no limitativo del procedimiento expuesto se describe el siguiente

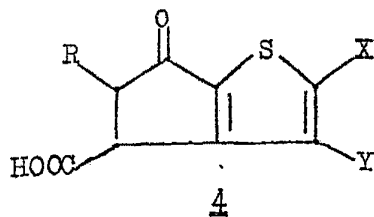
EJEMPLO

Acido 6-oxo-4H-5,6-dihidrociclopenta(b)tiófen-4-carboxílico

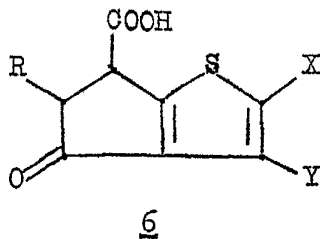
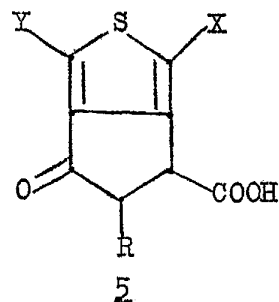
A 8,68 gr de ácido 3-tienilsuccínico (0,0429 mols) se añaden 90 ml anhídrido acético, hirviéndose la mezcla a reflujo alrededor de 6 horas, al cabo de las cuales se evaporan el ácido acético y anhídrido acético a presión reducida quedando un residuo bruto de 8,08 gr, correspondientes al anhídrido 3-tienilsuccínico, que se

destila a presión reducida (146-7°C/0,5 mm).

- 5 gr del anhídrido destilado (0,0275 mols) se disuelven en 100 ml de cloruro metileno seco. Se añaden a 7,35 gr de cloruro aluminio anhidro (0,055 mols) en
5. suspensión en 100 ml de cloruro de metileno, con agitación. Se mantiene la mezcla a reflujo 12 horas al cabo de las cuales se vierte sobre hielo y clorhídrico concentrado. Se separa la capa orgánica, lava con H₂O, seca sobre sulfato magnésico y evapora obteniéndose 3,5 gr (70%)
10. de un sólido de P.F. 128-30 desc. que se cristaliza de acetato de etilo. Anál. Elem. Calculado para C₈H₆O₃S 52,76% C, 3,32% H, 17,57% S. Hallado 52,57% C, 3,19% H, 17,38% S.
- Acido 4H-5,6-dihidrociclopenta(b)tiopen-4-carboxílico
- 1,38 gr del ácido anterior (7,58·10⁻² mols) se
15. mezclan con 4,5 gr de cinc, 0,45 gr de cloruro mercurio, 4,5 ml de agua, 7 ml de clorhídrico concentrado, 10 ml de tolueno y 0,4 ml de ácido acético. Se pone la mezcla a reflujo durante 3 horas con agitación, al cabo de las cuales se añaden 20 ml de agua y extrae con 2 x 20 ml de
20. éter. Se lava la solución etérea con agua, se seca sobre sulfato magnésico y evapora el éter, obteniéndose 0,60 gr de un sólido que se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice. P.F. 86-88°C; IR (BrK) 2500-3500 1695 cm⁻¹; UV λ máx = 228 (ε = 5680, EtOH). Anál. Elem.
25. Calculado para C₈H₈O₂S 57,14% C, 4,79% H, 19,03% S; Hallado 56,98% C, 4,88% H, 19,34% S.



5.



10.

los cuales en una segunda fase son reducidos por el procedimiento de Clemensen, para rendir los ácidos dihidrociclopentatitofencarboxílicos de la fórmula general ya citada (1, 2 y 3).

15.

= . =

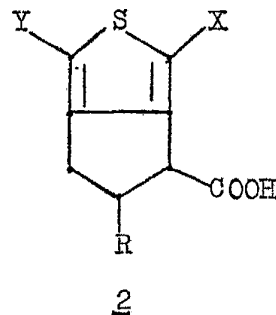
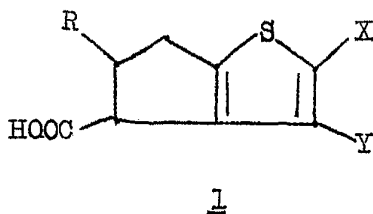
N O T A

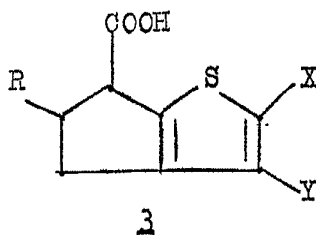
Descrito el objeto del presente invento lo que se declara nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones.

20.

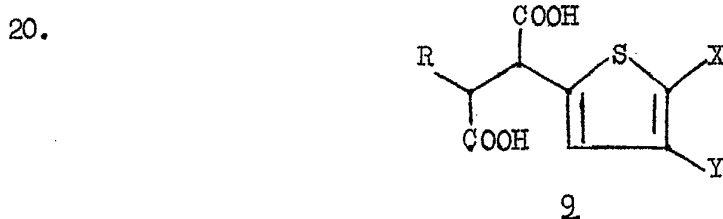
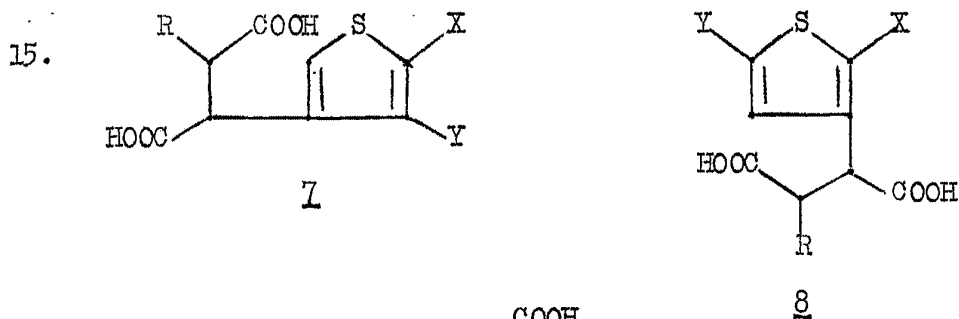
1. Un procedimiento para la obtención de ácidos dihidrociclopentatitofencarboxílicos, de fórmula general:

25.



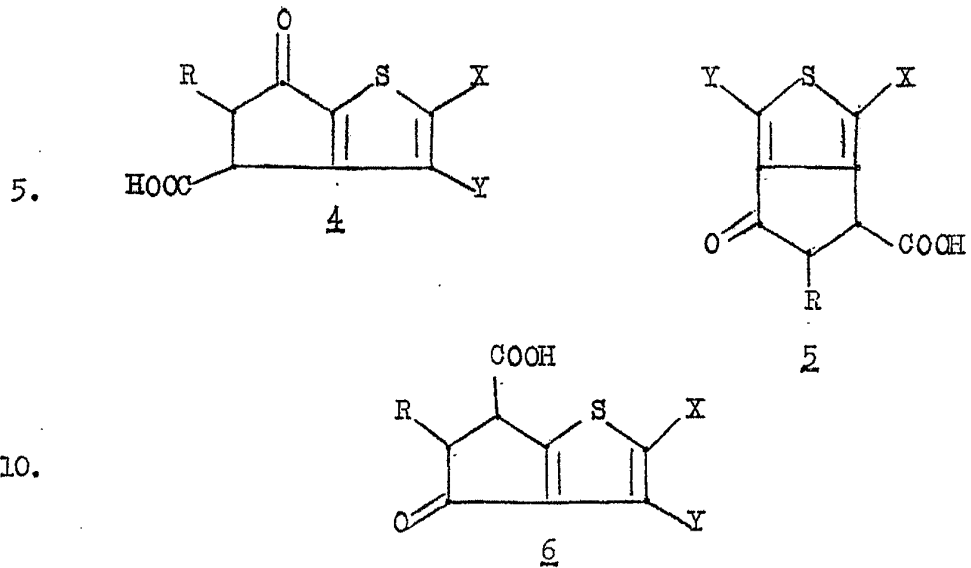


5. donde R representa hidrógeno, alquilo inferior C₁ a C₆;
X representa hidrógeno, alquilo inferior C₁ a C₆
ó halógeno;
Y significa hidrógeno, halógeno o uno de los grupos hidroxilo, amino, nitro, ciano, alcoxi o tiol,
10. y también de sus análogos con otro núcleo heteroaromático, de preferencia piridina o furano, caracterizado porque en una primera fase del proceso los diácidos de estructura



25. se transforman en los correspondientes anhídridos por ebullición a reflujo con anhídrido acético y a continuación los anhídridos obtenidos en dicha fase, se someten a una reacción de acilación interna Friedel-Crafts, transformándose en los ácidos oxodihidrociclopentatiotiofencar-

boxílicos intermediarios de estructuras correspondientes



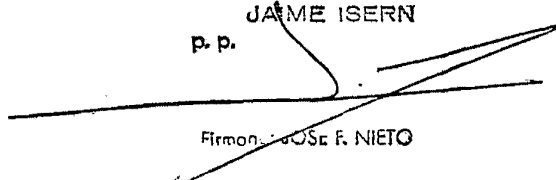
en cuyas fórmulas 4 a 6 los sustituyentes R, X e Y, tienen el mismo significado expresado antes, y los citados intermediarios, en una segunda fase, son reducidos por el procedimiento de Clemensen, para formar los ácidos dihidrociclopentatiofencarboxílicos de la fórmula general oitada.

2. Un procedimiento para la obtención de ácidos dihidrociclopentatiofencarboxílicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escrita escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 MAR. 1978

JAI ME ISERN
p. p.


Firmado JOSÉ F. NIETO