

11	NUMERO
21	468129
22	FECHA DE PRESENTACION



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

468,129

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:
31	NUMERO
32	FECHA
33	PAIS

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		

60	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)

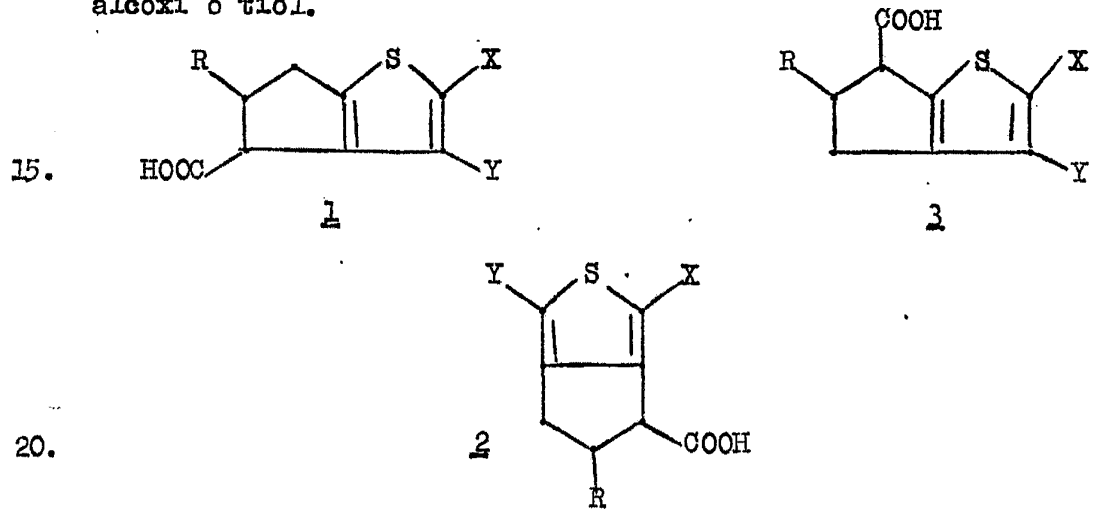
72	INVENTOR (ES)
	D. JOSE M ^a Carulla Oliver D. Jose-Oriol Oliva Granell D. Sebastian Julia Arechaga D. Jose Antonio Poch Gabarró

73	TITULAR (ES)
	LABORATORIOS MADAUS CERAFARM, S.A.

74	REPRESENTANTE
	D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

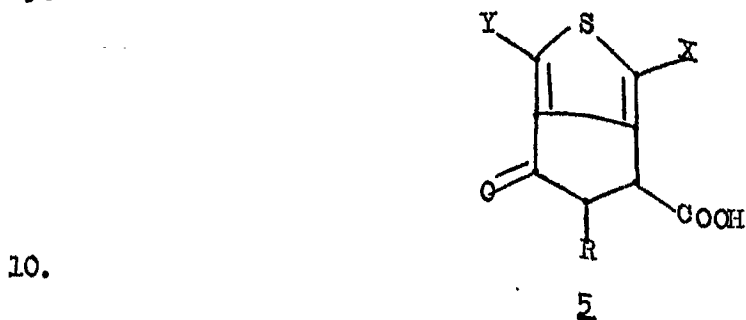
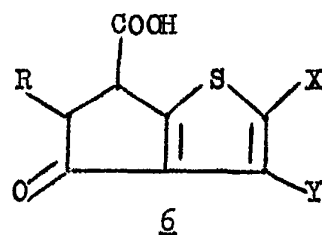
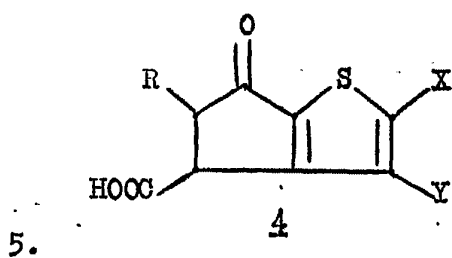
Esta patente cubre la invención de procedimientos para la obtención de compuestos químicos cuya estructura corresponde a las descritas en las figuras 1, 2 y 3 y análogos con otro núcleo heteroaromático en lugar del tiofeno (tal como piridina, furano, etc.) donde R puede ser H o un sustituyente alquilo (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.



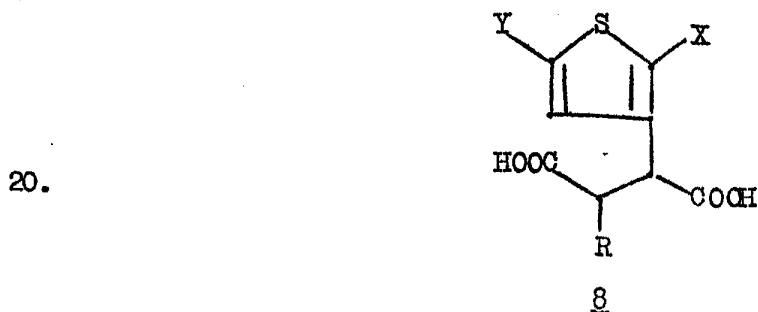
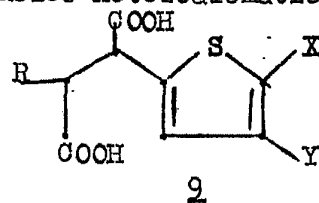
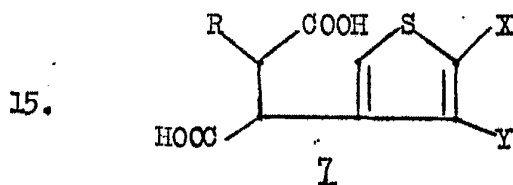
Todos estos compuestos actúan como agentes antiinflamatorios y pueden ser utilizados en cualquier forma de administración (tabletas, supositorios, inyectables, etc.).

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

Obtención de los correspondientes ácidos oxodihidrociclopentatiotiofencarboxílicos 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 transformar los ácidos tienilsuccínicos (7, 8 y 9) o sus análogos con otro núcleo heteroaromático, mediante una reacción intramolecular de ciclodeshidratación, catalizada por sustancias de naturaleza ácida, en los correspondientes ácidos oxodihidrociclopentatiófencarboxílicos (4, 5 y 6) o sus análogos con otros grupos heteroaromáticos. Como catalizadores para la

citada reacción pueden utilizarse ácidos fluorhídrico, fluorosulfónico, polifosfórico, solos o combinados con ácidos de Lewis, tales como tricloruro de aluminio, tetracloruro de estaño o tetracloruro de silicio.

5. Las condiciones de reacción dependen del catalizador utilizado y la naturaleza del sustrato a ciclar. Para los compuestos tiofénicos el catalizador recomendado es el ácido polifosfórico, que es el que proporciona mejores rendimientos. En el caso de utilizar este ácido como catalizador la reacción debe realizarse a temperaturas entre 70 y 150°, siendo preferible utilizar un solvente inerte como medio de reacción, a fin de disminuir en lo posible la formación de resinas, que disminuyen el rendimiento y dificultan la purificación posterior.
10. Una vez, obtenidos, los ácidos oxodihidrociclopentatiofencarboxílicos (4, 5 y 6) o sus análogos con otros núcleos heteroaromáticos, se reducen por el procedimiento de Clemensen, obteniéndose los ácidos dihidrociclopentatiofencarboxílicos (1, 2 y 3) o análogos con otros núcleos heteroaromáticos objeto de la presente invención.
15. La reacción de Clemensen se puede realizar a partir del crudo de la reacción anterior, sin necesidad de purificación previa y se realiza manteniendo a reflujo en medio tolueno-acético-clorhídrico concentrado el crudo de reacción junto con cinc y cloruro mercurico. El tiempo de reacción depende del producto utilizado, por lo que se debe mantener la reacción hasta total desaparición de producto de partida. Ello sucede en la mayoría de los compuestos entre las 3 y 6 horas de reacción.

20. La reacción de Clemensen se puede realizar a partir del crudo de la reacción anterior, sin necesidad de purificación previa y se realiza manteniendo a reflujo en medio tolueno-acético-clorhídrico concentrado el crudo de reacción junto con cinc y cloruro mercurico. El tiempo de reacción depende del producto utilizado, por lo que se debe mantener la reacción hasta total desaparición de producto de partida. Ello sucede en la mayoría de los compuestos entre las 3 y 6 horas de reacción.

25. La reacción de Clemensen se puede realizar a partir del crudo de la reacción anterior, sin necesidad de purificación previa y se realiza manteniendo a reflujo en medio tolueno-acético-clorhídrico concentrado el crudo de reacción junto con cinc y cloruro mercurico. El tiempo de reacción depende del producto utilizado, por lo que se debe mantener la reacción hasta total desaparición de producto de partida. Ello sucede en la mayoría de los compuestos entre las 3 y 6 horas de reacción.

Una vez realizada esta reacción el producto se purifica, bien por cristalización, bien por cromatografía sobre gel de sílice, llegándose de esta forma a productos del tipo 1, 2 y 3 o sus análogos con otro grupo heteroaromático, cuyo microanálisis concuerda con el esperado a partir de su estructura.

Como ejemplos no limitativos de la siguiente invención se describen los siguientes

EJEMPLOS

10. 1. Acido 5-etil-4H-5,6-dihidrociclopenta-(b)-tiofen-6-carboxílico

En un balón de 3 bocas provisto de refrigerante de reflujo y agitador se colocan 100 gr de ácido polifosfórico y 100 ml de xileno. Se calienta la mezcla hasta 100° con agitación y al llegar a esta temperatura se adicionan 19,6 gr (0,086 moles) de ácido 5-etil-2-tienilsuccínico. Se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas, al cabo de las cuales se vierte sobre agua (500 ml). Se decanta la fase orgánica que se lava de nuevo con 250 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila el xileno hasta quedar un residuo pastoso de color oscuro, que pesa 14,4 gr.

Se coloca este residuo en un balón, provisto de reflujo y agitación y se añaden 44 gr de cinc (0,672 mols) 4,4 gr de cloruro mercuríco, 44 ml de agua, 120 ml de tolueno, 4,4 ml de ácido acético. Se adicionan gota a gota 80 ml de clorhídrico concentrado y se coloca la mezcla a reflujo. Al cabo de cinco horas no se observa producto inicial por cromatografía de capa fina, por lo que se pa-

- ra la reacción. Se separa la fase orgánica, se lava con solución básica, se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el tolueno a presión reducida, quedando un residuo sólido de color oscuro que se decolora con carbón activo y purifica por cristalización de hexano. Ráto. 43%, IR (BrK) cm^{-1} : 1690 (C=O), 1545 (C=C ttof.); RMN (Cl_3CD): 6,4 p.p.m. (s), 4 (comp.), 2,65 (comp.), 1,3 (t); UV $\lambda_{\text{máx}}$ 245 ($\xi = 5.900$ EtOH). Anál. Elem. Calculado C 61,3 H 6,1, S 16,3 %; Hallado C 61,4; H 6,1, S 16,5%.
10. 2. Ácido 1-metil-3-isobutil-4H-5,6-dihidrociclopenta(c) tiofen-4-carboxílico

Se sigue la metodología anterior utilizando 25,8 gr de ácido 2-metil-5-isobutiltionilsuccínico y 250 gr de ácido polifosfórico. Se deja la mezcla anterior a 80° con agitación durante dos horas y media. Procediendo como en el caso anterior se llega a 19,5 gr de un crudo negrozco.

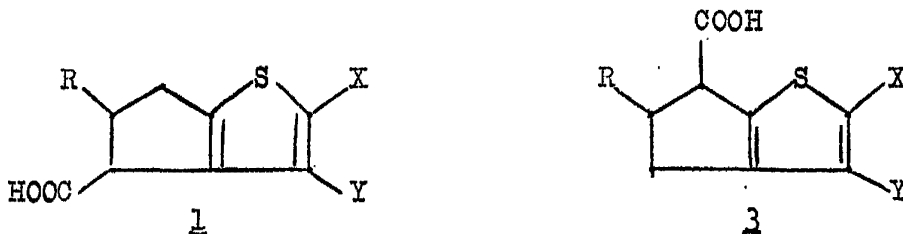
20. Con este crudo se realiza la reducción de Clemenson utilizando 57,5 gr de cinc, 5,75 gr de cloruro mercuríco, 57,5 ml de agua, 145 ml de tolueno, 5,75 ml de ácido acético y 86 ml de clorhídrico concentrado. Se obtiene procediendo igual que antes un sólido negro que pesa 15,40 gr. El producto se purifica por filtración a través de sílice y recristalización de hexano. Ráto. 56% IR (BrK) cm^{-1} : 2500-3500 (OH), 1710 (CO), 1520 (C=C). RMN (Cl_3CD): 0,9 d, 2,3 s, 2,6 comp. 3,7 dxt, 10,7 s; UV $\lambda_{\text{máx}}$ 245 ($\xi = 1900$ etOH). Anál. Elem. Calculado 65,6% C, 7,56% H, 13,45% S, Hallado 65,45% C, 7,73% H, 13,23% S.

= . =

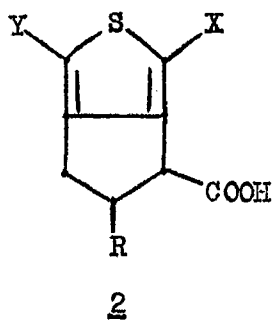
N O T A

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

1. Un procedimiento para la obtención de ácidos
5. dihidrociclopentatiotiofencarboxílicos de fórmula general:



10.

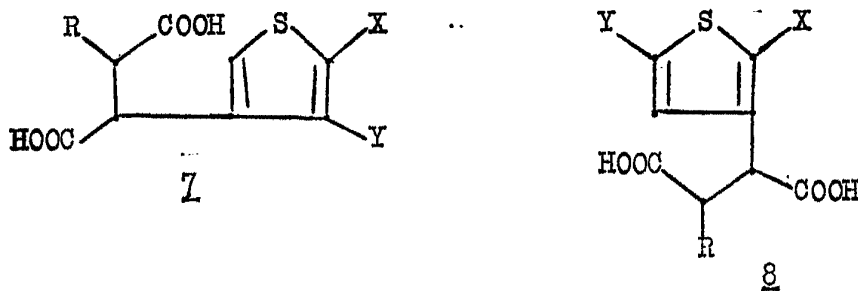


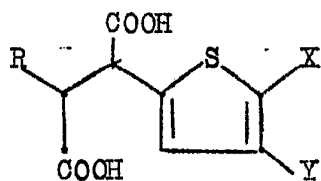
15.

donde R representa hidrógeno, alquilo inferior C_1 a C_6 ;
X representa hidrógeno, alquilo inferior C_1 a C_6
o halógeno;

Y significa hidrógeno, halógeno o uno de los grupos
20. hidroxilo, amino, nítro, ciano, alcoxi o tiol,
y también de sus análogos con otro núcleo heteroaromático
de preferencia piridina o furano, caracterizado porque
en una primera fase de su realización los diácidos de es-
tructura (7, 8 y 9).

25.

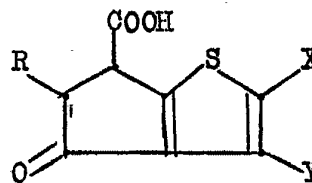
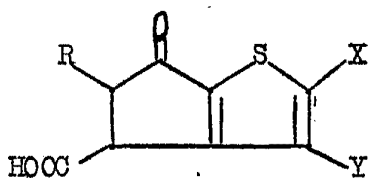




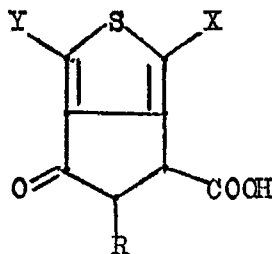
5.

se someten a una reacción de ciclodeshidratación intramolecular, con o sin disolvente orgánico, catalizada por un compuesto ácido, de preferencia ácido polifosfórico, de cuyo tratamiento resultan los ácidos oxohidrociclopentatíofencarboxílicos intermedarios de estructura

10. $\text{tatiofencarboxílicos intermedarios de estructura}$



15.



20.

en cuyas fórmulas 4 a 6 los substituyentos tienen el mismo significado dado antes, y estos intermedarios en una segunda fase del proceso se reducen con cinc y cloruro mercúrico, para formar los ácidos dihidrociclopentatíofencarboxílicos de la fórmula general ya citada.

25.

2. Un procedimiento para la obtención de ácidos dihidrociclopentatíofencarboxílicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y

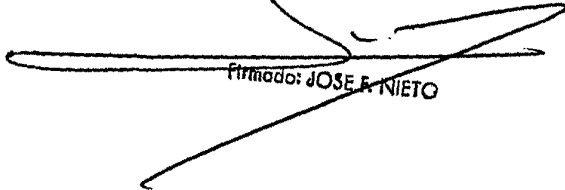
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 MAR. 1978

p.a.

JAIME ISERN

p.p.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke.

Firmado: JOSE F. NIETO