

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida el Decreto de 804
con la... según el cony
tenido de la memoria adjunta.

19 ES	11	NUMERO	4/5588	10 A1
20	21	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
1489/77	8-2-77	SUIZA
3423/77	18-3-77	SUIZA
3424/77	18-3-77	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 466.682
------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO INDENO
[2,1-b]TIOFEN-2-OXAMICO.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, AG.

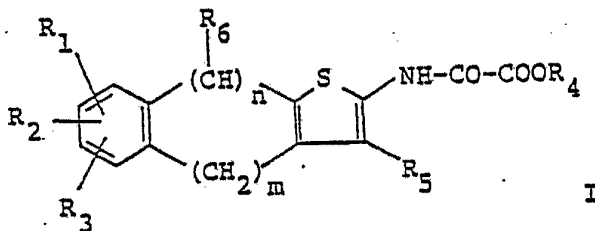
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Jean-Michel Bastian

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula I,



en donde

n es 0 o un número entero de 1 a 4,

5 m es 0 o un número entero de 1 a 4,

la suma de $n + m$ debiendo ser a lo menos 1 y pudiendo ser a lo más 4,

10 R_1 es hidrógeno, halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

15 con la condición de que a lo más uno de los

substituyentes R_1 , R_2 y R_3 puede significar un grupo alquilo o alcoxi ramificado,

R_4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_5 es nitrilo o carbamoilo y también puede significar

5 carboxi cuando R_4 es hidrógeno, y también puede significar un grupo $-COOR_7$, en donde R_7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cuando R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_6 es hidrógeno, y cuando n es 2 y m es 0, entonces

10 uno de los dos símbolos R_6 también puede significar alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales.

Es preferible que n signifique 1, 2 ó 3, especialmente 1; m significa preferentemente 0. Los

15 compuestos particularmente preferidos son aquellos en donde n es 1 y m es 0.

Cuando R_1 , R_2 y/o R_3 significan los grupos alquilo o alcoxi previamente definidos, entonces éstos contienen preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono y

20 significan especialmente metilo o metoxi. Cuando el sustituyente R_1 es el halógeno antes definido, entonces éste preferentemente es cloro.

R_1 , R_2 y R_3 significan preferentemente

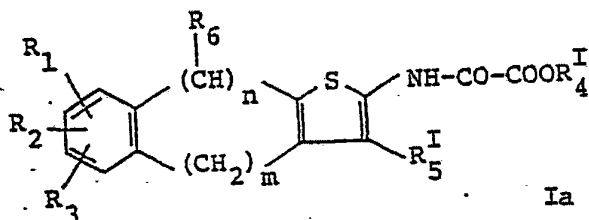
hidrógeno o el grupo metoxi.

R_5 significa preferentemente un grupo nitrilo o carbamoilo.

5 Cuando R_6 significa un grupo alquilo antes definido, entonces éste preferentemente es metilo.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales, caracterizado porque

a) se producen compuestos de fórmula Ia,

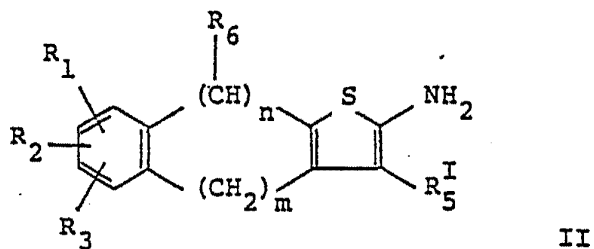


10 en donde n , m , R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen los significados previamente indicados,

R_4^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

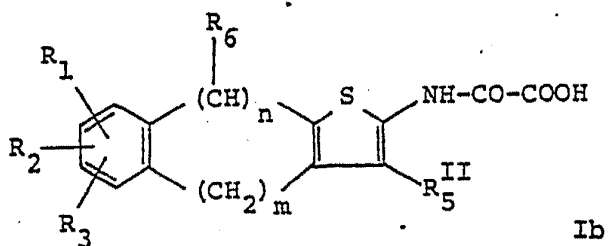
y R_5^I es el grupo nitrilo o carbamoilo,

15 o el grupo $-COOR_7$ antes definido, mediante introducción del grupo $-CO-COOR_4^I$ en compuestos de fórmula II,



en donde n , m , R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_5^I tienen los significados previamente indicados, o

b) se producen compuestos de fórmula Ib,



en donde n , m , R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen los significados previamente indicados,

y R_5^{II} es el grupo nitrilo, carbamilo o carboxi,

mediante hidrólisis de compuestos de fórmula Ia,

y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula

I resultantes en sus sales.

La producción de compuestos de fórmula Ia

de acuerdo con el procedimiento a) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la acilación de aminas. Pueden emplearse los agentes de acilación usuales, como por ejemplo cloruros o bromuros de ácidos de fórmula III,

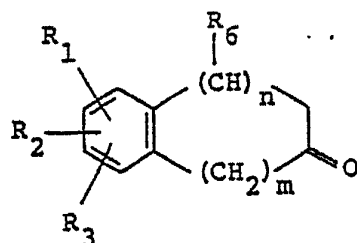


en donde R_4^{I} tiene el significado previamente indicado. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, convenientemente en presencia de un agente ligador de ácidos.

El procedimiento b) de la invención puede llevarse a cabo de acuerdo con los métodos usuales para la escisión de ésteres. Cuando R_5^{I} significa un grupo $-\text{COOR}_7$, entonces éste se hidroliza simultáneamente a un grupo carboxi. Cuando R_5^{I} significa un grupo nitrilo o carbamilo, entonces es conveniente efectuar la reacción bajo condiciones de hidrólisis suaves, de modo que este grupo R_5^{I} no sea atacado. La hidrólisis se efectúa, por ejemplo, en presencia de por lo menos cantidades equivalentes de una base, por ejemplo de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

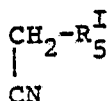
Los compuestos de fórmula I resultantes pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse en forma de por sí conocida. Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sus sales en forma de por sí conocida y viceversa. Cuando R_5 significa el grupo carboxi y/o R_4 significa hidrógeno, entonces los compuestos pueden formar sales con bases fuertes, por ejemplo con hidróxidos de metal alcalino o con bases orgánicas, por ejemplo trietilamina, ciclohexilamina, etc.

Los compuestos de partida de fórmula II son conocidos o pueden ser obtenidos condensando en forma de por sí conocida compuestos de fórmula IV,



IV

en donde n , m , R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen los significados previamente indicados, con compuestos de fórmula V,



V

en donde R_5^{I} tiene el significado previamente indicado, y reaccionando los compuestos resultantes con azufre.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los compuestos de partida, éstos son conocidos o pueden ser producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos de por sí conocidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente tolerables exhiben propiedades farmacológicas interesantes y, por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos.

Los compuestos exhiben particularmente un efecto similar al cromoglicato disódico (CGDS) y, por lo tanto, pueden ser empleados para la profilaxis y terapia del asma alérgica y del asma causada por el esfuerzo, como también para la profilaxis de afecciones alérgicas.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables,

pueden estar comprendidos junto con los adyuvantes farmacéuticos usuales en preparaciones galénicas, por ejemplo tabletas, cápsulas, soluciones o pulverizaciones. Estas preparaciones galénicas pueden ser producidas de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

5 En los ejemplos no limitativos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: Ester metílico del ácido 3-ciano-8H-
indeno[2,1-b]tiofen-2-oxámico
[procedimiento a)]

Una solución de 6,4 g de cloruro de éster
5 metílico del ácido oxálico en 40 cc de cloruro de meti-
leno anhidro se añade a 5°, por gotas, a una solución
de 10,0 g de nitrilo de ácido 2-amino-8H-indeno[2,1-b]-
tiofen-3-carboxílico y 7,6 g de piridina en 150 cc de
cloruro de metileno anhidro. La mezcla de la reacción
10 se agita a temperatura ambiente durante 7 horas, se di-
luye con cloruro de metileno y se vierte sobre agua.
La solución orgánica se separa, la fase acuosa se ex-
trae adicionalmente con cloruro de metileno y las solu-
ciones orgánicas combinadas se lavan con agua hasta
15 que queden neutralizadas. Después de secar sobre sul-
fato de magnesio, el disolvente se separa mediante eva-
poración y el compuesto del título, obtenido como resi-
duo cristalino, se lava con éter. P.F.: 223-225°.

Los compuestos de fórmula Ia siguientes
20 también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita
en el ejemplo 1 mediante introducción del grupo
-CO-COOR₄^I en los compuestos de fórmula II correspondien-
tes:

Ej. No.	n	m	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ ^I	R ₅ ^I	R ₆	P.F.
2	2	0	H	H	H	-CH ₃	-CN	H	191-192°
3	2	0	7-OCH ₃	H	H	"	"	H	241-243°
4	2	0	6-OCH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃	"	"	H	201-202°
5	1	0	H	H	H	-CH ₃	-CONH ₂	H	269-270°
6	0	1	H	H	H	"	-CN	H	245-247°
7	0	2	7-OCH ₃	H	H	"	"	H	230-232°
8	0	2	H	H	H	"	"	H	208-210°
9	0	3	H	H	H	"	"	H	160-162°
10	3	0	H	H	H	"	"	H	159-160°
11	1	2	H	H	H	"	"	H	189-191°
12	1	2	H	H	H	-C ₂ H ₅	-CONH ₂	H	225-227°
13	2	0	H	H	H	-CH ₃	-CN	5-CH ₃	213-214°

EJEMPLO 14: Acido 3-ciano-8H-indeno[2,1-b]tiofen-2-oxámico
[procedimiento b)]

Una solución de 3,5 g de hidróxido de potasio en 70 cc de agua se añade a una solución de 7,0 g de éster metílico del ácido 3-ciano-8H-indeno[2,1-b]tiofen-2-oxámico en 140 cc de dioxano, y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Luego se acidifica la mezcla de la reacción (pH 1) con ácido clorhídrico 2 normal, con enfriamiento, el compuesto del título

que precipita se separa mediante filtración y se lava perfectamente primero con agua y luego con acetona y éter. P.F.: descomposición a partir de 270°.

Los compuestos de fórmula Ib siguientes
5 también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el ejemplo 14 mediante hidrólisis de los compuestos de fórmula Ia correspondientes:

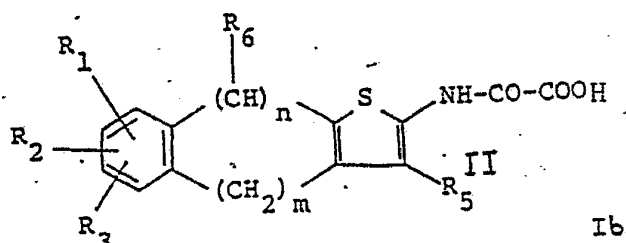
Ej. No.	n	m	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅ ^{II}	R ₆	P. F.
15	2	0	H	H	H	-CN	H	225-227°
16	2	0	7-OCH ₃	H	H	"	H	299-301°
17	2	0	6-OCH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃	"	H	204-205°
18	1	0	H	H	H	-CONH ₂	H	descomp. a más de 300°
19	2	0	H	H	H	"	H	241-243°
20	0	1	H	H	H	-CN	H	descomp. a partir de 255°
21	0	2	7-OCH ₃	H	H	"	H	299-301°
22	0	2	H	H	H	"	H	225-227°
23	0	3	H	H	H	"	H	254-255°
24	2	0	7-OCH ₃	8-OCH ₃	H	"	H	234-235°
25	3	0	H	H	H	"	H	241-242°
26	1	2	H	H	H	"	H	216-217°
27	1	2	H	H	H	-CONH ₂	H	descomp. a partir de 230°
28	2	0	H	H	H	-CN	5-CH ₃	217-218°
29	1	2	H	H	H	-COOH	H	225-227°

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:-

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido indeno [2,1-b]tiofen-2-oxámico, de fórmula Ib,



en donde

n es 0 o un número entero de 1 a 4,

5 m es 0 o un número entero de 1 a 4,

la suma de n + m debiendo ser a lo menos 1 y pudiendo ser a lo más 4,

R₁ es hidrógeno, halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

10

R₂ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

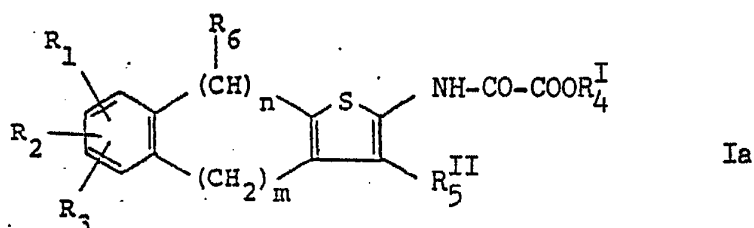
R₃ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

15

con la condición de que a lo más uno de los substituyentes R₁, R₂ y R₃ puede significar un

grupo alquilo o alcoxi ramificado, R_5^{II} es nitrilo, carbamoilo, ó carboxi, y R_6 es hidrógeno, y cuando n es 2 y m es 0, entonces uno de los dos símbolos R_6 también puede significar alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales, caracterizado porque comprende hidrolizar compuestos de fórmula Ia

5



en donde n , m , R_1 , R_2 , R_3 , R_5^{II} y R_6 tienen los significados previamente indicados, y R_4^I es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula Ib resultantes en sus sales.

10

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido indeno [2,1-b]tiofen-2-oxámico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 1^o MAYO 1979

SANDOZ, A.G.
I. M. GOMEZ AGUIRRE Y FORBES
c. de Euzkadi 1, Barrocas Altas