

369919

PATENTE DE INVENCION

Case No. 22.614.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

369919

26



Memoria Descriptiva

sobre:

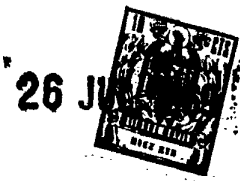
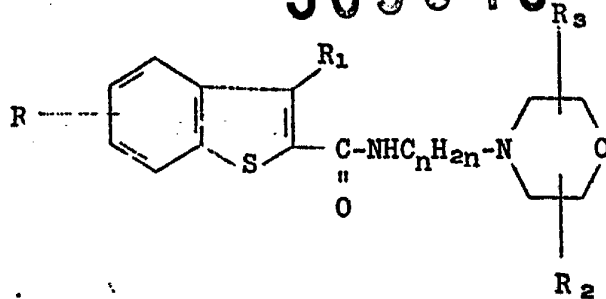
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-(MORFOLINOALQUIL)-BENZO

[b] TIOFENO-2-CARBOXAMIDAS.-

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado
de New Jersey, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un pro-
cedimiento de obtención de nuevas N-(morfolinoalquil)-ben-
zo [b] tiofeno-2-carboxamidas, de fórmula:

369919

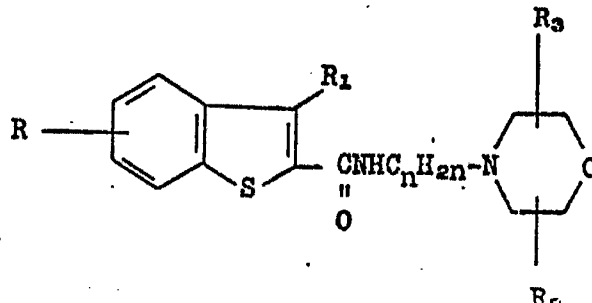


en la que R se elige del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógeno y trifluorometilo; R₁ es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior y halógeno; R₂ y R₃ se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior; n es un entero de 2 a 6; y sales de adición de ácido no tóxicas de los mismos.

Más particularmente, los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en donde R y R₁ son hidrógeno o halógeno, R₂ y R₃ son hidrógeno y n es de 2 a 6.

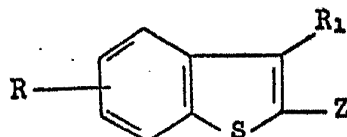
10. En general, las bases libres de los componentes activos de la presente invención pueden ser líquidas ó sólidas a temperatura ambiente. En general, las bases libres son relativamente insolubles en agua, pero solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos tales como alcoholes de alquilo inferior, benceno, cetona, cloroformo y similares. Estos compuestos forman sales de adición de ácido con ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y similares. Los compuestos también forman sales con ácidos orgánicos, como por ejemplo, ácido fumárico y maléico.
15. En general, tales sales son solubles en agua, metanol y etanol, pero relativamente insolubles en benceno, éter, éter de petróleo y similares.
- 20.

El procedimiento para preparar los compuestos de fórmula:





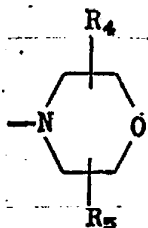
5. en la que R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógeno y trifluormetilo; R₁ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior y halógeno; R₂ y R₃ se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior; n es un entero de 2 a 6; y sales de adición de ácido no tóxicas de los mismos, se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10. en la que R y R₁ se definen como anteriormente, y Z es un grupo acilante reactivo tal como haluro de carbonilo, carbonil imidazol, éster, anhídrido o carbonil isourea, con un compuesto de fórmula:



en la que R₃ y n se definen como anteriormente e Y es

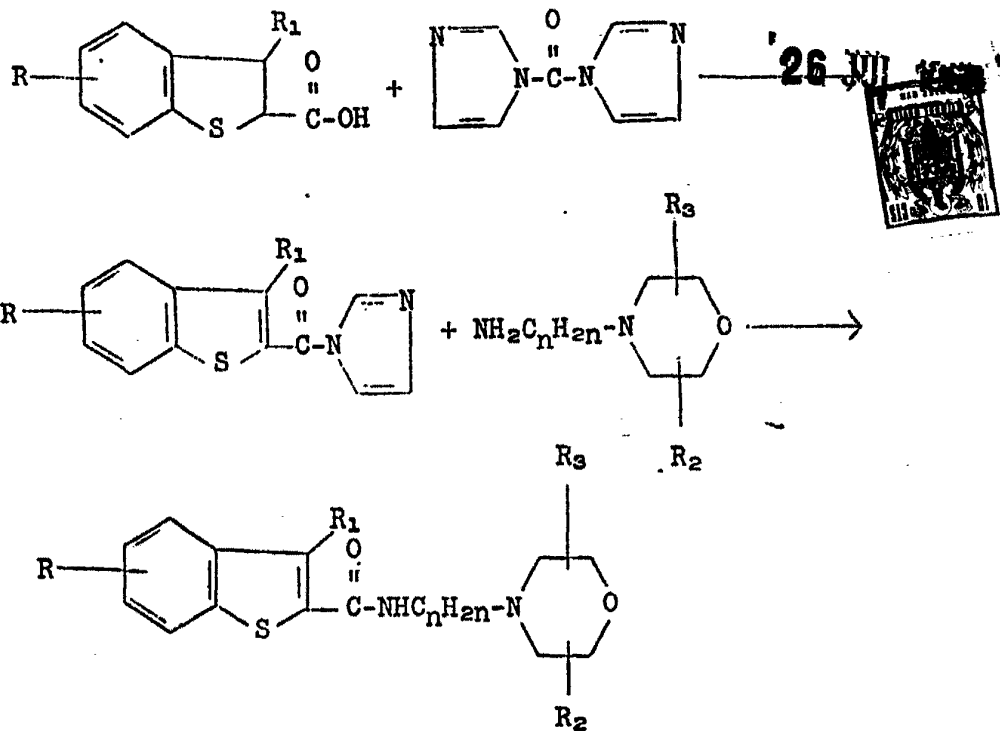


15. o un grupo convertible en el mismo, tal como un halógeno reactivo, un radical arilsulfoniloxi o alquilsulfoniloxi inferior y si se desea, se forman las sales de adición de ácido no tóxicas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden separarse por uno de varios métodos, que están estrechamente relacionados.

369019

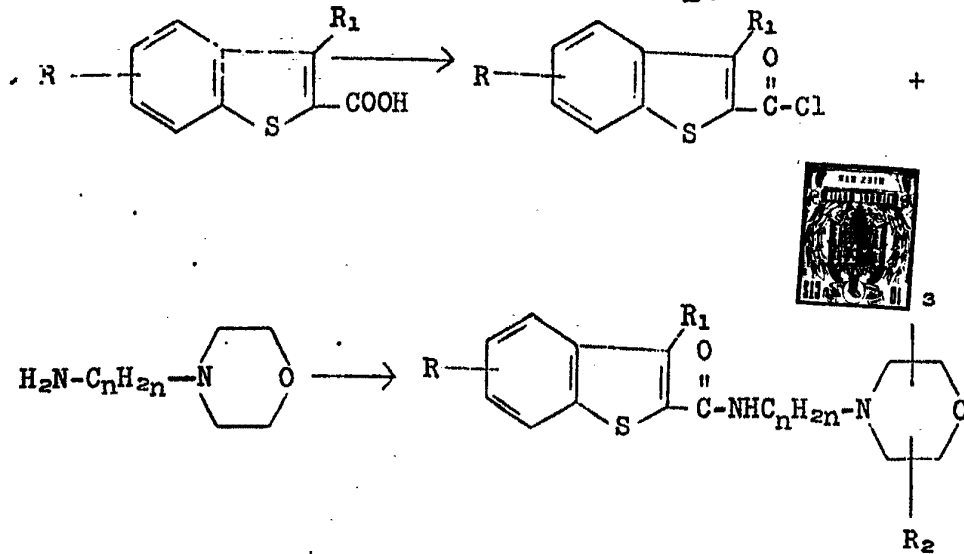
Se prepara como un intermediario una benzo_b_tiofeno-2-carboxamida reactiva seguido por reacción con la alquilen diamina.



5. en donde R, R₁, R₂, R₃ y n se definen como anteriormente. Esta reacción se lleva mejor a cabo en dos etapas y el tetrahydrofurano es un disolvente satisfactorio. Una gama de temperatura de 25-75°C es muy deseable.

10. Estos compuestos de la presente invención pueden prepararse por otros métodos, uno de los cuales comprende la preparación de un cloruro de benzo_b_tiofeno-2-carbonilo como intermediario seguido por reacción con una alquilen-diamina:

369919 26 JUL 1969

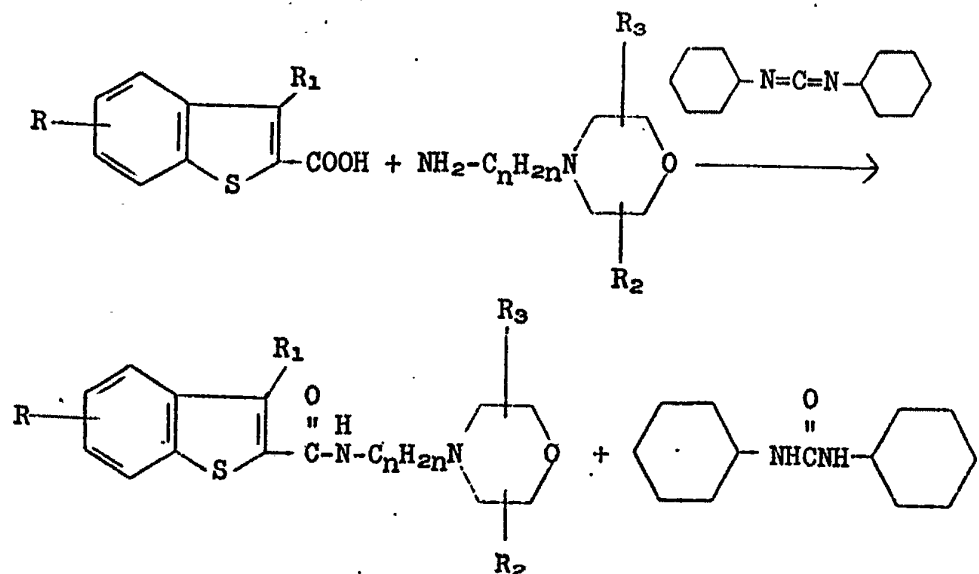


en donde R, R₁, R₂ y R₃ y n se definen como anteriormente.

En este procedimiento, el ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico se hace reaccionar con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo en un disolvente inerte. El

5. cloruro de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico se aísla y se hace reaccionar con un derivado de alquilendiamina. Los productos se separan y se purifican por recristalización en un disolvente adecuado. Alternativamente, puede prepararse como intermediario un éster o anhídrido de ácido.

10. En, todavía otro método relacionado, el ácido y la alquilendiamina se mezclan y se agrega un derivado de carbodi-imida para lograr la condensación.



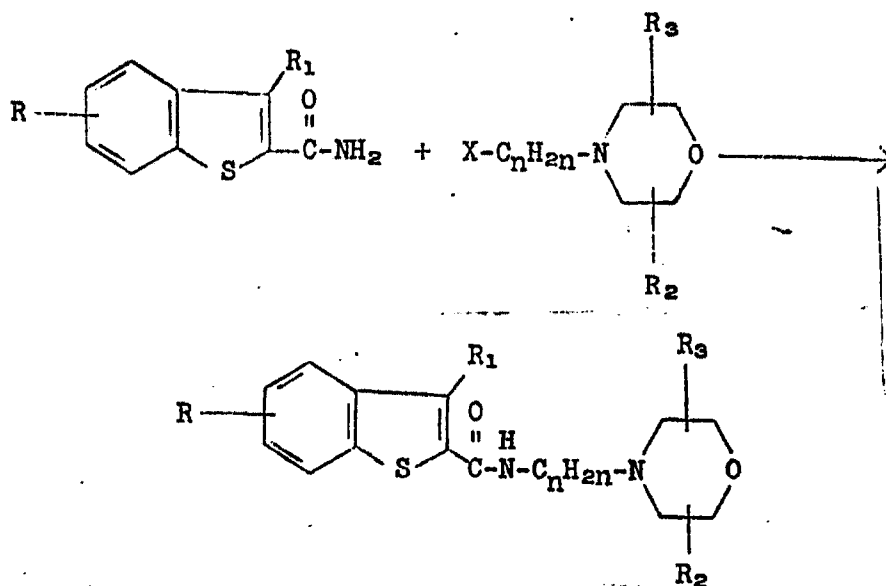
369919

26 JUN 1952



Esta reacción puede llevarse a cabo generalmente dentro de una gama de temperatura de 25-100°C y el producto se aisla mediante procedimientos bien conocidos en la materia.

5. Aún otro método adicional puede emplearse en donde las benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamidas se emplean como intermediarios para procedimientos de alquilación de la forma siguiente:



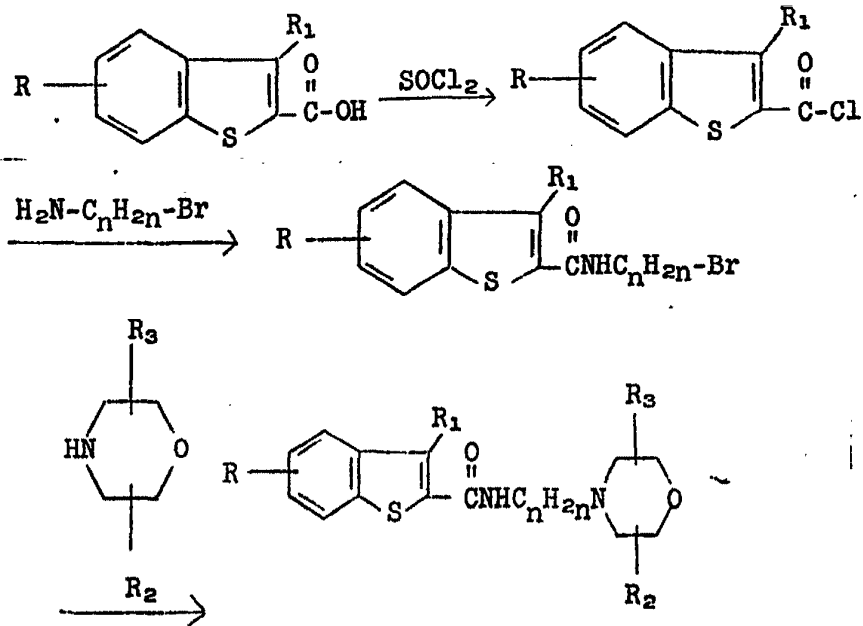
10. en donde R, R₁, R₂, R₃ y n se definen como anteriormente y X es un halógeno reactivo, un grupo arilsulfoniloxi o alquilsulfoniloxi. La amida se disuelve en un disolvente inerte, como por ejemplo, éter dimetílico de dietilenglicol (diglima) y se hace reaccionar con un agente de condensación tal como el hidruro de sodio y luego con un derivado de aminoalquilo apropiado. La reacción puede llevarse mejor a cabo en una temperatura dentro de la gama de aproximadamente 30°C-200°C durante un período de 30 minutos a 6 horas.

15. Aún otro método de preparación consiste en preparar priméramente la N-(bromoalquil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

369919, 26 JUL 1964



y luego hacer reaccionar ésta con morfolina o un derivado de morfolina.



en donde R, R₁, R₂, R₃ y n se definen como anteriormente. La reacción de la última etapa tiene lugar cuando los reactivos se ponen en contacto en un disolvente inerte tal como etanol, tetrahidrofurano, tolueno, benceno y similares y la mezcla de reactivos se mantiene dentro de la temperatura de aproximadamente 50 a 150°C durante un período de 10 minutos a varias horas.

5. Los compuestos de la presente invención son fisiológicamente activos en animales de sangre caliente como antidepresores. Las propiedades antidepresoras de los compuestos se evidencian midiendo la habilidad de contrarrestar en animales una depresión causada por la administración de hexamato de tetrabenazina.
10. Dosis graduadas de estos compuestos se administran intraperitonealmente a grupos de ratones. Una hora después se administra hexamato de tetrabenazina (un agente bien conocido capaz de producir una fuerte depresión) a una dosis que se sabe deprime el comportamiento exploratorio en grupos de ratones normales. Treinta minutos después los grupos
- 15.
- 20.

369919

26 JUL 1969



- tratados con el antidepresor se ubican individualmente en el centro de un disco horizontal de aproximadamente 45,7 cms. de diámetro. Dentro de un corto período de tiempo, estos individuos muestran un comportamiento exploratorio normal tal como caminar al borde y mirar por un costado u otros movimientos característicos relacionados con la tendencia normal de explorar un ambiente nuevo. Individuos tratados sólomente con hexamato de tetrabenazina o en combinación con un agente antidepresor inefectivo, no muestran este comportamiento exploratorio normal, sino que permanecen en el centro del disco durante un período considerable de tiempo. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades antidepresoras deseables mediante este procedimiento a niveles de dosis que están bien por debajo de los niveles letales, demostrando así un índice de seguridad terapéutico satisfactorio. Estos compuestos se comparan favorablemente con drogas antidepresoras efectivas tales como imipramina y amitriptilina cuando son ensayados mediante las técnicas precedentes.
- 5.
- 10.
- 15.

- También se ha comprobado que algunos de los compuestos de la presente invención son sorprendentemente únicos en el hecho de que además de actividad antidepresora del sistema nervioso central, también demuestran una actividad depresora del sistema nervioso central. Esto se evidencia por la capacidad de proteger animales contra ataques convulsivos provocados por estriknina, reduciendo su habilidad de atravesar una barra horizontal de la manera normal y reduciendo la actividad motriz. Esta combinación de actividad depresora y antidepresora indica una amplia gama de utilidad terapéutica en desórdenes mentales de varios tipos, por ejemplo, en el control de estados depresivos, en el tratamiento de desórdenes convulsivos, tales
- 20.
- 25.
- 30.

3699 19'26 JUL 1952



- como epilepsia, y en el alivio de ansiedades. Se ha indicado que existe un elevado grado de correlación entre efectos anti-convulsivos en animales y efectos de antiansiedad en seres humanos. Una medida de actividad depresora es la habilidad de evitar ataques convulsivos en animales de sangre caliente, por ejemplo, ratones, provocados por sulfato de estriquina. Niveles de dosis graduadas de los compuestos se administran intraperitonealmente en un medio de almidón acuoso al 2% a grupos de 10 ratones a cada dosis. Se administra subcutáneamente sulfato de estriquina disuelto en solución salina acuosa a dosis estimadas para causar ataques extensores tóxicos en 95% de los ratones (0,82 miligramos por kilogramo de peso corporal). Se administra estriquina 30 minutos después del tratamiento con la droga. La dosis efectiva media se calcula por el método de Litchfield, J.T. & Wilcoxon, F., "A Simplified Method of Evaluating, Dose-Effect Experiments" (Un método simplificado de evaluar Experimentos y Efectos de Dosis) Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutica, Volumen 96, páginas 99-113 (1949).

- Un ensayo que indica la actividad del tipo de relajamiento muscular y/o hipnótico se representa por el siguiente ensayo de paseo sobre una barra. Grupos de 6 ratones cada uno se ensayan con relación a su habilidad para caminar a través de una barra horizontal de una manera normal luego de recibir dosis interperitoneales graduadas de un compuesto. Se estima una dosis de paseo sobre barra efectiva media (DPB).

- Un ensayo que indica la actividad tranquilizadora se representa por la medición de la reducción en la actividad motriz. La mitad de la dosis (DPB) se dá a un grupo de 5 ratones y se registra un cómputo de 5 minutos de actividad motriz. Cómputos de ≤ 250 se consideran como una indicación de una reducción

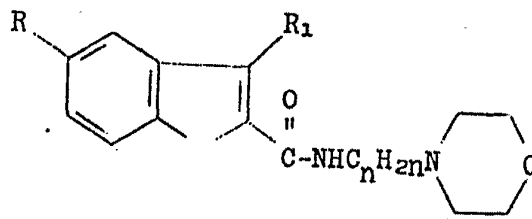
36991926 JUN 1960



- específica (más de dos desviaciones normales) de actividad a una dosis que causa solamente deterioro mínimo de función neurológica como se mide por la habilidad de paseo sobre una barra. Se administran compuestos que parecen reducir la actividad motriz (cómputo de < 250) a grupos adicionales de 5 ratones a dosis graduadas y se ensayan similarmente. Se estima una dosis depresora motriz (DDM) que provoca un 50% de reducción de actividad motriz (un cálculo de 250). El empleo de actividad motriz reducida como medida de actividad tranquilizadora ha sido descrito por W.D. Gray, A. C. Osterberg y C.E. Rauh, Archives Internationales de Pharmacodynamic et de Therapie, Vol. 134, p. 198 (1961) y W. J. Kinnard y G. J. Carr, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 121, 354 (1957).
5. Como prueba con relación a la toxicidad ó margen de seguridad, los compuestos que no redujeron específicamente la actividad motriz, se dan a 10 ratones a una dosis de 10 por DDM. Los compuestos que no redujeron la actividad motriz se dan a 10 ratones a una dosis de 4 x DPB. Si más del 50% de los ratones mueren dentro de 24 horas, el compuesto es rechazado por razones de toxicidad o bajo margen de seguridad. Si menos del 50% de los ratones mueren, los compuestos se consideran interesantes para un estudio adicional.
10. Dentro de los compuestos activos de la presente invención están los siguientes:
- 15.
- 20.
- 25.

369919
T A B L A I

26 JUL



Dosis efectiva más baja (mg/kg)

R	R ₁	n	Dosis efectiva más baja (mg/kg)			
			Antidepre- sora	Depresor motriz	Paseo sobre barra	Anticonvul- sivo
H	H	2	3,1	-	-	-
H	H	3	3,1	-	-	-
H	CH ₃	2	6,3	-	-	-
Br	H	3	25	-	-	-
Cl	H	2	1,6	32	-	-
Br	H	2	25	28	-	-
H	CH ₃	3	12,5	6	-	-
H	Br	3	25	53	-	-
Cl	H	4	25	15	36	25
Cl	H	3	-	14	81	13
Cl	H	5	-	15	50	26
H	H	5	-	18	58	-
H	H	4	-	-	90	-

369919



- Las composiciones que contienen morfolinoalquilbenzo
[b]tiofeno-2-carboxamidas pueden administrarse a animales de
sangre caliente oral o parenteralmente si se desea, y cuando
se administran así, pueden considerarse como un agente para
5. el tratamiento deseable terapéuticamente de desórdenes mentales en dosis diarias que varían entre aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg. El régimen de dosis puede regularse para proveer respuestas terapéuticas óptimas. Así, por ejemplo, varias dosis más pequeñas pueden administrarse diariamente, o la
10. dosis puede reducirse proporcionalmente como se indica por los requerimientos de la situación terapéutica particular.
- Para administración terapéutica los compuestos activos de la presente invención pueden incorporarse con portadores farmacéuticos tales como excipientes y ser empleados,
15. por ejemplo, en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, líquidos, tónicos, emulsiones, suspensiones, jarabes, chocolate, caramelos, obleas, goma de mascar o similares. Tales composiciones y preparaciones deberán contener por lo menos 0,1% de componente activo. El porcentaje de las
20. composiciones y preparaciones puede, naturalmente, variar, y puede convenientemente estar entre 2% y 60% o más del peso de la unidad. La cantidad de compuesto en dichas composiciones y preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que una forma de unidad de dosis contiene entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 mg. de la morfolinoalquilbenzo
25. [b]tiofeno-2-carboxamidas. Naturalmente además del compuesto terapéutico, pueden estar presente excipientes, ligadores, rellenos y otros ingredientes inertes terapéuticos
- 30.

369919



necesarios en la formulación de la preparación farmacéutica deseada.

EJEMPLO 1

Preparación de N-(2-Morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

5.

Se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora una mezcla de 5,3 partes de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico y 5,2 partes de N,N'-carbonildi-imidazol en 100 partes de tetrahidrofurano y se agregan 5,9 partes de N-(2-amino-etil)morfolina. La mezcla de reacción se mantiene durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentra para separar el disolvente. Se agrega agua (100 partes) y 10 partes del óxido de sodio 5N y el producto cristalino se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Como procedimiento alternativo, el producto puede extraerse en benceno o cloroformo y recuperarse por concentración. La recristalización en acetato de metilo proporciona N-(2-morfolinoetil)-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida, punto de fusión 130-132°C.

10.

15.

20.

Cuando el producto precedente se disuelve en cloroformo, y se trata con cloruro de hidrógeno etanólico, se obtiene la sal de clorhidrato, punto de fusión 243-245°C.

EJEMPLO 2

Preparación de N-(3-morfolinopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

25.

Cuando se emplea N-(3-aminopropil)morfolina en lugar de N-(2-aminoetil)morfolina en el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene el compuesto precedente, punto de fusión 117-119°C. La sal de clorhidrato funde a 183-185°C.

EJEMPLO 3

30.

Preparación de N-(2-morfolinopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-car-

369919 28 1969



boxamida

5. Se obtiene el compuesto precedentemente citado, con punto de fusión 176-178°C, cuando se emplea N-(2-amino-1-metiletil)morfolina en lugar de N-(2-aminoetil)morfolina en el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 234-236°C.

EJEMPLO 4

Preparación de 5-cloro-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

10. Este compuesto, con punto de fusión 118-120°C, se obtiene cuando se reemplaza ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico por ácido 5-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 233-235°C.

15. EJEMPLO 5

Preparación de 5-cloro-N-(3-morfolinopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

20. Cuando se hace reaccionar ácido 5-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico con N-(3-aminopropil)morfolina mediante el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene este compuesto, punto de fusión 126-128°C. La sal de clorhidrato como un monohidrato funde a 131-133°C.

EJEMPLO 6

Preparación de 6-bromo-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

25. Este compuesto se obtiene cuando se emplea ácido 6-bromo-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1.

369919²⁶



EJEMPLO 7

Preparación de 6-cloro-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

5. Se obtiene este compuesto si en lugar de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico se emplea ácido 6-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en el Procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 8

Preparación de 3,7-dimetil-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

10. Este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar ácido 3,7-dimetilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico con N-(2-aminoetil)-morfolina mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 9

Preparación de 4-bromo-7-metil-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

15. Este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar ácido 4-bromo-7-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico con N-(2-aminoetil)morfolina.

EJEMPLO 10

Preparación de 5-trifluormetil-N-(2-morfolinoetil)-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

20. Este compuesto se obtiene cuando en lugar de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico se emplea ácido 5-trifluormetilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en el procedimiento del ejemplo 1.

EJEMPLO 11

Preparación de 5-fluor-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

25. Este compuesto se obtiene cuando en lugar de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico se emplea ácido 5-fluorbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico, en el procedimiento del Ejemplo 1.
- 30.

36991
EJEMPLO 12



26 JUL. 1969

Preparación de 3-bromo-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

5. Se deja reposar a 25-30°C durante 4 hr. una mezcla de 10 partes de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico, 100 partes de dimetilformamida y 10 partes de N-bromo-succinimida y luego se diluye con 500 partes de agua. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua, se seca, y luego se recrystaliza en metanol. El producto, punto de fusión 281-284°C, es ácido 3-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

10. Se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora una mezcla de 3 partes de ácido 3-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico y 2,1 partes de N,N'-carbonildi-imidazol en 125 partes de tetrahidrofurano y se agrega 2,5 partes de N-(2-aminoetil)morfolina. La mezcla de reacción se mantiene durante 20 hr. a temperatura ambiente y se concentra para separar el disolvente. El residuo se trata con 5 partes de hidróxido de sodio 5N y 50 partes de agua y se extrae con cloroformo. La capa de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se tritura con éter y el precipitado se separa por filtración y se recrystaliza en acetato de etilo. La 3-bromo-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida funde a 115-116°C. La sal de clorhidrato funde a 208-209°C.

EJEMPLO 13

25. Preparación de 3-bromo-N-(3-morfolinopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

30. Este compuesto, con un punto de fusión de 101-102°C se obtiene cuando se emplea N-(3-aminopropil)morfolina en lugar de N-(2-aminoetil)morfolina en el procedimiento del Ejemplo 12. La sal de clorhidrato funde a 261-263°C.

369919

26



EJEMPLO 14

Preparación de 3-cloro-N-(2-morfolino)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

Este compuesto, con un punto de fusión de 97-99°C se obtiene cuando se emplea ácido 3-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 15

10. Preparación de N-[3-(2,6-dimetilmorfolino)propil]benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

Se agrega con enfriamiento y agitación una solución de 19,7 partes de cloruro de benzo[*b*]tiofeno-2-carbonilo en 200 partes de benceno a una mezcla de 22 partes de bromohidrato de 3-bromopropilamina, 32 partes de carbonato de sodio, 150 partes de agua y 100 partes de benceno. La mezcla se agita durante 1 hora y el precipitado se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en etanol. El producto, punto de fusión 130-132°C., es N-(3-bromopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida.

20. Una mezcla de 3,0 partes de este material, 2,3 partes de 3,6-dimetilmorfolina y 100 partes de benceno se calienta a temperatura de reflujo durante dos horas y se enfría. Se agrega una mezcla de 3 partes de hidróxido de sodio 5N y 50 partes de agua y se separa las capas. La capa de benceno se lava con solución de sal saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo aceitoso es N-[3-(2,6-dimetilmorfolino)propil]benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida.

La sal de clorhidrato funde a 256-258°C.

EJEMPLO 16

30. Preparación de N-[3-(3-metilmorfolino)propil]benzo[*b*]tiofeno-

369919 '26 J'

2-carboxamida

Este compuesto se obtiene cuando se emplea 3-metil-morfolina en lugar de 2,6-dimetilmorfolina en el procedimiento del Ejemplo 15.

5.

EJEMPLO 17

Preparación de 3-metil-N-(2-morfolinoetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

En el procedimiento del Ejemplo 1 se emplea ácido 3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido

10.

benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, se obtiene este compuesto con un punto de fusión de 115-117°C. La sal de clorhidrato funde a 192-194°C.

EJEMPLO 18

Preparación de 3-metil-N-(3-morfolinopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

15.

Este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar ácido 3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico con N-(3-aminopropil)morfolina mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 213-215°C.

20.

EJEMPLO 19

Preparación de 3-metil-N-(4-morfolinobutil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Este compuesto con un punto de fusión de 129-131°C se obtiene cuando se trata ácido 3-metilbenzo[b]tiofeno-2-

25.

carboxílico con N-(4-aminobutil)morfolina mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 220-222°C.

EJEMPLO 20

Preparación de 3-metil-N-(5-morfolinopentil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

30.

369919 28 JUN 1969



5. Este compuesto se obtiene con un punto de fusión de 93-95°C haciendo reaccionar ácido 3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico con 5-morfolinopentilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 171-173°C.

EJEMPLO 21

Preparación de N-(4-morfolinobutil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

10. Este compuesto, con punto de fusión de 122-124°C, se obtiene cuando se hace reaccionar ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico con 4-morfolinobutilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 226-228°C.

EJEMPLO 22

15. Preparación de N-(5-morfolinopentil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Este compuesto, con un punto de fusión de 121-123°C, se obtiene cuando se hace reaccionar 5-morfolinopentilamina con ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 235-237°C.

20.

EJEMPLO 23

Preparación de 4-cloro-N-(2-morfolinoetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

25. Este compuesto se obtiene cuando se emplea ácido 4-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, en el procedimiento del Ejemplo 1.

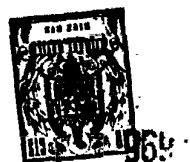
EJEMPLO 24

Preparación de 4-cloro-N-(3-morfolinopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

30.

Este compuesto se obtiene si se hace reaccionar ácido

369919



4-clorobenzo/▭b/▭/tiofeno-2-carboxílico y 3-morfolinopropil-
amina mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 25

Preparación de 4-cloro-N-(4-morfolinobutil)benzo/▭b/▭/tiofeno-
2-carboxamida

5.

Este compuesto se obtiene cuando se trata 4-morfolino-
butilamina con ácido 4-clorobenzo/▭b/▭/tiofeno-2-carboxílico
mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 26

Preparación de 5-cloro-N-(4-morfolinobutil)benzo/▭b/▭/tiofeno-
2-carboxamida

10.

Este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar
4-morfolinobutilamina con ácido 5-clorobenzo/▭b/▭/tiofeno-2-
carboxílico mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal
de clorhidrato funde a 231-233°C.

15.

EJEMPLO 27

Preparación de 5-cloro-N-(5-morfolinopentil)benzo/▭b/▭/tiofeno-
2-carboxamida

Este compuesto se obtiene si se hace reaccionar
ácido 5-clorobenzo/▭b/▭/tiofeno-2-carboxílico con 5-morfolino-
pentilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal
de clorhidrato funde a 211-213°C.

20.

EJEMPLO 28

Preparación de 5-cloro-N-(6-morfolinohexil)benzo/▭b/▭/tiofeno-
-2-carboxamida

25.

Este compuesto se obtiene cuando se hace reac-
cionar ácido 5-clorobenzo/▭b/▭/tiofeno-2-carboxílico con 6-
morfolinohexilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 29

Preparación de 5-bromo-N-(2-morfolinoetil)benzo/▭b/▭/tiofeno-

30.

369919



1969

2-carboxamida

5. Este compuesto, con un punto de fusión de 137-139°C, se obtiene cuando se emplea ácido 5-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 213-215°C.

EJEMPLO 30

Preparación de 5-bromo-N-(3-morfolinopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

10. Este compuesto, con un punto de fusión de 124-126°C, se obtiene cuando se trata ácido 5-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico con 3-morfolinopropilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 31

15. Preparación de 5-bromo-N-(4-morfolinobutil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

20. Este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar ácido 5-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico con 4-morfolinobutilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La sal de clorhidrato funde a 224-226°C.

EJEMPLO 32

Preparación de 5-bromo-N-(5-morfolinopentil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

25. Este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar 5-morfolinopentilamina con ácido 5-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 33

Preparación de 3,6-dicloro-N-(2-morfolinoetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

30. Este compuesto con un punto de fusión de 140-142°C

369919

26 JUL. 1969



se obtiene cuando se emplea ácido 3,6-diclorobenzofufenno-3-carboxílico en lugar de ácido benzofufenno-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 34

- 5. Preparación de 3-cloro-6-metil-N-(3-morfolinopropil) benzofufenno-2-carboxamida.

Este compuesto se obtiene cuando se hace reaccionar ácido 3-cloro-6-metilbenzofufenno-2-carboxílico con 3-morfolinopropilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

- 10. EJEMPLO 35

Preparación de 3,5-dicloro-N-(3-morfolinopropil)benzofufenno-2-carboxamida

Este compuesto se obtiene cuando se trata ácido 3,5-diclorobenzofufenno-2-carboxílico con 3-morfolinopropilamina mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

- 15. EJEMPLO 36

Preparación de 6-metoxi-N-(2-morfolinoetil)benzofufenno-2-carboxamida

- 20. Este compuesto se obtiene cuando se emplea ácido 6-metoxibenzofufenno-2-carboxílico en lugar de ácido benzofufenno-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 37

Preparación de 3-cloro-6-metoxi-N-(2-morfolinoetil)benzofufenno-2-carboxamida

- 25. Este compuesto se obtiene cuando se emplea ácido 3-cloro-6-metoxibenzofufenno-2-carboxílico en lugar de ácido benzofufenno-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1.

N O T A

- 30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

369919

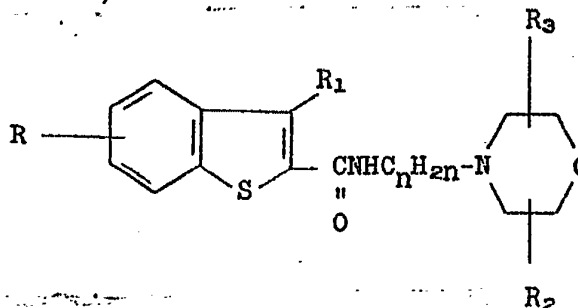
24



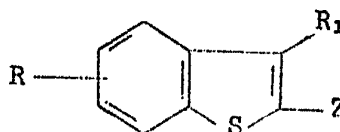
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el in-

- 5. vention corresponde a una solicitud de Patente presentada en Norteamérica el 26 de julio de 1968, Ser nº 747.805 y el 23 de mayo de 1969 con el nº 827.131; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido
- 10. invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para preparar N-(morfolinoalquil)-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamidas; caracterizándose por lo siguiente:

- 15. 1.- Procedimiento para preparar N-(morfolinoalquil)-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamidas, de fórmula:



- 25. en la que R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógeno y trifluorometilo; R₁ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior y halógeno; R₂ y R₃ se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior; n es un entero de 2 a 6, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

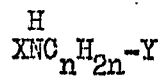




369919

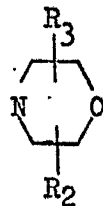
en la que R y R₁ están de acuerdo con lo definido más arriba, y Z es un grupo acilante reactivo elegido entre haluro de carbonilo, carbonil imidazol, éster, anhídrido, carbonil isocurea y el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2$ con un compuesto de fórmula:

5.



en la que n se define como anteriormente y X es hidrógeno, o cuando Z representa el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2$, X representa, junto con el grupo adyacente NH, un átomo de halógeno reactivo, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo arilsulfonilo, e Y es

10.



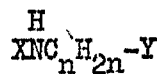
en donde R₂ y R₃ se definen como anteriormente, o un átomo de halógeno reactivo, un radical alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo; realizándose la reacción en presencia de un disolvente inerte a una temperatura comprendida entre 25 y 100°C.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación

1, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula:

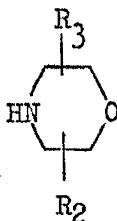
20.



en la que Y representa un átomo de halógeno reactivo,



un grupo alquilsulfonilo inferior o arilsulfonilo-
xi, el producto resultante de la reacción se hace reac-
cionar con un compuesto de fórmula general:



5. en la que R₂ y R₃ se definen como anteriormente y, a
continuación, se recupera el producto.

3.- Procedimiento para preparar N-(morfoli-
noalquil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxamidas, tal y
como queda sustancialmente descrito en la presente

10. Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid

AMERICAN DYNAMITE COMPANY.

24 JUL 1971

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY
c. o. Firmado: F. Hernández Ruiz