

PATENTE DE INVENCION² 6

Br. 116.



415406

F. C. 7-6-75

Int. Cl.²: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZO**/b**/TIOFENO

Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en 39, Avenue Pierre
1er de Serbie, París 8e, Francia.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de benzo**/b**/tiofeno que poseen actividad farmacológica.

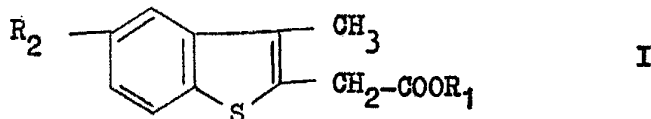
Los derivados de benzo**/b**/tiofeno obtenidos mediante el proceso según la invención, tienen la fórmula ge

5.



neral:

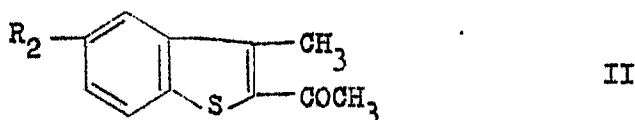
415406



5. en la que R_1 representa hidrógeno, un grupo dialquilaminoalquilo o un radical alquilo, en donde cada radical alquilo es de cadena recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 representa un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo metoxi.

10. La presente invención abarca también la producción de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa un grupo dialquilaminoalquilo, así como las sales de metales alcalinos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, la sal potásica o sódica, y la sal de amonio de aquellos compuestos de fórmula I en la que R_1 representa hidrógeno.

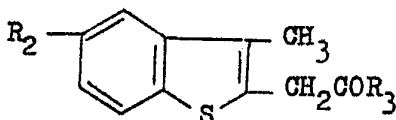
15. El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I en la cual R_1 representa hidrógeno, está basado en Modificación Kindler de la Reacción Willgerodt (véase *Organic Reactions*, Vol. III, 83 et seq. publicado en 1949 por J. Wiley and Sons, Londres), en donde un derivado acetílico de benzo[*b*]tiofeno, representado por la fórmula general:
20. neral:





5. en la que R_2 se define como en la fórmula I, se calienta con azufre y una amina primaria o secundaria, tal como, por ejemplo, metilamina o morfolina, y la tioamida resultante se hidroliza para formar el ácido benzo[b]tienilacético requerido el cual, si se desea, se convierte a una sal de metal alcalino o amónica, farmacéuticamente aceptable, del mismo, por reacción con una base apropiada.

10. El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I en la que R_1 es distinto a hidrógeno, comprende hacer reaccionar el ácido benzo[b]tienilacético apropiado de fórmula I, o el cloruro de dicho ácido, es decir, un compuesto de fórmula general:



III

15. en la que R_2 se define como en la fórmula I y R_3 representa hidroxilo o cloro, con un alcohol de fórmula general:

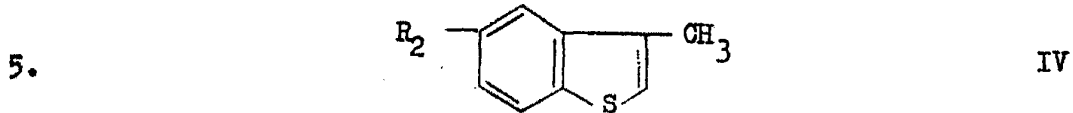


20. en la que R_4 representa un grupo dialquilaminoalquilo o un radical alquilo, en donde cada radical alquilo es de cadena recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener el compuesto requerido el cual, cuando R_4 representa un grupo dialquilaminoalquilo, puede tratarse, si se desea, con un ácido orgánico o inorgánico apropiado para formar una sal de adición



de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por acetilación directa mediante la reacción de Friedel-Crafts de un derivado de benzo[b]tiofeno de fórmula general:



en la que R_2 se define como anteriormente en la fórmula I.

Los compuestos representados por la fórmula IV son conocidos y pueden prepararse mediante el proceso descrito en J. Chem. Soc. 518 (1968) y en la Patente británica No. 1.177.338.

10. Los compuestos de la invención han demostrado poseer propiedades farmacológicas muy útiles y, en particular, un marcado efecto antiartrítico en combinación con una valiosa actividad antiinflamatoria y antipirética.

15. Más particularmente, se ha encontrado que los compuestos obtenidos por la invención ejercen un efecto antiartrítico que llega a ser aparente, por vía enteral, a dosis de 0,25 mg/kg sobre la artritis inducida experimentalmente en animales.

20. En la actualidad existen numerosas sustancias que son capaces de producir un efecto antiartrítico y antiinflamatorio. A pesar de que muchas de estas sustancias proporcionan resultados satisfactorios, las mismas no están desprovistas de efectos



- 5 - 415406

- secundarios indeseables. Por ejemplo, se sabe que los cortico-
esteroides, si bien son activos contra muchas enfermedades de
origen artrítico o inflamatorio, no son necesariamente medica-
mentos de elección o satisfactorios en cada caso. Los efectos
5. secundarios indeseables que acompañan al empleo de estas sustan-
cias son, de hecho, numerosos y lejos de ser negligibles puesto
que influncian ciertas actividades secretorias de las glándu-
las pituitaria y suprarrenal. Dichos efectos secundarios pueden
involucrar a los tejidos causando, por ejemplo, atrofia cutánea
10. y muscular o disminución de la resistencia de la piel a la infe-
cción bacterial, creando de este modo un riesgo superior de su-
perinfección. Estos efectos secundarios pueden ser también de
carácter cardiovascular, causando condiciones tales como hiper-
tensión, o pueden producir desórdenes neuropsíquicos, tales como
15. agitación o depresión. Por consiguiente, es esencial supervisar
de cerca al paciente que está siendo tratado con derivados de
cortisona, al objeto de evitar en lo posible la aparición de di-
chos efectos secundarios indeseables cuando estas sustancias se
administran en exceso. De este modo, puede llegarse razonable-
20. mente a la conclusión de que la busca de un agente antiartrítico
y antiinflamatorio de naturaleza no esteroideal, constituye una
materia de principal importancia.

Entre los compuestos no esteroideales que tienen una
actividad antiartrítica y antiinflamatoria, la indometacina cons-
tituye probablemente una de las más poderosas y más ampliamente

25.



utilizada. Sin embargo, la indometacina presenta con frecuencia efectos secundarios indeseables, tales como nauseas, dolores epigástricos y posiblemente ulceración del tracto digestivo.

5. Estos efectos secundarios indeseables que son debidos a la acción enérgica productora de úlceras de la indometacina, obliga a veces al médico a interrumpir el tratamiento con esta sustancia e incluso a prohibirla en aquellos casos en donde existe una historia de úlcera gástrica.

10. Ahora, se ha encontrado que es posible evitar estas desventajas o por lo menos mitigarlas, por medio de los compuestos obtenidos según la invención y, en particular, por medio del compuesto especialmente preferido:
ácido (5-cloro-3-metil-benzo[b]/tíen-2-il)-acético y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Aunque los compuestos obtenidos por la invención han resultado ser ligeramente menos activos que la indometacina, los mismos poseen, por otra parte, una acción productora de úlceras que es marcadamente inferior a la acción de la indometacina, así como un grado inferior de toxicidad. Por consiguiente,
20. el compuesto obtenido según la invención puede administrarse en dosis superiores y durante periodos más largos que la indometacina, sin producirse efectos tóxicos o acciones irritantes.

25. Desde este punto de vista, los compuestos obtenidos por la invención representan una valiosa contribución al avance de la terapia antiartrítica y antiinflamatoria.

415406



Los compuestos obtenidos por la invención han demostrado ser unos potentes agentes antiartríticos más particularmente en administración topical. Los compuestos han demostrado ser mucho más activos que el agente antiartrítico administrado generalmente por esta vía.

5.

En administración topical, la actividad antiartrítica de los compuestos obtenidos por la invención, llega a ser evidente generalmente a la concentración de 0,15 %.

Estas propiedades hacen que los compuestos obtenidos por la invención sean igualmente particularmente útiles y más especialmente en administración topical, en el tratamiento de estados artríticos o reumáticos de diversos orígenes, por ejemplo en los casos de reumatismo articular agudo, poliartritis progresiva crónica, fibrositis, miositis y mialgia.

10.

Por último, debe observarse que los compuestos obtenidos por la invención proporcionan igualmente una valiosa medicación de reemplazamiento. Con frecuencia ocurre, de hecho, que cuando el mismo medicamento se administra durante un largo periodo de tiempo, el doctor prefiere, por razones psicológicas u otras, cambiar el agente y utilizar otro medicamento que posea las mismas indicaciones terapéuticas.

15.

20.

Bajo estas circunstancias, los compuestos obtenidos por la invención pueden constituir, como anteriormente se ha indicado, unos agentes de reemplazamiento extremadamente valiosos.

25.

415406



Se han realizado ensayos farmacológicos al objeto de demostrar las propiedades antiartríticas, antiinflamatorias y antipiréticas de los compuestos obtenidos por la invención.

5. La acción antiartrítica de los compuestos obtenidos por la invención, fué estudiada en la rata en administración crónica de acuerdo con la técnica de Freund.

10. Siguiendo este procedimiento, se midió el tamaño de las patas traseras de los animales, en el primer día del experimento, y a continuación se inyectó 0,05 ml de una suspensión al 0,5 % de mycobacterium butyricum en la pata trasera derecha. Al séptimo día, pudo observarse el comienzo de una reacción artrítica la cual se diseminó en la pata inyectada así como en la otra pata trasera. Se midió el tamaño de las patas, se dividieron los animales en cuatro grupos homogéneos y, entonces, se administraron, por vía intragástrica, once dosis diarias consecutivas del compuesto a ensayar, de tal modo que cada grupo recibió una dosis más elevada que el grupo anterior. El grupo que constituía el control solo recibió 1 ml/100 g de solución fisiológica y en este grupo se observó que el volumen de la pata trasera incrementaba en un 200 % aproximadamente mientras que la pata trasera opuesta incrementaba en un 80 % aproximadamente.

15. Entre los compuestos obtenidos por la invención, el ácido (5-cloro-3-metil-benzo[b]tíen-2-il)-acético, referido de aquí en adelante como el compuesto preferido, resultó ser particularmente valioso como agente antiartrítico. A continuación,

20.
25.



se indican los resultados obtenidos en el ensayo anterior con el compuesto preferido. Estos resultados fueron determinados al día siguiente de la última administración del compuesto a ensayar.

5.

Dosis del compuesto preferido (en mg/kg)	Reducción de artritis expresada en %	
	Pata inyectada	Pata opuesta
0,25	45	39
0,50	50	45
1,--	76	65
5,--	100	70

Se realizaron otros ensayos para determinar el valor AD_{50} del compuesto preferido como agente antiartrítico en comparación con el valor AD_{50} de sustancias antiartríticas conocidas.

10.

El AD_{50} representa la cantidad de compuesto necesario para asegurar una reducción del 50 % del incremento en tamaño de las patas, en comparación con los animales de control, al siguiente día de la última administración.

El AD_{50} del compuesto preferido se indica a continuación en comparación con el AD_{50} correspondiente para la indometacina, fenilbutazona y ácido acetilsalicílico:

15.

Sustancia	AD_{50} (en mg/kg)	
	Pata inyectada	Pata opuesta
Compuesto preferido	0,5	0,75
Indometacina	0,2	0,30
Fenilbutazona	2,5	5,--
Acido acetilsalicílico	50,--	300,--



Se realizó también un ensayo similar al descrito anteriormente, utilizando el rabo de la rata.

Para esta finalidad, se inyectó en el tejido subcutáneo del rabo de ratas, 0,1 ml de una suspensión al 1 % de *mycobacterium butyricum*.

5.

Después de 7 días aproximadamente, se observó una reacción artrítica en las dos patas traseras con un incremento de tamaño que alcanzaba a su máximo, es decir, un incremento del 80 al 100 % alrededor del vigésimo día.

10.

Al vigésimo primer día, los animales fueron divididos en grupos homogéneos y se administraron siete dosis intragástricas diarias consecutivas del compuesto a ensayar, de modo que cada grupo recibiera una dosis más elevada que el grupo anterior. Los animales de control solo recibieron, en este ensayo,

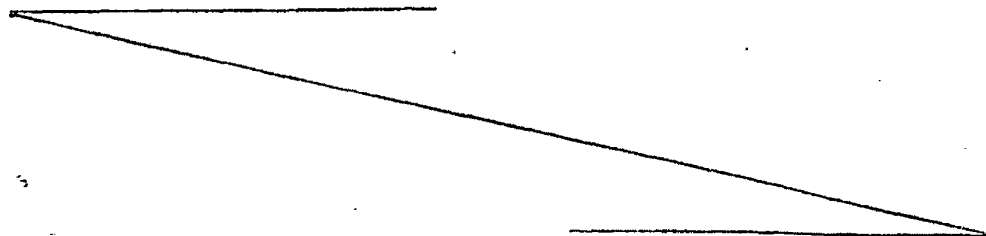
15.

1 ml/100 g de solución fisiológica.

Se realizaron ensayos también con indometacina, fenilbutazona y ácido acetilsalicílico, al objeto de comparar el valor AD_{50} de cada una de estas sustancias con el valor AD_{50} del compuesto preferido.

20.

Los resultados obtenidos en estos ensayos, fueron determinados al día siguiente de la última administración de la sustancia bajo estudio, siendo los siguientes:





Sustancia	AD ₅₀ (en mg/kg)
Compuesto preferido	2,5
Indometacina	1,5
Fenilbutazona	50,-
Acido acetilsalicílico	500,-

5. Estos resultados demuestran que la indometacina es un agente antiartrítico más poderoso que el compuesto preferido, mientras que la fenilbutazona y, más particularmente, el ácido acetilsalicílico, son considerablemente menos activos que el compuesto preferido.

10. Sin embargo, se ha encontrado que los compuestos obtenidos por la invención son menos tóxicos que la indometacina, lo cual significa que los compuestos obtenidos por la invención pueden administrarse en dosis superiores y durante periodos más largos que la indometacina.

15. Se realizaron ensayos adicionales con ratas en ayuno, al objeto de determinar el grado en el cual los compuestos estudiados producían úlceras gástricas en los animales así tratados.

Estos ensayos demostraron que la dosis media productora de úlceras de la indometacina era de 5 mg/kg cuando se administró este compuesto por vía intragástrica a las ratas, mientras que la dosis correspondiente productora de úlceras del com



puesto preferido era de 20 mg/kg.

Estos resultados demuestran que la indometacina es cuatro veces más irritante que el compuesto preferido.

5. Se llevaron a cabo también otros ensayos para demostrar la acción antiartrítica de los compuestos de la invención en aplicación topical.

10. Para esta finalidad, se utilizó la técnica de Freund, anteriormente descrita, en una de las patas traseras y también en el rabo de las ratas. Cuando se inyectó en la pata el mycobacterium butyricum, se aplicó sobre la pata así tratada el unguento que contenía el compuesto a estudiar, una vez al día, durante 11 días consecutivos. Cuando se inyectó el mycobacterium en el rabo, se realizaron ocho aplicaciones diarias del mismo unguento.

15. A continuación, se resumen los resultados obtenidos con el compuesto preferido en comparación con la fenilbutazona:

1. Mycobacterium butyricum inyectado en la pata

Concentración de compuesto preferido en el unguento, expresada en %	Reducción de artritis en %	
	Pata inyectada	Pata opuesta
0,1	54	15
0,25	61	56
0,5	81	65
1,-	100	77

El AD₅₀ del compuesto preferido en este ensayo es de



este modo de 0,1 % en la pata trasera inyectada y de 0,2 % en la pata trasera opuesta.

En ensayos comparativos realizados bajo las mismas condiciones, la fenilbutazona mostró un AD₅₀ de 1 % en la pata trasera inyectada y de 2 % en la pata trasera opuesta.

5.

2. Mycobacterium butyricum inyectado en el rabo

Concentración de compuesto preferido en el ungüento, expresada en %	Reducción de artritis en %
0,25	41
0,5	55
1,-	46
2,5	49

El AD₅₀ del compuesto preferido, en este ensayo, es de 0,5 % mientras que el valor de la fenilbutazona fué de 5 %.

10.

A partir de estos resultados, puede llegarse a la conclusión de que el compuesto preferido es 10 veces más activo que la fenilbutazona en administración topical en forma de un ungüento.

15.

Los ensayos realizados bajo las mismas condiciones con bufexamac han demostrado que este compuesto es prácticamente inactivo en la concentración de 5 %.

La acción antiinflamatoria de los compuestos obtenidos según la invención, fué demostrada en ensayos comparativos que implicaban la inhibición del edema local inducido por carra



genina en las patas de ratas en ayuno, por el método descrito por Janssen en J. Pharm. Pharmacol. 1964, 16, 810-816.

- La carragenina fué inyectada en la aponeurosis plantar de las patas traseras de un grupo de ratas hembra una hora después de que el compuesto a ensayar había sido administrado por vía oral. El tamaño de las patas así tratadas, se midió por pletismografía tanto antes como tres horas después de la administración de la carragenina. La actividad antiinflamatoria fué calculada como el porcentaje de reducción del edema resultante en comparación con los animales de control que habían recibido la misma dosis de carragenina sin ningún agente antiinflamatorio.

El AD₅₀ fué tomado como la cantidad de compuesto necesario para asegurar una reducción del 50 % del edema.

- Los siguientes compuestos resultaron ser particularmente útiles como agentes antiinflamatorios:
15. Acido (5-cloro-3-metil-benzo[**b**]tíen-2-il)-acético (Compuesto preferido)
- Acido (5-bromo-3-metil-benzo[**b**]tíen-2-il)-acético (Compuesto A)
- (5-cloro-3-metil-benzo[**b**]tíen-2-il)-acetato de metilo (Compuesto B)
20. Acido (5-metoxi-3-metil-benzo[**b**]tíen-2-il)-acético (Compuesto C)
- (5-cloro-3-metil-benzo[**b**]tíen-2-il)-acetato de etilo (Compuesto D)
- Hidrocloruro de (5-cloro-3-metil-benzo[**b**]tíen-2-il)-acetato de dimetilaminoetilo (Compuesto E)
25. Hidrocloruro de (5-cloro-3-metil-benzo[**b**]tíen-2-il)-acetato

415406



- 15 -

de dimetilamino-n-propilo (Compuesto F)

Acido (5-fluor-3-metil-benzo[b]/tien-2-il)-acético (Compuesto G)

A continuación, se indican los valores AD_{50} registrados para estos compuestos, así como para las sustancias empleadas con fines comparativos:

5.

	<u>Compuesto</u>	<u>AD_{50} (en mg/kg)</u>
	Compuesto preferido	23
	A	22
	B	24
10.	C	25
	D	27
	E	50
	F	50
	G	80
15.	Indometacina	4
	Acido acetilsalicílico	110

Estas cifras demuestran que la indometacina es un agente antiinflamatorio más poderoso que los compuestos de la invención.

20.

Sin embargo, y puesto que los compuestos obtenidos por la invención son menos tóxicos que la indometacina, los mismos poseen un margen de seguridad superior que permite su administración en dosis superiores y durante periodos de tiempo más largos.

25.

Finalmente, la actividad antipirética de los compuestos obtenidos por la invención fué demostrada en la rata mediante la técnica de Winter y Nuss descrita en Toxicology and



Applied Pharmacology, 1963, 5, 247-256.

- Este procedimiento consiste en provocar hipertermia por la administración intraperitoneal de 0,5 mg/kg de lipopolisacárido preparado a partir de Escherichia Coli. Después de 3 horas desde la inyección, se administró una dosis del compuesto a estudiar por vía intragástrica y se midió la reducción de hipertermia 4 horas después de la administración del compuesto a ensayar.

- En un ensayo realizado con el compuesto preferido, se encontró que una dosis de 20 mg/kg de este compuesto provoca una reducción del 50 % de hipertermia en comparación con los animales de control, mientras que fueron necesarios, para obtener el mismo resultado, 50 mg/kg de fenilbutazona o ácido acetil salicílico.

- Por último, se realizaron ensayos de toxicidad con los compuestos obtenidos por la invención. Los ensayos ejecutados con ratas revelaron los siguientes valores LD₅₀ por vía intragástrica después de un periodo de 7 días de observación:

	<u>Compuesto</u>	<u>LD₅₀ (en mg/kg)</u>
20.	Compuesto preferido	120
	A	120
	B	170
	G	500

- El valor LD₅₀ del compuesto preferido, administrado en ratas por vía intraperitoneal, resultó ser de 180 mg/kg des-

415406



- 17 -

pués de un periodo de 7 días de observación.

En ratones, los valores LD_{50} del compuesto preferido son de 85 mg/kg y 300 mg/kg por vía intraperitoneal e intragástrica, respectivamente, después de un periodo de 7 días de observación.

5.

Estas cifras se comparan favorablemente con las obtenidas con la indometacina en donde el valor LD_{50} para las ratas, por vía intragástrica, resultó ser de 22,5 mg/kg. En los ratones, el valor LD_{50} de esta misma sustancia, por vía intragástrica, resultó ser de 80 mg/kg y por vía intraperitoneal de 60 mg/kg.

10.

Podrá apreciarse que para el empleo terapéutico, los compuestos obtenidos por la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo esencial, por lo menos un compuesto de la invención en asociación con un vehículo farmacéutico para el mismo. El vehículo puede ser un diluyente o excipiente sólido del tipo utilizado normalmente en la producción de medicamentos listos para utilizarse, siendo dicho diluyente o excipiente, por ejemplo, una o más de las siguientes sustancias: azúcar de leche, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, almidón de carbóximetil-sodio, talco, sílice coloidal, estearato de magnesio, gelot 64 (una mezcla de ésteres esteárico de glicerol y polioxietilenglicol) alcohol cetílico, espermaceti, palmitato de isopropilo, trietanolamina, polietilenglicol 400, p-oxibenzoato de metilo o propilo, agua destilada.

15.

20.

25.



La composición puede prepararse en una forma adecuada para el modo deseado de administración, el cual puede ser por vía oral, rectal, topical o parenteral.

5. Convenientemente para uso clínico, la composición se prepara en una forma de unidad de dosificación adaptada al modo deseado de administración. La unidad de dosificación puede ser, por ejemplo, una tableta, píldora, polvo envasado, cápsula, jarabe para administración oral, una crema, un ungüento para administración topical, una solución o suspensión para inyección o un supositorio para administración rectal. La cantidad de ingrediente activo en cada unidad de dosificación será tal que sean necesarias una o más unidades para cada administración terapéutica.
- 10.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

15.

EJEMPLO 1

Acido (5-cloro-3-metil-benzo/b)tien-2-il)-acético

(a) 2-acetil-5-cloro-3-metil-benzo/b)tiofeno

20. Se colocan en 4,5 litros de benceno seco, 660 g (3,62 moles) de 5-cloro-3-metil-benzo/b)tiofeno y 285 g (3,62 moles) de cloruro de acetilo. La mezcla se enfría a 0°C y se mantiene a esta temperatura mientras se añade, gota a gota, una solución de 943 g (3,62 moles) de tetracloruro de estaño en 1,5 litros de benceno seco. Al término de la operación, la solución se agita durante 1 hora a 0°C y a continuación durante 24 horas más a
25. temperatura ambiente. Mientras se enfría, el complejo formado

415406



- 19 -

se descompone con una solución al 5 % de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lava con agua, luego con una solución de bicarbonato sódico y de nuevo con agua. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el benceno se elimina tras lo cual se cristaliza rápidamente el residuo resultante.

5.

Después de la recristalización en etanol absoluto, se obtienen 637,7 g de 2-acetil-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno puro, que funde a 113-115°C, representando un rendimiento del 78 % del valor teórico.

10.

(b) Acido (5-cloro-3-metil-benzo[b]tien-2-il)-acético

Se refluje durante 7 horas, una mezcla de 637,7 g (2,83 moles) de 2-acetil-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno, 136 g (4,25 moles) de azufre y 370 g (4,25 moles) de morfolina. Después de enfriar, se añaden 6 litros de una solución al 5 % de

15.

ácido clorhídrico. El medio de reacción se agita fuertemente hasta que se dispersa la masa sólida existente en el fondo del matríz. La (5-cloro-3-metil-benzo[b]tien-2-il)-acetil-tiomorfolidina se filtra, se lava, se seca y se recristaliza en benceno. De este modo, se obtienen 692,2 g, que funden a 174°C, y representando un rendimiento del 74 %.

20.

Los 692,2 g (2,12 moles) de la tiomorfolidina así obtenida, se dejan hervir suavemente durante 6 horas con una solución de 350 g (8,75 moles) de hidróxido sódico en 3.150 ml de etanol y 350 ml de agua. Se evapora la mayor parte del etanol y se añade la cantidad necesaria de agua para asegurar la disolu-

25.



- ción completa de la sal sódica del ácido. La solución resultante se acidifica con una solución diluida de ácido clorhídrico para precipitar el ácido (5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tíen-2-il)-acético. El producto así obtenido, se filtra, se lava, se seca y se recristaliza en una mezcla de benceno y etanol. De esta manera, se obtienen 359,4 g del ácido, de p.f. 178°C, lo que representa un rendimiento del 70 %.

EJEMPLO 2

(5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tíen-2-il)-acetato de etilo

10. Se refluje durante 20 horas, una mezcla de 25 g (0,10 moles) de ácido (5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tíen-2-il)-acético (preparado en la forma descrita en el ejemplo 1), 500 ml de etanol absoluto y 2 ml de ácido sulfúrico. Se evapora la mayor parte del etanol y la solución se deja enfriar. Se vierte en la solución agua helada y se extrae la solución con éter, se lava dos veces con una solución de bicarbonato sódico y finalmente con agua. La capa etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el éter. El residuo oleoso obtenido se destila para dar 18,5 g del producto deseado, que hierve a 132-136°C bajo 0,01 mm de Hg, representando un rendimiento del 66 %. El producto se solidifica a continuación, teniendo entonces un punto de fusión de 47-49°C.

EJEMPLO 3

(5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tíen-2-il)-acetato de etilo

25. Se refluje durante 2 horas, una mezcla que contiene

415406



- 21 -

- 25 g (0,10 moles) de ácido (5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tíen-2-il)-acético, 100 ml de cloruro de tionilo y 200 ml de hexano. El hexano se evapora entonces junto con el exceso de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido bruto resultante se coloca en
5. 300 ml de etanol absoluto. Esta solución se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se vierte en agua helada y se extracta con éter. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el éter. El residuo oleoso obtenido se destila para dar 26,8 g del producto deseado, que hierve a 133-140°C bajo 0,01 mm de Hg, lo que representa un rendimiento del 96 %. El producto se solidifica ulteriormente, teniendo entonces un punto de fusión de 47-49°C.
- 10.

Mediante los métodos descritos en los ejemplos anteriores y utilizando los materiales de partida adecuados, se pre-

15. pararon los siguientes compuestos de fórmula I:
- | | |
|--|---------------------------------------|
| (5-cloro-3-metil-benzo[<i>b</i>]tíen-2-il)-acetato de metilo | p.f. 77°C |
| Acido (5-bromo-3-metil-benzo[<i>b</i>]tíen-2-il)-acético | p.f. 185-187°C
(en benceno) |
| 20. Acido (5-fluor-3-metil-benzo[<i>b</i>]tíen-2-il)-acético | p.f. 166-167°C
(en benceno) |
| Acido (5-metoxi-3-metil-benzo[<i>b</i>]tíen-2-il)-acético | p.f. 125-127°C
(en benceno/hexano) |

25. EJEMPLO 4

(5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tíen-2-il)-acetato de dimetilamino-



etilo y su hidrocioruro

- Una mezcla que contiene 10 g (0,041 moles) de ácido (5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tien-2-il)-acético, 40 ml de cloruro de tionilo y 80 ml de hexano, se refluye durante 2 horas, tras lo cual se evaporan el hexano y el exceso de cloruro de tionilo.
5. El cloruro de ácido en bruto así obtenido, se disuelve en 50 ml de cloroformo y 25 ml de éter anhidro. La solución resultante se añade, gota a gota, a una solución de 3,7 g (0,041 moles) de 2-dimetilamino-etanol en 50 ml de cloroformo y 25 ml de éter anhidro a la vez que la temperatura se mantiene en 25°C. Al final de esta operación, la solución resultante se agita durante 12 horas a 25°C, se extracta con 100 ml de una solución al 5 % de ácido clorhídrico, se alcaliniza y el éster se extracta con éter. La solución resultante se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el éter. El residuo oleoso se destila para dar 5,4 g del compuesto deseado, que hierve a 160-165°C bajo 0,01 mm de Hg, representando un rendimiento del 37 %.
- 10.
- 15.

- El compuesto obtenido se disuelve entonces en éter anhidro y se añade una solución de ácido clorhídrico en éter.
20. El precipitado resultante se filtra y se recristaliza en una mezcla de etanol absoluto y éter anhidro, para dar 4,2 g del hidrocioruro correspondiente, que funde a 166°C.

- Empleando el método descrito en el ejemplo anterior con los materiales de partida adecuados, se preparó el siguiente compuesto:
- 25.

415406

- 23 -



Hidrocloruro de (5-cloro-3-metil-benzo[b]-
tien-2-il)-acetato de dimetilamino-n-propilo p.f. 1412C.

EJEMPLO 5

5. Se preparan tabletas granulando y comprimiendo las siguientes sustancias, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
	Acido (5-cloro-3-metil-benzo[<u>b</u>]-tien-2-il)-acético	50
	Azúcar de leche	120
10.	Almidón de maíz	56
	Polvivinilpirrolidona	5
	Carboximetilalmidón sódico	8
	Talco	7
	Sílice coloidal	2
15.	Estearato de magnesio	2
		250

EJEMPLO 6

Se prepara una crema correspondiente a la siguiente fórmula, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

	<u>Ingrediente</u>	<u>g</u>
20.	Acido (5-cloro-3-metil-benzo[<u>b</u>]-tien-2-il)-acético	1
	Gelot 64	15
	Alcohol cetílico	2
	Espermaceti	2
25.	Palmitato de isopropilo	5



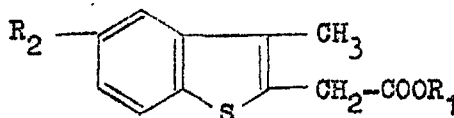
	<u>Ingrediente</u>	<u>g</u>
	Trietanolamina	0,75
	Acido clorhidrico N	q.s. para pH = 6
	Polietilenglicol 400	5
5.	p-oxibenzoato de metilo	0,13
	p-oxibenzoato de propilo	0,02
	Agua destilada	q.s. para 100 g.

N O T A

=====

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
15. Inglaterra con el nº 25.698/72 de 1 de junio de 1.972, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO
20. PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZO/b/TIOFENO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de benzo/b/tiofeno, de fórmula general:



I

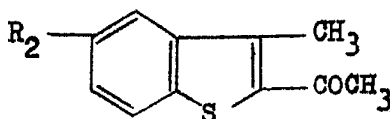
M.

415406

- 25 -



- y sus sales de adición de ácido, sales de metales alcalinos y sales amónicas, farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R_1 representa hidrógeno, un grupo dialquilaminoalquilo o un radical alquilo, en donde cada radical alquilo es de cadena recta o ramificada y tiene 1 a 4 átomos de carbono, y
5. R_2 representa un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo moxtol; caracterizado porque comprende calentar un derivado acetilico de benzo**/b**/tiofeno, de fórmula general:



II

10. en la que R_2 se define como anteriormente, con azufre y una amina primaria o secundaria; e hidrolizar la tioamida resultante para formar el ácido benzo**/b**/tienilacético requerido de fórmula I, el cual, si se desea, se convierte a una sal de metal alcalino o amónica, farmacéuticamente aceptable, por
15. reacción con una base apropiada.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido benzo**/b**/tienilacético resultante, se hace reaccionar, en forma del ácido o en forma del cloruro, con un alcohol de fórmula general:

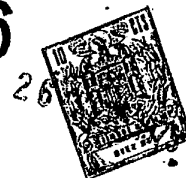
20.



en la que R_4 representa un grupo dialquilaminoalquilo o un radical alquilo en donde cada grupo alquilo es de cadena rec

415406

- 26 -



- ta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener el compuesto requerido de fórmula I en la que R_1 es distinto a hidrógeno, el cual, cuando R_4 representa un grupo dialquilaminoalquilo, puede tratarse, si se desea, con un ácido orgánico o inorgánico adecuado para formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la amina primaria o secundaria es metilamina o morfolina.

- 10.
- 4.- Procedimiento para preparar derivados de benzo[*b*]tiofeno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 26 SET. 1973

L A B A Z.

L. GONZÁLEZ ACEVEDO Y MUÑOZ
p. p. Firmado: L. Gastá Fernández