

418010



P.- 55.283  
N/Dossier No. 382/73

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTI  
QUE

entidad francesa

establecida en 195, Route d'Espagne, 31 023 Toulouse,  
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE  
1,1-DIOXIDO DE 2-FENIL-2,3-DIHI-DRO-BENZO[<sup>b</sup>]TIOFENO"

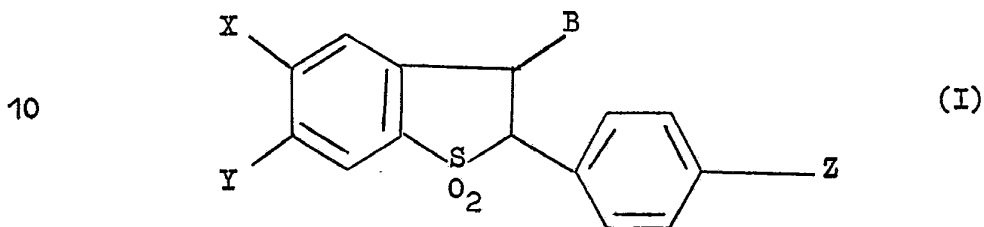
(Clase Internacional C07d)

22.10.73.



La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados sustituidos del 1,1-dióxido de 2-fenil-2,3-dihidro-benzo[*b*]tiofeno y de sus sales, utilizables principalmente en terapéutica humana y veterinaria.

Los nuevos derivados obtenidos según la invención responden a la fórmula general:



15 donde X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno H, Cl, Br o un grupo alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; Z representa H, Cl, Br, un grupo alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, principalmente metilo, o un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, principalmente metoxilo, y

20 B representa el resto de una amina secundaria heterocíclica (como por ejemplo la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la hexametilen-imina o la piperazina, eventualmente sustituida en el segundo átomo de N con un resto alcoholo que tenga como máximo 3 átomos de

25 C) cuyo átomo de nitrógeno esté unido a la posición 3

22.10.73.



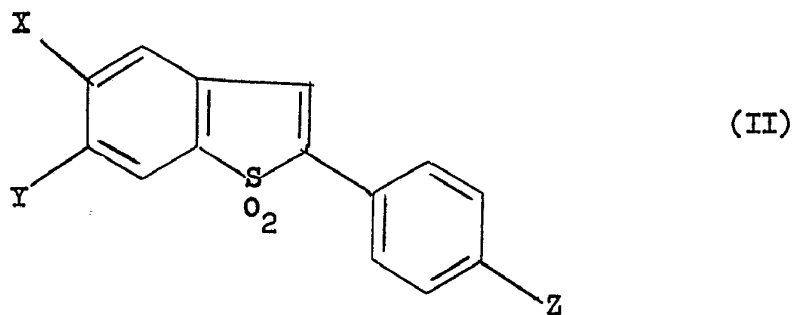
del ciclo benzo[b]tiofeno.

La invención comprende igualmente la preparación de las sales de los compuestos de fórmula (I), formadas con ácidos minerales y orgánicos.

5

El procedimiento según la invención para preparar los nuevos derivados antes citados se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

10



15

donde X, Y y Z tienen los significados dados precedentemente, con una amina secundaria heterocíclica de fórmula:



20

donde B tiene el significado antes citado, y luego se salifica el compuesto de fórmula (I) obtenido, si se desea, con un ácido mineral u orgánico.

25

22.10.73.

Los compuestos de partida de fórmula general (II) pueden ser preparados por oxidación de tionafenos según la reacción habitual, por ejemplo mediante  $\text{H}_2\text{O}_2$  en ácido acético, a partir de 2-fenil-benzo[b]tio



fenos sustituidos de forma correspondiente, los cuales, a su vez, pueden ser obtenidos según métodos conocidos en la bibliografía, o por métodos análogos (véase, por ejemplo, O. Dann y col., Ann. Chem. 734 (1970), página 23; A.E. Siegrist y H.R. Meyer, Helv. Chim. Acta 52 (1969), página 1282, etc).

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título de ilustración del procedimiento de la invención.

10 EJEMPLO 1. 1,1-dióxido de 2-fenil-3-piperidino-2,3-dihidro-benzo[*b*]tiofeno

(a) Se introducen gota a gota aproximadamente 50 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% en una solución calentada a 90°C de 210,3 g de 2-fenil-benzo[*b*]tiofeno (preparado según O. Dann y M. Kokorndz, Chem. Ber. 91, (1958), página 172) en 1000 ml de ácido acético glacial. Luego se desencadena la reacción de oxidación, fuertemente exotérmica, por adición de una pequeña cantidad de anhídrido acético, y se sigue con adición gota a gota de 450 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%, con ebullición a reflujo intenso constante. La precipitación del producto bruto ya parcialmente cristalizado en caliente se obtiene por adición de 2000 ml de agua y agitación durante varias horas. Tras filtración en la trompa y lavado con agua, se obtienen aproximadamente 200 g de un producto cristalino bruto, amari-

15  
20  
25  
22.10.73.



llo. Tras recristalización en acetona acuosa o xileno se obtiene el 1,1-dióxido de 2-fenil-benzo[b]tiofeno, en forma de cristales casi incoloros, que funden a 175-177°C.

5 (b) 12,0 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-benzo[b]tiofeno son calentados durante dieciocho horas en 100 ml de piperidina, a reflujo. La piperidina en exceso es destilada luego bajo presión reducida, y el producto bruto residual es recristalizado en etanol con  
10 adición de carbono activo: se obtienen 12,4 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-3-piperidino-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, en forma de agujas incoloras cuyo punto de fusión es de 191-192°C.

15 EJEMPLO 2. 1,1-dióxido de 3-morfolino-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno

12,5 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-benzo[b]tiofeno son calentados durante dieciocho horas en 100 ml de morfolina, a reflujo. La morfolina en exceso es destilada luego bajo presión reducida, y el producto  
20 bruto residual es recristalizado en etanol con adición de carbono activo: se obtienen 10,4 g de 1,1-dióxido de 3-morfolino-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, en forma de plaquitas incoloras cuyo punto de fusión es 202-204°C.

25 EJEMPLO 3. 1,1-dióxido de 2-fenil-3-(1-pirrolidinil)-  
22.10.73.



-2,3-dihidro-benzo[ $\square$ b]tiofeno

8,0 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-benzo[ $\square$ b]tiofeno son calentados durante veinte horas en 70 ml de pirrolidina, a reflujo. Tras concentración bajo presión reducida, la solución es introducida, agitando, en aproximadamente 300 ml de agua, y se forma un precipitado; éste es filtrado en la trompa y lavado con agua. El producto así obtenido es disuelto en HCl 2N caliente; la solución formada es filtrada y hecha alcalina por adición de  $\text{NH}_3$ . El producto bruto precipitado en forma de depósito blanco es filtrado en la trompa, lavado con agua y secado; se obtienen 5,9 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-3-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-benzo[ $\square$ b]tiofeno bruto; tras recristalización en etanol se obtienen cristales incoloros cuyo punto de fusión es de 127-129°C.

EJEMPLO 4. 1,1-dióxido de 3-(1-perhidroazepinil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[ $\square$ b]tiofeno

10,0 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-benzo[ $\square$ b]tiofeno son calentados durante sesenta y cinco horas en 60 ml de hexametilén-imina, a reflujo. Tras evaporación de la solución bajo presión reducida queda un residuo aceitoso cristalizado por trituración con metanol. El producto bruto así obtenido suministra, tras triple recristalización en etanol, 5,8 g de cristales incoloros de 1,1-dióxido de 3-(1-perhidroazepinil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[ $\square$ b]tiofeno.

25  
22.10.73.



nil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, cuyo punto de fusión es de 143-146°C.

EJEMPLO 5. 1,1-dióxido de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno

5                                    10,0 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-benzo-  
[b]tiofeno son disueltos, calentando, en 30 ml de  
N-metilpiperazina; la mezcla de reacción es calentada du-  
rante seis horas a reflujo, y luego es introducida bajo  
agitación en 200 ml de agua; se forma un precipitado co-  
10                                    poso. Este es recogido en benceno, la solución bencénica  
es sometida a extracción agitando varias veces con  
HCl 2N, y los extractos ácidos reunidos son alcaliniza-  
dos por adición de NH<sub>3</sub>. El precipitado blanco es filtra-  
do en la trompa, lavado, secado y recristalizado en una  
15                                    mezcla de benceno-dioxano; se obtienen 5,9 g de 1,1-dióxido  
de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidro-  
-benzo[b]tiofeno, en agujas incoloras cuyo punto de  
fusión es 201-203°C.

El maleato se presenta en forma de cristales incoloros. Descomposición a 205-207°C.

EJEMPLO 6. 1,1-dióxido de 2-fenil-3-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno

25                                    Se ponen en contacto durante ochenta minutos  
22.10.73.                            10,2 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-benzo[b]tiofeno  
y 40,0 g de piperazina anhidra, a 110-120°C. Tras enfriar



miento se lava la mezcla de reacción con agua, y se recoge con cloruro de metileno. La solución así obtenida es agotada, agitándola con HCl diluido, y los extractos en HCl, reunidos, son hechos débilmente alcalinos tras  
5 purificación. El precipitado formado, casi incoloro, es filtrado en la trompa, lavado con agua y secado. Se obtienen 7,2 g de 1,1-dióxido de 2-fenil-3-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-benzo[*b*]tiofeno bruto, en forma de cristales casi incoloros. P. f. = 198-201°C.

10 Se utiliza el producto bruto, sin más purificación, para la preparación de sales.

Maleato: cristales incoloros. Descomposición a partir de 202°C.

15 EJEMPLO 7. 1,1-dióxido de 5-cloro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[*b*]tiofeno

Se calientan a reflujo durante una hora 25,0 g de 1,1-dióxido de 5-cloro-2-fenil-benzo[*b*]tiofeno en 80,0 g de N-metilpiperazina. Tras evaporación de la solución bajo presión reducida, se recoge el residuo con aproximadamente 250 ml de metanol caliente, se  
20 filtra en caliente la solución, y se enfría hasta -20°C. El producto bruto precipitado es filtrado en la trompa y disuelto en HCl diluido; se purifica la solución ácida y se precipita de nuevo la base alcalinizando con  
25 NH<sub>3</sub>. El precipitado formado es filtrado en la trompa,

22.10.73.



lavado con agua y secado. Se obtienen 20,4 g de 1,1-dióxido de 5-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno bruto, cuyo punto de fusión (tras varias recristalizaciones en metanol en presencia de carbón activo) es de 190-193°C.

Maleato: cristales incoloros. Descomposición a partir de 225°C.

EJEMPLO 8. 1,1-dióxido de 2-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno

Se calientan a reflujo 10,0 g de 1,1-dióxido de 2-(4-clorofenil)-benzo[b]tiofeno durante noventa minutos a reflujo en 70 ml de N-metilpiperazina. Tras destilación de la N-metilpiperazina en exceso, bajo presión reducida, se disuelve el residuo cristalino en cloruro de metileno. Se agota esta solución, tras lavado con agua, con ayuda de HCl diluido agitando, se purifican los extractos ácidos reunidos, y se alcalinizan con NH<sub>3</sub>. La base bruta que precipita es recogida en cloruro de metileno; la solución es secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada. Por recristalización del residuo cristalino en n-propanol se obtienen 5,4 g de 1,1-dióxido 2-(4-clorofenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, en forma de agujas incoloras que se descomponen a 232-234°C.

25  
22.10.73.



Maleato: cristales incoloros; descomposi-  
ción a partir de 202°C.

Los compuestos de fórmula general (I) y  
sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables presen-  
5 tan interés terapéutico, en particular debido a sus pro-  
piedades antiinflamatorias, diuréticas y antiálgicas.

Se dará a continuación un resumen de los  
resultados de un estudio toxicológico y farmacológico  
que muestra el notable interés terapéutico de los deriva-  
10 dos de fórmula (I).

1 - ESTUDIO TOXICOLOGICO

Este estudio se ha referido a la toxicidad  
aguda, toxicidad subcrónica, toxicidad crónica, toxici-  
dad retardada, tolerancia local y general. Ha puesto en  
15 evidencia la débil toxicidad y la buena tolerancia de  
los compuestos de la invención.

A título indicativo, la DL50/24h/kg deter-  
minada según el método de Miller y Tainter, en ratones,  
ha sido la siguiente:

\_\_\_\_\_

22.10.73.

22.10.73.

<u>Producto</u>	<u>Vía de administración</u>	
	<u>oral</u>	<u>intravenosa</u>
1,1-dióxido de 2-fenil-3-piperidin-2,3-dihidro-benzotiofeno	1075 mg	87 mg
1,1-dióxido de 3-morfolino-2-fenil-2,3-dihidro-benzotiofeno	1050 mg	---
1,1-dióxido de 2-fenil-3-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-benzotiofeno	1100 mg	92 mg
1,1-dióxido de 3-(1-perhidroazepinil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzotiofeno	1025 mg	--
1,1-dióxido de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidro-benzotiofeno	1150 mg	90 mg





## 2 - ESTUDIO FARMACOLOGICO

Se ha referido a las acciones antiinflama-  
torias, antiálgicas y diuréticas de los compuestos de  
fórmula (I).

5 (a) Actividad antiinflamatoria: ha sido  
estudiada por el método del edema localizado provocado  
por la carragenina.

Se administran 0,3 ml de una solución  
acuosa de carragenina al 1% a ratas, y se administra  
10 igualmente, una hora antes de esta inyección, y luego  
al mismo tiempo que esta inyección, el producto de refe-  
rencia o el producto ensayado, siendo administradas es-  
tas dosis por tubo gástrico, en dosis de 30 mg/kg para  
la indometacina (producto de referencia) y de 100 mg/kg  
15 para los productos de fórmula (I).

Tres horas después se mide con ayuda de  
un micrómetro de Roch el aumento de espesor de la pata  
posterior del animal ensayado.

Las medias de aumento obtenidas han sido  
20 las siguientes:

- 2,69 veces más para los testigos no tratados pero que  
han recibido la carragenina;
- 1,85 veces más para los animales tratados con los pro-  
ductos de fórmula (I);
- 1,73 veces más para los animales tratados con el pro-

25  
22.10.73.



ducto de referencia.

(b) Actividad antiálgica: ha sido estudiada por el método de Koster. La inyección intraperitoneal de una solución acuosa de ácido acético (60 mg/kg) provoca en el ratón unos movimientos de extensión características y repetidos, bajo el efecto del dolor.

La administración oral de una dosis de 100 mg/kg de los derivados de fórmula (I) hace disminuir, en los treinta minutos siguientes a esta administración, el número de los movimientos característicos.

En relación al dextropropoxifeno (producto antiálgico de referencia), los productos de fórmula (I) presentan características antiálgicas no despreciables.

(c) Actividad diurética: ha sido estudiada en ratas. Los productos de fórmula (I) han sido administrados en dosis de 100 mg/kg, por tubo gástrico, y también el producto testigo de referencia ha sido administrado en dosis de 100 mg/kg (triamtereno).

Los resultados medios consignados a continuación corresponden a las medidas efectuadas globalmente con lotes de cuatro ratas cada uno.

22.10.73.

22.10.73.

	de 0 a 5 horas		de 0 a 24 horas	
	testigos tratados	producto de fórmu- la (I)	testigos tratados	producto de fórmu- la (I)
Volumen urinario, ml/kg	5,45	23,0	13,15	32,3
Sodio en mEq	0,38	1,61	1,56	6,80
Potasio en mEq	0,19	0,32	0,82	1,09





Estos resultados hablan en favor de una buena actividad antiinflamatoria, antiálgica y diurética de los productos de fórmula (I).

5 Los derivados de fórmula (I) se formulan ventajosamente en dosis unitarias para administración por vía oral (tales como comprimidos, comprimidos en gragea o cápsulas de gelatina), por vía rectal (supositorios) y para administración parenteral, en forma de solución inyectable.

10 En estas formas farmacéuticas el principio activo está asociado con los vehículos o excipientes conocidos apropiados. Cada dosis unitaria puede contener de 0,050 a 0,500 g de principio activo, y las cantidades de éste que se pueden administrar al día pueden variar de 0,050 a 1,500 g.

15 Los derivados de fórmula (I) y sus sales pueden ser administrados eficazmente en terapéutica. Están particularmente indicados en todos los fenómenos inflamatorios o dolorosos, sea cual sea la etiología. Su acción rápida y prolongada, su ausencia de reacciones secundarias, su buena tolerancia, sobre todo respecto al tracto digestivo, hacen de ellos unos productos eficaces y que pueden ser utilizados sin inconvenientes en el curso de tratamientos prolongados.

25  
22.10.73.

Respecto a su actividad diurética, los an



5 teriores derivados, muy manejables, permiten tratar todas las formas de retenciones hidrosodadas, de cualquier origen, permitiendo la actividad esencialmente natriúrica y su tolerancia renal el tratamiento regular de todas las formas de hipertensiones arteriales permanentes. Además, a causa de su buena tolerancia, no llevan consigo ninguna molestia digestiva, endocrinológica ni sensorial.

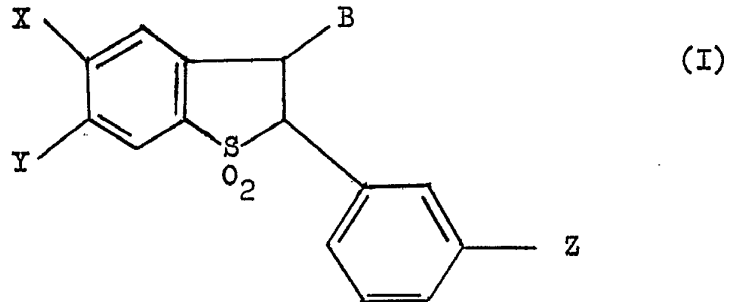
10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el 21 de Agosto de 1972, bajo el Nº A 7179/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

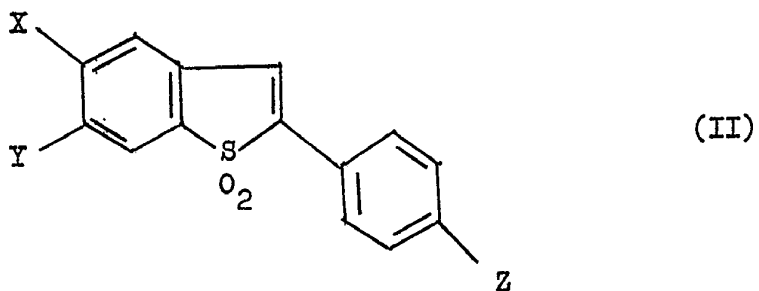
15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

18 1a.- Procedimiento de preparación de derivados de 1,1-dióxido de 2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tio  
22.10.73.

feno, de fórmula:



donde X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, re-  
 presentan cada uno hidrógeno, cloro, bromo o un grupo  
 alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; Z repre-  
 5 senta hidrógeno, cloro, bromo, un grupo alcoholo infe-  
 rior de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi infe-  
 rior de 1 a 4 átomos de carbono; y B representa el res-  
 to de una amina secundaria heterocíclica cuyo átomo de  
 nitrógeno está unido en la posición 3 del ciclo benzo-  
 10  $\text{[b]}$  tiofeno; y sus sales con ácidos minerales y orgáni-  
 cos; caracterizado porque se hace reaccionar un compues-  
 to de fórmula:



22.10.73.





donde X, Y y Z tienen los significados antes dados, con una amina secundaria heterocíclica de fórmula:

H-B

(III)

5 donde B tiene el significado antes dado, y luego se salfifica el compuesto de fórmula (I) obtenido, si se desea, con un ácido mineral u orgánico.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la amina secundaria heterocíclica H-B es la pirrolidina, piperidina, morfolina, hexameten-imina, piperazina o una piperazina sustituída en el segundo átomo de nitrógeno con un grupo alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 2-fenil-3-piperidino-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 3-morfolino-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 2-fenil-3-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 3-(1-perhidroazepinil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

23  
22.10.73.



tiofeno.

5 7a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

8a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 2-fenil-3-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

10 9a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 5-cloro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

15 10a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 1,1-dióxido de 2-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

20 11a.- Procedimiento de preparación de derivados de 1,1-dióxido de 2-fenil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

22.10.73.





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

Madrid, 31 OCT. 1973

P. A.

Fernando de Lizaburu  
Por Poder.

G.D.S.  
22.10.73.

