



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A.1
21	452095	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	25-10-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 626.010	28-10-75	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, C07D // A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 2-FENIL-3-AROILBENZOTIOFENO.

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos

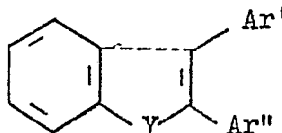
72 INVENTOR (ES)
Charles David Jones y Tulio Suarez, de nacionalidad estadounidense y chileno respectivamente, los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de 2-fenil-3-aróilbenzotiofe-
nos y 2-fenil-3-aróilbenzotiofen-1-óxidos que son útiles como agentes anticonceptivos
caracterizado por hacer reaccionar un 3-halocarbonilbenzotiofeno o
5 un benzotiofeno con un benceno sustituido o un cloruro de
benzoilo sustituido, respectivamente.

En la técnica anterior se conocen diversas clases de
compuestos de fórmula general:



15 donde Ar es un radical arilo, e Y es uno cualquiera de di-
versos grupos como -CH₂, -CH₂-CH₂-, -S-, -NH-, -OCH₂-, -O-,
-CH₂S- y -SCH₂-. Muchos compuestos dentro de estas clases ge-
nerales están descritos como poseedores de actividad anti-
conceptiva.

20 Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 8 (1965),
págs. 52-57, describen los 2,3-difenilindenos y sus derivados
como agentes anticonceptivos.

25 Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 9 (1966),
págs. 172-175, Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 10
(1967), págs. 78-84 y Bencze y colaboradores, J. Med. Chem.,
8 (1965), págs. 213-214, describen diversos 1,2-diaril-3,4-
dihidronaftalenos como agentes anticonceptivos activos. Ade-
más, en las patentes estadounidenses 3.274.213, 3.313.853,
3.396.169 y 3.567.737 se describen diversos 1,2-difenil-3,4-
dihidronaftalenos como útiles agentes anticonceptivos.

30 En otras patentes estadounidenses se describen los 1,2-

1 difenil-3,4-dihidronaftalenos y los 2,3-difenilindenos como
agentes activos. Entre éstas se encuentran las patentes es-
tadounidenses 3.293.263, 3.320.271, 3.483.293, 3.519.675,
3.804.851 y 3.862.232.

5 Además, Crenshaw y colaboradores, J. Med. Chem., 14,
(1971), págs. 1185-1190, describen entre otros diversos 2,3-
diarilbenzotiofenos como poseedores de actividad anticoncep-
tiva. Algunos de estos compuestos están reivindicados en la
patente estadounidense 3.413.305. Además, Crenshaw y colabo-
10 radores describen otros compuestos que participan en las cla-
ses generales antes indicadas. Los 2,3-diarilbenzofuranos
que corresponden en general a los benzotiofenos anteriores
están descritos y reivindicados en la patente estadounidense
3.394.125.

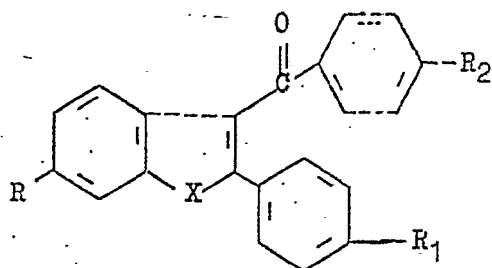
15 Todavía existe la necesidad de nuevos compuestos úti-
les como agentes anticonceptivos y en especial agentes anti-
conceptivos no esteroideos. Los nuevos compuestos de fórmu-
la I responden a esta necesidad. Se trata de 2-fenil-3-aroil-
benzotiofenos y 1-óxidos de 2-fenil-3-aroilbenzotiofenos y
20 estructuralmente difieren significativamente de los descri-
tos en la técnica anterior. Por lo tanto, un objeto de esta
invención es proporcionar un procedimiento para la prepara-
ción de nuevos compuestos no esteroideos con actividad anti-
conceptiva.

25 Esta invención proporciona un procedimiento para la pre-
paración de nuevos compuestos de 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno
de fórmula:

30

1

5



I

10

donde X es -S- o -S(=O)- ; R es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-5} ; R_1 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , alcoxi(C_{1-5})carboniloxi, benzoiloxi, adamantoiloxi, cloro,

15

bromo u $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$; y R_2 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} u $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$; en cualquiera de los grupos

20

anteriores, R_3 y R_4 son independientemente alquilo C_{1-4} , o bien R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo formado por pirrolidino, piperidino, hexametilenoimino o morfolino; sometidos a la limitación de que, cuando R_2 es hidrógeno, R_1 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} u

25

$\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ y por lo menos uno de los grupos R y R_1 es distinto de hidrógeno; y sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los compuestos donde

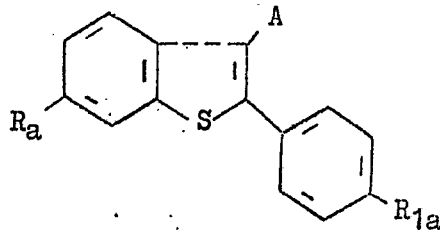
30

R_1 ó R_2 son $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$; cuyo procedimiento se caracteriza por:

1) hacer reaccionar un compuesto de 2-fenilbenzotiofeno de

1 fórmula

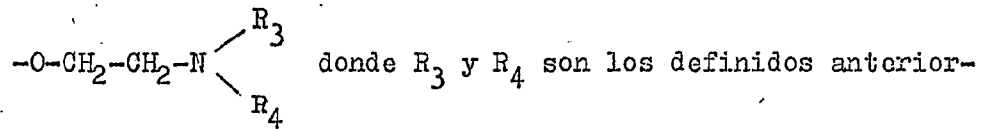
5



II

10

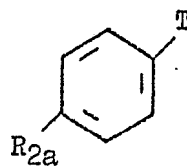
donde R_a es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , fenaciloxi o p-halo-fenaciloxi; R_{1a} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , cloro, bromo, fenaciloxi, p-halofenaciloxi o el grupo



15

mente; con la condición de que por lo menos uno de los grupos R_a ó R_{1a} es distinto de hidrógeno; y A es hidrógeno o el grupo $-C(=O)-Cl$, con un compuesto de fórmula

20



III

25

donde R_{2a} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , fenaciloxi, p-halofenaciloxi o el grupo $-O-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$, donde R_3 y R_4 son los definidos anteriormente y T es hidrógeno o $-C(=O)-Cl$, con la condición de que R_{1a} no es cloro o bromo cuando R_{2a} es hidrógeno y con la condición de que A y T no son iguales, en presencia de un catalizador ácido de Lewis;

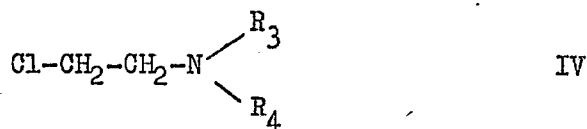
30

2) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en

1 la etapa 1) donde R₁ ó R₂ es fenaciloxi o p-halofenaciloxi y R no es fenaciloxi ni p-halofenaciloxi con cinc y ácido acético a 60°C para formar el correspondiente compuesto donde R₁ ó R₂ es hidroxí;

5 3) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa 1) donde R₁ ó R₂ es alcoxi con un reactivo seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de piridina, tioetóxido sódico o tribromuro de boro, para formar el correspondiente compuesto donde R₁ ó R₂ es hidroxí;

10 4) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto así obtenido, donde R₁ ó R₂ es hidroxí, con un compuesto de fórmula



15 donde R₃ y R₄ son los definidos anteriormente;

5) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en las etapas 2) ó 3), donde R₁ es hidroxí y R₂ no es hidrógeno ni hidroxí, con un compuesto de fórmula



20 donde R₅ es acilo C₁-C₅, alcoxi(C₁-C₅)carbonilo, benzoilo o adamantoiló;

25 6) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto así obtenido donde R es alcoxi con un reactivo seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de piridina, tioetóxido sódico o tribromuro de boro, para formar el correspondiente compuesto donde R es hidroxí;

30 7) hacer reaccionar el compuesto así obtenido, donde R, R₁ ó R₂ es fenaciloxi o p-halofenaciloxi, con cinc y ácido acético a 60°C, para formar el correspondiente compuesto donde R, R₁ ó R₂ es hidroxí y

1 8) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto así obtenido,
donde X es -S- con un agente oxidante para dar el correspon-
diente sulfóxido donde X es $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \end{matrix}$.

5 Las sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuti-
camente aceptables de los compuestos de fórmula I anteriores

10 donde R_1 y/o R_2 es $\begin{matrix} & R_4 \\ & \diagup \\ -O-CH_2-CH_2-N & \\ & \diagdown \\ & R_5 \end{matrix}$ son las sales de adi-
ción de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo las pre-
paradas a partir de ácidos como clorhídrico, sulfúrico, sul-
fónico, tartárico, fumárico, bromhídrico, glicólico, cítrico,
maleico, fosfórico, succínico, acético o nítrico. Preferible-
mente, las sales de adición de ácidos son las preparadas a
partir de ácido cítrico. Estas sales se preparan por métodos
convencionales.

15 El término "alquilo C_1-C_4 " en el sentido utilizado
aquí se refiere a los grupos de cadena lineal y ramificada
como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo,
isobutilo y sec-butilo.

20 El término "alcoxi C_1-C_5 " en el sentido utilizado aquí
se refiere a radicales alquilo de cadena lineal y ramificada
y por lo tanto define grupos como, por ejemplo, metoxi, eto-
xi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, isobutiloxi, t-butil-
oxi, sec-butiloxi, n-amiloxi, isoamiloxi, t-amiloxi, o sec-
amiloxi.

25 El término "aciloxi C_1-C_3 " en el sentido utilizado
aquí se refiere, por ejemplo, a formiloxi, acetoxi, propio-
nox, butiroxi y valeroxi.

30 El término "alcoxi(C_1-C_5)carboniloxi" utilizado aquí
se refiere, por ejemplo, a metoxicarboniloxi, etoxicarbonil-
oxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, y pentiloxicar-

1 boniloxi.

Una subclase preferida de compuestos de fórmula I son los benzotiofenos, es decir, los compuestos de fórmula I donde X es -S-.

5 Entre los benzotiofenos definidos, existen varias subclases preferidas. Una de estas subclases es la constituida por compuestos de fórmula I donde X, R y R₁ son los definidos y R₂ es -O-CH₂-CH₂-N $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$. Otra subclase preferida son los compuestos de fórmula I donde R₂ es hidrógeno y o

10

bien R es hidroxilo o R₁ es -O-CH₂-CH₂-N $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$. Otra subclase preferida comprende los compuestos de fórmula I donde R₂ es hidroxilo, R₁ es distinto de hidroxilo o alcoxi C₁-C₅.

15

Otra subclase preferida son los compuestos de fórmula I donde R₂ es alcoxi C₁₋₅, R es hidrógeno o alcoxi C₁₋₅ y R₁ es hidrógeno u -O-CH₂-CH₂-N $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$, con la condición de que no más de uno de los grupos R o R₁ es hidrógeno. Otra subclase preferida son los compuestos de fórmula I donde R₂ es alcoxi C₁₋₅ y R y R₁ son ambos hidroxilo.

20

En los casos donde R₁ y/o R₂ es -O-CH₂-CH₂-N $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$, se prefiere además que R₃ y R₄ sean ambos metilo, ambos etilo o bien R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyan un anillo pirrolidino.

25

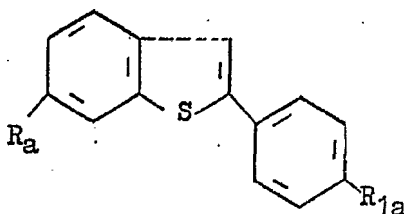
Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser preparados por diversas secuencias. Estos compuestos pueden convertirse después en otros dentro de los amplios límites de la invención. Las secuencias generales pueden resumirse así:

30

1 A. Acilación de 2-fenilbenzotiofenos.

Un benzotiofeno de fórmula

5



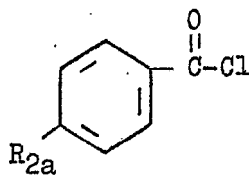
VI

10

donde R_{2a} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , fenaciloxi o p-halofenaciloxi y R_{1a} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , cloro, bromo, fenaciloxi, p-halofenaciloxi u $-O-CH_2-CH_2-N$ $\begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ donde R_3

y R_4 son los definidos anteriormente, se hace reaccionar con un cloruro de benzoilo de fórmula

15



VII

20

donde R_{2a} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , fenaciloxi, p-halofenaciloxi u $-O-CH_2-CH_2-N$ $\begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ donde R_3 y R_4 son los definidos anteriormente.

25

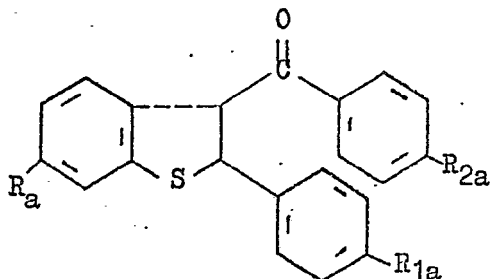
La reacción se lleva a cabo empleando cantidades equivalentes de las sustancias reaccionantes en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un equivalente de cloruro de aluminio o de cualquier otro catalizador ácido de Lewis adecuado. En general, la reacción se efectúa enfriando, habitualmente a unos $0-5^{\circ}C$.

30

El producto que se obtiene es un compuesto de fórmula I. Este compuesto es activo por sí mismo como agente anti-

1 conceptivo o es útil como intermedio de dicho compuesto acti-
vo. El compuesto que se produce responde a la fórmula:

5



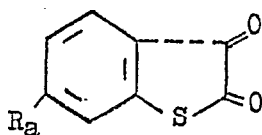
VIII

10 donde R_a, R_{1a} y R_{2a} son los definidos anteriormente.

B. A partir de 2,3-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofenos.

Otra secuencia para la preparación de los compuestos de fórmula VIII es a través de un compuesto de fórmula

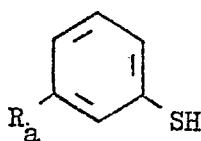
15



IX

El compuesto IX se obtiene a partir del tiofenol

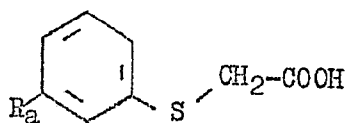
20



X

mediante una cualquiera de dos secuencias. El tiofenol se calienta con ácido bromoacético para producir

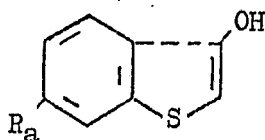
25



XI

30

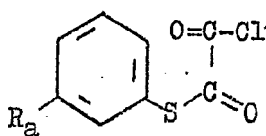
1 Después puede cerrarse un anillo en este último compues-
to, en presencia de ácido polifosfórico, a temperatura mode-
radamente elevada, para producir el 3-hidroxibenzotiofeno
tautomérico de fórmula



XIII

10 que después se convierte en el compuesto IX por reacción con
p-nitroso-N,N-dimetilanilina e hidrólisis de la base de
Schiff intermedia resultante.

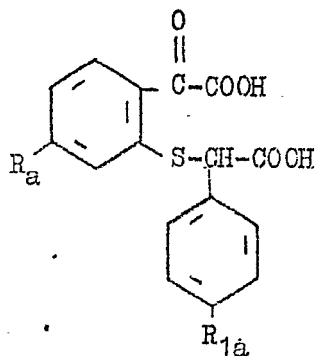
 Alternativamente, el tiofenol (X) puede ser tratado
con cloruro de oxalilo para producir el compuesto intermedio



XIII

20 que, sin ser aislado, es sometido a una reacción de cierre
de anillo para dar el compuesto IX, en presencia de cloruro
de aluminio.

 El compuesto IX, obtenido por cualquiera de las vías
citadas, se convierte en



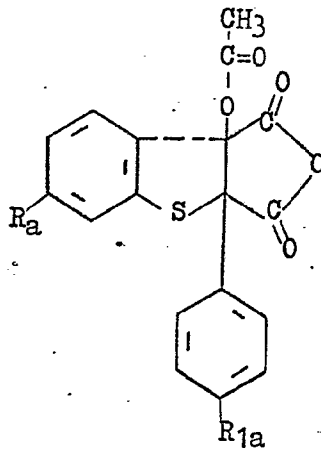
XIV

30

1 por reacción con un ácido α -clorofenilacético o con un deri-
vado del mismo apropiadamente sustituido.

El diácido (XIV) es ciclado con una mezcla de acetato
sódico y anhídrido acético a

5

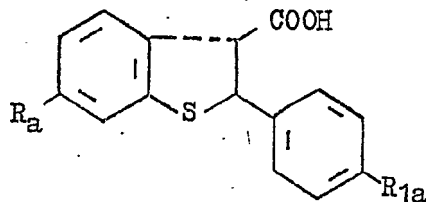


10

XV

que después se hidroliza en presencia de hidróxido sódico
a

15

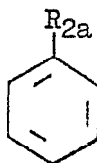


20

XVI

La conversión de XVI en el cloruro de ácido por trata-
miento con cloruro de tionilo y reacción del cloruro de áci-
do con

25



30

1 en presencia de un catalizador ácido de Lewis, como cloruro de aluminio, produce el compuesto VIII.

C. Preparación de compuestos donde R, R₁ y/o R₂ es hidroxilo.

5 Estos compuestos se preparan a partir del compuesto VIII, donde los grupos R_a, R_{1a}, y R_{2a} que finalmente han de convertirse en hidroxilo son metoxi, fenaciloxi o p-halofenaciloxi.

10 Por tratamiento a reflujo del compuesto VIII con hidrocloreuro de piridina se obtiene el correspondiente compuesto hidroxílico donde cada grupo R_a, R_{1a} y/o R_{2a} que es metoxi en el material de partida ha sido escindido a su correspondiente función hidroxilo.

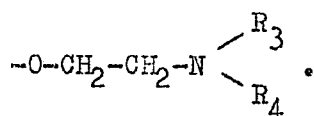
15 La escisión selectiva de los grupos metoxi puede realizarse empleando reactivos que atacan preferentemente a un grupo metoxi situado en una posición particular de la molécula. Así, si se desea escindir un grupo metoxi en R_{2a} mientras se mantiene intacto el grupo metoxi en R_a y/o R_{1a}, esto puede conseguirse empleando tioetóxido sódico. El benzotiofeno se hace reaccionar con tioetóxido sódico en un disolvente inerte a temperatura moderadamente elevada, del orden de 20 50 a 80°C, durante un periodo suficiente para conseguir la reacción deseada. La marcha de la reacción puede controlarse mediante análisis cromatográfico periódico en capa fina 25 (CCF) de la mezcla de reacción. La reacción es completa cuando queda poco o nada del benzotiofeno de partida.

30 Cuando el grupo metoxi que hay que separar está situado en R_a y/o R_{1a}, la separación puede realizarse sin afectar al grupo metoxi en R_{2a} por reacción del benzotiofeno con

1 tribromuro de boro. La reacción se efectúa en un disolvente
inerte, preferiblemente cloruro de metileno. En el caso de
que haya un grupo metoxi en R_a y R_{1a} a la vez, el producto
que resulta dependerá del tiempo y de la temperatura de
5 reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo durante un pe-
riodo de tiempo prolongado, por ejemplo 20-36 horas a la tem-
peratura ambiente, ambos grupos metoxi son transformados en
el compuesto dihidroxi. Esto puede ser modificado acortando
el tiempo de reacción, en cuyo caso se obtiene una mezcla de
10 productos que representan la escisión del metoxi en R_a o del
metoxi en R_{1a} . En este caso, el producto deseado puede sepa-
rarse de la mezcla utilizando las técnicas habituales, por ejem-
plo separación cromatográfica.

15 Alternativamente, R , R_1 y/o R_2 del producto final pue-
den ser hidroxilo utilizando durante la síntesis un grupo
protector del hidroxilo adecuado. Así, por ejemplo, R_a , R_{1a}
y/o R_{2a} pueden ser fenaciloxi o p-halofenaciloxi, tal como
p-clorofenaciloxi o p-bromofenaciloxi. El radical fenacilo
de cualquiera de estos grupos puede ser fácilmente escindido
20 para producir el correspondiente derivado hidroxílico por
tratamiento con cinc y ácido acético a unos 60°C , durante
1 hora aproximadamente. La secuencia particular de etapas de
síntesis destinadas a producir un compuesto con sustituyentes
de significado y posición particulares está al alcance de
25 cualquier experto en este campo.

D. Preparación de compuestos donde R_1 y/o R_2 es



30 Estos compuestos pueden producirse por reacción del co-
rrespondiente compuesto hidroxilo preparado como se ha descri-

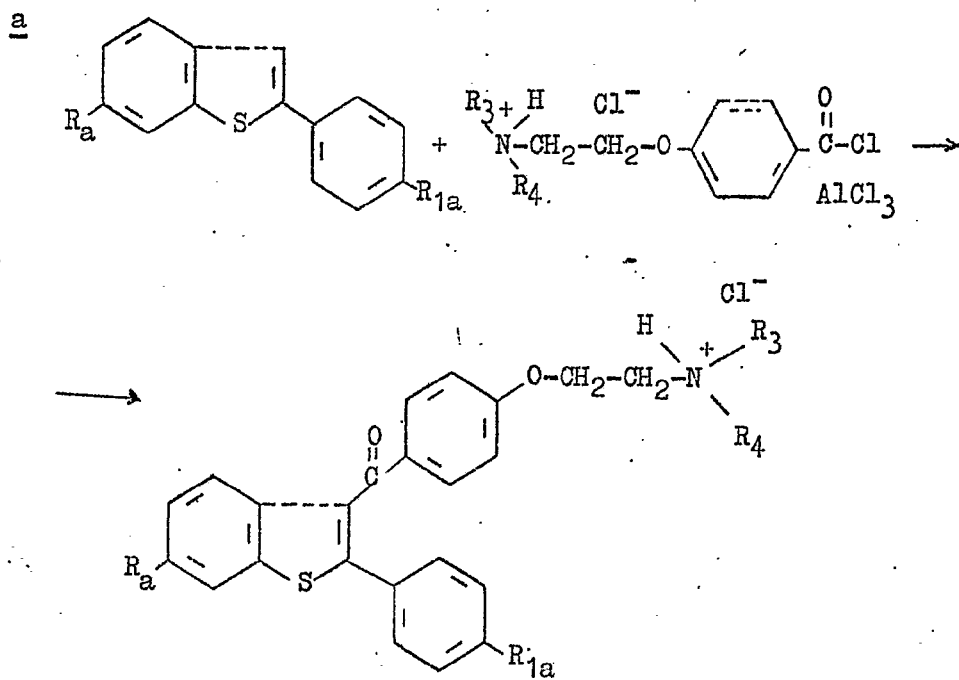
1

to antes con un compuesto de fórmula $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_4 \end{matrix}$. La
reacción se lleva a cabo en presencia de hidruro sódico a
una temperatura moderadamente elevada, del orden de 60 a
80°C y el progreso de la reacción puede ser seguido por
CCF.

5

Alternativamente, el grupo $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_4 \end{matrix}$ puede es-
tar ya presente en el radical fenilo que ha de ser adiciona-
do al benzotiofeno. Así, son válidas las siguientes secuen-
cias:

10

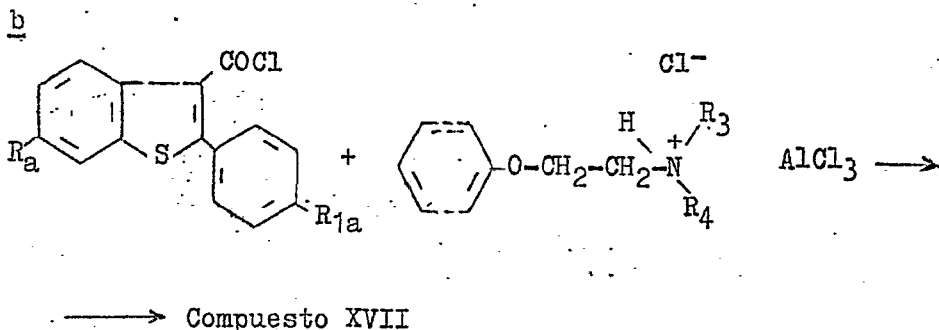


30

30

1

5



10

15

El producto puede ser aislado en forma de base libre. Sin embargo, también puede ser convertido por tratamiento con un ácido apropiado en sus sales de adición de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Esto último puede conseguirse simplemente tratando la base libre, aislada o mientras se encuentra en la mezcla de reacción y siguiendo técnicas rutinarias, con el ácido de la sal farmacéuticamente aceptable deseada.

20

E. Preparación de compuestos donde R₁ es aciloxi. En los casos donde R₁ es aciloxi C₁-C₃, este compuesto puede obtenerse por reacción del correspondiente compuesto hidroxilo con el cloruro de acilo apropiado.

25

F. Preparación de compuestos donde X es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{-S-} \end{matrix}$. Estos compuestos se obtienen fácilmente por oxidación de cualquiera de los benzotiofenos producidos como se ha descrito antes. La oxidación puede realizarse tratando el benzotiofeno con un agente oxidante, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico o similar, durante un tiempo suficiente para conseguir la formación del grupo sulfóxido. El progreso de la reacción puede ser controlado por métodos normales de cromatografía en capa fina (CCF).

30

Los compuestos de fórmula I son valiosos agentes far-

1 macéuticos o intermediarios de los mismos. Los que son agen-
tes farmacéuticos presentan actividad anticonceptiva y son
especialmente útiles como agentes anticonceptivos activos por
vía oral en las aves y mamíferos. Los compuestos de fórmu-
5 la I, por lo tanto, son útiles para controlar la población
animal y como contraceptivos en los seres vivos. Los compues-
tos de fórmula I también son valiosos para el control de las
pestes animales. Por ejemplo, los compuestos pueden ser for-
mulados en combinación con cebos y/o atrayentes y colocados
10 en estaciones de alimentación accesibles a los roedores in-
deseables y a otros pequeños animales incluidos los cánidos
como coyotes, zorros, lobos, chacales y perros salvajes y
aves como estorninos, mirlos de ala roja o palomas, para redu-
cir considerablemente su población. Debido a la actividad de
15 los compuestos de fórmula I, pueden ser utilizados para redu-
cir los peligros de la aviación disminuyendo la presencia de
aves y animales sobre las pistas y en las proximidades de los
aerodromos. Los compuestos también pueden ser utilizados pa-
ra reducir la población de aves y animales indeseables con
20 objeto de contribuir a la prevención y difusión de enfermeda-
des y de reducir la destrucción de propiedades en zonas rura-
les y urbanas.

Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados
tal como están o pueden ser combinados y formulados en prepa-
25 rados farmacéuticos en forma de dosis unitarias para adminis-
tración oral o parenteral. En la combinación o formulación,
pueden emplearse vehículos sólidos y/o líquidos, orgánicos o
inorgánicos, que sean farmacéuticamente aceptables. Los exper-
tos en este campo conocen bien los vehículos adecuados. Las
30 composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, polvos,

1 gránulos, cápsulas, suspensiones o soluciones.

5 Cuando los compuestos de fórmula I se administran en cantidades efectivas producen la inhibición del embarazo en los mamíferos. La dosis diaria habitual es alrededor de 0,04 a 20 mg por kilogramo de peso corporal del receptor. La dosis diaria preferida es alrededor de 0,04 a 0,4 mg por kilogramo de peso corporal.

Los compuestos de fórmula I donde R₂ es el grupo

10 $-O-CH_2-CH_2-N \begin{cases} R_3 \\ R_4 \end{cases}$ también presentan actividad antitumoral.

Son ejemplos de compuestos de fórmula I los siguientes:

- 2-(4-hidroxifenil)-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-(4-metoxifenil)-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-(4-isopropoxifenil)-3-benzoilbenzotiofeno
- 15 2-(4-terc-butiloxifenil)-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-(4-pentiloxifenil)-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-{4-(2-dietilaminoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofeno
- 20 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-{4-(2-hexametileniminoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-{4-(2-morfolinoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-(4-etoxifenil)-3-benzoilbenzotiofeno
- 2-fenil-3-benzoil-6-hidroxibenzotiofeno
- 25 2-fenil-3-benzoil-6-metoxibenzotiofeno
- 2-fenil-3-benzoil-6-etoxibenzotiofeno
- 2-fenil-3-benzoil-6-isopropoxibenzotiofeno
- 2-fenil-3-benzoil-6-n-propoxibenzotiofeno
- 2-fenil-3-benzoil-6-n-butoxibenzotiofeno
- 30 2-fenil-3-benzoil-6-isobutoxibenzotiofeno

- 1 2-fenil-3-benzoil-6-t-butoxi benzotiofeno
2-fenil-3-benzoil-6-pentiloxi benzotiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-hidroxi benzotiofeno
2-(4-metoxifenil)-3-benzoil-6-metoxi benzotiofeno
- 5 2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-metoxi benzotiofeno
2-(4-metoxifenil)-3-benzoil-6-hidroxi benzotiofeno
2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-benzoil-6-metoxi benzotio-
feno
2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-benzoil-6-hidroxi benzotio-
feno
- 10 2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-benzoil-6-etoxi benzotiofeno
2-(4-isopropoxifenil)-3-benzoil-6-propoxi benzotiofeno
2-fenil-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
- 15 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-etoxifenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-t-butoxifenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-formiloxifenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-acetoxifenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
- 20 2-(4-propionoxifenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-bromofenil)-3-(4-hidroxi benzoil) benzotiofeno
2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxi benzoil) benzo-
tiofeno
- 25 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)-fenil}-3-(4-hidroxi benzoil) benzo-
tiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxi benzoil) benzotiofeno
- 30 2-(4-propoxifenil)-3-(4-metoxi benzoil) benzotiofeno
2-(4-acetoxifenil)-3-(4-metoxi benzoil) benzotiofeno

- 1 2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno
2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno
- 5 2-{4-(2-morfolinoetoxi)fenil}-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-t-butoxibenzoil)benzotiofeno
2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-(4-t-butoxibenzoil)benzotiofeno
- 10 2-(4-etoxifenil)-3-(4-etoxibenzoil)benzotiofeno
2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}benzotiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}benzotiofeno
- 15 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}benzotiofeno
2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}benzotiofeno
2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-hidroxibenzotiofeno
- 20 2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-metoxibenzotiofeno
2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-propoxibenzotiofeno
- 25 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofeno
2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofeno
2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno
2-fenil-3-(4-etoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofeno
2-fenil-3-(4-etoxibenzoil)-6-etoxibenzotiofeno
- 30 2-fenil-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofeno
2-fenil-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno

- 1 2-fenil-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-n-propoxibenzotiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-hidroxibenzotio-
feno
2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofeno
- 5 2-(4-n-propoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotio-
feno
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofe-
no
2-(4-etoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-etoxibenzotiofeno
- 10 2-(4-formiloxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzo-
tiofeno
2-(4-acetoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno
2-(4-propionoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-t-butoxibenzotio-
feno
- 15 2-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno
2-(4-bromofenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-etoxibenzotiofeno
2-{4-(2-di-n-propilaminoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)-6-
metoxibenzotiofeno
- 20 2-{4-(2-piperidinoetoxi)-fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)-6-meto-
xibenzotiofeno
2-{4-(2-hexametileniminoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)-6-
metoxibenzotiofeno
- 25 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofeno
- 30 2-(4-isopropoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotio-
feno
2-(4-acetoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-etoxibenzotiofeno
2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofeno
2-{4-(2-dietilaminoetoxi)fenil}-3-(4-metoxibenzoil)-6-propoxi-
benzotiofeno

- 1 2-{4-(2-dibutilaminoetoxi)fenil}-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidro-
xibenzotiofeno
- 2-(4-metoxifenil)-3-(4-etoxibenzoil)-6-hidroxi-benzotiofeno
- 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-etoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno
- 5 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-etoxibenzoil)-6-pentil-
oxibenzotiofeno
- 2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-(4-n-propoxibenzoil)-6-me-
toxibenzotiofeno
- 2-(4-metoxifenil)-3-(4-t-butoxibenzoil)-6-hidroxi-benzotiofeno
- 10 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-metoxibenzotio-
feno
- 2-(4-hidroxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-hi-
droxi-benzotiofeno
- 2-(4-clorofenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-meto-
xibenzotiofeno
- 15 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-meto-
xibenzotiofeno
- 2-(4-formiloxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-
hidroxibenzotiofeno
- 20 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)-
benzoil}-6-hidroxi-benzotiofeno
- 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)-
benzoil}-6-metoxibenzotiofeno
- 25 2-(4-hidroxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-hidro-
xi-benzotiofeno
- 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-metoxi-
benzotiofeno
- 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)-
benzoil}-6-propoxibenzotiofeno
- 30

- 1 2-(4-clorofenil)-3-{4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil}-6-hidroxi-
benzotiofeno
- 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil}-6-t-buto-
xibenzotiofeno
- 5 2-{4-(2-dietilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dietilaminoetoxi)ben-
zoil}-6-pentiloxibenzotiofeno
- 2-{4-(2-dietilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dietilaminoetoxi)-
benzoil}-6-metoxibenzotiofeno
- 2-fenil-3-(4-hidroxi benzoil)-6-metoxibenzotiofeno
- 10 2-fenil-3-(4-hidroxi benzoil)-6-etoxibenzotiofeno
- 2-(4-hidroxi fenil)-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-(4-metoxifenil)-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-(4-isopropoxifenil)-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-(4-t-butiloxifenil)-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 15 2-(4-pentiloxifenil)-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-{4-(2-dietilaminoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 20 2-{4-(2-hexametileniminoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofen-
1-óximo
- 2-{4-(2-morfolinoetoxi)fenil}-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-(4-etoxifenil)-3-benzoilbenzotiofen-1-óximo
- 2-fenil-3-benzoil-6-hidroxi benzotiofen-1-óximo
- 25 2-fenil-3-benzoil-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
- 2-fenil-3-benzoil-6-etoxibenzotiofen-1-óximo
- 2-fenil-3-benzoil-6-isopropoxibenzotiofen-1-óximo
- 2-fenil-3-benzoil-6-n-propoxibenzotiofen-1-óximo
- 2-fenil-3-benzoil-6-n-butoxibenzotiofen-1-óximo
- 30 2-fenil-3-benzoil-6-isobutoxibenzotiofen-1-óximo

- 1 2-fenil-3-benzoil-6-t-butoxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-benzoil-6-pentiloxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-metoxifenil)-3-benzoil-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
- 5 2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-metoxifenil)-3-benzoil-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-benzoil-6-metoxibenzotiofen-
1-óximo
2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-benzoil-6-hidroxibenzo-
tiofen-1-óximo
- 10 2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-benzoil-6-etoxibenzotiofen-
1-óximo
2-(4-isopropoxifenil)-3-benzoil-6-propoxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
- 15 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-etoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-t-butoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-formiloxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
- 20 2-(4-acetoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-propionoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-bromofenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
- 25 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)benzo-
tiofen-1-óximo
2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)benzo-
tiofen-1-óximo
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
- 30 2-(4-propoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo

- 1 2-(4-acetoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
- 5 2-{4-(2-morfolinoetoxi)fenil}-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-t-butoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-(4-t-butoxibenzoil)benzotiofen-1-óximo
- 10 2-(4-etoxifenil)-3-(4-etoxibenzoil)-benzotiofen-1-óximo
2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-benzotiofen-1-óximo
2-(4-hidroxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-benzotiofen-1-óximo
- 15 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-benzotiofen-1-óximo
2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}benzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
- 20 2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-propoxibenzotiofen-1-óximo
- 25 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-(4-etoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-(4-etoxibenzoil)-6-etoxibenzotiofen-1-óximo
- 30 2-fenil-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo

- 1 2-fenil-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-fenil-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-n-propoxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
- 5 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-n-propoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
- 10 2-(4-etoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-etoxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-formiloxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-óximo
- 15 2-(4-acetoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-propionoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-t-butoxibenzotiofen-1-óximo
- 20 2-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-(4-bromofenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-etoxibenzotiofen-1-óximo
2-{4-(2-di-n-propilaminoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
- 25 2-{4-(2-piperidinoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
2-{4-(2-hexametileniminoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo
- 30 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óximo

- 1 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-
1-óximo
- 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-
1-óximo
- 5 2-(4-isopropoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotio-
fen-1-óximo
- 2-(4-acetoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-etoixibenzotiofen-
1-óximo
- 2-(4-bromofenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-
1-óximo
- 10 2-[4-(2-dietilaminoetoxi)fenil]-3-(4-metoxibenzoil)-6-propoxi-
benzotiofen-1-óximo
- 2-[4-(2-dibutilaminoetoxi)fenil]-3-(4-metoxibenzoil)-6-hidro-
xibenzotiofen-1-óximo
- 15 2-(4-metoxifenil)-3-(4-etoixibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-1-
óximo
- 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-etoixibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-
óximo
- 20 2-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-3-(4-etoixibenzoil)-6-pentilo-
xibenzotiofen-1-óximo
- 2-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil]-3-(4-n-propoxibenzoil)-6-me-
toxibenzotiofen-1-óximo
- 2-(4-metoxifenil)-3-(4-t-butoixibenzoil)-6-hidroxibenzotiofen-
1-óximo
- 25 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-pentiloxibenzoil)-6-metoxibenzotio-
fen-1-óximo
- 2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil]-6-hi-
droxibenzotiofen-1-óximo
- 30 2-(4-clorofenil)-3-[4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil]-6-meto-
xibenzotiofen-1-óximo

- 1 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-metoxibenzotiofen-1-óxido
- 2-(4-formiloxifenil)-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-hidroxibenzotiofen-1-óxido
- 5 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-hidroxibenzotiofen-1-óxido
- 2-{4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dimetilaminoetoxi)benzoil}-6-metoxibenzotiofen-1-óxido
- 10 2-(4-hidroxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-hidroxibenzotiofen-1-óxido
- 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-metoxibenzotiofen-1-óxido
- 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-propoxibenzotiofen-1-óxido
- 15 2-(4-clorofenil)-3-{4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil}-6-hidroxibenzotiofen-1-óxido
- 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil}-6-t-butoxibenzotiofen-1-óxido
- 20 2-{4-(2-dietilaminoetoxi)fenil}-3-{4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil}-6-pentiloxibenzotiofen-1-óxido
- 2-{4-(2-dietilaminoetoxi)benzoil}-6-metoxibenzotiofen-1-óxido
- 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofen-1-óxido
- 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)-6-etoxibenzotiofen-1-óxido.

25 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la preparación y de las actividades de los compuestos de fórmula I. No se pretende que limiten el amplio alcance de la invención.

Preparación de compuestos intermedios clave típicos

A. 2-Fenilbenzotiofeno

30 A 300 ml de piridina se añaden 150 g (0,75 moles) de α -bromoacetofenona y 83 g (0,75 moles) de tiofenol. La mez-

1 cla se calienta a reflujo durante 6 horas. Después se evapora
la piridina y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La
solución en acetato de etilo se lava exhaustivamente con hi-
dróxido sódico 1 N y ácido clorhídrico 1 N, se seca sobre
5 sulfato magnésico, se filtra y se evapora hasta dar un aceite
pardo. Este último se cristaliza en alcohol a 0°C para dar
116 g (68 %) de α -(feniltio)acetofenona en forma de crista-
les blancos, p.f. 52-53°C.

Análisis para $C_{14}H_{12}OS$:

10 Calculado : C, 73,65; H, 5,30; O, 7,01; S, 14,04
Encontrado: C, 73,46; H, 5,50; O, 7,25; S, 14,30

El producto anterior se cicla con isomerización simul-
tánea del grupo fenilo de la posición 3 a la posición 2 del
producto de benzotiofeno, como sigue: se añaden 63,8 g de
15 α -(feniltio)acetofenona a 450 g de ácido polifosfórico a
100°C. Después la mezcla se calienta a 190°C durante 3 horas
A continuación se añade hielo a la mezcla de reacción; se ex-
trae el producto de la mezcla con éter y el éter se seca so-
bre sulfato magnésico y después se evapora para dar un sólido
20 de color tostado. El producto se recristaliza en una mez-
cla de alcohol y acetona para obtener 35,2 g (60 %) del com-
puesto del título, p.f. 171-172°C.

B. 2-(4-Metoxifenil)-benzotiofeno

25 Se prepara una mezcla de 45,8 g (0,2 moles) de bromuro
de p-metoxifenacilo y 22,0 g de tiofenol en etanol. Se agita
la mezcla y se añade gota a gota una solución de 12 g de hi-
dróxido potásico en 30 ml de agua. Al cabo de unos 30 minutos
de agitación, precipita un sólido que se recoge por filtra-
ción y se disuelve en éter. Se seca la solución, se concen-
30 tra, se enfría y se filtra para obtener α -(feniltio)-4-metoxi-

1 acetofenona, p.f. 83-85°C.

Análisis para $C_{15}H_{14}O_2S$:

Calculado : C, 69,74; H, 5,46

Encontrado: C, 69,52; H, 5,48

5 El producto se cicla con isomerización como en la Preparación A calentándolo en un baño de aceite con ácido polifosfórico a una temperatura de hasta unos 110°C. Se agita la mezcla y se mantiene durante 1 hora a unos 100-110°C. Después se enfría la mezcla y se añade agua. La mezcla acuosa se extrae a continuación con cloroformo y la capa clorofórmica se separa, se seca y se concentra. Precipita un sólido de la mezcla que se separa por filtración para obtener 6,0 g del compuesto del título, p.f. 188-190°C. El producto se purifica por recristalización en etanol.

10

15

Análisis para $C_{15}H_{12}OS$:

Calculado : C, 74,97; H, 5,03; O, 6,66

Encontrado: C, 74,69; H, 5,19; O, 6,75

C. 2-(4-Metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno

20

25

30

A 700 ml de etanol se añaden 50,0 g (0,356 moles) de m-metoxitiofenol. Después se añaden a la mezcla 20 g (0,36 moles) de hidróxido potásico en lentejas seguido de 82,5 g (0,36 moles) de α -bromo-4-metoxiacetofenona, añadidos poco a poco. Toda la adición se realiza a unos 25°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después se evapora el etanol y el aceite residual pardo se recoge en 2 litros de agua y 1,5 litros de éter. Se separa la capa etérea, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo cristalino resultante se homogeneiza en un mezclador empleando una mezcla 3:1 de éter y éter de petróleo. Se filtra

1 el sólido y se seca para dar 78,5 g (76 %) de α -(3-metoxi-
feniltio)-4-metoxiacetofenona en forma de cristales rosados,
p.f. 53-54°C.

Análisis para $C_{16}H_{16}O_3S$:

5 Calculado : C, 66,64; H, 5,59; O, 16,64; S, 11,12

Encontrado: C, 66,55; H, 5,87; O, 16,82; S, 10,86

El producto anterior se cicla con isomerización agre-
gando 50 g (0,173 moles) del producto a 250 g de ácido poli-
fosfórico previamente calentado a unos 95°C. La mezcla se
10 agita fuertemente y la temperatura asciende hasta unos
115-120°C. El control por cromatografía en capa fina indica
que la reacción es completa en unos 5 minutos. Al cabo de
30 minutos se añade hielo a la mezcla. Entonces la temperatura
asciende hasta unos 130°C, en cuyo momento se añade más hie-
15 lo. Aparecen cristales; se añade agua a la mezcla y el pro-
ducto se recoge por filtración. El sólido de color tostado
resultante se suspende en metanol caliente, se enfría y se
filtra. El sólido se recristaliza en 2,5 litros de acetato de
20 etilo para obtener 30 g del compuesto del título, p.f. 193-
194°C.

Análisis para $C_{16}H_{14}O_2S$:

Calculado : C, 71,08; H, 5,22; O, 11,84; S, 11,86

Encontrado: C, 71,03; H, 5,30; O, 11,81; S, 11,60

Preparación de los productos finales

25

EJEMPLO 1

Preparación de 2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno

30

A 75 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 7,0 g (0,033 mo-
les) de 2-fenilbenzotiofeno y 5,80 g (0,034 moles) de cloru-
ro de 4-anisolo. Se enfría la mezcla a 0°C y se añaden 4,65 g
(0,035 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se agita du-

1 rante 1 hora y después se añade hielo. La capa orgánica re-
sultante se separa, se lava con agua y se evapora. Al residuo
se añaden 250 ml de metanol y 10 ml de hidróxido sódico 5 N.
5 La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos, se eva-
pora y se agrega éter y agua al residuo. Se separa la capa
etérea y se lava con hidróxido sódico 1 N, ácido clorhídrico
1 N y solución acuosa de cloruro sódico. Después la capa
etérea se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora.
10 El residuo se recrystaliza en metanol con ayuda de carbón ac-
tivo para dar 7,7 g (67 %) de 2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)-
benzotiofeno en forma de cristales de color tostado pálido,
p.f. 107-109°C. Espectro de masas: teórico 344; Encontrado,
344.

EJEMPLO 2

15 Preparación de 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofeno

Se prepara una mezcla de 4,0 g (0,012 moles) del pro-
ducto del Ejemplo 1 y 20 g de hidrocioruro de piridina y se
calienta a reflujo durante 1 hora.

20 Después la mezcla de reacción caliente se vierte sobre
una mezcla de hielo y agua en un mezclador y se recogen los
cristales resultantes. Después los cristales se disuelven
en acetato de etilo y la solución en acetato de etilo se la-
va con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca
sobre sulfato magnésico. El acetato de etilo se cromatogra-
25 fía rápidamente sobre sílice empleando acetato de etilo como
eluyente. El eluyente acetato de etilo se evapora para obte-
ner un aceite pardo que cristaliza lentamente al permanecer
en reposo. El producto cristalino se recrystaliza en una mez-
cla de metanol y agua y se seca a vacío para dar 2,79 g
30 (73 %) del compuesto del título en forma de cristales de co-

1 lor tostado pálido, p.f. 163-165°C.

Análisis para $C_{21}H_{14}O_2S$:

Calculado : C, 76,34; H, 4,27; O, 9,68; S, 9,70

Encontrado: C, 76,31; H, 4,48; O, 9,76; S, 9,70

5 Espectro de masas: Teórico, 330; Encontrado, 330.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxi-
benzotiofeno

10 Se prepara una mezcla de 100 g (0,788 moles) de cloruro de oxalilo en 100 ml de 1,2-dicloroetano. La solución se mantiene a 25°C y se agrega gota a gota una mezcla de 25 g (0,179 moles) de m-metoxitiofenol en 50 ml de 1,2-dicloroetano. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y después se agita durante la noche.

15 A continuación se evaporan el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo y se añaden 100 ml de 1,2-dicloroetano limpio. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden en tres veces 23,8 g (0,178 moles) de cloruro de aluminio. Se agita la mezcla durante 15 minutos y se agrega hielo. Se evapora el 1,2-

20 dicloroetano de la mezcla y se forman cristales de color naranja amarillento que se recogen. Los cristales se secan a 40°C a vacío para obtener 31,2 g (89 %) de 6-metoxi-2,3-dioxo-2,3-dihidrobzotiofeno. Se recristaliza una muestra analítica en una mezcla de metanol y agua para obtener el

25 producto puro, p.f. 165-166°C.

Sobre 350 ml de agua hirviendo se agregan 31,0 g (0,159 moles) del dioxobenzotiofeno anterior y 24,8 g (0,234 moles) de carbonato sódico. A la mezcla caliente se añade una solución de 79,4 g (0,466 moles) de ácido α -clorofenilacético y 37,0 g (0,349 moles) de carbonato sódico en

30

1 500 ml de agua. Esta última solución se había preparado pre-
viamente a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de
reacción se calienta durante 5 minutos, se agrega carbón ac-
5 tivo y la mezcla se enfría a 30°C. Después se filtra la mez-
cla y el filtrado se acidula por adición de 100 ml de ácido
clorhídrico 12 N. Precipita un aceite amarillo que cristaliza
al permanecer en reposo. La mezcla se homogeneiza en un mez-
clador, se lava con agua, se filtra y se seca a vacío a 35-
40°C para obtener 53,9 g (98 %) de ácido α -(2-carboxicarbo-
10 nil-5-metoxifeniltio)fenilacético.

Análisis para $C_{17}H_{14}O_6S$:

Calculado : C, 58,95; H, 4,07; O, 27,72; S, 9,26

Encontrado: C, 58,83; H, 4,13; O, 27,89; S, 9,03

15 Se prepara una mezcla de 53 g (0,153 moles) del ácido
fenilacético anterior y 63 g (0,765 moles) de acetato sódico
anhidro en 780 g (7,65 moles) de anhídrido acético. Se
agita la mezcla, se calienta lentamente a reflujo y se man-
tiene a reflujo durante 15 minutos. Después se hidroliza el
exceso de anhídrido acético mediante cuidadosa adición gota
20 a gota de 1 litro de agua. La mezcla resultante se vierte
en hielo y se diluye hasta 3,5 litros por adición de hielo.
Se forma un precipitado pardo que se recoge y se lava bien
con agua fría. El sólido húmedo resultante se utiliza en la
siguiente etapa sucesiva sin purificarlo. El análisis de una
25 muestra del producto indica que se trata de una mezcla del
2-fenil-3-carboxil-6-metoxibenzotiofeno deseado y de su pre-
cursor, anhídrido de ácido 2-fenil-3-acetoxi-6-metoxi-2,3-
dihidrobenzotiofen-2,3-dicarboxílico.

30 El producto húmedo antes obtenido se calienta a reflu-
jo en una mezcla de 700 ml de hidróxido sódico 2 N y 250 ml

1 de etanol durante 20 minutos. Después se evapora el etanol,
se agrega hielo y agua y la mezcla se acidula por adición de
250 ml de ácido clorhídrico 6 N a 0°C. Se produce un sólido
de color tostado que se recoge por filtración. El sólido tos-
5 tado se recristaliza en metanol para obtener 31,2 g (71 %) de 2-fenil-3-carboxil-6-metoxibenzotiofeno, p.f. 196-199°C.

Análisis para $C_{16}H_{12}O_3S$:

Calculado : C, 67,59; H, 4,25; O, 16,88; S, 11,28

Encontrado: C, 67,38; H, 4,47; O, 16,85; S, 11,16

10 Espectro de masas: Teórico 284; Encontrado, 284.

Se convierten 10,0 g (0,0352 moles) del producto ante-
rior en el correspondiente cloruro de ácido por agitación
con 8,3 g (0,07 moles) de cloruro de tionilo y dos gotas de
piridina en 200 ml de éter anhidro, a 25°C durante 12 horas.
15 Después se evaporan el éter y el exceso de cloruro de tioni-
lo. Al residuo se añaden 50 ml de benceno, se evapora la mez-
cla a sequedad y se repite el tratamiento con benceno.

El cloruro de ácido resultante se disuelve en 150 ml
de 1,2-dicloroetano. A la solución se añaden 3,89 g (0,036
20 moles) de anisol. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden
4,80 g (0,036 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se agi-
ta a 0°C durante 1 hora. Después se agrega hielo a la mezcla
y la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca so-
bre sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite amari-
25 llo que cristaliza en etanol obteniéndose 11,60 g (88 %) del
compuesto del título en forma de cristales casi incoloros,
p.f. 132-132,5°C.

Análisis para $C_{23}H_{18}O_3S$:

Calculado : C, 73,77; H, 4,85; O, 12,82; S, 8,56

30 Encontrado: C, 74,02; H, 4,97; O, 13,05; S, 8,38

1

EJEMPLO 4

Preparación de 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzo-
tiofeno

5

Empleando el procedimiento de desmetilación descrito en el Ejemplo 2, se desmetilan 7,0 g (0,0187 moles) del producto del Ejemplo 5 para obtener 5,72 g (88 %) del compuesto del título, p.f. 245-246°C.

10

Análisis para $C_{21}H_{14}O_3S$:

Calculado : C, 72,81; H, 4,07; O, 13,86; S, 9,26

Encontrado: C, 72,58; H, 4,24; O, 13,82; S, 9,40

Espectro de masas: Teórico, 346; Encontrado, 346

EJEMPLO 5

Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-benzoil-6-metoxibenzotio-
feno

15

A 300 ml de 1,2-dicloroetano mantenido a 0°C se añaden 6,0 g (0,022 moles) de 2-(4-metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno y 3,10 g (0,022 moles) de cloruro de benzoilo. La mezcla se agita fuertemente y se añaden poco a poco 3,2 g (0,024 moles) de cloruro de aluminio. La solución roja resultante se agita durante 1 hora y después se añade agua. La capa orgánica amarilla se separa, se lava con 200 ml de hidróxido sódico 1-N y después con 200 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después la mezcla se seca sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente para dar un sólido amarillo pálido que se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando benceno y 5 % de acetato de etilo en benceno como eluyente. Las fracciones apropiadas dan el producto en forma de cristales amarillos. El producto se recrystaliza en metanol para dar 3,5 g (42 %) de 2-(4-metoxifenil)-3-benzoil-6-metoxibenzotiofeno, p.f. 110,5-111°C.

20

25

30

EJEMPLO 6

Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-hidroxibenzo-
tiofeno

Se desmetilan 2,5 g (0,0067 moles) del producto del
Ejemplo 5 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo
2, y empleando 10 g de hidrocloreuro de piridina para dar
2,1 g (91 %) del compuesto del título, p.f. 203-205°C
(desc.).

Análisis para $C_{21}H_{14}O_3S$:

Calculado : C, 72,81; H, 4,07; O, 13,86; S, 9,26

Encontrado: C, 72,54; H, 4,09; O, 13,80; S, 9,23

Espectro de masas: Teórico, 346; Encontrado, 346.

EJEMPLO 7

Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-meto-
xibenzotiofeno

Se prepara una mezcla de 10,0 g (0,037 moles) de 2-(4-
metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno en 700 ml de 1,2-dicloro-
etano, se enfría a 0°C y se añade gota a gota una mezcla de
6,31 g (0,037 moles) de cloruro de 4-anisoilo y 5,07 g
(0,038 moles) de cloruro de aluminio en 1,2-dicloroetano. La
mezcla se agita a unos 0°C durante 2 horas. Después la mezcla
se vierte en otra mezcla de agua y hielo. Se separa la capa
orgánica de la capa acuosa y esta última se extrae con cloro-
formo. El cloroformo se agrega a la capa orgánica y se lava
con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua.
Después el extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora para dar el producto de reacción crudo en forma
de aceite. El aceite se disuelve en 500 ml de metanol y se
añaden 15 ml de hidróxido sódico 5 N. La mezcla resultante
se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se evapo-

1 ra el metanol. El residuo se extrae en éter y la capa etérea
se lava con solución acuosa de cloruro sódico y después con
5 agua. Se separa la capa etérea y se evapora para obtener
14,6 g de un producto crudo oleoso amarillo. Purificando por
cromatografía se obtienen 13,9 g (93 %) de 2-(4-metoxifenil)-
3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno como aceite amari-
llo.

Análisis para $C_{24}H_{20}O_4S$:

Calculado : C, 71,25; H, 4,98; O, 15,82; S, 7,93

10 Encontrado: C, 71,25; H, 4,90; O, 15,78; S, 7,65

Espectro de masas: Teórico, 404; Encontrado, 404.

EJEMPLO 8

Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-hi-
droxibenzotiofeno

15 Se prepara una mezcla de 53 g del producto del Ejem-
plo 7 en cloroformo seco. Se enfría la mezcla a 10°C y se
añaden 75 g de tribromuro de boro. La mezcla se agita duran-
te 24 horas a la temperatura ambiente y después se vierte en
20 agua, se separa la capa clorofórmica y la capa acuosa se ex-
trae con cloroformo adicional que se agrega a la capa cloro-
fórmica separada. La mezcla clorofórmica resultante se fil-
tra después y el filtrado se concentra a sequedad. El resi-
duo se disuelve en benceno, se filtra la solución bencénica,
25 se concentra a sequedad y el residuo se cromatografía en síli-
ce empleando 10 % de éter en benceno como eluyente. Se combi-
nan las fracciones que contienen el material con el mismo va-
lor R_f y se recromatografían en alúmina empleando éter como
disolvente seguido de una mezcla de 10 % de metanol en éter.
30 Se obtienen 5,8 g del compuesto del título, p.f. 138-140°C.

1 Análisis para $C_{22}H_{16}O_4S$:

Calculado : C, 70,20; H, 4,28; O, 17,00

Encontrado: C, 70,46; H, 4,50; O, 16,87.

EJEMPLO 9

5 Preparación del citrato de 2-fenil-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-

benzoil]benzotiofeno

A 50 g (0,328 moles) de p-hidroxibenzoato de metilo en 250 ml de N,N-dimetilformamida anhidra (DMF) se añaden 68 g (0,4 moles) de hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina.

10 A la mezcla resultante se añaden poco a poco 19,2 g (0,8 moles) de hidruro sódico. La mezcla se vuelve efervescente.

Quando ha cesado la efervescencia, la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 72 horas. El exceso de hidruro sódico se descompone por adición gota a gota de 50 ml de metanol.

15 Después se evaporan los disolventes de la mezcla resultante y el residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y agua de hielo. Se separa la capa de acetato de etilo,

se lava tres veces con 50 ml cada vez de solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora

20 para dar un aceite pardo oscuro. El aceite se disuelve en éter y la solución etérea se extrae con 400 ml de ácido clorhídrico 1 N. El extracto en ácido clorhídrico se lava

después dos veces con 500 ml de éter, se enfría a 0°C y se alcaliniza por adición de 250 ml de hidróxido sódico 2 N. La

25 mezcla alcalina se extrae con éter y el extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico y se destila para dar 53 g

(65 %) de 4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoato de metilo en forma de aceite casi incoloro, p.e. 151-155°C/0,1 mm.

30 A 150 ml de metanol se añaden 30,5 g (0,122 moles) del éster anterior y 61,2 ml de hidróxido sódico 2 N. La mezcla

1 se calienta a reflujo durante 12 horas, se enfría y se evapora a sequedad. El residuo blanco resultante se disuelve en agua y la solución se lava varias veces con éter. Después la
5 capa acuosa se acidula con 42 ml (0,25 moles) de ácido clorhídrico 6 N. La solución ácida resultante se concentra hasta unos 300 ml, se calienta en un baño de vapor hasta que se obtiene una solución transparente y después se enfría a 5°C. Se recogen cristales blancos que se lavan con agua de hielo y se secan a vacío para obtener 29,1 g (87,5 %) del
10 hidrocioruro del ácido 4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoico, p.f. 255-260°C.

Análisis para $C_{13}H_{18}ClNO_3$:

Calculado : C, 57,46; H, 6,68; N, 5,15; Cl, 13,05

Encontrado: C, 57,24; H, 6,75; N, 5,11; Cl, 13,07.

15 A 50 ml de benceno se añaden 5,0 g (0,018 moles) del ácido benzoico anterior y 25 ml (0,35 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas con adición de dos gotas de dimetilformamida. El ácido se disuelve para producir una solución amarilla pálida. Se evapora la
20 mezcla a sequedad y se añaden 50 ml de 1,2-dicloroetano. De nuevo se evapora la mezcla a sequedad. Al hidrocioruro cristalino blanco resultante se añaden 150 ml de 1,2-dicloroetano, 2,4 g (0,018 moles) de cloruro de aluminio y 3,78 g (0,018 moles) de 2-fenilbenzotiofeno. La mezcla resultante es una solución oscura. Se añaden 2,4 g más de cloruro de
25 aluminio y la mezcla se agita durante la noche. Se desprende cloruro de hidrógeno produciéndose una solución pardo rojiza. Se agrega hielo a la mezcla y ésta se evapora después de alcalinizarla mediante la adición de hidróxido sódico 5 N.
30 El residuo resultante se disuelve en acetato de etilo y la

1 solución en acetato de etilo se lava con hidróxido sódico
2 N y después con agua. La solución en acetato de etilo se
seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora. El re-
siduo se cromatografía sobre sílice para obtener 6,2 g
5 (81 %) del compuesto del título en forma de base libre. La
base libre se convierte en el citrato por adición de 3,05 g
de ácido cítrico en 60 ml de metiletilcetona para obtener
8,23 g del compuesto del título.

Análisis para $C_{33}H_{33}NO_9S$:

10 Calculado : C, 63,96; H, 5,37; N, 2,26

Encontrado: C, 63,67; H, 5,25; N, 2,18

EJEMPLO 10

Preparación del citrato de 2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoeto-
xi)benzoil}-6-metoxibenzotiofeno

15 A 200 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 6,72 g (0,035
moles) de 2-pirrolidinoetoxibenceno (preparado tratando fe-
nol con el hidrocloreuro de 1-pirrolidino-2-cloroetano en pre-
sencia de hidruro sódico y dimetilformamida anhidra a 0°C.
La mezcla resultante se enfría a 0°C y se añade un exceso de
20 cloruro de hidrógeno seco para convertir la amina en la sal
hidrocloreuro. La solución resultante se evapora a sequedad
y el residuo cristalino blanco se suspende en 200 ml de 1,2-
dicloroetano. A la mezcla se añade el derivado cloruro de
25 ácido preparado a partir de 10,0 g (0,035 moles) de 2-fenil-
3-carboxil-6-metoxibenzotiofeno. La mezcla resultante se en-
fría a 0°C y se añaden 4,8 g (0,036 moles) de cloruro de
aluminio. La mezcla de reacción resultante es una solución
parda pálida. Se añaden otros 4,8 g de cloruro de aluminio y
se produce una solución parda amarillenta con desprendimien-
30 to de cloruro de hidrógeno. La mezcla se agita durante la

1 noche y después se agrega hielo y se alcaliniza la mezcla
por adición de hidróxido sódico 5 N. Después se evapora la mez-
cla y el residuo se disuelve en una mezcla de acetato de
5 etilo y agua con ayuda de una pequeña cantidad de cloroformo.
Se separa la capa orgánica y se lava con hidróxido sódico
2 N. El producto se extrae de la capa orgánica empleando un
exceso de ácido clorhídrico 0,05 N. El extracto en ácido
clorhídrico se lava con éter y después se alcaliniza por adi-
10 ción de hidróxido sódico 5 N. El producto resultante se ex-
trae con acetato de etilo y la solución en acetato de eti-
lo se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora pa-
ra dar 6,75 g del compuesto del título en forma de base li-
bre que se convierte en el citrato por tratamiento con 3,0 g
de ácido cítrico y 60 ml de acetona. Por evaporación de la
15 acetona y trituración del residuo con éter se obtienen fácil-
mente 8,85 g (39 %) del compuesto del título en forma de só-
lido cristalino.

Análisis para $C_{34}H_{35}NO_{10}S$:

Calculado : C, 62,85; H, 5,43; N, 2,16; S, 4,94

Encontrado: C, 62,95; H, 5,48; N, 1,99; S, 5,05

EJEMPLO 11

Preparación de 2-(4-Metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzo-
tiofeno

25 A 250 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 15,0 g (0,0625
moles) de 2-(4-metoxifenil)-benzotiofeno, 10,74 g (0,063 mo-
les) de cloruro de anisoilo y 8,4 g (0,063 moles) de cloru-
ro de aluminio. La mezcla se mantiene a 0°C durante 1 hora.
La cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción indi-
ca la presencia de trazas del benzotiofeno de partida. Se
30 añaden otros 1,1 g de cloruro de anisoilo y 0,8 g de cloruro

1 de aluminio y la mezcla se agita durante 1 hora más. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtienen 22,7 g (97 %) de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno, p.f. 124-126°C.

5 **Análisis para $C_{23}H_{18}O_3S$:**
Calculado : C, 73,77; H, 4,85; O, 12,82; S, 8,56
Encontrado: C, 73,68; H, 4,95; O, 13,01; S, 8,38
Espectro de masas: Teórico, 374; Encontrado, 374.

EJEMPLO 12

10 Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno

15 A 500 ml de cloroformo se añaden 15,0 g (0,040 moles) del benzotiofeno obtenido en el Ejemplo 11. La mezcla se mantiene a 25°C y se añaden 17,9 g (0,071 moles) de tribromuro de boro. Se agita la mezcla durante 36 horas y después se añade agua y hielo. Se separa la capa clorofórmica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 15,2 g de un aceite pardo. El aceite se cromatografía en una columna de sílice de 1" x 12" (2,5 x 30 cm) empleando como gradiente 20 1500 ml de benceno y 1500 ml de acetato de etilo al 10 % en benceno para obtener 9,21 g (64 %) de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno.

EJEMPLO 13

25 Preparación del citrato de 2-(4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno

30 A 100 ml de dimetilformamida a 0°C se añaden 9,2 g (0,0256 moles) del benzotiofeno del Ejemplo 12 y 4,35 g (0,0256 moles) de hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)pirrolidina. A la mezcla resultante se añaden 1,44 g (0,060 moles) de hidruro sódico y la mezcla se calienta a 70°C durante

1 4 horas. La cromatografía en capa fina indica la presencia
de material de partida y se añaden a la mezcla 0,72 g de hi-
druro sódico y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después se
5 enfría la mezcla y se añade hielo. Se evapora la dimetilfor-
mamida y se agrega agua y éter al residuo. Se separa la capa
etérea, se lava dos veces con 50 ml de hidróxido sódico 2 N
y después con 50 ml de solución acuosa de cloruro sódico. Des-
pués la capa etérea se seca sobre carbonato potásico y se eva-
pora para dar 9,3 g (80 %) de un aceite amarillo. Este últi-
10 mo se disuelve en 50 ml de metiletilcetona caliente y se aña-
den 4,28 g (0,02035 moles) de monohidrato de ácido cítrico en
50 ml de metiletilcetona caliente. Al enfriar la mezcla se
forman cristales blancos. Se diluye la mezcla con 400 ml de
éter y se deja en reposo a 0°C después de lo cual se recupe-
15 ran 11,0 g (64 %) del compuesto del título en forma de cris-
tales blancos, p.f. 86-92°C.

Análisis para $C_{34}H_{37}NO_{11}S$:

Calculado : C, 61,16; H, 5,59; N, 2,10; O, 26,36; S, 4,80;

Encontrado: C, 61,43; H, 5,46; N, 2,26; O, 26,58; S, 4,62.

20

EJEMPLO 14

Preparación de 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-metoxi-
benzoil)benzotiofeno

25

A 75 ml de agua se añaden 3,33 g (0,005 moles) del pro-
ducto del Ejemplo 13. Se agrega algo de hielo a la mezcla
junto con 150 ml de éter y gradualmente, con agitación, se aña-
den 10,0 ml de hidróxido sódico 2 N. Se separa la capa etérea,
se lava con 25 ml de solución acuosa saturada de cloruro só-
dico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar
un aceite amarillo pálido que se seca a vacío a 40°C para
30 obtener 2,21 g (97 %) del compuesto del título.

1

Análisis para $C_{28}H_{27}NO_3S$:

Calculado : C, 73,50; H, 5,95; N, 3,06; S, 7,01

Encontrado: C, 73,35; H, 5,96; N, 3,00; S, 7,06

EJEMPLO 15

5

Preparación del hidrocioruro de 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)-
fenil}-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno

10

El producto del Ejemplo 13 (3,33 g, 0,005 moles) se convierte en la correspondiente base libre por el procedimiento del Ejemplo 14. Después el producto resultante se disuelve en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfría a 0°C y se añade un exceso de cloruro de hidrógeno seco. La solución en cloruro de metileno se evapora y el residuo se seca a vacío a 40°C para dar 2,31 g (94 %) del compuesto del título en forma de espuma blanca.

15

EJEMPLO 16

Preparación de 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-hidroxi-
benzoil)benzotiofeno

20

A 50 ml de dimetilformamida seca se añaden 1,2 g (2,6 milimoles) del producto del Ejemplo 14. Se agregan a la mezcla 625 mg (26 milimoles) de hidruro sódico en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añaden después lentamente mediante una jeringa 620 mg (10 milimoles) de etilmercaptano. Se produce una intensa efervescencia. Cuando ha cesado la efervescencia, la mezcla de reacción se calienta a 75°C en un baño de aceite durante 12 horas. Después se añaden gota a gota 5 ml de etanol. La mezcla resultante se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y agua. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con 50 ml de solución acuosa de cloruro sódico y después repetidas veces con 15 ml cada vez de ácido

25

30

1 clorhídrico 1 N. Se combinan los extractos en ácido clorhídrico, se lavan con éter y se alcalinizan por adición de hidróxido sódico 1 N frío. Después la mezcla alcalina se extrae con acetato de etilo y después de secar sobre sulfato magnésico, se evapora el extracto en acetato de etilo para obtener 0,54 g de un aceite amarillo. Este último se cromatografía para obtener 400 mg del compuesto del título en forma de espuma amarilla.

Espectro de masas: Teórico 443; Encontrado, 443.

10 EJEMPLO 17

Preparación del citrato de 2-(4-(2-dietilaminoetoxi)fenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno

15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 13, se tratan 4,9 g (0,014 moles) de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno con hidruro sódico y 1-dietilamino-2-cloroetano y el producto resultante se trata con ácido cítrico para obtener 4,8 g del compuesto del título, p.f. 128-132°C.

Análisis para $C_{34}H_{37}NO_{10}S$:

20 Calculado : C, 62,66; H, 5,72; O, 24,55; N, 2,15

Encontrado: C, 62,95; H, 5,46; O, 24,36; N, 2,02

EJEMPLO 18

Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofeno

25 Se prepara una mezcla de 5,0 g (0,0134 moles) de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno (preparado como en el Ejemplo 11) y 20 g de hidrocloreuro de piridina. La mezcla se trata por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para dar 4,22 g (91 %) de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofeno como cristales de color tostado, p.f.

30

1 ~ 90°C con ablandamiento.

Análisis para $C_{21}H_{14}O_3S$:

Calculado : C, 72,81; H, 4,07; O, 13,86; S, 9,26

Encontrado: C, 73,05; H, 4,27; O, 14,10; S, 8,95

5

EJEMPLO 19

Preparación de dicitrato de 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-
3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}benzotiofeno

10

El producto del Ejemplo 18 se trata con dos equivalentes de hidruro sódico y dos equivalentes de N-(2-cloroetil)-pirrolidina por el método del Ejemplo 17 para obtener 16,5 g de un aceite pardo rojizo.

15

Una parte de este aceite se trata con ácido cítrico y el dicitrato crudo se calienta en acetona. Se enfría la suspensión resultante y se agrega éter. La mezcla de éter-acetona se separa del aceite. Después el aceite se disuelve en metanol y se deja en reposo a la temperatura ambiente para obtener cristales del compuesto del título, p.f. 115°C.

20

Análisis para $C_{45}H_{52}N_2O_{17}S$:

Calculado: C, 58,43; H, 5,67; N, 3,03; O, 29,40

Encontrado: C, 58,20; H, 5,43; N, 2,91; O, 29,54.

EJEMPLO 20

Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofeno

25

A una suspensión de 2,9 g (0,12 moles) de hidruro sódico en aceite se añaden 13 g (0,035 moles) de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno (preparado como en el Ejemplo 11) disueltos en dimetilformamida. Después la mezcla resultante se agrega a una solución fría de dimetilformamida que contiene 7,5 g de etilmercaptano. La mezcla se agita a 30 70°C durante 2 horas y se controla por cromatografía en capa

1 fina hasta que queda poco o nada de material de partida. El tiempo de reacción total es alrededor de 2 horas. Después se concentra la mezcla a sequedad, se añade agua y la mezcla acuosa se acidula y extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar un residuo. El residuo se recrystaliza en benceno para obtener 9,1 g (73 %) de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibencil)benzotiofeno, p.f. 188-189°C.

Análisis para $C_{22}H_{16}O_3S$:

10 Calculado : C, 73,31; H, 4,47; O, 13,32

Encontrado: C, 73,14; H, 4,45; O, 13,54.

EJEMPLO 21

Preparación del citrato de 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}benzotiofeno

15 A 100 ml de dimetilformamida anhidra se añaden 10,0 g (0,028 moles) del benzotiofeno del Ejemplo 20 y 4,76 g (0,028 moles) de hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina. A la mezcla resultante mantenida a la temperatura ambiente se añaden después 1,7 g (0,07 moles) de hidruo sódico. La mezcla se vuelve efervescente. Cuando ha cesado la efervescencia, se calienta la mezcla y se continúa calentando durante la noche a 80°C. La cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción indica la presencia de material de partida y se añaden 0,48 g (0,024 moles) de hidruo sódico y 1,70 g (0,01 moles) del hidrocioruro de amina. La mezcla se mantiene a 80°C durante 1 hora, se añaden 50 ml de etanol y se evapora la dimetilformamida. El residuo resultante se disuelve en una mezcla de agua y éter. Se separa la capa etérea y se extrae repetidas veces con ácido clorhídrico 0,5 N. Se combinan los extractos en ácido clorhídrico y se lavan con éter

20

25

30

1 y después se alcalinizan por adición de una base. La base li-
bre resultante se extrae con éter. La capa etérea se seca so-
bre sulfato magnésico y se evapora para dar alrededor de
10,5 g (83 %) del compuesto del título en forma de base li-
5 bre. La base libre se trata con ácido cítrico para dar 15,0 g
(83 %) del compuesto del título, p.f. 97-98°C.

EJEMPLO 22

Preparación del citrato de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-(2-piperidi-
noetoxi)benzoil)benzotiofeno

10 Se prepara una mezcla de 3,6 g (0,01 moles) de 2-(4-
metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofeno (preparado como
en el Ejemplo 20) y 0,01 moles de hidruro sódico (dispersión
al 50 % en aceite) en dimetilformamida. La mezcla se calien-
ta y se mantiene a 35° durante hora y media. Después se en-
15 fría la mezcla a la temperatura ambiente y se añaden 0,01 mo-
les de N-(2-cloroetil)piperidina. Se calienta la mezcla a
65-70°C durante 1 hora. Se continúa agitando durante la no-
che a la temperatura ambiente y la mezcla resultante se con-
centra después a sequedad. Se agrega agua al residuo y la
20 mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. Se separa el
acetato de etilo, se lava y evapora. Se añaden al residuo
0,01 moles de ácido cítrico y acetona caliente. Se evapora la
acetona y se sustituye por metiletilcetona y después se en-
fría la mezcla a la temperatura ambiente. Se recogen 5,5 g
25 del compuesto del título en forma de compuesto cristalino
que se seca a vacío, p.f. 105-107°C.

Análisis para $C_{35}H_{37}NO_{10}S$:

Calculado : C, 63,34; H, 5,62; N, 2,11; O, 24,10

Encontrado: C, 63,11; H, 5,82; N, 2,34; O, 24,33

30

1

EJEMPLO 23

Preparación del citrato de 2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-hexa-
metileniminoetoxi)benzoil]benzotiofeno

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22 a una escala 0,01 molar y empleando N-(2-cloroetil)hexametenimina en lugar de N-(2-cloroetil)piperidina, se obtienen 4,3 g del compuesto del título como sólido cristalino.

Análisis para $C_{36}H_{39}NO_{10}S$:

Calculado : C, 63,80; H, 5,80; N, 2,07; O, 23,61

10

Encontrado: C, 63,62; H, 5,84; N, 2,14; O, 23,33

EJEMPLO 24

Preparación del citrato de 2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-di-iso-
propilaminoetoxi)benzoil]benzotiofeno

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22 a una escala 0,014 molar, empleando 1-cloro-2-di-isopropilaminoetano en lugar de N-(2-cloroetil)piperidina, se obtiene el compuesto del título en forma de sólido cristalino.

Análisis para $C_{36}H_{41}NO_{10}S$:

Calculado : C, 63,61; H, 6,08; N, 2,06; O, 23,54

20

Encontrado: C, 63,37; H, 6,31; N, 1,84; O, 23,51

EJEMPLO 25

Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-
benzoil]benzotiofeno

25

El producto del Ejemplo 21 (10 g, 0,015 moles) se convierte en la base libre empleando hidróxido sódico 2 N. La base libre se extrae en éter. Se evapora el éter y la base libre se seca a vacío y se disuelve en 100 ml de dimetilformamida. Se añaden 3,6 g (0,149 moles) de hidruro sódico y, bajo nitrógeno, se añaden mediante una jeringa 4,65 g (0,075 moles) de etilmercaptano a la mezcla a la temperatura

30

1 ambiente. La mezcla se vuelve efervescente. Cuando cesa la
efervescencia, la mezcla se calienta a 100°C durante 4 horas.
Por cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción des-
pués de este tiempo se observa que parte de la cadena lateral
5 amínica ha sido escindida. Por lo tanto se interrumpe la
reacción y se evapora la mezcla. El residuo se disuelve en
una mezcla de acetato de etilo y agua y la mezcla resultante
se acidula a pH 4 y después se alcaliniza por adición de so-
lución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la capa de
10 acetato de etilo, se lava con solución acuosa de cloruro sódico
y se evapora. Se obtiene un aceite pardo que se purifica
por cromatografía para obtener alrededor de 3 g (14 %) del
compuesto del título.

EJEMPLO 26

15 Preparación del hidrocloreuro de 2-(4-acetoxifenil)-3-(4-(2-
pirrolidinoetoxi)benzoil)benzotiofeno

A 50 ml de cloruro de metileno se añaden 1,1 g (0,0024
moles) del producto del Ejemplo 25. La mezcla se enfría a
20 0°C y se añaden 0,44 g (0,006 moles) de cloruro de acetilo.
Se agita la mezcla durante la noche y después se evapora a
sequedad para dar una espuma blanca. Esta se seca a vacío a
80°C/0,1 mm durante la noche para dar 1,2 g del compuesto del
título en forma de espuma de color tostado pálido.

25 Análisis para $C_{29}H_{28}ClNO_4S$:

Calculado : C, 66,72; H, 5,41; N, 2,68; O, 12,26;
S, 6,14; Cl, 6,79

Encontrado: C, 66,48; H, 5,48; N, 2,61; O, 12,48;
S, 5,87; Cl, 7,02.

30 Empleando el procedimiento anterior, se preparan los
siguientes compuestos utilizando el producto del Ejemplo 25

1 como material de partida:

2-(4-propioniloxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-benzotiofeno a partir de cloruro de tionilo; espectro de masas: Teórico, 499; Encontrado, 499;

5 2-(4-valeriloxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-benzotiofeno a partir de cloruro de valerilo; espectro de masas: Teórico, 527; Encontrado, 527;

10 2-(4-benzoiloxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-benzotiofeno a partir de cloruro de benzoilo; espectro de masas: Teórico, 547; Encontrado, 547;

2-(4-adamantoiloxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-benzotiofeno a partir de cloruro de adamantoilo; espectro de masas: Teórico, 605; Encontrado, 605 y

15 2-(4-etoxicarboniloxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-benzotiofeno a partir de ortocloroformiato de etilo; espectro de masas: Teórico, 515; Encontrado, 515.

EJEMPLO 27

Preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno

20 A 19,8 g (0,049 moles) de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno (preparado como en el Ejemplo 7) en dimetilformamida se añaden 10 g de una dispersión en aceite al 50 % de hidruro sódico (0,2 moles). La mezcla se agrega a una solución fría de 12,4 g de etilmercaptano
25 en dimetilformamida. La mezcla resultante se calienta a 65-70°C y se mantiene a esa temperatura hasta que la cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción indica la ausencia del material de partida. Después se evapora la mezcla,
30 se agrega agua al residuo y la mezcla acuosa se acidula y extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de

1 etilo se lava y evapora. El residuo se cromatografía en sí-
lice empleando inicialmente 1500 ml de benceno, después ben-
ceno conteniendo 1 % de acetato de etilo y finalmente bence-
no conteniendo 3 % de acetato de etilo, en cuyo momento elu-
5 ye el producto. Este se recoge y recrystaliza en benceno para
obtener 10,7 g de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-
metoxibenzotiofeno, p.f. 114-116°C.

Análisis para $C_{23}H_{18}O_4S$:

Calculado : C, 70,75; H, 4,65; O, 16,39

10 Encontrado: C, 70,88; H, 4,50; O, 16,11.

EJEMPLO 28

Preparación del citrato de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-(2-pirroli-
dinoetoxi)benzoil)-6-metoxibenzotiofeno

15 A 150 ml de dimetilformamida conteniendo 1,5 g de hi-
druro sódico presente como dispersión en aceite al 50 %
(equivalente a 0,03 moles) se añaden 9,55 g (0,025 moles)
del benzotiofeno del Ejemplo 27. La mezcla se calienta a
35-40°C durante hora y media. Después se enfría la mezcla a
la temperatura ambiente y se añaden 3,34 g de N-(2-cloroetil)-
20 pirrolidino en una pequeña cantidad de dimetilformamida. La
mezcla resultante se calienta a 60-70°C durante 1 hora y des-
pués se agita a la temperatura ambiente durante la noche. Se
evapora la mezcla y el residuo se disuelve en acetato de etil-
lo. La solución en acetato de etilo se lava varias veces con
25 agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta
formar un aceite. Este último se lava varias veces con hexa-
no para separar las cantidades residuales de aceite mineral.
Se recupera el compuesto del título en forma de base libre
(10,8 g).

30 Análisis para $C_{29}H_{29}NO_4S$:

1 Calculado: C, 71,43; H, 5,99; N, 2,87; O, 13,12.
 Encontrado: C, 71,33; H, 6,29; N, 2,76; O, 13,08.

5 Se disuelven 4,4 g de la base libre anterior en acetona. Se calienta la solución y se añade una solución de un equivalente de ácido cítrico en acetona. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se recuperan 3,4 g del compuesto del título, p.f. 112-114°C.

 Análisis para $C_{35}H_{37}NO_{11}S$:

10 Calculado : C, 61,84; H, 5,49; N, 2,06; O, 25,89
 Encontrado: C, 61,94; H, 5,51; N, 1,89; O, 25,64.

EJEMPLO 29

Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-benzoil]-6-hidroxibenzotiofeno

15 Se prepara una mezcla de 16,5 g de 2-(4-metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno y 50 g de hidrocloreuro de piridina. La mezcla se calienta a 220°C durante 6 horas. Después la mezcla resultante se vierte en una mezcla de agua y hielo. Se filtra la mezcla y el sólido recogido se seca al aire y se recristaliza en metanol para dar 10,5 g de 2-(4-hidroxifenil)-6-hidroxibenzotiofeno, p.f. 305-306°C.

20 Análisis para $C_{14}H_{10}O_2S$:

 Calculado : C, 69,40; H, 4,16; O, 13,21; S, 13,23
 Encontrado: C, 69,68; H, 4,41; O, 12,29; S, 12,90.

25 A 300 ml de acetona conteniendo 50 mg de 18-corona-6-éter se añaden 10,0 g (0,041 moles) del difenol anterior, 21,0 g (0,09 moles) de α -bromo-p-cloroacetofenona y 13,8 g (0,1 moles) de carbonato potásico pulverizado. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 18 horas, al cabo de los cuales se ha producido una reacción incompleta. Se añaden a la mezcla 4,2 g de α -bromo-p-cloroacetofenona y

30

1 2,76 g de carbonato potásico en 200 ml de N,N-dimetilformamida y se calienta la mezcla a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se vuelve muy oscura. Se evapora a sequedad, se añade agua al residuo y se filtran los cristales resultantes.
5 Los cristales se lavan con agua y metanol. El residuo pardo amarillento se extrae con 300 ml de acetona caliente y después el residuo se recrystaliza dos veces en N,N-dimetilformamida a ebullición para dar 9,1 g (41 %) de 2-[4-(p-clorofenaciloxi)fenil]-6-(p-clorofenaciloxi)benzotiofeno en forma de cristales casi blancos, p.f. alrededor de 210°C.

Análisis para $C_{30}H_{20}Cl_2O_4S$:

Calculado : C, 65,82; H, 3,68; O, 11,69; S, 5,86
Cl, 12,95

Encontrado: C, 66,04; H, 3,55; O, 11,52; S, 5,77
Cl, 13,19.

Espectro de masas: Teórico, 547; Encontrado, 547.

15 A 500 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 9,0 g (16,4 milimoles) del éter bis-fenacílico anterior, 16,4 milimoles de cloruro de 4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoilo y 8,8 g de cloruro de aluminio. La suspensión amarilla resultante se agita durante 24 horas y después se calienta a reflujo durante
20 1 hora. La mezcla se vierte en hielo conteniendo 50 ml de hidróxido sódico 2 N. Después se filtra la mezcla a través de un auxiliar de filtración para separar la sustancia de partida insoluble y la torta del filtro se lava con metanol que se agrega al filtrado. Se concentra el filtrado y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava con solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del acetato de etilo
25 30 se obtienen 7,6 g de un aceite amarillo semisólido cuyo aná-

1 lisis RMN indica que se trata de una mezcla de alrededor del
80 % de 2-{4-(p-clorofenilaciloxi)fenil}-3-{4-(2-pirrolidino-
5 etoxi)benzoil}-6-(p-clorofenaciloxi)benzotiofeno y 20 % de
sustancia de partida. Esta mezcla se utiliza en la siguiente
etapa sucesiva sin purificarla.

A 200 ml de ácido acético glacial se añaden 7,6 g del
producto crudo anterior. La mezcla se calienta a 60°C y se
agregan 20 g de cinc en polvo manteniendo la temperatura a
60°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y después
10 se filtra a través de un auxiliar de filtración y se evapora
el filtrado. El residuo resultante se disuelve en una mezcla
de acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato sódico.
Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con solución
acuosa de bicarbonato sódico y se seca sobre carbonato potási-
15 co. Se evapora la mezcla para obtener unos 5 g de un aceite
amarillo. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice em-
pleando como eluyente un gradiente inicialmente constituido
por 100 % de acetato de etilo y progresando hasta una mezcla
20 1:1 de acetato de etilo y metanol. Se recuperan 2,6 g de un
aceite amarillo del compuesto del título.

Análisis para $C_{27}H_{25}NO_4S \cdot H_2O$:

Calculado : C, 67,90; H, 5,70; N, 2,93; O, 16,75

Encontrado: C, 68,56; H, 5,80; N, 3,32; O, 16,87.

EJEMPLO 30

25 Preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-hidroxibenzo-
tiofen-1-óxido

Se prepara una mezcla de 1,0 g (3,26 milimoles) de
2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-hidroxibenzotiofeno en 50 ml
de acetato de etilo y se enfría a 0°C. Se agita la mezcla y
30 se añaden 620 mg (3,59 milimoles) de ácido m-cloroperbenzoico.

1 Se agita la mezcla durante 1 hora y después se deja en reposo durante la noche con refrigeración. El producto se cromatografía rápidamente sobre gel de sílice en un embudo de vidrio fritado, eluyendo con una mezcla 7:3 de benceno y acetato de etilo seguido de acetato de etilo puro para obtener
5 220 mg (19 %) del compuesto del título.

Espectro de masas: Teórico 362; Encontrado, 362.

EJEMPLO 31

Preparación de 2-(4-clorofenil)-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil]benzotiofeno

10 A 400 ml de etanol se añaden 47,2 g (0,428 moles) de tiofenol y 24,0 g (0,428 moles) de hidróxido potásico. Se enfría la mezcla a 5°C y se añaden poco a poco 100 g (0,428 moles) de α -bromo-4-cloroacetofenona. Se agita la mezcla y se
15 deja calentar a la temperatura ambiente y después se agita durante la noche. A la mezcla resultante se añaden 0,5 moles de ácido clorhídrico 1 N y 2 litros de agua. Los cristales amarillos pálidos resultantes se filtran y recristalizan en metanol para dar 87,5 g (78 %) de α -(feniltio)-4-cloroacetofenona, p.f. 52-54°C.

Análisis para $C_{14}H_{11}ClOS$:

Calculado : C, 64,00; H, 4,22; O, 6,09; S, 12,20; Cl, 13,49

Encontrado: C, 64,01; H, 3,93; O, 6,22; S, 12,52; Cl, 12,94.

25 Se prepara una mezcla de 70 g (0,267 moles) del compuesto feniltio anterior y 450 g de ácido polifosfórico. La mezcla se agita a 100°C y después se calienta a 190°C y se mantiene a esta última temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se vierte sobre 2 litros de una mezcla de hielo y agua. Se recogen cristales oleosos, se lavan
30 con agua y se recristalizan en acetato de etilo para dar

1 21,30 g (33 %) de 2-(4-clorofenil)benzotiofeno, p.f. 193-194°C.

Análisis para $C_{14}H_9ClS$:

Calculado : C, 68,71; H, 3,71; S, 13,10; Cl, 14,49

5 Encontrado: C, 68,45; H, 3,93; S, 13,16; Cl, 14,23.

Se convierten 7,77 g (0,028 moles) del hidrocioruro del ácido 4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoico en su correspondiente cloruro de ácido. Al cloruro de ácido se añaden después 7,0 g (0,028 moles) del benzotiofeno anterior y 250 ml de 10 1,2-dicloroetano. Se obtiene una suspensión blanca. La mezcla se enfría a 0-10°C y se trata gradualmente con 7,6 g (0,57 moles) de cloruro de aluminio, dando lugar a una solución amarillo parduzca. La mezcla se agita a 0-25°C durante la noche y después se vierte sobre una mezcla de 15 200 ml de hielo y 75 ml de hidróxido sódico 5 N. Se evapora la mezcla resultante casi hasta sequedad y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua y se evapora y el residuo se calienta con una mezcla de 200 ml de metanol y 15 ml de hidróxido sódico 5 N. Después se evapora 20 la mezcla a sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de cloroformo y agua. Se separa la capa clorofórmica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite. Se añade una pequeña cantidad de acetato de etilo y se rascan las paredes de la mezcla resultante. Se forman cristales 25 que se recogen. Las aguas madres filtradas se concentran y se cromatografían para obtener 11,5 g de cristales que se recristalizan en éter etílico para dar 6,63 g (50 %) del compuesto del título, p.f. 97-98°C.

Análisis para $C_{27}H_{24}ClNO_2S$:

30 Calculado : C, 70,19; H, 5,24; Cl, 7,67; N, 3,03

O, 6,93; S, 6,94.

1 actividad marginal y cualquier otro valor superior significa que el compuesto es inactivo.

La siguiente tabla ilustra la actividad anticonceptiva de los compuestos de fórmula I.

5

10

15

20

25

30

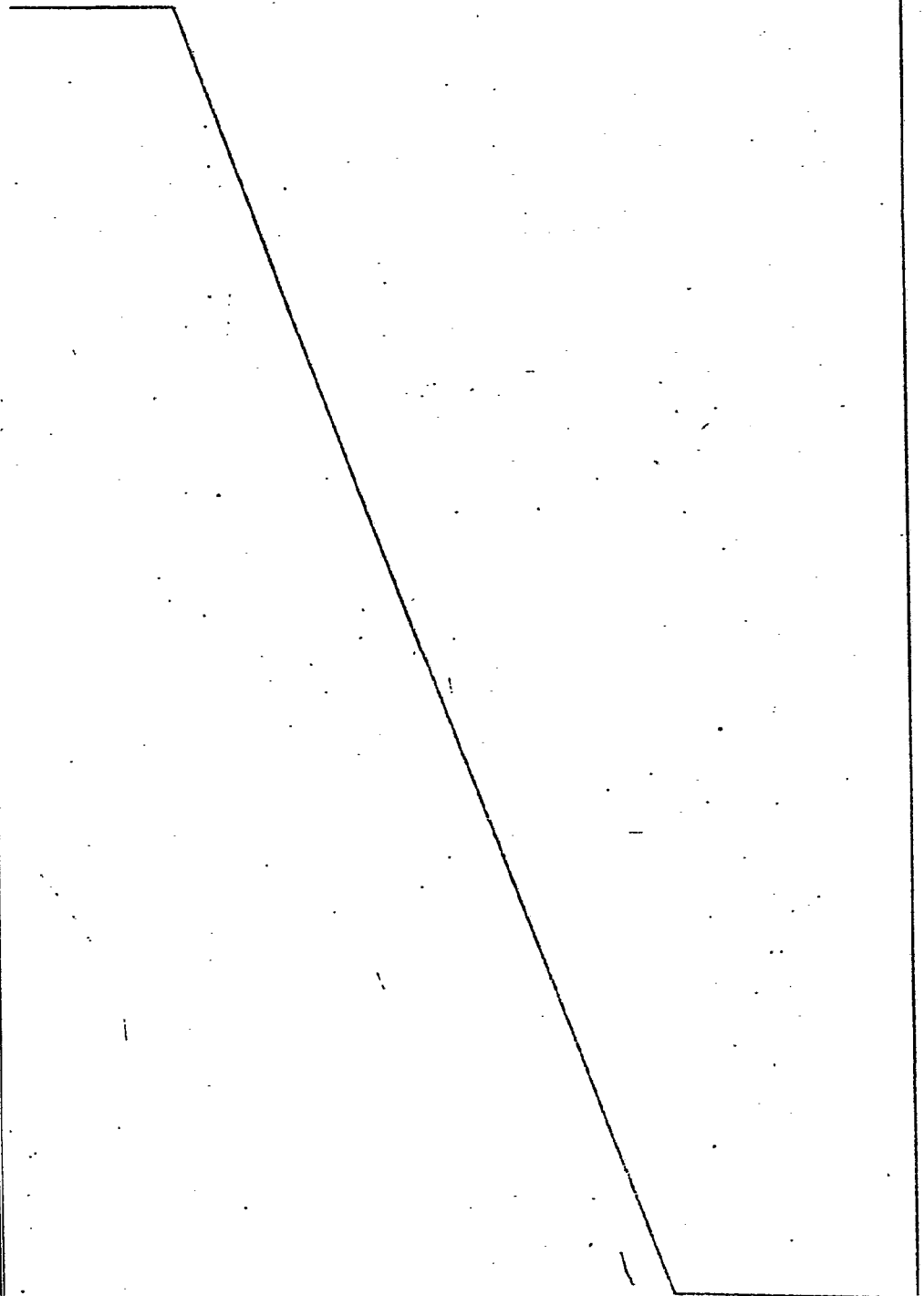
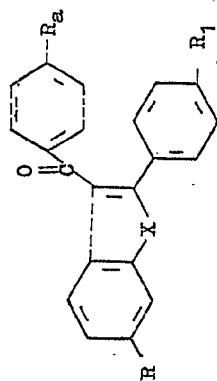
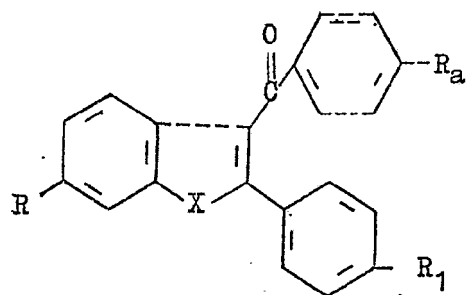


TABLA
Actividad anticonceptiva



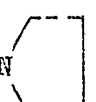


	Compuesto				Dosis, mg/día	Relación de embarazo P/5 P=
	R	R ₁	R ₂	X		
1	H	H	-OH	S	5,0 1,0 0,5 0,1	0 0 3 4
5	-OCH ₃	H	-OCH ₃	S	5,0	1
	-OH	H	-OH	S	5,0	0
10	-OH	-OH	H	S	1,0	3 ^a
	-OH	-OH	-OCH ₃	S	5,0 1,0 0,5 0,1 0,05	0 0 0 0 5
	-OH	-OH	-OCH ₃	S	5,0 1,0	0 3
	H	-OC ₂ H ₄ -N ^b	-OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05	0 0 5 4
25	H	-OC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ ^b	-OCH ₃	S	5,0 1,0 0,5 0,1	0 2 2 3
30	H	-OC ₂ H ₄ N ^c	-OC ₂ H ₄ N ^c	S	1,0 0,5 0,1	0 4 5

TABLA
Actividad anticonceptiva



Compuesto

R	R ₁	R ₂	X	Dosis, m
H	H	-OH	S	5, 1, 0, 0,
-OCH ₃	H	-OCH ₃	S	5,
-OH	H	-OH	S	5, 1,
-OH	-OH	H	S	5, 1, 0, 0, 0,
-OH	-OH	-OCH ₃	S	5, 1,
H	-OC ₂ H ₄ -N  b	-OCH ₃	S	1, 0, 0, 0,
H	-OC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ ^b	-OCH ₃	S	5, 1, 0, 0,
H	-OC ₂ H ₄ N 	-OC ₂ H ₄ N  c	S	1, 0, 0,

1

5

10

15

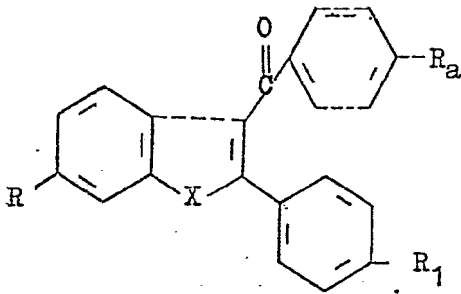
20

25

30

TABLA

Actividad anticonceptiva



X	Dosis, mg/día	Relación de embarazo	
		P/5	P=
S	5,0	0	
	1,0	0	
	0,5	3	
	0,1	4	
S	5,0	1	
S	5,0	0	
	1,0	3 ^a	
S	5,0	0	
	1,0	0	
	0,5	0	
	0,1	0	
	0,05	5	
S	5,0	0	
	1,0	3	
S	1,0	0	
	0,5	0	
	0,1	5	
	0,05	4	
S	5,0	0	
	1,0	2	
	0,5	2	
	0,1	3	
S	1,0	0	
	0,5	4	
	0,1	5	

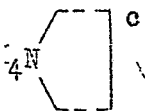


TABLA (continuación)


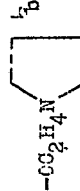
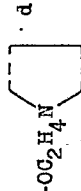
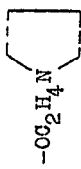
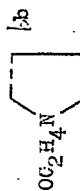
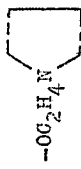
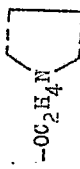
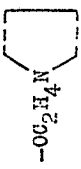
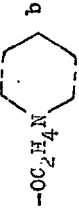
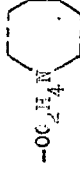
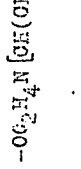
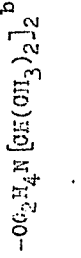
1	Compuesto			X	Dosis, mg/día	Relación de embarazo P/5 P=
	R	R ₁	R ₂			
5	H	-OCH ₃		S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 0 2 2
10	H	H		S	1,0 0,5	0 0
	H	-OC ₂ H ₄ N		S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 1 ^a 4 3 ^a
	H	-OC ₂ H ₄ N		S	1,0 0,5 0,1 0,1 0,05 0,1	0 0 ^a 3 2 5 0 0
15	-OCH ₃	-OCH ₃		S	0,5 0,1	0 0
	H	-OH		S	0,05 0,01	0 4
	H	-O-CO-CH ₃		S	0,1 0,05	2 2
25	-OCH ₃	H		S	0,5 0,1	0 4
	H	-OCH ₃		S	0,1 0,05 0,01	2 1 3
	H	-OCH ₃		S	0,1	1
30	H	-OCH ₃		S	0,01 0,05 0,01	2 3 4
	H	-OCH ₃		S	0,01 0,05 0,01	2 3 4

TABLA (continuación)

1
5
10
15
20
25
30

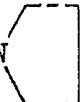

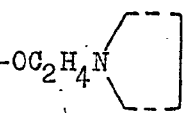







Compuesto				
R	R ₁	R ₂	X	D
H	-OCH ₃	-OC ₂ H ₄ N  b	S	
H	H	-OC ₂ H ₄ N  b	S	
H	-OC ₂ H ₄ N  d	-OCH ₃	S	
H	-OC ₂ H ₄ N 	-OCH ₃	S	
-OCH ₃	-OCH ₃	-OC ₂ H ₄ N  b	S	
H	-OH	-OC ₂ H ₄ N 	S	
H	-O-CO-CH ₃	-OC ₂ H ₄ N  d	S	
-OCH ₃	H	-OC ₂ H ₄ N  b	S	
H	-OCH ₃	-OC ₂ H ₄ N  b	S	
H	-OCH ₃	-OC ₂ H ₄ N  b	S	
H	-OCH ₃	-OC ₂ H ₄ N [CH(CH ₃) ₂] ₂ b	S	

TABLA (continuación)

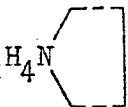
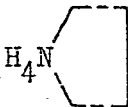
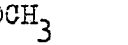
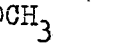
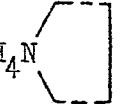
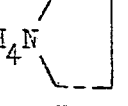
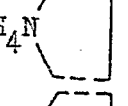
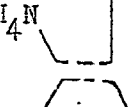
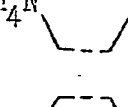
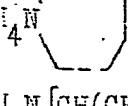
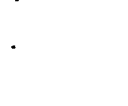
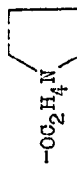
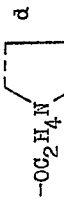
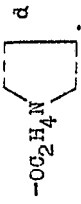
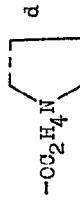
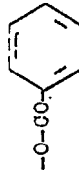
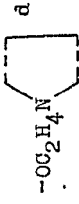
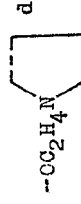
<u>R₂</u>	<u>X</u>	<u>Dosis, mg/día</u>	<u>Relación de embarazo</u> <u>P/5 P=</u>
 b	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 0 5 2
 b	S	1,0 0,5	0 0
 CH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 1 ^a 4 3 ^a
 CH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,1 0,05	0 0 ^a 3 2 5
 I ₄ N	S	0,5 0,1	0 0
 I ₄ N	S	0,05 0,01	0 4
 I ₄ N	S	0,1 0,05	2 2
 I ₄ N	S	0,5 0,1	0 4
 I ₄ N	S	0,1 0,05 0,01	2 1 3
 I ₄ N	S	0,1	1
 I ₄ N [CH(CH ₃) ₂] ₂ b	S	0,01 0,05 0,01	2 3 4

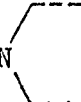
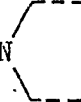
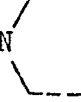
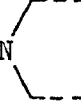

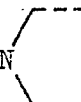
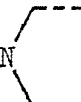
Tabla (continuación)

R	Compuesto		X	Dosis, mg/día	Relación de embarazo P/5 P=
	R ₁	R ₂			
H	Cl		S	0,1	1
H	-O-CO-CH ₂ CH ₃		S	1,0 0,1 0,05	0 0 0
H	-O-CO-O-CH ₂ CH ₃		S	1,0 0,1 0,05	0 0 1
H	-O-CO-(CH ₂) ₃ CH ₃		S	1,0 0,1 0,05	0 0 3
H			S	1,0 0,1 0,05	0 0 2
H	-O-CO-adamantilo		S	1,0 0,1 0,05	0 0 0

Notas:

- a. La relación de embarazo es P/4
- b. Citrato
- c. Dicitrato
- d. Hidrocloruro

1 TABLA (continuación)

Compuesto						
R	R ₁	R ₂		X	D	
5	H	Cl	-OC ₂ H ₄ N		S	
	H	-O-CO-CH ₂ CH ₃	-OC ₂ H ₄ N	 d	S	
	H	-O-CO-O-CH ₂ CH ₃	-OC ₂ H ₄ N	 d	S	
10	H	-O-CO-(CH ₂) ₃ CH ₃	-OC ₂ H ₄ N	 d	S	
	H	-O-CO- 	-OC ₂ H ₄ N	 d	S	
15	H	-O-CO-adamantilo	-OC ₂ H ₄ N	 d	S	

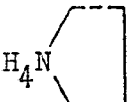
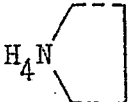
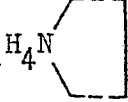
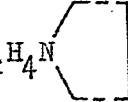
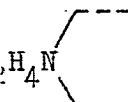
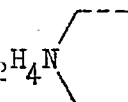
Notas:

- a. La relación de embarazo es P/4
- 20 b. Citrato
- c. Dicitrato
- d. Hidrocloruro

25

30

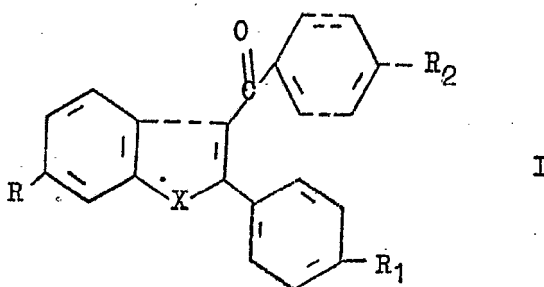
TABLA (continuación)

<u>R₂</u>	<u>X</u>	<u>Dosis, mg/día</u>	<u>Relación de embarazo</u> <u>P/5 P=</u>
	S	0,1	1
 d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 0
 d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 1
 d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 3
 d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 2
 d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 0

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de compues-
tos de 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno de fórmula:



10 donde X es -S- o $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{S} \end{matrix}$; R es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi
 $\text{C}_1\text{-C}_5$; R_1 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, aciloxi
15 $\text{C}_1\text{-C}_5$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_5$)carboniloxi, benzoiloxi, adamantoiloxi,
cloro, bromo u $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ | \\ \text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \\ | \\ \text{R}_4 \end{matrix}$; y R_2 es hidrógeno, hidroxilo-
lo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$ u $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ | \\ \text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \\ | \\ \text{R}_4 \end{matrix}$; en cualquiera de

20 los grupos anteriores, R_3 y R_4 son independientemente alqui-
lo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que es-
tán unidos constituyen un anillo heterocíclico seleccionado
entre el grupo formado por pirrolidino, piperidino, hexame-
tilenimino o morfolino; sometidos a la limitación de que,
25 cuando R_2 es hidrógeno, R_1 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$

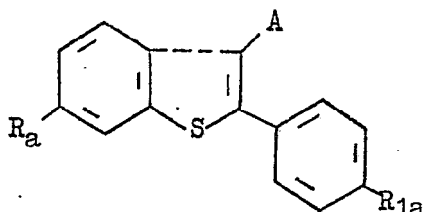
u $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ | \\ \text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \\ | \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ y, por lo menos uno de los grupos R o R_1
es distinto de hidrógeno; y las sales de adición de ácidos
no tóxicos y farmacéuticamente aceptables de los compuestos

30 donde cualquiera de los grupos R_1 ó R_2 es $\begin{matrix} \text{R}_3 \\ | \\ \text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \\ | \\ \text{R}_4 \end{matrix}$;

1 cuyo procedimiento se caracteriza por:

1) hacer reaccionar un compuesto de 2-fenilbenzotiofeno de fórmula:

5



II

10

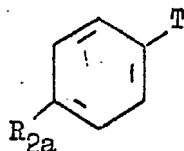
donde R_a es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , fenaciloxi o p-halofenaciloxi; R_{1a} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , cloro, bromo, fenaciloxi, p-halofenaciloxi o el grupo $-O-CH_2-CH_2-N$ $\begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$,

15

donde R_3 y R_4 son los definidos anteriormente; con la condición de que por lo menos uno de los grupos R_a o R_{1a} es distinto de hidrógeno; y A es hidrógeno o el grupo $-C(=O)Cl$, con

un compuesto de fórmula:

20



III

25

donde R_{2a} es hidrógeno, alcoxi C_1-C_5 , fenaciloxi, p-halofenaciloxi o el grupo $-O-CH_2-CH_2-N$ $\begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$, donde R_3 y R_4 son los definidos anteriormente; y T es hidrógeno o $-C(=O)Cl$; con la condición de que R_{1a} no es cloro ni bromo cuando R_{2a} es hidrógeno y con la condición de que A y T no son iguales; en presencia de un catalizador ácido de Lewis;

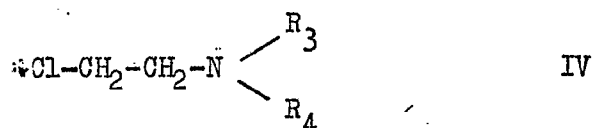
30

2) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa 1) donde R_1 ó R_2 es fenaciloxi o p-halofenaciloxi.

1 y R no es fenaciloxi ni p-halofenaciloxi, con cinc y ácido acético a 60°C para formar el correspondiente compuesto donde R₁ ó R₂ es hidroxí;

5 3) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa 1) donde R₁ ó R₂ es alcoxi con un reactivo seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de piridina, tioetóxido sódico o tribromuro de boro, para formar el correspondiente compuesto donde R₁ ó R₂ es hidroxí;

10 4) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto así obtenido donde R₁ ó R₂ es hidroxí con un compuesto de fórmula



15 donde R₃ y R₄ son los definidos anteriormente;

5) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa 2) ó 3) donde R₁ es hidroxí y R₂ no es hidrógeno ni hidroxí con un compuesto de fórmula



20 donde R₅ es acilo C₁-C₅, alcoxi (C₁-C₅) carbonilo, benzoilo o adamantoiló;

25 6) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto así obtenido donde R es alcoxi con un reactivo seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de piridina, tioetóxido sódico o tribromuro de boro para dar el correspondiente compuesto donde R es hidroxí;

30 7) hacer reaccionar el compuesto así obtenido donde R, R₁ ó R₂ es fenaciloxi o p-halofenaciloxi con cinc y ácido acético a 60°C para dar el correspondiente compuesto donde R, R₁ ó R₂ es hidroxí y

1 8) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto así
obtenido donde X es -S- con un agente oxidante para formar
el correspondiente sulfóxido donde X es $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \end{matrix}$.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)benzotiofeno,
caracterizado por hacer reaccionar 2-fenilbenzotiofeno con
cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de alu-
minio.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para
la preparación de 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)benzotiofeno,
caracterizado por hacer reaccionar 2-fenilbenzotiofeno con
cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de alu-
minio, seguido de reacción con hidrocioruro de piridina.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para
la preparación de 2-fenil-3-(4-metoxibenzoil)-6-metoxiben-
zotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-fenil-3-clo-
rocarbonil-6-metoxibenzotiofeno con anisol, en presencia de
cloruro de aluminio.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de 2-fenil-3-(4-hidroxibenzoil)-6-hidroxibenzo-
tiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-fenil-3-clo-
rocarbonil-6-metoxibenzotiofeno con anisol, en presencia de
cloruro de aluminio, seguido de reacción con hidrocioruro de
piridina.

25 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-benzoil-6-metoxibenzotio-
feno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil-6-
metoxibenzotiofeno con cloruro de benzoilo en presencia de
cloruro de aluminio.

30

1 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-hidroxibenzo-
tiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxife-
5 nil)6-metoxibenzotiofeno con cloruro de benzoilo en presen-
cia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con hidro-
cloruro de piridina.

10 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-meto-
xibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-meto-
xifenil)-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoil-
lo, en presencia de cloruro de aluminio.

15 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la
preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-6-hi-
droxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-
metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-metoxiben-
zoilo en presencia de cloruro de aluminio, seguido de reac-
ción con tribromuro de boro.

20 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-fenil-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-
benzotiofeno o el citrato del mismo, caracterizado por hacer
reaccionar 2-fenilbenzotiofeno con cloruro de 4-(2-pirrolidi-
noetoxi)benzoilo en presencia de cloruro de aluminio, opcio-
nalmente seguido de reacción con ácido cítrico.

25 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-fenil-3-{4-(2-pirrilidinoetoxi)benzoil}-
6-metoxibenzotiofeno o el citrato del mismo, caracterizado
por hacer reaccionar 2-fenil-3-clorocarbonil-6-metoxibenzo-
tiofeno con 2-pirrolidinoetoxibenceno en presencia de clo-
30 ruro de aluminio, opcionalmente seguidó de reacción con áci-
do cítrico.

1 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)-ben-
zotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxi-
5 fenil)benzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en pre-
sencia de cloruro de aluminio.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxibenzoil)ben-
zotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxife-
10 nil)benzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presen-
cia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con tribro-
muro de boro.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-meto-
15 xibenzoil)benzotiofeno o el citrato o el hidrocioruro del
mismo, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-
benzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de
cloruro de aluminio, seguido de reacción con tribromuro de
20 boro, seguido de reacción con hidrocioruro de N-(2-cloro-
etil)pirrolidina y opcionalmente seguido de reacción con áci-
do cítrico o con cloruro de hidrógeno.

15. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-(4-hidro-
25 xibenzoil)benzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar
2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoil-
lo en presencia de cloruro de aluminio, seguido de reacción
con tribromuro de boro, seguido de reacción con N-(2-cloro-
etil)pirrolidina y seguido de reacción con tioetóxido sódico.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-(2-dietilaminoetoxi)fenil)-3-(4-meto-
30 xibenzoil)benzotiofeno o el citrato del mismo, caracterizado

1 por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con cloru-
ro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio,
seguido de reacción con tribromuro de boro, seguido de reac-
ción con 1-dietilamino-2-cloroetano y opcionalmente seguido
5 de reacción con ácido cítrico.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-
benzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxi-
fenil)benzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presen-
10 cia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con hidroclo-
ruro de piridina.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-{4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil}-3-{4-(2-
pirrolidinoetoxi)benzoil} benzotiofeno o el dicitrato del
15 mismo, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-
benzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia
de cloruro de aluminio, seguido de reacción con hidrocioruro
de piridina, seguido de reacción con N-(2-cloroetil)pirroli-
dina y opcionalmente seguido de reacción con ácido cítrico.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-
benzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxi-
fenil)benzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en pre-
sencia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con tio-
20 etóxido sódico.

20. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)-
benzoil}-benzotiofeno o el citrato del mismo, caracterizado
por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-benzotiofeno con clo-
30 ruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio,

1 seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de reac-
ción con hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)pirrolidina y opcio-
nalmente seguido de reacción con ácido cítrico.

5 21. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-piperidinoetoxi)-
benzoil}-benzotiofeno o el citrato del mismo, caracterizado
por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con clo-
ruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio,
seguido de reacción con etóxido sódico, seguido de reacción
10 con N-(2-cloroetil)piperidina y opcionalmente seguido de
reacción con ácido cítrico.

15 22. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-hexametilenimino-
etoxi)benzoil}benzotiofeno o el citrato del mismo, caracte-
rizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno
con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de
aluminio, seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido
de reacción con N-(2-cloroetil)hexametilenimina y opcional-
mente seguido de reacción con ácido cítrico.

20 23. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-di-isopropil-
aminoetoxi)benzoil}benzotiofeno o el citrato del mismo, ca-
racterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotio-
feno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloru-
ro de aluminio, seguido de reacción con tioetóxido sódico,
seguido de reacción con 1-cloro-2-di-isopropilaminoetano y
opcionalmente seguido de reacción con ácido cítrico.

25 24. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-{4-(2-pirrolidino-
etoxi)benzoil}benzotiofeno, caracterizado por hacer reaccio-
30

1 nar 2-(4-metoxifenil)-benzotiofeno con cloruro de 4-metoxi-
benzoilo en presencia de cloruro de aluminio, seguido de
reacción con tioetóxido sódico, seguido de reacción con hi-
drocloruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina y seguido de reac-
5 ción con tioetóxido sódico.

25. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de hidrocioruro de 2-(4-acetoxifenil)-3-{4-
(2-pirrolidinoetoxi)benzoil} benzotiofeno, caracterizado por
hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con cloruro
10 de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio,
seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de reac-
ción con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina, seguido
de reacción con tioetóxido sódico y seguido de reacción con
cloruro de acetilo.

15 26. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de hidrocioruro de 2-(4-propioniloxifenil)-
3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil} benzotiofeno, caracterizado
por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con clo-
ruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio,
20 seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de reac-
ción con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina, seguido
de reacción con tioetóxido sódico y seguido de reacción con
cloruro de propionilo.

25 27. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de hidrocioruro de 2-(4-valeriloxifenil)-3-
{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil} benzotiofeno, caracterizado
por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con clo-
ruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio,
seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de reac-
30 ción con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina, seguido

1 de reacción con tioetóxido sódico y seguido de reacción con
cloruro de valerilo.

5 28. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de hidrocioruro de 2-(4-benzoiloxifenil)-3-
{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}benzotiofeno, caracterizado
por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-benzotiofeno con clo-
ruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio
seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de reac-
ción con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina, seguido
10 de reacción con tioetóxido sódico y seguido de reacción con
cloruro de benzoilo.

15 29. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de hidrocioruro de 2-(4-adamantoiloxifenil)-
3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}benzotiofeno, caracterizado
por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con clo-
ruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de alumi-
nio, seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de
reacción con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina, se-
guido de reacción con tioetóxido sódico y seguido de reacción
20 con cloruro de adamantoilo.

25 30. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de hidrocioruro de 2-(4-etoxicarboniloxifenil)-
3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}benzotiofeno, caracterizado
por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)benzotiofeno con clo-
ruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio,
seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de reac-
ción con hidrocioruro de N-(2-cloroetil)pirrolidina, seguido
de reacción con tioetóxido sódico y seguido de reacción con
30 ortocloroformiato de etilo.

1

31. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxibenzoil)-6-metoxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con tioetóxido sódico.

5

32. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(4-metoxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-metoxibenzotiofeno o el citrato del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con tioetóxido sódico, seguido de reacción con N-(2-cloroetil)pirrolidina y opcionalmente seguido de reacción con ácido cítrico.

10

15

33. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-{4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoil}-6-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-{4-(p-clorofenaciloxi)fenil}-6-(p-clorofenaciloxi)benzotiofeno con cloruro de 4-(2-pirrolidinoetoxi)benzoilo en presencia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con cinc y ácido acético a 60°C.

20

25

34. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(4-hidroxifenil)-3-benzoil-6-hidroxibenzotiofen-1-óxido, caracterizado por hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de benzoilo en presencia de cloruro de aluminio, seguido de reacción con hidrocioruro de piridina y seguido de reacción con ácido m-cloroperbenzoico.

30

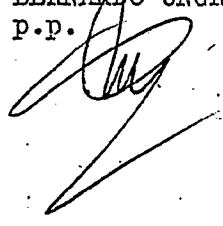
35. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para

1 la preparación de 2-(4-clorofenil)-3-(4-(2-pirrolidinoetoxi)-
benzoil}benzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar
2-(4-clorofenil)benzotiofeno con cloruro de 4-(2-pirrolidino-
5 etoxi)benzoilo en presencia de cloruro de aluminio.

5 36. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 2-
FENIL-3-AROILBENZOTIOFENO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de setenta y cinco
páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 de Octubre de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

30