



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	452.737	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		26-10-1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
626,009	28-10-1975	Estados Unidos

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

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS 2-AROIL-3-FENILBENZOTIO FENO.

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 Suárez de nacionalidad estadounidense y chilena respectivamente.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

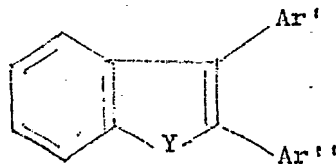
1

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de 2-aróil-3-fenilbenzotiofenos y 1-óxidos de 2-aróil-3-fenilbenzotiofeno, los cuales son útiles como agentes contra la fertilidad, caracterizado por hacer reaccionar un benzotiofeno o un 2-clorocarbonilbenzotiofeno con un cloruro de benzoilo o benceno sustituido, respectivamente.

5

10

La técnica anterior ha reconocido varias clases de compuestos, teniendo cada uno la fórmula general:



15

en la cual Ar es una porción arilo y Y es cualquiera de varios grupos, tales como  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2S-$ , y  $-SCH_2-$ . Muchos compuestos dentro de estas clases generales son descritos como teniendo actividad contra la fertilidad.

20

Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 8, (1965), páginas 52-57, describen 2,3-difenilindenos y derivados de los mismos como agentes contra la fertilidad.

25

Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 9, (1966) páginas 172-175; Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 10 (1967), páginas 78-84; y Bencze y colaboradores, J. Med. Chem., 8 (1965), páginas 213-214, cada uno describe varios 1,2-diaril-3,4-dihidronaftalencs como agentes activos contra la fertilidad.

30

1 Además, en las Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 3.274,213; 3.313,853; 3.396,169; y 3.567,737 se describen varios 1,2-difenil-3,4-dihidronaftalenos como agentes contra la fertilidad útiles.

5 En otras Patentes de los Estados Unidos de América se describen tanto los 1,2-difenil-3,4-dihidro naftalenos como los 2,3-difenilindenos como agentes activos. Estas incluyen las Patentes de los Estados Unidos de América Nos. 3.293,263; 3.320,271; 3.483,293; 10 3.519,675; 3.804,851 y 3.862,232.

Además, Crenshaw y colaboradores, J. Med. Chem. 14, (1971), páginas 1185-1190, describen entre otros, varios 2,3-diarilbenzotiofenos como exhibiendo actividad contra la fertilidad. Algunos de estos 15 compuestos se reivindican en la Patente de los Estados Unidos de América Número 3.413,305. Crenshaw y colaboradores describen adicionalmente otros compuestos que participan en las clases generales descritas anteriormente en la presente. Los 2,3-diarilbenzofu- 20 ranos que corresponden generalmente a los benzotiofenos anteriores se describen y reivindican en la Patente de los Estados Unidos de América No. 3.394,125.

Todavía existe una necesidad para proporcionar compuestos adicionales útiles como agentes 25 contra la fertilidad y, en particular, agentes contra la fertilidad no esteroideos. Los nuevos compuestos de fórmula I que sigue llenan dicha necesidad. Existen los 2-aroil-3-fenilbenzotiofenos y los 1-óxidos de 2-aroil-3-fenilbenzotiofeno y, estructu- 30 ralmente, difieren significativamente de aquellos

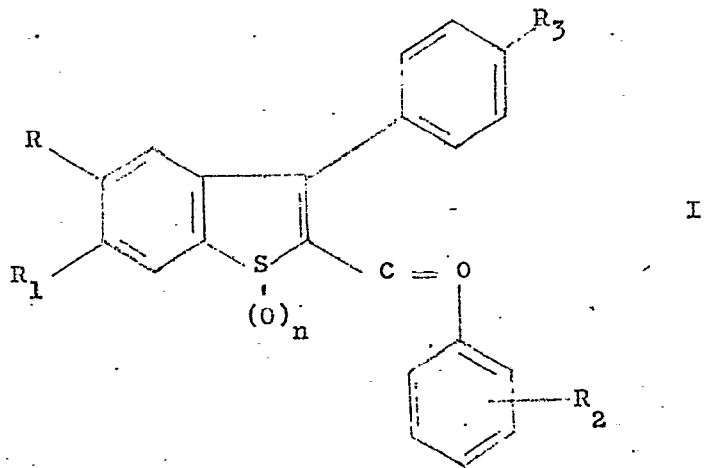
1

descritos en el arte anterior mencionado en lo que  
antecede. Por lo tanto, un objeto de esta invención  
consiste en proporcionar un procedimiento para prepara-  
5 rar nuevos compuestos no esteroideos que tienen ac-  
tividad contra la fertilidad.

5

La presente invención proporciona un pro-  
cedimiento para preparar nuevos compuestos de 2-aroil-  
3-fenilbenzotiofeno que tienen la fórmula

10

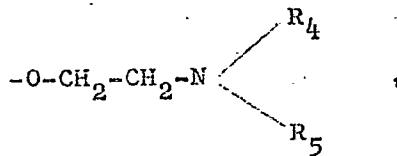


15

20

en la cual n es 0 ó 1; R y R<sub>1</sub> independientemente son  
hidrógeno, hidróxilo, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, o cicloal-  
coxi de C<sub>5</sub> a C<sub>6</sub>; sujeto a la limitación de que por  
lo menos una de R y R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es hidróge-  
no, cloro, bromo, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, o  
cicloalcoxi de C<sub>5</sub> a C<sub>6</sub>; sujeto a la limitación de  
que por lo menos una de R, R<sub>1</sub>, o R<sub>2</sub> es diferente de  
25 hidrógeno; y R<sub>3</sub> es hidrógeno o

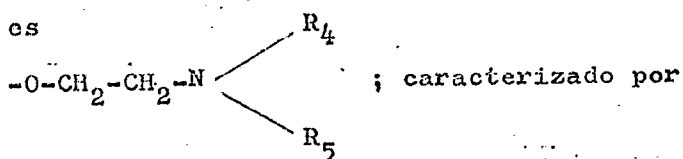
25



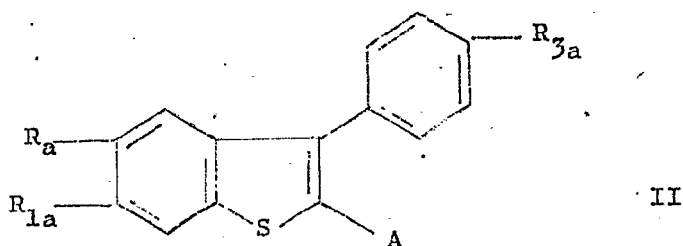
30

en la cual R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente son alquilo  
de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomadas junto con el nitrógeno

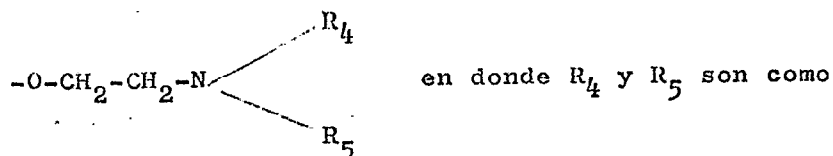
1 al cual están unidas constituyen un heterociclo se-  
leccionado entre el grupo que consiste en pirrolidi-  
no, piperidino, hexametenimino, o morfolino; y las  
sales de adición de ácido no tóxicas farmacéutica-  
mente aceptables de aquellos compuestos en donde R<sub>3</sub>



1) hacer reaccionar en presencia de un catalizador  
10 de Friedel-Crafts un compuesto de 3-fenilbenzotiofe-  
no de fórmula



20 en donde R<sub>a</sub> y R<sub>1a</sub> independientemente son hidrógeno,  
alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalcoxi de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, fenaciloxi o  
p-halofenaciloxi; con la condición de que por lo me-  
nos una de R<sub>a</sub> y R<sub>1a</sub> es hidrógeno; R<sub>3a</sub> es hidrógeno,  
hidroxi, o el grupo



se definieron anteriormente; y A es hidrógeno o el  
grupo  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-Cl}$ ; con la condición de que R<sub>1a</sub> es hidró-  
geno cuando A es el grupo  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-Cl}$ ; y con la condición  
30 de que R<sub>a</sub> es hidrógeno cuando A es hidrógeno; con un

1

compuesto de fórmula

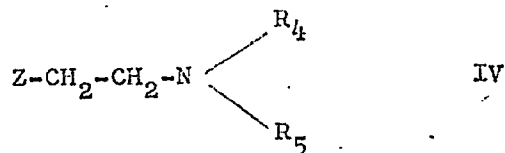


5

en donde  $R_{2a}$  es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi de  $C_1-C_5$ , cicloalcoxi de  $C_5-C_6$ , fenaciloxi o p-halofenaciloxi; y T es hidrógeno o el grupo  $-\overset{O}{\parallel}C-Cl$ ; con la condición de que A y T no son iguales;

10

2) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde  $R_{3a}$  es hidroxilo con un compuesto de fórmula



15

en donde  $R_4$  y  $R_5$  son como se definieron anteriormente y Z es halo, en presencia de una base;

20

3) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde  $R_a$ ,  $R_{1a}$  o  $R_{2a}$  es fenaciloxi o p-halofenaciloxi, con zinc y ácido acético a una temperatura de  $60^\circ C$ , para proporcionar el compuesto correspondiente en donde R,  $R_1$  o  $R_2$  es hidroxilo;

25

4) si se desea, hacer reaccionar el compuesto así obtenido, en donde  $R_a$ ,  $R_{1a}$  o  $R_{2a}$  es alcoxi, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en clorhidrato de piridina, tioetóxido de sodio, tribromuro de boro o bromuro de hidrógeno, para proporcionar el compuesto correspondiente en donde R,  $R_1$  o  $R_2$  es hidroxilo; y

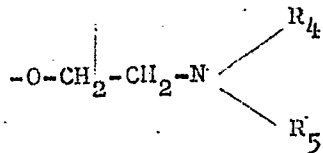
30

5) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto así obtenido con un agente de oxidación para proporcionar

1 el compuesto de sulfóxido correspondiente.

Las sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables de aquellos de los compuestos de fórmula I en donde  $R_3$  es

5



incluyen las sales de adi-

10

ción de ácido orgánico e inorgánico, por ejemplo, aquellas preparadas a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, sulfónico, tartárico, fumárico, bromhídrico, glicólico, cítrico, maleico, fosfórico, succínico, acético o nítrico. De preferencia, las sales de adición de ácido son aquellas preparadas a partir de ácido cítrico. Dichas sales se preparan por medio de los métodos convencionales.

15

El término "alquilo de  $C_1-C_4$ " como se utiliza en la presente, contempla grupos de cadena tanto recta como ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, y sec-butilo.

20

El término "alcoxi de  $C_1-C_5$ " como se utiliza en la presente, contempla radicales alquilo de cadena tanto recta como ramificada y, por lo tanto, define grupos tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, isobutiloxi, t-butiloxi, sec-butiloxi, n-amiloxi, isoamiloxi, t-amiloxi o sec-amiloxi.

25

El término "cicloalcoxi de  $C_5-C_6$ " como se utiliza en la presente contempla ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

30

1

Una subclase preferida de los compuestos de fórmula I son los benzotiofenos, es decir, en la fórmula I anterior, aquellos compuestos en donde n es cero.

5

De los benzotiofenos definidos, existen varias subclases preferidas. Una de dichas subclases está compuesta de los 6-hidroxibenzotiofenos, es decir, aquellos compuestos de fórmula I en donde n es cero y  $R_1$  es hidroxilo.

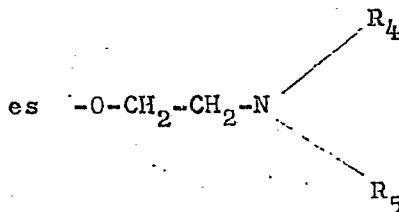
10

Otra de dichas subclases incluye los 2-(4-hidroxibenzoil)benzotiofenos, es decir, aquellos compuestos de fórmula I en donde n es cero y  $R_2$  es un grupo hidroxilo colocado en la posición para con respecto a la función carbonilo.

15

Una subclase preferida adicional incluye los 3-[4-(aminoetoxi 2-disustituído)fenil] benzotiofenos, es decir, aquellos compuestos de fórmula I en donde n es cero y  $R_3$

20



25

Cuando  $R_3$  es definida así, adicionalmente se prefiere que tanto  $R_4$  como  $R_5$  sean metilo, tanto  $R_4$  como  $R_5$  sean etilo o  $R_4$  y  $R_5$  tomadas junto con el nitrógeno al cual están unidas constituyen un anillo de pirrolidino.

30

La preparación de los compuestos de la fórmula I se discute con detalle a continuación.

1

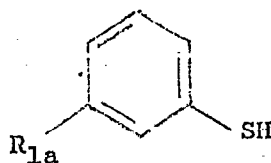
Se dan varias modalidades de los procedimientos, los cuales dependen de las identidades de n, R y R<sub>1</sub> en la fórmula I anterior.

5

A. Preparación de los compuestos en donde n es 0 y R es hidrógeno.

Se hace reaccionar un tiol de fórmula

10



(V)

en donde R<sub>1a</sub> es hidrógeno, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cicloalcoxi de C<sub>5</sub> a C<sub>6</sub>, fenaciloxi, o p-halofenaciloxi, con una alfa-haloacetofenona de la fórmula

15

20

25

30

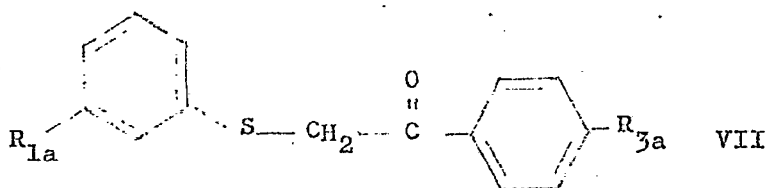
1



5

en donde  $R_{3a}$  es hidrógeno o hidroxilo, e Y es halógeno, para producir el compuesto

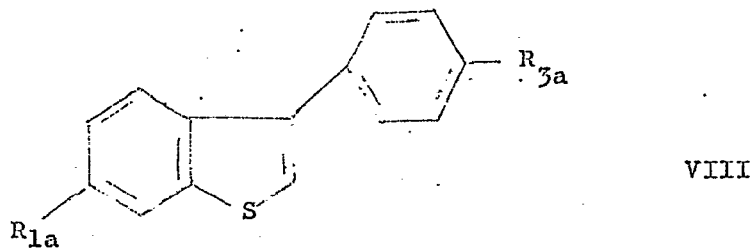
10



15

Este producto es ciclizado en presencia de un ácido, tal como un ácido arilsulfónico, un ácido alcansulfónico, ácido sulfúrico, o ácido polifosfórico, al correspondiente de benzotiofeno de fórmula

20

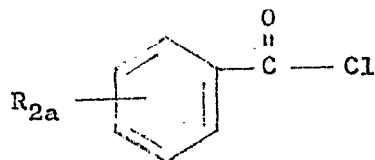


25

El benzotiofeno (VIII) luego se hace reaccionar en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, tal como cloruro de aluminio, con un cloruro de benzoilo de fórmula

30

1

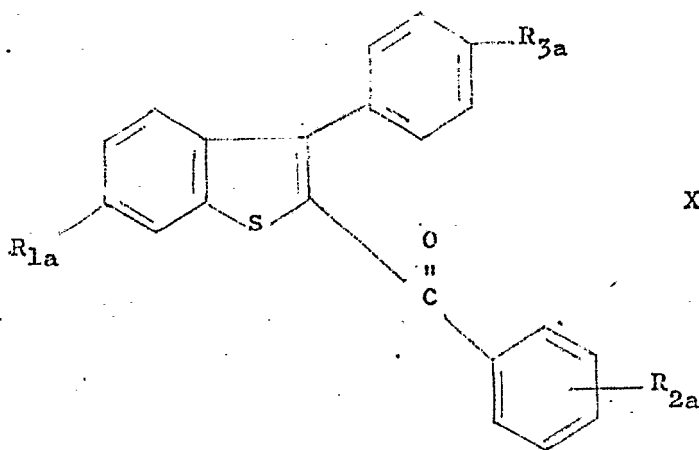


IX

5

en donde  $R_{2a}$  es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi de  $C_1$  a  $C_5$ , cicloalcoxi de  $C_5$  a  $C_6$ , fenaciloxi, o p-halofenaciloxi, para producir

10



X

15

20

un compuesto de fórmula I

El compuesto (X) puede convertirse fácilmente en otros compuestos dentro de la serie.

25

Quando se desea que  $R_{1a}$  y/o  $R_{2a}$  sea hidroxilo, esto puede conseguirse a partir del compuesto alcoxi correspondiente mediante tratamiento del último con clorhidrato de piridina a una temperatura a partir de aproximadamente  $200^{\circ}C.$ , hasta aproximadamente  $250^{\circ}C.$  Otros reactivos que pueden emplearse incluyen tribromuro de boro, tioetóxido de sodio y bromuro de hidrógeno.

30

1

5

10

15

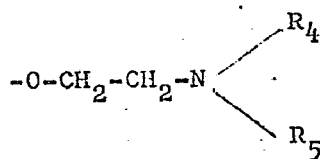
20

25

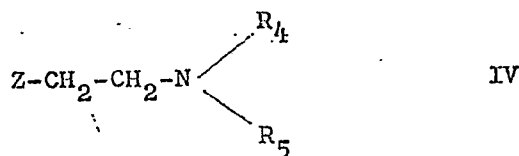
30

Alternativamente, R<sub>1a</sub> y/o R<sub>2a</sub> pueden ser fenaciloxi o p-halofenaciloxi, tal como p-clorofenaciloxi o p-bromofenaciloxi, Cualesquiera de estos grupos fenacilo son adecuados como grupos protectores, disociándose fácilmente al tratamiento con zinc y ácido acético a una temperatura de aproximadamente 60°C., durante aproximadamente una hora para formar el compuesto hidroxilo correspondiente. La secuencia particular de etapas sintéticas designadas para producir un compuesto que tiene sustituyentes de definición y colocación particular, es tal que una persona entendida en la materia la reconocerá bien.

Los compuestos en donde R<sub>3</sub> es



se pueden conseguir a partir del compuesto hidroxilo correspondiente mediante tratamiento del mismo en presencia de una base moderadamente fuerte, tal como hidruro de sodio, con un compuesto de fórmula



en la cual Z es halo, particularmente bromo o cloro.

B. Preparación de los compuestos en donde n es 0 y R es diferente de hidrógeno.

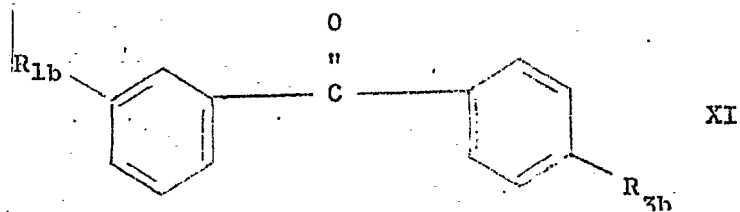
La preparación de los benzotiofenos 5-sustituídos de fórmula I es un poco más compleja que

1

la preparación de sus contrapartes 6-sustituídas.  
Los primeros compuestos pueden prepararse por me-  
dio de una secuencia tal como la siguiente:

5

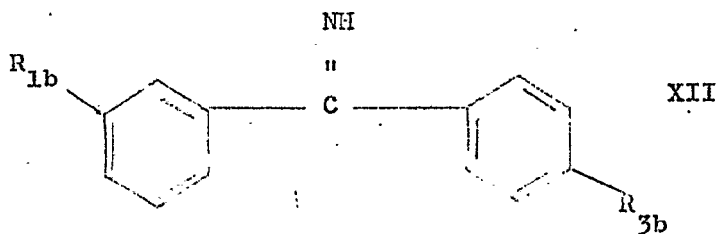
Se hace reaccionar una cetona de fórmula



10

en donde  $R_{1b}$  es alcoxi de  $C_1$  a  $C_5$ , cicloalcoxi de  $C_5$  a  $C_6$ , fenaciloxi, o *p*-halofenaciloxi, y  $R_{3b}$  es hidrógeno o hidroxilo, con amoníaco en presencia de tetracloruro de titanio para producir la cetimina de la fórmula

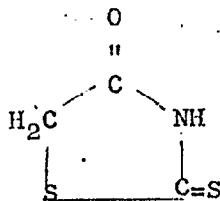
15



20

La cetimina se trata con rodanina

25

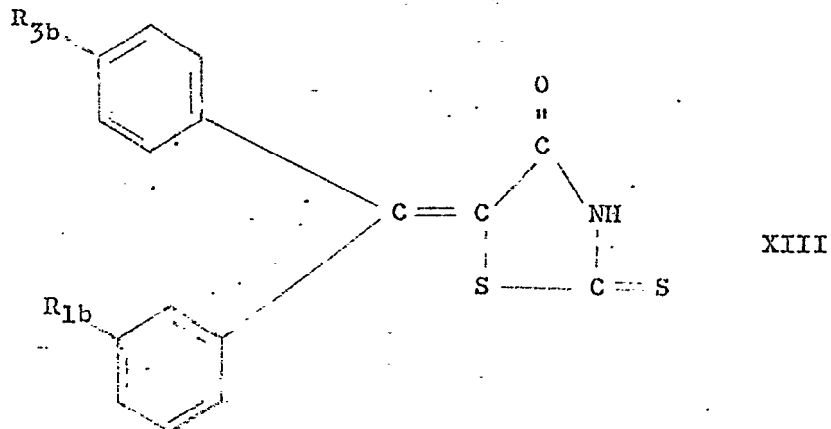


30

bajo condiciones ácidas para producir una mezcla isomérica de

1

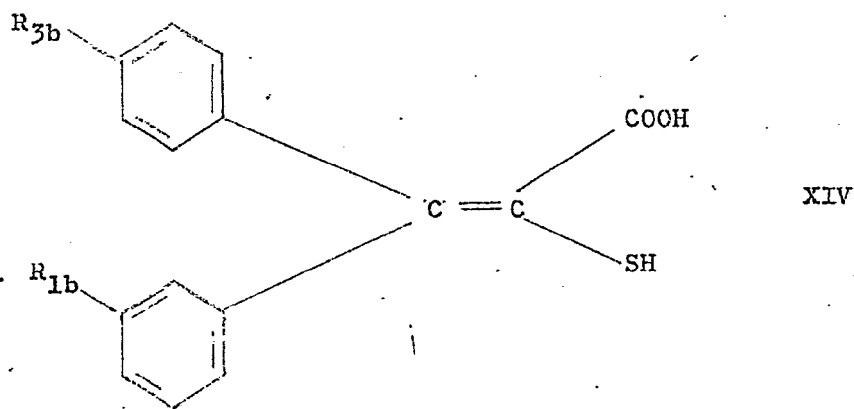
5



10

la cual luego se convierte bajo condiciones alcalinas en un ácido cinnámico sustituido de fórmula

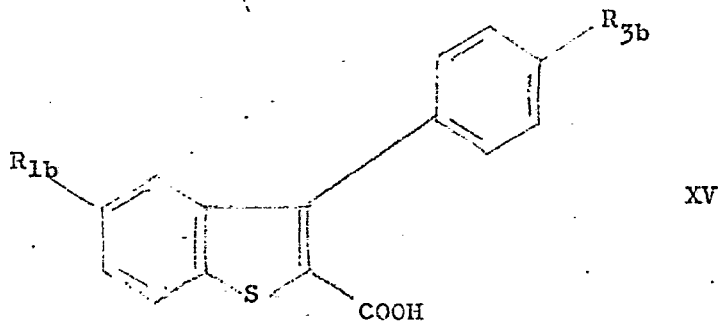
15



20

El ácido cinnámico es ciclizado mediante tratamiento con cloro para producir un 2-carboxi-benzotiofeno 5-sustituído de fórmula

25



30

1

Es aparente que el cierre del anillo descrito puede ocurrir en cualquiera de dos direcciones y, por lo tanto, se pueden obtener dos productos diferentes.

5

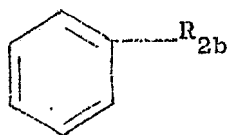
Sin embargo, el benzotiofeno (XV) deseado se encuentra como uno de los productos de la reacción anterior y se puede separar fácilmente de los otros productos por medio de los procedimientos reconocidos.

10

El 2-carboxibenzotiofeno (XV) se convierte en su haluro de ácido correspondiente mediante reacción, por ejemplo, con cloruro de tionilo.

El tratamiento del haluro de ácido en presencia de cloruro de aluminio con

15



en la cual R<sub>2b</sub> es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, cicloalcoxi de C<sub>5</sub> a C<sub>6</sub>, fenaciloxi o p-halo fenaciloxi, produce un benzotiofeno 5-sustituído.

20

El producto puede modificarse empleando las mismas reacciones de derivación descritas en lo que antecede para preparar otros compuestos dentro del alcance de fórmula I.

25

C. Preparación de los compuestos en donde n es 1.

30

Estos compuestos se pueden obtener fácilmente mediante oxidación de cualesquiera de los benzotiofenos producidos como se describe anteriormente. La oxidación puede llevarse a cabo tratando el benzotiofeno con un agente de oxidación, por ejemplo,

1 ácido m-cloroperbenzoico, durante un tiempo suficien-  
te para obtener la formación del grupo sulfóxido. El  
avance de la reacción puede vigilarse por medio de  
5 los métodos de cromatografía en capa delgada (TLC)  
normales.

Los compuestos de la fórmula I son agentes  
farmacéuticos valiosos. Exhiben actividad contra la  
fertilidad, y especialmente son útiles como agentes  
contra la fertilidad oralmente activos en aves y ma-  
10 míferos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I  
son útiles para controlar la población animal y como  
anticonceptivos en los seres vivos. Asimismo,  
los compuestos son valiosos para controlar plagas de  
animales. Por ejemplo, los compuestos pueden for-  
15 mularse en combinación con cebos y atractantes y co-  
locarse en estaciones de alimentación accesibles a  
roedores indeseables y a otros animales pequeños in-  
cluyendo los Canidae tales como los coyotes, los zo-  
rros, los lobos, los chacales y los perros salvajes  
20 y las aves, tales como los estorninos, los cinípidos,  
los mirlos malvís o las palomas, para reducir gran-  
demente la población de los mismos. En razón de la  
actividad de los compuestos de la fórmula I, pueden  
utilizarse para reducir los riesgos de la aviación  
25 disminuyendo la presencia de aves y animales de las  
pistas y de la vecindad de los campos aéreos. Los  
compuestos también pueden utilizarse para reducir la  
población de aves y animales indeseables para ayudar  
en la prevención y la propagación de enfermedades, y  
30 para reducir la destrucción de la propiedad tanto

1 en áreas rurales como en áreas urbanas.

5 Los compuestos de fórmula I pueden administrarse como tales, o pueden ser combinados y formulados en preparaciones farmacéuticas en forma de dosis unitaria para administración oral o parenteral. En la combinación o formulación pueden emplearse sólidos y/o líquidos orgánicos o inorgánicos que sean portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados serán bien reconocidos por aquellas personas entendidas en la materia. Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, polvo, gránulos, cápsulas, suspensiones o soluciones.

10 Los compuestos de fórmula I, cuando se administran en una cantidad efectiva, producen la inhibición del embarazo en los mamíferos. La dosis diaria usual es de aproximadamente 0,04 miligramos hasta aproximadamente 20 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo del receptor. La dosis diaria preferida es de aproximadamente 0,04 miligramos a 20 aproximadamente 0,4 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo del receptor.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula I incluyen los siguientes:

- 25 2-(3-hidroxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
2-(2-metoxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
2-(4-clorobenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
2-(3-bromobenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
2-(4-isopropoxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
30 2-(3-t-butiloxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;

- 1 2-(4-pentiloxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
2-(3-ciclopentiloxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
2-(4-ciclohexiloxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;  
2-(3-etoxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno;
- 5 2-(2-hidroxibenzoil)-3-4-(2-hexametilen-  
iminoetoxi)fenil benzotiofeno;  
2-(3-metoxibenzoil)-3-4-(2-dimetilaminoetoxi)-  
fenil benzotiofeno;  
2-(2-isopropoxibenzoil)-3-4-(2-dietilamino-  
etoxi)fenil benzotiofeno;
- 10 2-(4-t-butiloxibenzoil)-3-4-(2-pirrolidino-  
etoxi)fenil benzotiofeno;  
2-(3-pentiloxibenzoil)-3-4-(2-piperidinoetoxi)-  
fenil benzotiofeno;
- 15 2-(4-ciclopentiloxibenzoil)-3-4-(2-morfolino-  
etoxi)fenil benzotiofeno;  
2-(3-ciclohexiloxibenzoil)-3-4-(2-pirrolidino-  
etoxi)fenil benzotiofeno;  
2-(4-clorobenzoil)-3-4-(2-dimetilaminoetoxi)-  
fenil benzotiofeno;
- 20 2-(3-bromobenzoil)-3-4-(2-dietilaminoetoxi)-  
fenil benzotiofeno;  
2-(4-metoxibenzoil)-3-4-(2-pirrolidinoetoxi)-  
fenil benzotiofeno;
- 25 2-(3-hidroxibenzoil)-3-4-(2-piperidinoetoxi)-  
fenil benzotiofeno;  
2-(4-hidroxibenzoil)-3-4-(2-morfolinoetoxi)-  
fenil benzotiofeno;
- 30 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenil-5-hidroxibenzo-  
tiofeno;

- 1 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzo-  
tiofeno;
- 2-(4-isopropoxibenzoil)-3-fenil-5-etoxibenzo-  
tiofeno;
- 5 2-(3-t-butiloxibenzoil)-3-fenil-6-propoxibenzo-  
tiofeno;
- 2-(4-pentiloxibenzoil)-3-fenil-6-ciclohexiloxi-  
benzotiofeno;
- 2-(3-ciclopentiloxibenzoil)-3-fenil-6-hidroxi-  
10 benzotiofeno;
- 2-(4-ciclohexiloxibenzoil)-3-fenil-5-etoxi-  
benzotiofeno;
- 2-benzoil-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno;
- 15 2-benzoil-3-[4-(2-hexametileniminoetoxi)fenil]-  
6-metoxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-5-  
hidroxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-[4-(2-piperidinoetoxi)fenil]-6-  
20 etoxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-6-  
metoxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-fenil-5-ciclopentiloxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-fenil-6-pentiloxibenzotiofeno;
- 25 2-benzoil-3-fenil-5-isopropoxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-fenil-6-isopropoxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-[4-(2-hexametileniminoetoxi)fenil]-  
5-butiloxibenzotiofeno;
- 2-benzoil-3-fenil-5-hidroxibenzotiofeno;
- 30 1-óxido de 2-(3-hidroxibenzoil)-3-fenilbenzo-

1

tiofeno;

1-óxido de 2-(2-metoxibenzoil)-3-fenilbenzo-  
tiofeno;

5

1-óxido de 2-(4-isopropoxibenzoil)-3-fenilben-  
zotiofeno;

1-óxido de 2-(3-t-butiloxibenzoil)-3-fenil-  
benzotiofeno;

1-óxido de 2-(4-pentiloxibenzoil)-3-fenilben-  
zotiofeno;

10

1-óxido de 2-(2-clorobenzoil)-3-fenilbenzo-  
tiofeno;

1-óxido de 2-(4-bromobenzoil)-3-fenilbenzo-  
tiofeno;

1-óxido de 2-(3-ciclopentiloxibenzoil)-3-fe-  
nilbenzotiofeno;

15

1-óxido de 2-(4-ciclohexiloxibenzoil)-3-fenil-  
benzotiofeno;

1-óxido de 2-(3-etoxibenzoil)-3-fenilbenzo-  
tiofeno;

20

1-óxido de 2-(2-hidroxibenzoil)-3-[4-(2-hexa-  
metileniminoetoxi)fenil] benzotiofeno;

1-óxido de 2-(3-metoxibenzoil)-3-[4-(2-dimetil-  
aminoetoxi)fenil] benzotiofeno;

25

1-óxido de 2-(2-isopropoxibenzoil)-3-[4-(2-  
dietilaminoetoxi)fenil] benzotiofeno;

1-óxido de 2-(4-t-butiloxibenzoil)-3-[4-(2-  
pirrolidinoetoxi)fenil] benzotiofeno;

1-óxido de 2-(3-pentiloxibenzoil)-3-[4-(2-pi-  
peridinoetoxi)fenil] benzotiofeno;

30

1-óxido de 2-(4-ciclopentiloxibenzoil)-3-[4-

- 1 (2-morfolinoetoxi)fenil] benzotiofeno;  
1-óximo de 2-(3-ciclohexiloxibenzoil)-3-[4-(2-  
pirrolidinoetoxi)fenil] benzotiofeno;  
5 1-óximo de 2-(4-clorobenzoil)-3-[4-(3-dimetil-  
aminoetoxi)fenil] benzotiofeno;  
1-óximo de 2-(3-bromobenzoil)-3-[4-(2-diethyl-  
aminoetoxi)fenil] benzotiofeno;  
1-óximo de 2-(4-metoxibenzoil)-3-[4-(2-pirrolidi-  
dinoetoxi)fenil] benzotiofeno;  
10 1-óximo de 2-(3-hidroxibenzoil)-3-[4-(2-piperi-  
dinoetoxi)fenil] benzotiofeno;  
1-óximo de 2-(4-hidroxibenzoil)-3-[4-(2-morfo-  
linoetoxi)fenil] benzotiofeno;  
15 1-óximo de 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenil-5-hi-  
droxibenzotiofeno;  
1-óximo de 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-6-meto-  
xibenzotiofeno;  
1-óximo de 2-(4-isopropoxibenzoil)-3-fenil-5-  
etoxibenzotiofeno;  
20 1-óximo de 2-(3-t-butiloxibenzoil)-3-fenil-6-  
propoxibenzotiofeno;  
1-óximo de 2-(4-pentiloxibenzoil)-3-fenil-6-  
ciclohexiloxibenzotiofeno;  
1-óximo de 2-(3-ciclopentiloxibenzoil)-3-fe-  
25 nil-6-hidroxibenzotiofeno;  
1-óximo de 2-(4-ciclohexiloxibenzoil)-3-fenil-  
5-etoxibenzotiofeno;  
1-óximo de 2-benzoil-3-fenil-6-metoxibenzo-  
tiofeno;  
30 1-óximo de 2-benzoil-3-fenil-6-hidroxibenzo-

1

tiofeno;

1-óxido de 2-benzoil-3-[4-(2-hexametilenimino-  
etoxi)fenil]-6-metoxibenzotiofeno;

5

1-óxido de 2-benzoil-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)-  
fenil]-5-hidroxibenzotiofeno;

1-óxido de 2-benzoil-3-[4-(2-piperidinoetoxi)  
fenil]-6-etoxibenzotiofeno;

1-óxido de 2-benzoil-3-[4-(2-morfolinoetoxi)fe-  
nil]-6-metoxibenzotiofeno;

10

1-óxido de 2-benzoil-3-fenil-5-ciclopentiloxi-  
benzotiofeno;

1-óxido de 2-benzoil-3-fenil-6-pentiloxibenzo-  
tiofeno;

15

1-óxido de 2-benzoil-3-fenil-5-etoxibenzotio-  
feno;

1-óxido de 2-benzoil-3-fenil-6-isopropoxibenzo-  
tiofeno;

1-óxido de 2-benzoil-3-[4-(2-hexametilenimino-  
etoxi)fenil]-5-butiloxibenzotiofeno;

20

1-óxido de 2-benzoil-3-fenil-5-hidroxibenzo-  
tiofeno.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el  
propósito de ilustrar la preparación y la actividad  
farmacéutica de los compuestos de fórmula I. No se  
pretende que sean limitativos del amplio alcance de  
la misma.

25

Preparación de los productos Intermediarios

Clave Típicos

A. 3-Fenilbenzotiofeno

30

A 300 ml. de piridina se agregan 150 gramos

1 (0,75 moles) de alfa-bromoacetofenona y 83 gramos  
(0,75 moles) de tiofenol. La mezcla se calienta a  
reflujo durante seis horas. La piridina luego se  
evapora y el residuo se disuelve en acetato de etilo.  
5 La solución de acetato de etilo se lava exhaustiva-  
mente con hidróxido de sodio 1N y ácido clorhídrico  
1N. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y  
se evapora hasta obtener un aceite de color café.  
El aceite café se cristaliza en alcohol a una tempe-  
10 ratura de 0°C., para dar 116 gramos (68 por ciento)  
de alfa-(feniltio)-acetofenona en forma de cristales  
de color blanco, con punto de fusión de 52-53°C.

Análisis, Calculado para  $C_{14}H_{12}OS$ :

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 cicliza calentán-  
20 dolo en ácido polifosfórico en un baño de vapor a una  
temperatura de 90°C., durante dos horas. De la mez-  
cla de productos se obtiene el producto crudo que se  
cromatografía sobre sílice utilizando una mezcla  
de éter de petróleo y benceno para obtener el 3-fe-  
25 nilbenzotiofeno en forma de un producto puro

B. 3-Fenil-6-metoxibenzotiofeno

A 200 ml. de piridina se agregan 50 gramos  
(0,357 moles) de 3-metoxitiofenol y 70,98 gramos  
(0,357 moles) de alfa-bromoacetofenona. La mezcla  
30 se somete a reflujo durante seis horas. La solución

1 de color amarillo claro resultante se enfría y se  
evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en  
acetato de etilo y se lava exhaustivamente con ácido  
5 clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y agua. La  
solución de acetato de etilo luego se seca sobre sul-  
fato de magnesio, se filtra y se evapora para dar un  
aceite de color amarillo. El aceite de color amari-  
llo se cristaliza en una solución de alcohol enfria-  
da del mismo para dar 63 gramos (68 por ciento) de  
10 alfa-(3-metoxifeniltio)acetofenona, con punto de fu-  
sión de 46-47°C. El espectro de resonancia magnéti-  
ca nuclear es consistente con la estructura del pro-  
ducto.

Análisis, Calculado para  $C_{15}H_{14}O_2S$ :

15 C, 69,74; H, 5,46; O, 12,39;  
S, 12,41.

Encontrado:

C, 69,56; H, 5,76; O, 12,65;  
S, 12,28.

20 A 300 ml. de ácido sulfúrico concentrado  
se agregan 22 gramos del producto anterior. La mez-  
cla se mantiene a una temperatura de 25°C., durante  
15 minutos. La solución roja resultante se vierte  
sobre hielo, y el producto se extrae en acetato de  
25 etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con  
agua hasta que queda neutro, se seca y se evapora  
para dar un aceite incoloro que cristaliza al repo-  
sar. La recristalización en alcohol da 13 gramos  
(64 por ciento) de 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno en  
30 forma de cristales de color blanco con punto de

1 fusión de 58-59°C.

C. 3-(4-hidroxifenil)-6-metoxibenzotiofeno

5 A 100 gramos (0,713 moles) de 3-metoxitiofenol en 200 ml. de etanol se agregan 40,4 gramos (0,72 moles) de hidróxido de potasio. Una solución de 121,7 gramos (0,713 moles) de alfa-cloro-4-hidroxiacetofenona en 700 ml. de etanol se agrega rápidamente a la mezcla resultante. La mezcla se agita durante 30 minutos. El volumen del etanol se evapora, y el residuo de color café resultante se vierte en 3 litros de agua. La mezcla se agita vigorosamente con la formación de pedazos de cristales de color café. Los pedazos de color café se homogenizan en una mezcladora con la adición de más agua.

10 Los cristales, ahora de color canela, se recogen, se secan con aire y se recrystalizan dos veces en 300 ml. de metanol. Los cristales de color canela claro se secan al vacío a una temperatura de 40°C., para dar 147,2 gramos (76 por ciento) de alfa-(3-metoxifeniltio)-4-hidroxiacetofenona, con punto de fusión de 107-108°C.

Análisis, Calculado para  $C_{15}H_{14}O_3S$ :

C, 65,67; H, 5,14; O, 17,50;

S, 11,69.

25

Encontrado:

C, 64,02; H, 5,30; O, 18,12;

S, 11,93.

30

A 80 ml. de ácido metansulfónico (enfriado a una temperatura de aproximadamente 15°C) se agregan 20,0 gramos del producto anterior. La mezcla re-

1 sultante se agita durante dos horas, y la solución  
de color rojo oscuro se vierte sobre aproximadamente  
2 litros de hielo. La mezcla se extrae con un litro  
de éter. El extracto de éter se lava dos veces con  
5 100 ml. de una solución acuosa de cloruro de sodio  
y una vez con 100 ml. de una solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio. La capa de éter se seca sobre  
sulfato de magnesio; se filtra y se evapora para dar  
un aceite. El aceite se cristaliza en una mezcla de  
10 éter y hexano para obtener 12,0 gramos de 3-(4-hidro-  
xifenil)-6-metoxibenzotiofeno en forma de cristales  
de color blanco, con punto de fusión de 140 a 140,5°C.

Preparación de los Productos Finales

15 EJEMPLO 1 -- Preparación de 2-(4-metoxibenzoil)-3-  
fenilbenzotiofeno.

A una suspensión agitada de 14,6 gramos  
(0,11 moles) de cloruro de aluminio en 1,2-dicloro-  
etano mantenido a una temperatura de 0°C., se agre-  
gan 18,7 gramos (0,11 moles) de cloruro de 4-metoxi-  
benzoilo. La mezcla se agita a una temperatura de  
20 0°C., durante 10 minutos, y se agregan 21,0 gramos  
(0,1 mol) de 3-fenilbenzotiofeno en 1,2-dicloroetano.  
La mezcla se agita durante dos horas, manteniéndose  
la temperatura a 0°C. La mezcla de reacción luego  
25 se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico en  
hielo. La mezcla resultante se extrae con éter. El  
extracto de éter se lava con agua, bicarbonato de  
sodio acuoso diluido y agua. La capa de éter se se-  
ca sobre sulfato de magnesio y el disolvente de éter  
30 se evapora. El residuo se disuelve en etanol. La

1 solución de etanol se filtra y se mantiene a una  
temperatura de 5°C., durante tres días. Los cris-  
tales resultantes se filtran y se lavan con etanol  
5 y éter de petróleo para obtener 23,7 gramos (70 por  
ciento) del compuesto del título, con punto de fu-  
sión de 94-95°C. El espectro de resonancia magné-  
tica nuclear es consistente con la estructura del  
compuesto del título.

Análisis, Calculado para  $C_{22}H_{16}O_2S$ :

10 C, 76,72; H, 4,68; O, 9,29.

Encontrado:

C, 76,54; H, 4,74; O, 9,25.

EJEMPLO 2 -- Preparación de 1-óxido de 2-(4-metoxi-  
benzoil)-3-fenilbenzotiofeno.

15 El producto del Ejemplo 1 (8,2 gramos;  
0.0238 moles) disuelto en cloroformo, se enfría en  
un baño de hielo y etanol y se agregan gota a gota  
4,5 gramos (0.026 moles) de ácido m-cloroperben-  
zoico. La mezcla se agita a temperatura ambiente  
20 durante la noche. La mezcla resultante luego se  
lava sucesivamente con una solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio, una solución acuosa de cloruro  
de sodio y agua. La mezcla luego se seca sobre  
25 sulfato de magnesio. La mezcla se concentra y se  
agrega etanol al residuo. El producto se crista-  
liza al rayar o frotar la pared del recipiente. El  
sólido se filtra y se lava con una mezcla de etanol  
y éter. El sólido se seca con aire para obtener  
30 7,2 gramos del producto, con punto de fusión de  
118-120°C. La cromatografía en capa delgada (TLC)

1

muestra la presencia de vestigios del material de partida.

Análisis, Calculado para  $C_{22}H_{16}O_3S$ :

C, 73,31; H, 4,47; O, 13,32.

5

Encontrado:

C, 73,58; H, 4,41; O, 13,30.

EJEMPLO 3 -- Preparación de 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno.

10

Una mezcla de 12,0 gramos del producto del Ejemplo 1 y 35 gramos de clorhidrato de piridina, se somete a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción caliente luego se vierte sobre hielo, y la mezcla se transfiere a una mezcladora, se homogeniza y los cristales resultantes se recogen mediante filtración, se lavan con agua y se secan al vacío a una temperatura de 80°C., para dar 11,0 gramos (96 por ciento) del compuesto del título, con punto de fusión de 204 a 205°C.

15

Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{14}O_2S$ :

C, 76,34; H, 4,27; S, 9,70

20

Encontrado:

C, 76,11; H, 4,22; S, 10,00.

EJEMPLO 4 -- Preparación de 1-óxido de 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno.

25

El producto del ejemplo 3 (5,0 gramos; 0,0151 moles) y 2,8 gramos de ácido m-cloroperbenzoico se disuelven conjuntamente en cloroformo. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días. La solución luego se lava dos veces con una solución acuosa de bicar-

30

1 bonato de sodio, después con agua, y se seca sobre  
sulfato de magnesio. La solución luego se concentra  
hasta sequedad. La cromatografía en capa delgada  
(TLC) llevada a cabo sobre el producto crudo revela  
5 la presencia del material de partida; algo de sul-  
fona y el producto deseado. La mezcla se suspende  
en benceno caliente, se deja enfriar y se filtra pa-  
ra obtener 2,6 gramos de un material que tiene un  
punto de fusión de 140-145°C. La cromatografía en  
10 capa delgada de este producto indica que todavía  
está presente algo de sulfona. El sólido se suspen-  
de en benceno, se calienta y se filtra mientras es-  
tá caliente. El sólido que se recoge luego se sus-  
pende en benceno conteniendo una pequeña cantidad  
15 de etanol, se calienta y se deja enfriar. El com-  
puesto del título (1,3 gramos) se cristaliza y se re-  
coge mediante filtración. La cromatografía en capa  
delgada de este producto indica la presencia sola-  
mente de vestigios de la sulfona contaminante. El  
20 punto de fusión del producto es de 215°C. El produc-  
to se seca al vacío a una temperatura de 120°C, du-  
rante la noche para eliminar adicionalmente cualquier  
disolvente que pudiera estar presente.

25 Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{14}O_3S$ :  
C, 72,81; H, 4,07; O, 13,86.  
Encontrado:  
C, 75,06; H, 4,21; O, 13,80.

EJEMPLO 5 -- Preparación de 2-benzoil-3-fenil-6-  
metoxibenzotiofeno. .

30 A 100 ml. de 1,2-dicloroetano se agregan

1

5,0 gramos (0,021 moles) de 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno y 2,81 gra (0,021 moles) de cloruro de benzoilo.

5

La mezcla se enfría a una temperatura de 0°C., y se agregan 2,93 gramos (0,022 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se agita durante una hora y luego se agrega hielo. La capa orgánica resultante se se-

10

para, se lava con agua y se evapora. Al residuo se agregan 250 ml. de metanol y 10 ml. de hidróxido de sodio 5N. La mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos, se evapora y se agregan al residuo éter y agua. La capa de éter se separa, se lava con hidróxido de sodio 1N, ácido clorhídrico 1N y cloruro de sodio acuoso. La capa de éter luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El re-

15

siduo se cristaliza en metanol para obtener 3,77 gramos (52 por ciento) del compuesto del título, con punto de fusión de 94-95,5°C.

20

Análisis, Calculado para  $C_{22}H_{16}O_2S$ :

C, 76,72; H, 4,68; O, 9,29;

S, 9,31.

Encontrado:

C, 76,51; H, 4,90; O, 9,08;

S, 9,13.

25

EJEMPLO 6 -- Preparación de 2-benzoil-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno.

30

Una mezcla de 2,5 gramos (0,0073 moles) del producto del Ejemplo 5 y 10 gramos de clorhidrato de piridina, se somete a reflujo en un baño de aceite a temperatura de 220°C., durante 1,5 horas. La mezcla de reacción caliente luego se vierte sobre

1 una mezcla de hielo y agua en una mezcladora, y los  
cristales de color amarillo resultantes se recogen.  
Los cristales luego se disuelven en acetato de etilo  
5 y la solución de acetato de etilo se lava con cloruro  
de sodio acuoso saturado y se seca sobre sulfato de  
magnesio. La solución de acetato de etilo luego se  
filtra sobre sílice y el sílice se lava con acetato  
de etilo que se agrega a la solución de acetato de  
10 etilo original. El acetato de etilo se evapora y el  
residuo resultante se cristaliza en metanol para dar  
2,1 gramos (88 por ciento) del compuesto del título  
en forma de cristales de color amarillo, con punto  
de fusión de 187-190°C. El producto se recrystaliza  
en metanol para dar un producto purificado que tiene  
15 un punto de fusión de 191-191,5°C.

Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{14}O_2S$ :

C, 76,34; H, 4,27;

Encontrado:

C, 76,29; H, 4,03.

20 Espectro de Masa (MS): Teoría, 330; Encon-  
trado, 330.

EJEMPLO 7 -- Preparación de 2-(4-metoxibenzoil)-3-  
fenil-6-metoxibenzotiofeno.

25 A 500 ml. de 1,2-dicloroetano se agregan  
24,0 gramos (0,10 moles) de 3-fenil-6-metoxibenzotio-  
feno y 17,1 gramos (0,10 moles) de cloruro de p-meto-  
xibenzoilo. La mezcla se enfría a una temperatura  
de 0°C., y se agregan 13,4 gramos (0,10 moles) de  
cloruro de aluminio. La mezcla se agita durante una  
30 hora, y luego se agrega hielo a la mezcla. La capa

1 orgánica se separa, se lava con agua y se evapora.  
Al residuo se agrega una mezcla de metanol e hidró-  
xido de sodio 5N. La mezcla se somete a reflujo  
5 durante 30 minutos y se evapora. Al residuo se agrega  
éter y agua. La capa de éter se separa, se lava con  
hidróxido de sodio 1N, ácido clorhídrico 1N y una  
solución de cloruro de sodio acuosa. La capa de éter  
luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y  
se evapora para dar un producto crudo que se recris-  
10 taliza en metanol para obtener 34,2 gramos (91 por  
ciento) del compuesto del título, con punto de fusión  
de 127-128°C.

Análisis, Calculado para  $C_{25}H_{18}O_3S$ :

15 C, 73,77; H, 4,85; O, 12,82;  
S, 8,56.

Encontrado:

C, 74,17; H, 5,00; O, 12,93;  
S, 8,36.

20 EJEMPLO 8 -- Preparación de 2-(4-hidroxibenzoil)-3-  
fenil-6-hidroxibenzotiofeno

Se prepara una mezcla de 8,75 gramos  
(0,023 moles) del producto del Ejemplo 7 y 25 gramos  
de clorhidrato de piridina. La mezcla se somete a  
reflujo en un baño de aceite a temperatura de 220°C.  
25 durante 30 minutos. La mezcla de reacción caliente  
se vierte luego sobre hielo y la mezcla resultante  
se agrega a una mezcladora. Los cristales de color  
amarillo resultantes se recogen en un filtro, se  
lavan con agua y se secan al vacío a una temperatura  
30 de 100°C. Este tratamiento provoca cierta resini-

1           ficación de la muestra. El residuo se recristaliza  
          en una mezcla de acetato de etilo y benceno para  
          obtener 5,3 gramos (65 por ciento) del compuesto del  
5           título en forma de cristales de color amarillo bri-  
          llante, con punto de fusión de 198-200°C.

EJEMPLO 9 -- Preparación de 1-óxido de 2-(4-metoxi-  
          benzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno.

          A una solución de 1,1 gramos (0,0206 moles)  
          del producto del Ejemplo 7 en cloroformo enfriado a  
10          una temperatura de 0°C., se agregan gota a gota 3,53  
          gramos de ácido m-cloroperbenzoico disuelto en clo-  
          roformo. La temperatura se mantiene a 0°C durante  
          la adición. La mezcla luego se agita a temperatura  
          ambiente durante la noche. La cromatografía en capa  
15          delgada de una muestra de la mezcla de reacción in-  
          dica la presencia de material de partida. La mezcla  
          de reacción, por lo tanto, se deja agitar durante  
          tres días adicionales. La mezcla luego se lava tres  
20          veces con 200 ml. cada vez de una solución acuosa de  
          bicarbonato de sodio y una vez con agua. Luego la  
          capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se  
          concentra. El residuo se disuelve en etanol. El  
          etanol se enfría y se agrega una pequeña cantidad  
25          de acetona. La mezcla se filtra para obtener 3,6 gra-  
          mos de producto, con punto de fusión de 159-160°C.

          Una cromatografía en capa delgada de este  
          material indica la presencia de tres manchas, una de  
          las cuales corresponde al material de partida. Por  
30          lo tanto, el material se suspende en benceno caliente  
          y el material insoluble se aísla mediante filtración.

1

El material que se recoge constituye sulfóxido casi puro, el producto deseado. El producto luego se recristaliza en benceno para dar el compuesto del título en un estado altamente puro, con punto de fusión de 191-192°C.

5

Análisis, Calculado para  $C_{23}H_{18}O_4S$ :

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

Encontrado:

C, 70,77; H, 4,80; O, 16,23.

10

EJEMPLO 10 -- Preparación de 2-(4-ciclopentiloxi)benzoil-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno

A. Preparación de cloruro de p-ciclopentiloxibenzoilo.

15

A 50 gramos de p-hidroxibenzoato de metilo se agregan 82 gramos de bromuro de ciclopentilo. La mezcla se enfría a una temperatura de 0°C., y se agregan en pequeñas porciones 24 gramos de hidruro de sodio (en una suspensión de aceite mineral al 50 por ciento). El enfriamiento en un baño de hielo se continúa hasta que se termina la efervescencia resultante. La mezcla de reacción luego se calienta a una temperatura de 75°C., durante cuatro horas, se enfría y se agregan gota a gota 25 ml. de etanol. La mezcla resultante se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de agua y éter. La capa de éter se separa y se lava con hidróxido de sodio acuoso al 5 por ciento frío y luego con agua. La capa de éter luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad para dar aproximadamente 72 gramos de p-ciclopentiloxibenzoato

20

25

30

1 de metilo crudo.

5 El éster crudo se agrega a 400 ml. de etilenglicol conteniendo 100 gramos de hidróxido de potasio. La mezcla se somete a reflujo durante varias horas y luego se transfiere a un vaso de boca ancha de 4 litros. Se agrega una mezcla de hielo y agua. La mezcla resultante luego se coloca en un embudo de separación con capacidad de 4 litros y se lava con éter. La capa se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recoge mediante filtración, se lava con agua y se recrystaliza en metanol para obtener 44,1 gramos de ácido p-ciclopentiloxibenzoico, con punto de fusión de 175°C.

15

Análisis, Calculado para  $C_{12}H_{14}O_3$ :

C, 69,89; H, 6,84; O, 23,27-

Encontrado:

C, 69,61; H, 6,86; O, 23,19.

20

Se prepara una solución de 8,7 gramos (0,024 moles) de ácido p-ciclopentiloxibenzoico en 250 ml. de éter anhidro. La solución se enfría a una temperatura de 5°C-10°C., y se agregan 8,85 gramos de cloruro de tionilo seguido por dos gotas de piridina. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla luego se evapora hasta sequedad, y el residuo oleoso de cloruro de p-ciclopentiloxibenzoilo se disuelve en 150 ml. de 1,2-dicloroetano para usarse en la forma que se describe posteriormente en la presente.

25

30

B. Acilación y demetilación del 3-fenil-

6-metoxibenzotiofeno.

1 La solución anterior de cloruro de p-ciclo-  
pentiloxibenzoilo se enfría a una temperatura de 0°C.,  
5 y se agregan 10 gramos (0,0417 moles) de 3-fenil-6-  
metoxibenzotiofeno. A la mezcla resultante luego se  
agregan 5,7 gramos (0,043 moles) de cloruro de alu-  
minio sólido. La mezcla se agita durante una hora  
después de lo cual se agrega hielo.

10 La capa orgánica se separa de la capa acuosa  
y se lava con agua y se evapora. Al residuo luego  
se agrega una mezcla de metanol e hidróxido de sodio  
5N. La mezcla se somete a reflujo durante 30 minu-  
tos y se evapora. Se agrega al residuo éter y agua.  
15 La capa de éter se separa y se lava sucesivamente  
con hidróxido de sodio 1N, ácido clorhídrico 1N y una  
solución acuosa de cloruro de sodio. La capa de  
éter luego se seca sobre sulfato de magnesio, se  
filtra y se evapora para obtener el 2-(4-ciclopenti-  
loxi)benzoil-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno crudo. El  
20 producto crudo se cromatografía sobre sílice utili-  
zando benceno como eluyente. Las fracciones apropia-  
das proporcionan aproximadamente 6 gramos del pro-  
ducto crudo con una pureza suficiente para emplearse  
en la siguiente etapa de reacción.

25 A 100 ml. de N,N-dimetilformamida seca se  
agregan 5,0 gramos (0,014 moles) del benzotiofeno  
crudo obtenido anteriormente y 1,2 gramos (0,05 mo-  
les) de hidruro de sodio. La mezcla se enfría a  
una temperatura de 0°C., bajo nitrógeno. Se agrega  
30 a la mezcla mercaptano de etilo (3,1 gramos; 0,05 mo-

1

5

10

15

20

25

30

les) por medio de una jeringa. La adición del mercaptano de etilo provoca una efervescencia vigorosa. Cuando ha cesado la efervescencia, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 90°C., durante la noche. A la mezcla de reacción resultante luego se agregan gota a gota 25 ml. de etanol. La mezcla resultante se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de agua y éter. La capa de éter se separa y se lava con ácido clorhídrico diluido e hidróxido de sodio diluido. La capa de éter luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para proporcionar un aceite de color amarillo, el cual se cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente de disolvente que varía de 100 por ciento de benceno a una mezcla de 90 por ciento de benceno y 10 por ciento de acetato de etilo. El compuesto del título (aproximadamente 3 gramos) se recupera de las fracciones cromatográficas apropiadas en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Análisis, Calculado para  $C_{26}H_{22}O_3S$ :

C, 75,34; H, 5,35; O, 11,58;

S, 7,74.

Encontrado:

C, 75,61; H, 5,58; O, 11,43;

S, 7,10.

EJEMPLO 11 -- Preparación de 2-(3-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno

A 100 ml. de éter se agregan 3,18 gramos (0,0208 moles) de ácido m-metoxibenzóico. A la mezcla se agregan 4,70 gramos (0,04 moles) de cloruro

1

de tionilo y una gota de piridina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora y se agregan al residuo 100 ml. de benceno seco. El benceno se evapora y el residuo, el cloruro de m-metoxibenzoilo, se disuelve en 100 ml. de 1,2-dicloroetano.

5

10

A la solución de dicloroetano resultante, se agregan 5 gramos (0,0208 moles) de 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno. La mezcla se enfría a una temperatura de 0°C., y se agregan 2,8 gramos (0,021 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se mantiene a una temperatura de 0°C., durante una hora y la mezcla de reacción se elabora de acuerdo con el procedimiento delineado en el Ejemplo 6. El producto se recristaliza en metanol para obtener 6,37 gramos (82 por ciento) del compuesto del título, con punto de fusión de 101-103°C.

15

20

Análisis, Calculado para  $C_{23}H_{18}O_3S$ :  
C, 73,27; H, 4,85; O, 12,82;  
S, 8,56

Encontrado:  
C, 74,14; H, 4,83; O, 12,38;  
S, 8,48.

25

EJEMPLO 12 -- Preparación de 2-(3-hidroxibenzoil)-  
3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno.

30

Empleando el procedimiento del Ejemplo 7, se desmetilan 5,0 gramos (0,0134 moles) del producto del Ejemplo 11 mediante tratamiento con 25 gramos de clorhidrato de piridina durante tres horas en un baño de aceite de 220°C. Los cristales de color

1 amarillo, que se obtienen del acetato de etilo, se  
recristalizan en una mezcla de 20 ml. de metanol y  
aproximadamente 12 ml. de agua para dar 4.184 gramos  
5 (91 por ciento) del compuesto del título en forma de  
cristales de color café amarillento. Punto de fu-  
sión de 202,0-202,5°C.

Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{14}O_3S$ :

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

10

Encontrado:

C, 72,70; H, 3,94; O, 13,57;  
S, 9,50.

Espectro de Masa: Teoría, 346; Encontrado,  
346.

15

EJEMPLO 13 -- Preparación de 2-(2-hidroxibenzoil)-  
3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno

20

Por medio del procedimiento del Ejemplo 5,  
5,0 gramos (0,0208 moles) de 3-fenil-6-metoxibenzo-  
tiofeno se tratan con 3,60 gramos (0,021 moles) de  
cloruro de o-metoxibenzoilo y 2,80 gramos (0,021 mo-  
les) de cloruro de aluminio en 100 ml de 1,2-diclo-  
roetano como disolvente. El producto cristalino, el  
2-(2-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno  
(7,52 gramos; 97 por ciento) se obtiene de metanol,  
25 con punto de fusión de 111-112°C. El producto es  
suficientemente puro para ser empleado en la si-  
guiente etapa; sin embargo, una porción del producto  
se purifica adicionalmente mediante recristalización  
en metanol con el siguiente resultado analítico.

30

Análisis, Calculado para  $C_{23}H_{18}O_3S$ :

1 C, 73,77; H, 4,85; O, 12,82

Encontrado:

C; 73,96; H, 4,77; O, 12,60

5 Empleado el procedimiento del Ejemplo 6, 5,5 gramos (0,0147 moles) del producto anterior se desmetilan mediante tratamiento con 25 gramos de clorhidrato de piridina en un baño de aceite a temperatura de 220°C., durante tres horas. El producto, obtenido de la solución de acetato de etilo, es un aceite que exhibe dos manchas en la cromatografía en capa delgada. Por lo tanto, el producto se disuelve en hidróxido de sodio 1N y la solución de hidróxido de sodio se lava varias veces con éter y acetato de etilo. En la acidificación de la solución de hidróxido de sodio 1N, se recogen 4,5 gramos del compuesto del título en forma de un aceite.

10

15

Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{14}O_3S$ :

C, 72,81; H, 4,07; O, 13,86;

S, 9,26.

20

Encontrado:

C, 72,88; H, 4,19; O, 13,77;

O, 8,58.

Espectro de Masa: Calculado, 346; Encontrado, 346.

25

El producto se cristaliza en benceno y se recrystaliza en una mezcla 2:1 de benceno y hexano para obtener 3,57 gramos de producto cristalino, con punto de fusión de 123-124°C.

30

EJEMPLO 14 -- Preparación de la sal de citrato de 2-(4-metoxibenzoil)-3-[4-(2-pirrolid-



1 de la sal de clorhidrato de 3-[4-(2-pirrolidino-  
etoxi)fenil]-6-metoxibenzotiofeno, con punto de fu-  
sión de 200-202°C.

5 La base libre se genera de 8,0 gramos  
(0,0205 moles) de la sal de clorhidrato anterior  
mediante la adición de la sal de clorhidrato a 20 ml.  
de hidróxido de sodio 2N a una temperatura de 0°C.,  
y mediante extracción de la base libre producida de  
10 esta manera con 250 ml. de cloroformo. La capa de  
cloroformo se separa, se seca sobre sulfato de mag-  
nesio, se filtra y se evapora. La base residual  
luego se disuelve en 200 ml. de 1,2-dicloroetano.  
La mezcla se enfría a una temperatura de 0°C, y se  
agregan 2,80 gramos (0,021 moles) de cloruro de alu-  
15 minio. A la solución resultante luego se agregan  
3,58 gramos (0,021 moles) de cloruro de p-metoxi-  
benzoilo seguido por una cantidad adicional de 2,80  
gramos (0,021 moles) de cloruro de aluminio. La  
mezcla resultante, una solución de color rojo oscu-  
20 ro, se agita a temperatura ambiente durante 72 ho-  
ras. Luego se agregan a la mezcla de reacción hielo  
y 30 ml. de hidróxido de sodio 5N. La capa orgánica  
se separa y se evapora hasta sequedad. Al residuo  
resultante se agregan 25<sup>u</sup> ml. de metanol y 25 ml.  
25 de hidróxido de sodio 5N. La mezcla resultante se  
calienta en un baño de vapor durante 15 minutos,  
se evapora y se agrega al residuo acetato de etilo  
y agua. La capa de etilo se separa, se lava con  
dos porciones de 100 ml. de una solución acuosa de  
30 cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio.

1 y se evapora para dar aproximadamente 11 gramos de la base libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

5 El aceite se disuelve en 20 ml. de metiletilcetona (MEK) caliente, y la solución luego se agrega a una solución de 4,41 gramos (0,02 moles) de monohidrato de ácido cítrico en 50 ml. de MEK caliente. Se separa un aceite: se agrega éter en una cantidad suficiente para proporcionar un volumen total de aproximadamente 300 ml. La mezcla se deja reposar durante la noche y se forman cristales de color amarillo pálido, los cuales se recogen mediante filtración, se lavan con éter y se recristalizan disolviéndolos en 10 aproximadamente 1400 ml. de acetona caliente, filtrando la solución de acetona y concentrando el filtrado a aproximadamente 200 ml. El compuesto del título se obtiene (11,4 gramos; 82 por ciento) en forma de cristales de color crema, con punto de fusión de 128-151°C.

15  
20 Espectro de Masa: Teoría (base libre), 487; Encontrado: 487.

Análisis, Calculado para  $C_{35}H_{37}NO_5S$ :

C, 61,84; H, 5,49; N, 2,06;

O, 25,89; S, 4,72.

25 Encontrado:

C, 62,56; H, 5,72; N, 2,19;

O, 23,25; S, 5,67.

30 El producto se purifica adicionalmente regenerando y suspendiendo 11 gramos de la base libre en 200 ml. de hidróxido de sodio 2N a temperatura ambiente

1 durante 15-20 minutos. La mezcla se filtra y el sólido se lava varias veces con agua y se seca al vacío durante la noche. La mitad de la base libre se  
5 disuelve en acetona y el material insoluble se separa mediante filtración por gravedad. Al filtrado de acetona se agrega un equivalente de ácido cítrico en acetona caliente. La mezcla se enfría y el compuesto del título se recoge mediante filtración y se seca al vacío, con punto de fusión de 126-128°C.

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

C, 61,84; H, 5,49; N, 2,06;  
O, 25,89.

Encontrado:

C, 62,04; H, 5,33; N, 1,79;  
O, 25,54.

15

EJEMPLO 15 -- Preparación de 2-(4-hidroxibenzoil)-  
3-fenil-5-hidroxibenzotiofeno.

A. Preparación de m-metoxibenzofenona.

20

A un litro de éter anhidro se agregan 187 gramos (1 mol) de m-bromoanisol, 48 gramos (2 moles) de magnesio y 0,5 ml. de 1,2-dibromoetano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas durante cuyo tiempo se manifiesta una cantidad considerable de bromuro de magnesio insoluble.

25

A la mezcla luego se agregan gota a gota 103 gramos (1 mol) de benzonitrilo en 500 ml. de éter. Ocurre una reacción vigorosa. La mezcla se agita durante 16 horas y luego se agregan gradualmente 500 ml. de agua. La mezcla de reacción luego se filtra a través de un tapón de lana glassada para

30

1 eliminar el exceso de magnesio. El éter se evapora  
y a la capa acuosa resultante se agregan 300 ml. de  
ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante  
se calienta en un baño de vapor durante una hora. El  
5 producto se extrae en éter y la capa de éter se lava  
con agua, se seca y se destila para obtener 127 gra-  
mos (60 por ciento) de m-metoxibenzofenona en forma  
de un líquido de color verde pálido, con punto de  
ebullición de 135-139°/0,05 mm.

10 Análisis, Calculado para  $C_{14}H_{12}O_2$ :

C, 79,23; H, 5,70; O, 15,08

Encontrado:

C, 78,96; H, 5,91; O, 14,93.

15 B. Preparación de fenil-m-metoxifenil-  
cetimina.

A 125 gramos (0,59 moles) del producto de  
la Parte A en tres litros de benceno a una tempera-  
tura de aproximadamente 10°C., se agregan gota a go-  
ta 56,7 gramos (0,30 moles) de tetracloruro de tita-  
20 nio. En la solución de benceno se forma un complejo  
de color rojo naranja. Luego se burbujea rápidamen-  
te en la mezcla amoníaco anhidro y la temperatura de  
la mezcla se eleva a 30°C. A medida que se agrega  
el amoníaco, el color de la mezcla cambia progresi-  
25 vamente de rojo naranja a amarillo a verde y luego a  
amarillo. Luego se detiene la adición de amoníaco y  
la mezcla de reacción se agita durante la noche, du-  
rante cuyo tiempo se vuelve incolora. Los sólidos  
resultantes se filtran y el filtrado de benceno se  
30 evapora para dar 125 gramos (100 por ciento) del

1

compuesto del título en forma de un aceite de color verde pálido.

C. Preparación de 5-(alfa-m-metoxifenilbenciliden)-rodanina.

5

A 1 litro de tolueno se agregan 125 gramos (0,59 moles) del producto de la Parte B, 80 gramos (0,6 moles) de rodanina y 2 ml. de ácido acético. La mezcla se somete a reflujo durante dos horas. Luego se evapora el tolueno y el residuo se disuelve en 1,5 litros de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con agua y luego con porciones de 250 ml. de hidróxido de sodio 1N a una temperatura de 0°C. La capa de acetato de etilo luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar 176 gramos de los compuestos del título en forma de un aceite de color rojo. El aceite de color rojo no cristalizaría; sin embargo, tiene una pureza suficiente para emplearse como tal en la siguiente etapa.

10

15

20

Una muestra pequeña del aceite rojo se purifica cromatografiándose sobre sílice, empleando como eluyente gradiente un sistema que varía de 100 por ciento de benceno a una mezcla de 10 por ciento de acetato de etilo y 90 por ciento de benceno.

25

Análisis, Calculado para  $C_{17}H_{13}NO_2S_2$ :

C, 62,36; H, 4,00; N, 4,20;  
O, 9,77; S, 19,56.

Encontrado:

C, 62,38; H, 4,24; N, 4,21;  
O, 10,03; S, 19,20.

30

1 Espectro de Masa: Teoría, 327; Encontra-  
do, 327.

D. Preparación del ácido alfa-tiol-beta-  
(3-metoxifenil)cinámico.

5 El producto de la Parte C (175 gramos;  
0,53 moles) se calienta en un baño de vapor con hi-  
dróxido de sodio 5N y 400 ml. de agua hasta que de-  
saparece todo el material de partida según es indica-  
do por la cromatografía en capa delgada. El tiempo  
10 de calentamiento total es de aproximadamente 2 horas.  
La mezcla de reacción luego se diluye hasta 5 litros  
mediante la adición de agua y la mezcla de reacción  
se lava con un litro de acetato de etilo. La capa  
alcalina acuosa se separa, se enfría a una temperatura  
15 de 0°C., y se acidifica mediante la adición de un  
exceso de ácido clorhídrico al 50 por ciento. Se  
separa un aceite de color amarillo y se cristaliza.  
Los cristales se recogen, se lavan con agua y se se-  
can al vacío para dar 96,3 gramos (64 por ciento)  
20 del compuesto del título. Una muestra del producto  
se recrystaliza en una mezcla de metanol y agua para  
propósitos analíticos, punto de fusión de 152-153°C.

Análisis, Calculado para  $C_{16}H_{14}O_3S$ :

25 C, 67,11; H, 4,93; O, 16,76;

S, 11,20

Encontrado:

C, 67,09; H, 4,99; O, 16,62;

S, 11,17

30 Espectro de Masa. Teoría, 284; Encontra-  
do, 284.

1

E. Preparación de 2-carboxi-3-fenil-5-metoxibenzotiofeno.

5

El producto de la Parte C (35 g., 0,122 moles) se disolvió en un mínimo de benceno a 25°C y se trató con 122 ml. de una solución de cloro de 1,0 moles en tetracloruro de carbono. La mezcla se agitó durante dos días y luego se evaporó a sequedad para dar cristales aceitosos crudos de color amarillo. La trituración del sólido en acetato de etilo dió cristales. Los cristales se recrystalizaron a partir de metanol para dar 4,8 g. (14%) del compuesto título, punto de fusión 220-221°C.

10

Análisis, Calculado para  $C_{16}H_{18}O_3S$

15

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

Encontrado:

C, 67,60; H, 4,42; O, 16,39;  
S, 11,11.

20

Espectro de Masa: Teoría, 284; Encontrado 284.

25

F. Preparación de 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-5-metoxibenzotiofeno

30

A 100 ml. de éter anhidro se agregan 4,53 gramos (0,016 moles) del producto de la Parte E. A la solución resultante luego se agregan 4,15 gramos (0,035 moles) de cloruro de tionilo y una gota de piridina. La mezcla resultante se agita a una temperatura de 25°C., durante 12 horas. El éter y el exceso de cloruro de tionilo se evaporan y al residuo se agregan 50 ml. de benceno anhidro. La mezcla de benceno

1 se evapora hasta sequedad y se repite la etapa con benceno.

5 El residuo, el cloruro de ácido del material de partida, luego se enfría a una temperatura de 0°C., y se disuelve en 100 ml. de 1,2-dicloroetano. Se agrega anisol (1,78 gramos; 0,0,65 moles) seguido por 2,20 gramos (0,0165 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se agita a una temperatura de 0°C., durante una hora. La reacción luego se enfría rápidamente mediante la adición de hielo. La capa orgánica resultante se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar un aceite que no cristaliza pero que da una sola mancha en la cromatografía en capa delgada. El producto luego se cromatografía. Las fracciones 10-17 dan 5,29 gramos (88 por ciento) del compuesto del título, con punto de fusión de 137-138°C.

10

15

Análisis, Calculado para  $C_{23}H_{18}O_3S$ :

C, 73,77; H, 4,85; O, 12,82;

S, 8,56.

Encontrado: C, 74,33; H, 4,77;

O, 12,65; S, 8,31.

Espectro de Masa: Teoría, 374; Encontrado, 374.

25 G. Preparación de 2-(4-hidroxibenzoil)-5-fenil-5-hidroxibenzotiofeno

Por medio del procedimiento del Ejemplo 7, 4,0 gramos (0,0107 moles) del producto de la Parte F se tratan con 20 gramos de clorhidrato de piridina en un baño de aceite a una temperatura de 220°C., durante

30

1 3 horas. El compuesto del título (3,30 gramos; 89 por ciento) se obtiene de una mezcla 1:1 de metanol y agua en forma de cristales de color amarillo pardo, con punto de fusión de 231-232°C.

5 Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{14}O_3S$ :  
C, 72,81; H, 4,07; O, 13,86;  
S, 9,26.

10 Encontrado:  
C, 72,83; H, 4,11; O, 13,86;  
S, 9,02.

Espectro de Masa: Teoría, 346; Encontrado, 346.

EJEMPLO 16 -- Preparación de 2-(3-clorobenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno.

15 A 200 ml. de 1,2-dicloroetano se agregan 10,0 gramos (0,042 moles) de 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno y 6,5 gramos (0,042 moles) de cloruro de 3-clorobenzoil. La mezcla se agita y se enfría a una temperatura de 0°C., y se agregan 5,73 gramos  
20 (0,042 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se agita durante aproximadamente una hora y luego se agrega hielo. La capa orgánica resultante se separa de la capa acuosa. La capa acuosa se lava con cloroformo y se separa el cloroformo y se agrega a la capa  
25 orgánica. Luego la capa orgánica se evapora y al residuo resultante se agregan 250 ml. de metanol y 15 ml. de hidróxido de sodio 5N. La mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos y se evapora. El residuo se recrystaliza en metanol para obtener el compuesto  
30 del título, con punto de fusión de 105°C.

1

Análisis, Calculado para  $C_{22}H_{15}O_2SCl$ :

C, 69,74; H, 3,99; O, 8,45;

S, 8,46.

Encontrado:

5

C, 70,01; H, 3,91; O, 8,60;

S, 8,96.

EJEMPLO 17 -- Preparación de 2-(3-clorobenzoil)-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno.

10

Una mezcla de 10,9 gramos del producto del Ejemplo 16 y 33,6 gramos de clorhidrato de piridina se somete a reflujo en un baño de aceite a una temperatura de 220°C., durante 1,5 horas. La mezcla de reacción caliente luego se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, y el sólido resultante se recoge. El sólido se lava con agua y se disuelve en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con cloruro de sodio acuoso saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución de acetato de etilo luego se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en una mezcla de metanol y una cantidad mínima de acetona para dar 5,07 gramos (39 por ciento) del compuesto del título, con punto de fusión de 215°C.

15

20

25

Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{13}O_2SCl$ :

C, 69,13; H, 3,59; O, 8,77;

Cl, 9,72.

Encontrado:

C, 68,90; H, 3,77; O, 9,15;

Cl, 9,69.

30

EJEMPLO 18 -- Preparación de 2-(4-clorobenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

A 200 ml. de 1,2-dicloroetano se agregan 10 gramos (0,042 moles) de 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno y 6,5 gramos (0,042 moles) de cloruro de 4-clorobenzoilo. La mezcla se enfría a una temperatura de 0°C, y se agregan 5,73 gramos de cloruro de aluminio. La mezcla se agita durante la noche, y se agrega una cantidad adicional de 10 por ciento de cloruro de 4-clorobenzoilo y cloruro de aluminio. La mezcla de reacción se mantiene durante aproximadamente una hora, y se agrega después hielo a la mezcla de reacción. La capa orgánica resultante se separa de la capa acuosa, la capa acuosa se lava con cloroformo, el cual luego se agrega a la capa orgánica. La capa orgánica se evapora hasta sequedad. Al residuo resultante se agregan 250 ml. de metanol y 15 ml. de hidróxido de sodio 5N. La mezcla se somete a reflujo durante 40 minutos y luego se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua y cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar el compuesto del título, con punto de fusión de 113°C.

EJEMPLO 19 -- Preparación de 2-(4-clorobenzoil)-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno.

Una mezcla de 7 gramos del producto del Ejemplo 18 y 27 gramos de clorhidrato de piridina se somete a reflujo en un baño de aceite a una temperatura de 220°C., durante 1,5 horas. La mezcla de reacción caliente luego se vierte sobre una mezcla de hielo y agua. El sólido resultante se recoge y se

1 disuelve en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con cloruro de sodio acuoso saturado y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución de acetato de etilo se evapora y el residuo  
5 se recristaliza en metanol para dar 3,59 gramos del compuesto del título, con punto de fusión de 222°C.

Análisis, Calculado para  $C_{21}H_{13}O_2SCl$ :

C, 69,13; H, 3,59; O, 8,77;  
S, 8,79; Cl, 9,72.

10 Encontrado:

C, 68,96; H, 3,73; O, 9,15;  
S, 8,90; Cl, 9,66.

15 Los compuestos de fórmula I se prueban con respecto a la actividad contra la fertilidad de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Cincuenta ratas hembras vírgenes adultas, jóvenes, pesando cada una de 200 a 250 gramos, se separan en diez grupos de cinco cada grupo. Uno de los grupos sirve como el grupo de control y los otros nueve grupos sirven como grupos experimentales, cada grupo experimental recibe el compuesto de prueba a un nivel de dosis particular. El compuesto de prueba para cada grupo de cinco ratas se prepara en aceite de maíz de tal manera que la administración diaria es de 0,1 ml. de vehículo. La cantidad designada del compuesto de prueba en el vehículo se administra a cada rata dentro del grupo definido por la vía subcutánea (sc) diariamente. El grupo de control recibe solamente el vehículo. La administración  
25 del vehículo o la combinación del compuesto de prueba  
30

1

y el vehículo se continúa en una base diaria durante 15 días. En el quinto día de tratamiento, se

5

agregan a cada grupo dos ratas machos adultas pesando cada una por lo menos 250 gramos, y la cohabitación se continúa hasta el décimo quinto día, en cuyo tiempo se retiran del grupo las ratas machos. Cada grupo de ratas hembras después se mantiene durante un período adicional de siete días después de lo cual las ratas se sacrifican y se

10

examinan con respecto a la presencia de fetos viables o reabsorbentes.

15

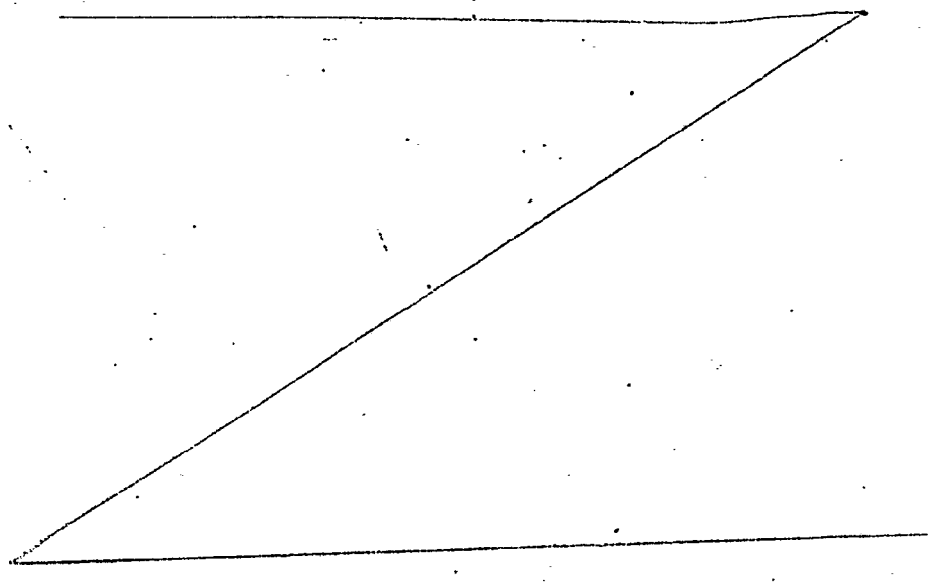
El número de animales que exhibe evidencia de embarazo sobre el número de animales en el grupo es la proporción de embarazo. Un compuesto es considerado activo cuando la proporción es de  $0/5$  ó  $1/5$ . Una proporción de  $2/5$  constituye una actividad marginal, y mayor es inactivo.

20

La Tabla que sigue ilustra la actividad contra la fertilidad de los compuestos de fórmula I.

25

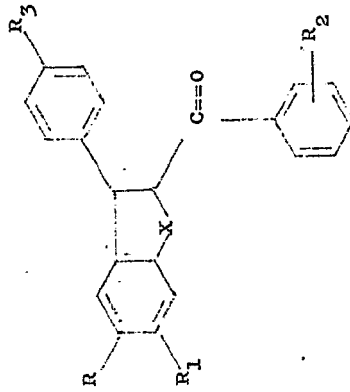
30



TABLA

Actividad contra la Fertilidad

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	dosis mg./día	Proporción de embarazo P/5 P=
H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	S	5,0	0
H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	S	1,0	3
H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	S	5,0	0 <sup>a</sup>
H	H	H	H	S	1,0	0
H	H	H	H	S	0,5	2
H	H	H	H	S	0,1	5
H	-OH	H	H	S	1,0	0
H	H	H	H	S	0,1	1
H	H	4-OH	H	S	0,05	4
H	H	H	H	S	1,0	0
H	H	H	H	S	0,5	0
H	H	H	H	S	0,1	5



1

5

10

15

20

25

30

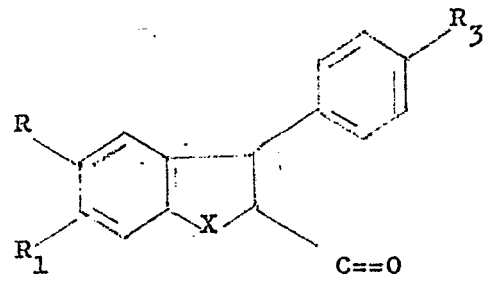
1

Active

5

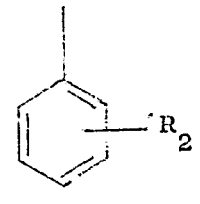
R	R <sub>1</sub>
H	-OC

10



H

15



H -C

H

20

25

30

TABLA  
Actividad contra la Fertilidad

	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	dosis mg./día	Proporción de embarazo	
							P/5	P=
R <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	S	5,0	0	
						1,0	5	
	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	S	5,0	0 <sup>a</sup>	
						1,0	0	
						0,5	2	
						0,1	5	
R <sub>2</sub>	H	-OH	H	H	S	1,0	0	
						0,1	1	
						0,05	4	
	H	H	4-OH	H	S	1,0	0	
						0,5	0	
						0,1	5	

TABLA (Continuación)  
Actividad contra la Fertilidad

	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	dosis mg./día	proporción de embarazo p/5 p=
1	H	-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	S	1,0	0
5						0,5	0
						0,1	3
						0,5	3
10	H	-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	S	5,0	0
						0,5	2
						0,1	4
	H	-OH	4-OH	H	S	0,1	0
						0,5	0
15						0,01	2
						0,005	5
	-OH	H	4-OH	H	S	0,5	0
						0,1	0 <sup>b</sup>
						0,05	0
						0,01	4
						0,005	3
20							
25							
30							

1

TABLA (Conti

Actividad contra la Fer

5

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
H	-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	S

10

H	-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	S
---	-------------------	--------------------	---	---

H	-OH	4-OH	H	S
---	-----	------	---	---

15

-OH	H	4-OH	H	S
-----	---	------	---	---

20

25

30

TABLA (Continuación)

Actividad contra la Fertilidad

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>X</u>	<u>dosis</u> <u>mg./día</u>	<u>Proporción</u> <u>de embarazo</u>	
			<u>p/5</u>	<u>P=</u>
H	S	1,0	0	
		0,5	0	
		0,1	3	
		0,5	3	
H	S	5,0	0	
		0,5	2	
		0,1	4	
H	S	0,1	0	
		0,5	0	
		0,01	2	
		0,005	5	
H	S	0,5	0	
		0,1	0 <sup>b</sup>	
		0,05	0	
		0,01	4	
		0,005	3	

TABLA (continuación)  
Actividad contra la Fertilidad

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	dosis mg./día	proporción de embarazo p/5 p =
H	-OH	3-OH	H	S	0,1 0,05 0,01 0,005	0 0 4 5
H	-OH	2-OH	H	S	0,5 0,1 0,05	0 2 2 <sup>c</sup>
H	-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N	S	1,0 0,5 0,1	0 1 5
H	-OH	4-O-	H	S	0,05 0,01	0 4

1

5

10

15

20

25

30

1


TABLA (continua)

Actividad contra la Fertili


5

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	m
H	-OH	3-OH	H	S	

10

H	-OH	2-OH	H	S	
H	-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -N 	S	

15

H	-OH	4-O- 	H	S	
---	-----	---	---	---	--


20

25

30

TABLA (continuación)

Actividad contra la Fertilidad

$R_3$	X	dosis mg./día	Proporción de embarazo	
			p/5	P =
H	S	0,1	0	
		0,05	0	
		0,01	4	
		0,005	5	
H	S	0,5	0	
		0,1	2	
		0,05	2 <sup>c</sup>	
$\text{-OC}_2\text{H}_4\text{-N}$ 	S	1,0	0	
		0,5	1	
		0,1	5	
H	S	0,05	0	
		0,01	4	

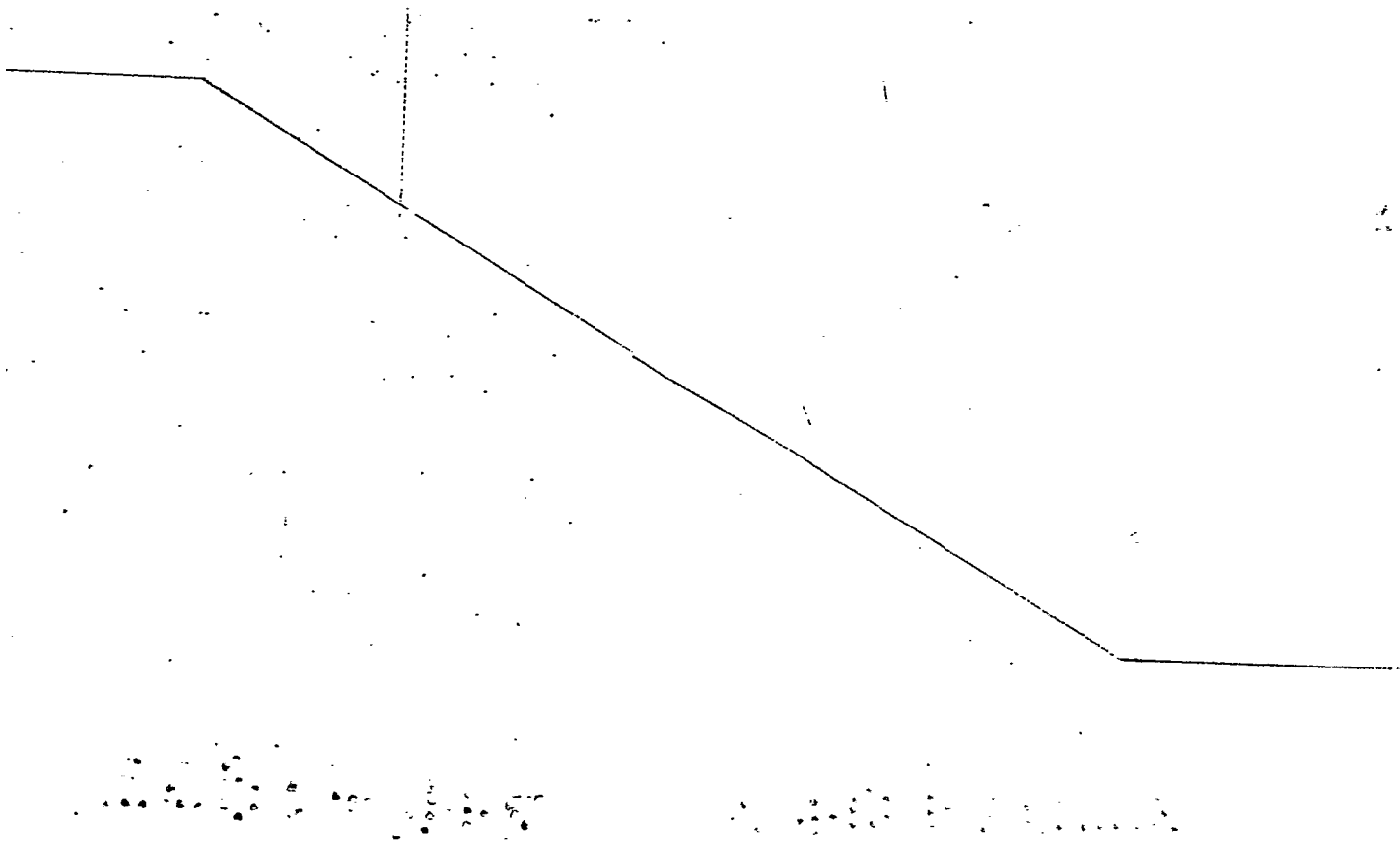


TABLA (continuación)

Actividad contra la Fertilidad

	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	dosis mg./día	Proporción de embarazo P/5 P=
1	H	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	SO	5,0	0
5						1,0	4
	H	H	4-OH	H	SO	1,0	4 <sup>d</sup>
10	H	-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	SO	1,0	0
						0,5	0
						0,1	1
						0,05	4
15	H	-OH	3-Cl	H	S	5,0	0
						0,5	0
						0,05	2
20	H	-OH	4-Cl	H	S	5,0	0
						1,0	3
25							
30							

1

TABLA (continuación)

Actividad contra la Fertilidad

5

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	dos. mg./l
H	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub>	5. 1.
H	H	4-OH	H	SO	1.
H	-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	SO	1. 0. 0.
H	-OH	3-Cl	H	S	5. 0. 0.
H	-OH	4-Cl	H	S	5. 1.

10

15

20

25

30

TABLA (continuación)

ctividad contra la Fertilidad

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>X</u>	<u>dosis</u> <u>mg./día</u>	<u>Proporción</u> <u>de embarazo</u>	
			<u>P/5</u>	<u>P=</u>
H	SO	5,0	0	
		1,0	4	
H	SO	1,0	4 <sup>d</sup>	
H	SO	1,0	0	
		0,5	0	
		0,1	1	
		0,05	4	
H	S	5,0	0	
		0,5	0	
		0,05	2	
H	S	5,0	0	
		1,0	3	

1

Notas.

a. La proporción de embarazo es 0/10

b. La proporción de embarazo es 0/4

c. La proporción de embarazo es 2/4

5

d) Aunque parece que este compuesto carece de actividad contra la fertilidad, un aumento en la dosis establecería ciertamente dicha actividad. La prueba estrogénica de este compuesto a 5,0 mg./día muestra una actividad fuerte, la cual, con base en una comparación con los resultados de otros compuestos activos en la serie, es indicativa de la presencia de actividad contra la fertilidad.

10

En resumen, la Patente de Invención que

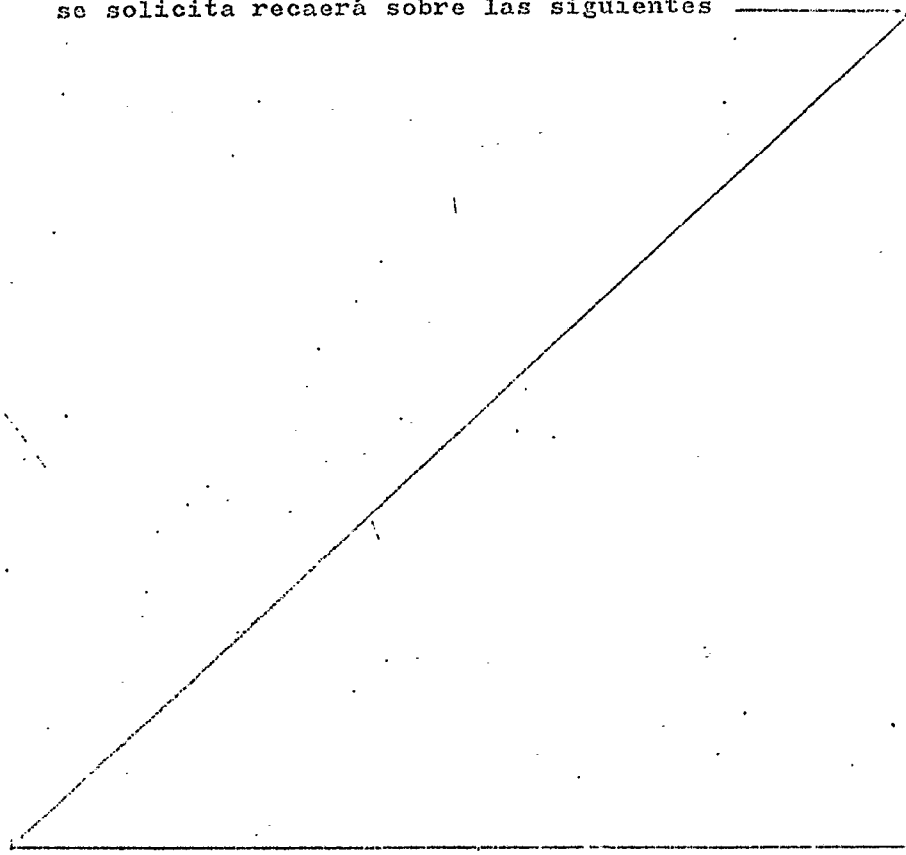
15

se solicita recaerá sobre las siguientes

20

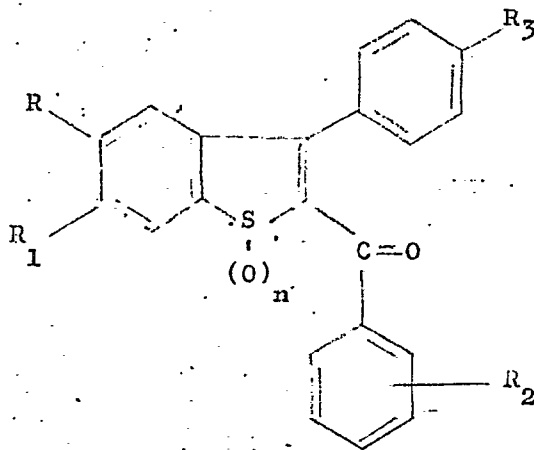
25

30



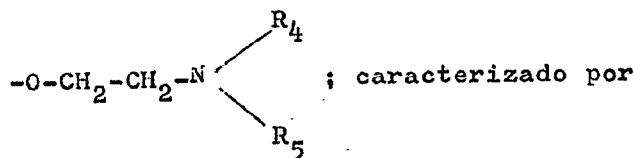
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar compuestos de 2-aroil-3-fenilbenzotiofeno de fórmula



en donde n es 0 ó 1; R y R<sub>1</sub> independientemente son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> o cicloalcoxi de C<sub>5</sub> a C<sub>6</sub>; sujeto a la limitación de que por lo menos una de R y R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es hidrógeno, cloro, bromo, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> o cicloalcoxi de C<sub>5</sub> a C<sub>6</sub>; sujeto a la limitación de que por lo menos una de R, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es diferente de hidrógeno; y R<sub>3</sub> es hidrógeno o -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N  $\begin{matrix} \diagup R_4 \\ \diagdown R_5 \end{matrix}$ , en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente son alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomadas junto con el nitrógeno al cual están unidas constituyen un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, hexametenimino o morfolino; y las sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos en donde R<sub>3</sub> es

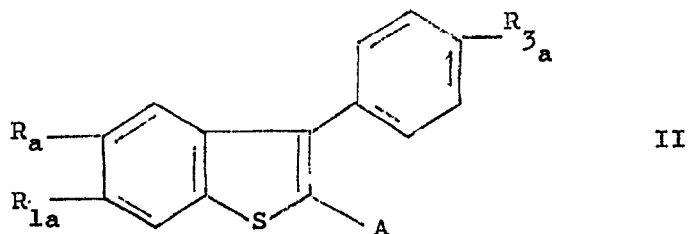
1



5

1) hacer reaccionar en la presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, un compuesto de 3-fenilbenzotiofeno de fórmula

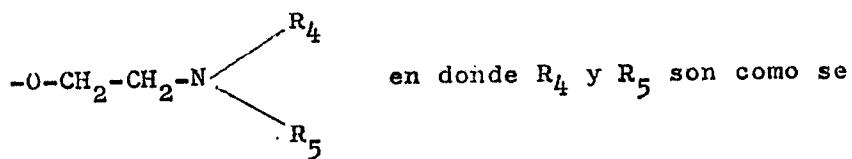
10



15

en donde  $R_a$  y  $R_{1a}$  independientemente son hidrógeno, alcoxi de  $C_1-C_5$ , cicloalcoxi de  $C_5-C_6$ , fenaciloxi o p-halofenaciloxi; con la condición de que por lo menos una de  $R_a$  y  $R_{1a}$  es hidrógeno, hidroxilo o el grupo

20

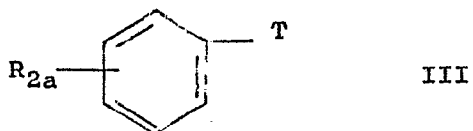


definieron anteriormente; y A es hidrógeno o el grupo

25

$\begin{matrix} O \\ || \\ -C-Cl \end{matrix}$ ; con la condición de que  $R_{1a}$  es hidrógeno cuando A es el grupo  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-Cl \end{matrix}$ ; y con la condición de que  $R_a$  es hidrógeno cuando A es hidrógeno; con un compuesto de fórmula

30

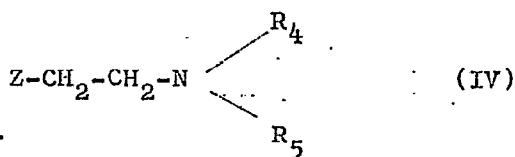


1

en donde  $R_{2a}$  es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi de  $C_1-C_5$ , cicloalcoxi de  $C_5-C_6$ , fenaciloxi o p-halo-fenaciloxi; y T es hidrógeno o el grupo  $\overset{O}{\parallel}C-Cl$ ; con la condición de que A y T no son iguales;

5

2) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde  $R_{3a}$  es hidroxilo con un compuesto de fórmula



10

en donde  $R_4$  y  $R_5$  son como se definieron anteriormente y Z es halo, en presencia de una base;

15

3) hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde  $R_a$ ,  $R_{1a}$  o  $R_{2a}$  es fenaciloxi o p-halofenaciloxi con zinc y ácido acético a una temperatura de 60°C, para proporcionar el compuesto correspondiente en donde  $R$ ,  $R_1$  o  $R_2$  es hidroxilo;

20

4) si se desea, hacer reaccionar el compuesto así obtenido en donde  $R_a$ ,  $R_{1a}$  o  $R_{2a}$  es alcoxi, con un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en clorhidrato de piridina, tioetóxido de sodio, tribromuro de boro o bromuro de hidrógeno, para proporcionar el compuesto correspondiente en donde  $R$ ,  $R_1$  o  $R_2$  es hidroxilo; y

25

5) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto así obtenido con un agente de oxidación para proporcionar el compuesto de sulfóxido correspondiente.

30

2.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenilbenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenilbenzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en



1 metoxibenzotiofeno con cloruro de benzoilo en presencia de cloruro de aluminio; seguido por la reacción con clorhidrato de piridina.

5 8.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio.

10 9.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio; seguido por reacción con clorhidrato de piridina.

15 10.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 1-óxido de 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio; seguido por oxidación con ácido m-cloroperbenzoico.

20 11.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-ciclopentiloxibenzoil)-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-ciclopentiloxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio; seguido por reacción con tioetóxido de sodio.

25 12.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(3-metoxibenzoil)-3-fenil-6-metoxi-

30

1 benzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-  
fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 3-metoxi-  
benzoilo en presencia de cloruro de aluminio.

5 13.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(3-hidroxibenzoil)-3-fenil-  
6-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer  
reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro  
de 3-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de  
10 aluminio; seguido por reacción con clorhidrato de  
piridina.

15 14.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(2-metoxibenzoil)-3-fenil-  
6-metoxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reac-  
cionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 2-  
metoxibenzoilo en presencia de cloruro de aluminio.

20 15.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(2-hidroxibenzoil)-3-fenil-  
6-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer  
reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro  
de 2-metoxibenzoilo en presencia de cloruro de alu-  
minio; seguido por reacción con clorhidrato de pi-  
ridina.

25 16.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar sal de citrato de 2-(4-metoxi-  
benzoil)-3-[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil]-6-metoxi-  
benzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-  
[4-(2-pirrolidinoetoxi)fenil] 6-metoxibenzotiofeno  
con cloruro de 4-metoxibenzoilo en presencia de  
cloruro de aluminio; seguido por reacción con mono-  
30 hidrato de ácido cítrico.

1

17.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-metoxibenzoil)-3-fenil-5-metoxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorocarbonil-3-fenil-5-metoxibenzotiofeno con metoxibenceno en presencia de cloruro de aluminio.

5

18.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-hidroxibenzoil)-3-fenil-5-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 2-clorocarbonil-3-fenil-5-metoxibenzotiofeno con metoxibenceno en presencia de cloruro de aluminio; seguido por reacción con clorhidrato de piridina.

10

19.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(3-clorobenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 3-clorobenzoilo en presencia de cloruro de aluminio.

15

20.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(3-clorobenzoil)-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 3-clorobenzoilo en presencia de cloruro de aluminio; seguido por reacción con clorhidrato de piridina.

20

21.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-clorobenzoil)-3-fenil-6-metoxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar 3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-clorobenzoilo en presencia de cloruro de aluminio.

25

22.- El procedimiento de la reivindicación 1 para preparar 2-(4-clorobenzoil)-3-fenil-6-hidroxibenzotiofeno, caracterizado por hacer reaccionar

30

1

3-fenil-6-metoxibenzotiofeno con cloruro de 4-clorobenzilo en presencia de cloruro de aluminio; seguido por reacción con cloruro de piridina.

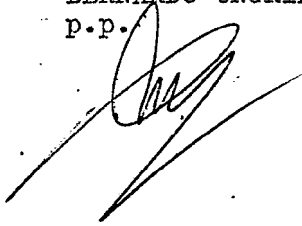
8

23.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS 2-AROIL-3-FENILBENZOTIOFENO.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 Octubre 1.976  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.



18

20

28

30