

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

RAN 4001/96

**PATENTE DE INVENCION**

(19) ES	(11) NUMERO <b>457132</b>	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION <b>23 MAR. 1977</b>	

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	669.940	24 Marzo 1976	U.S.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D/A61K</b>	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE DIBENZOTIOFENO".

(71) SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)

Leo BERGER  
John Thmas PLATI  
Albert ZIERING.

(73) TITULAR (ES)

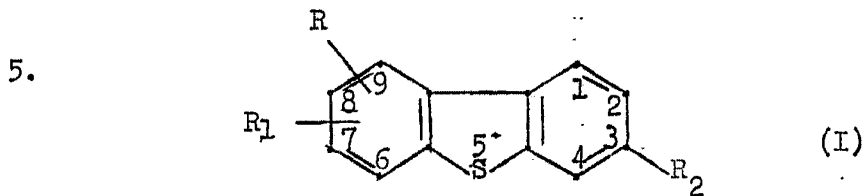
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A.

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula



10. en donde

R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior o difluorometilsulfonilo;

15.

R<sub>1</sub> es halógeno, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamido, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior o difluorometilsulfonilo, o

20.

25.

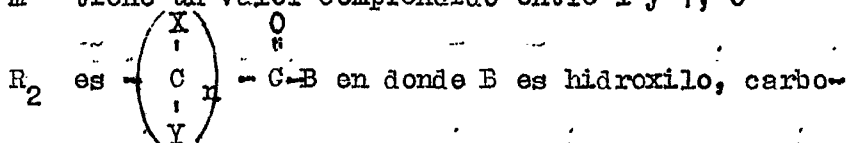
R tomado junto con un R<sub>1</sub> adyacente es también alquilendioxilo inferior;

R<sub>2</sub> es  $\left( \begin{array}{c} X \\ | \\ -C \\ | \\ Y \end{array} \right)_m - A$ , en donde A es hidroxilo, alcoxilo inferior, aminoalcoxilo inferior, monoal-

quilamino inferior-alcóxilo inferior o di-  
quilamino inferior-alcóxilo inferior,

X e Y son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior, y

5. m tiene un valor comprendido entre 1 y 7, o



xilo, alcóxilo inferior, amino, hidroxiamino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, amino-alcóxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcóxilo inferior, o di-alquilamino inferior-alcóxilo inferior,

10.

Y y X son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior; y

15.

n tiene un valor comprendido entre 1 y 7; cuando

do X e Y son distintos, sus enantiómeros; cuando B es hidroxilo o carboxilo, sus sales con bases aceptables en farmacia; y cuando R o R<sub>1</sub> es amino, mono-alquilamino inferior o di-alquilamino inferior, y/o cuando B o A es amino-

20.

alcóxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcóxilo inferior o di-alquilamino inferior-alcóxilo inferior, sus sales de adición con ácidos aceptables en farmacia.

El término "alquilo inferior", tal como aquí se

utiliza, denota un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal

25.

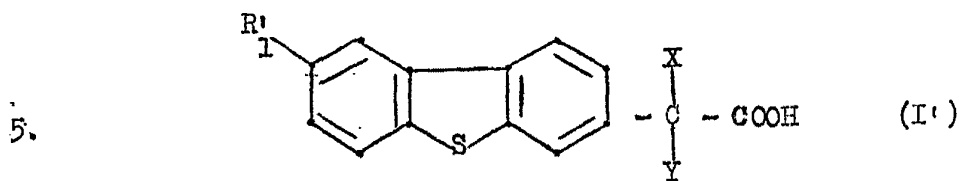
o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, neopentilo, pentilo, heptilo y similares. El término "alcóxilo inferior" denota un grupo de éter alquílico en donde el grupo alquílico tiene el sig-

- nificado antes indicado, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, pentoxilo y similares. El término "alquiltio inferior" denota un grupo tioéter alquílico en donde el grupo alquílico tiene el significado antes indicado, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, pentiltio y similares. El término "halógeno" denota los halógenos, o sea, bromo, cloro, flúor e yodo; prefiriéndose el bromo y el cloro. El término "acilo" denota un grupo "alcanoílico" derivado de un ácido carboxílico alifático de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propinilo y similares, y un grupo "aróilico" derivado de un ácido carboxílico aromático, tal como benzilo y similares. El término "alquileo inferior" denota un alquileo de cadena lineal o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, metilmetileno y similares. El término "alquilendioxilo inferior" denota, de preferencia metilendioxilo y similares.

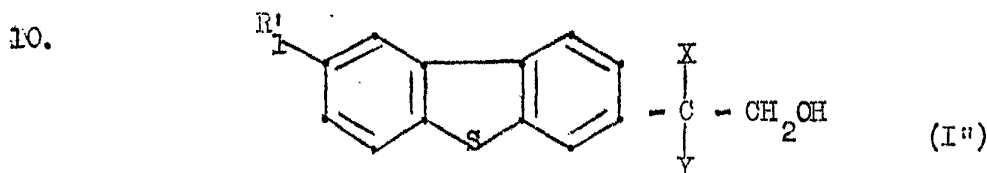
- Ejemplos de mono-alquilamino inferior son metilamino, etilamino y similares. Ejemplos de di-alquilamino inferior son dietilamino, dietilamino y similares. Ejemplos de amino-alcóxilo inferior son aminometoxilo, aminoetoxilo y similares. Ejemplos de mono-alquilamino inferior-alcóxilo inferior son metilamino-metoxi-etilaminoetoxi y similares. Ejemplos de di-alquilamino inferior-alcóxilo inferior son dimetilaminometoxilo, dietilaminoetoxilo y similares. Ejemplos de di-alquilsulfamilo inferior son dimetilsulfamilo, dietilsulfamilo y similares.

Los dibenzotiofenos preferidos del invento son

aquellos que se caracterizan por las fórmulas



y



15. on donde

$R_1$  es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, de preferencia  $R_1$  es halógeno o alquilo inferior y más preferentemente  $R_1$  es halógeno y X e Y tienen el significado antes indicado,

20. sus enantiómeros cuando X e Y son distintos, y las sales de los compuestos de la fórmula I' con bases aceptables en farmacia. En la fórmula I m tiene, de preferencia, un valor de 2 y n es 1.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son:

25. ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético racémico;  
 ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético (+);  
 ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético (-);  
 2-(8-cloro-3-dibenzotienil)propanol racémico;  
 2-(8-cloro-3-dibenzotienil)etanol;

ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético;  
8-cloro-dibenzotiofen-3-acetamida.

Ejemplos de compuestos de este invento correspondientes a la fórmula I son:

5. ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético;  
éster etílico de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-metoxi-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-nitro-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 7-metoxi-dibenzotiofen-3-acético;
10. ácido 7-cloro-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-metil-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 6-cloro-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8,9-dicloro-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético;
15. ácido 7-metil-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 7,8-dicloro-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-cloro-9-metil-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-difluorometilsulfonil-dibenzotiofen-3-acético;  
éter metílico de 2-(8-cloro-3-dibenzotiofenil)propanol racémico;
20. ácido 8-cloro-7-metil-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-sulfamoyl-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-benzoyl-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-fluoro-dibenzotiofen-3-acético;
25. ácido 8-trifluorometil-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 6,7-dicloro-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 9-cloro-8-sulfamoyl-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-metiltio-dibenzotiofen-3-acético;  
ácido 8-otil-dibenzotiofen-3-acético;

- éster dimetilaminoetílico de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 8-metil-dibenzotiofen-3-acético;
- ácido 8-dimetilsulfamoil-dibenzotiofen-3-acético;
5. ácido 8-yodo-dibenzotiofen-3-acético;
- 8-cloro-N,N-dimetil-dibenzotiofen-3-acetamida;
- ácido 8-ciano-dibenzotiofen-3-acético;
- ácido 8-acetil-dibenzotiofen-3-acético;
- clorhidrato de éster dimetilaminoetílico de ácido 8-cloro-
10. -dibenzotiofen-3-acético;
- ácido 8-benciloxi-dibenzotiofen-3-acético;
- ácido 7,8-metilendioxi-dibenzotiofen-3-acético;
- ácido 8-hidroxi-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 7-cloro-dibenzotiofen-3-acético;
15. éster etílico de ácido 9-cloro-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 8-bromo-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 8-acetamido-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-propiónico;
- éster etílico de ácido 8-cloro-alfa,alfa-dimetil-dibenzo-
20. tiofen-3-acético;
- éster dimetilaminoetílico de ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético;
- 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acetamida;
- éster etílico de ácido 8-trifluorometil-dibenzotiofen-3-
25. -acético;
- éster etílico de ácido 6,7-dicloro-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 8,9-dicloro-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 8-metiltio-dibenzotiofen-3-acético;
- éster etílico de ácido 8-fluoro-dibenzotiofen-3-acético;

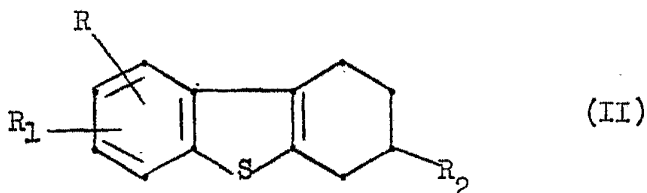
éster etílico de ácido 8-N,N-dimetilsulfamoil-dibenzotiofen-3-acético;

éster etílico de ácido 7,8-dicloro-dibenzotiofen-3-acético;

éster etílico de ácido 8-nitro-dibenzotiofen-3-acético;

5. éster etílico de ácido 7-dimetilaminodibenzotiofen-3-acético; y similares.

10. El compuesto de la fórmula general I, sus sales aceptables en farmacia o sus sales de adición de ácido se preparan mediante un procedimiento que comprende aromatizar un compuesto de la fórmula general



15. en la que  
R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado, y si se desea, hidrolizar un compuesto de la fórmula I, en donde B es alcoxilo inferior, para obtener un compuesto de la fórmula I
20. en donde B es hidroxilo y si se desea, formar sales aceptables en farmacia de compuestos de la fórmula I, en donde B es hidroxilo o carboxilo, y si se desea, formar sales de adición de ácido aceptables
25. en farmacia de compuestos de la fórmula I, en donde R o R<sub>1</sub> es amino, mono-alquilamino inferior, dialquilamino inferior y/o B es aminoalcoxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcoxilo inferior o di-alquilamino-infe-

rior-alcoxilo inferior, y si se desea, resolver una mezcla racémica de un compuesto de la fórmula I, en donde X e Y son distintos, en los antípodas ópticamente activos.

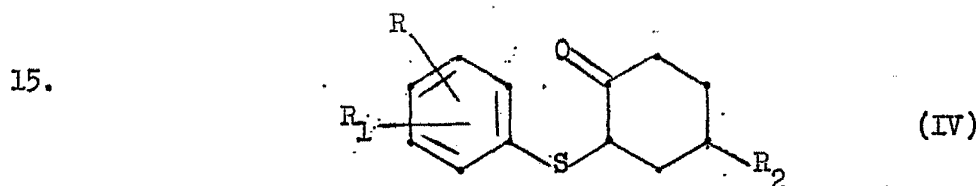
5. Según el procedimiento del presente invento se aromatiza un compuesto de la fórmula II. La aromatización se efectúa utilizando un agente deshidrogenante, por ejemplo, p-cloranilo, o-cloranilo, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), azufre, carbón paladiado, óxido de plomo, y similares, en presencia de un disolvente, por ejemplo, xileno, benceno, tolueno, quinolina, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, dimetilformamida (DMF). La aromatización se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; de preferencia se lleva a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. El compuesto de la fórmula I puede separarse de la mezcla reaccional siguiendo procedimientos conocidos, entre los que se incluye, por ejemplo, filtración, cristalización, destilación y similares.
10. 2
- 15.
- 20.

25. Un éster obtenido de la fórmula I, o sea un compuesto de la fórmula I, en donde B es alcoxilo inferior puede convertirse un éster de la fórmula I en el ácido correspondiente, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I, en donde B es hidroxilo, mediante saponificación según procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante reacción con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, y tratamiento subsiguiente con un ácido mineral, por ejemplo, un ácido

- halohídrico tal como ácido clorhídrico y similares. Adicionalmente un éster de la fórmula I puede convertirse en el ácido correspondiente mediante tratamiento con un ácido mineral, por ejemplo, un ácido halohídrico tal como
5. ácido clorhídrico o similar, en presencia de un disolvente orgánico tal como ácido acético, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

- La separación del compuesto deseado de la fórmula I de la mezcla reaccional puede efectuarse utilizando
10. técnicas conocidas tales como, por ejemplo, filtración, cristalización, destilación y similares.

Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse ciclizando un compuesto de la fórmula



en donde

R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado.

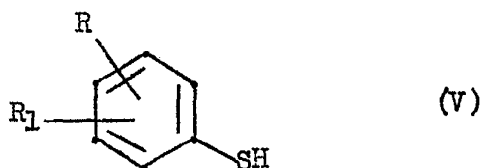
20. La ciclización puede efectuarse mediante ciclización térmica o utilizando un agente ciclizante, tal como ácido polifosfórico y similares. La reacción se lleva a cabo, de preferencia a una temperatura comprendida entre alrededor de -20° y alrededor de 120°. La reacción puede
25. llevarse a cabo, convenientemente, con o sin disolvente. Ejemplos de disolventes convencionales son ácido acético y similares.

Ejemplos de intermediarios de la fórmula IV son: ácido 3-(4-cloro-feniltio)-4-oxociclohexanacé-

tico y su éster etílico;

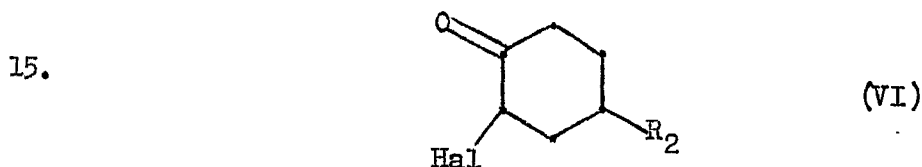
ácido 3-(4-bromo-feniltio)-4-oxociclohexanacético y su éster metílico; y similares.

Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse alquilando un compuesto de la fórmula



10. en donde

R y R<sub>1</sub> tienen el significado antes indicado, con el compuesto de halocetocicloalcano correspondiente de la fórmula



en donde Hal es halógeno y R<sub>2</sub> tiene el significado antes indicado,

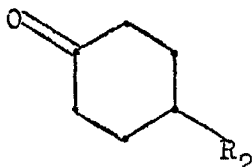
para obtener un compuesto de la fórmula IV.

20. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente apolar, por ejemplo, un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno y similares o un disolvente polar, tal como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, un alcohol tal como etanol y simila-

25. res. La temperatura de reacción no es crítica. De preferencia la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reac-

cional. La relación molar de los reactivos no es crítica. Se hacen reaccionar, de preferencia, a una relación molar de 1:1.

5. Los materiales de partida de la fórmula VI pueden prepararse halogenando un compuesto de la fórmula



(VII)

10. en donde

R<sub>2</sub> tiene el significado antes indicado; para obtener el compuesto de la fórmula VI.

15. Los compuestos de la fórmula VII son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos.

La halogenación se efectúa utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo, utilizando un halógeno tal como bromo en éter, a una temperatura de -10°C.

Ejemplos de estos compuestos son:

20. ácido 3-bromo-4-cetociclohexanacético;  
éster etílico de ácido 3-bromo-4-cetociclohexanacético; y similares.

25. Los materiales de partida de la fórmula V son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos

Ejemplos de estos compuestos son:

- 4-clorotiofenol;  
5-clorotiofenol; y  
4-nitrotiofenol.

Los materiales de partida de la fórmula III pueden obtenerse a partir del ácido carboxílico correspondientemente. El ácido se convierte en el haluro de ácido, especialmente el cloruro, y luego se hace reaccionar con diazometano para formar la diazocetona.

5.

Los compuestos de la fórmula I, cuando B es hidroxilo o carboxilo, forman sales con bases aceptables en farmacia. Ejemplos de estas bases son hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos alcalinotérrenos, tal como hidróxido cálcico, hidróxido de bario y similares; alcóxidos sódicos, tal como etanolato sódico, etanolato potásico y similares; bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen las sales aluminicas de los compuesto de la fórmula I, tal como se ha expuesto antes.

10.

15.

20.

25.

Los compuestos de la fórmula I cuando R o R<sub>1</sub> es amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior y/o cuando B o A es amino-alcóxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcóxilo inferior o di-alquilamino inferior-alcóxilo inferior forman sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables en farmacia tal como halohidratos, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, otras sales de ácido mineral tal como sulfato, nitrato, fosfato y similares, alquil- y mono-arilsulfonatos tal como etansulfonato, toluensulfonato, bencensulfonato o similares, otras sales de ácido orgánico tal como acetato, tartrato, maleato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares.

Los compuestos de la fórmula I, incluyendo las sales de aquellos compuestos de la fórmula I que forman sales con bases y ácidos aceptables en farmacia, poseen actividad anti-inflamatoria, analgésica y anti-reumática, y son, por consiguiente, útiles como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antireumáticos. Los compuestos de la fórmula I exhiben también una incidencia significativamente baja de actividad ulcerogénica, lo que los hace altamente deseables como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y anti-reumáticos. Sus actividades farmacológicamente útiles vienen demostradas en animales de sangre caliente utilizando procedimientos convencionales.

Por ejemplo, la actividad anti-inflamatoria, se demuestra en ratas Albino de Hart Strain, con peso de 125-155 gms. Se administra a los animales de prueba 10 cc de vehículo<sup>1</sup>, que contiene el compuesto de prueba por Kg de peso corporal. Los animales se tratan cada día durante 5 días consecutivos. Tres horas después del primer tratamiento se inyecta en la pata posterior derecha de cada rata 0,05 cc de una suspensión al 0,5% de Mycobacterium butyricum desecado y exterminado por calor en aceite de oliva de la Farmacopea USA; que se ha esterilizado con vapor durante 30 minutos. Se mide el volumen de la pata inmediatamente después de la inyección del coadyuvante y de nuevo 96 horas más tarde. Se registra la diferencia como volumen del edema. Se mide el volumen de la pata mediante in-

<sup>1</sup>Hilgar, A.G. y Hummel, D.J.: Endocrine Bioassay Data, nº 1, p. 15, Agosto 1964 (Cancer Chemotherapy National Service Center, N.I.H. inflamatoria (DE<sub>30</sub> = 1,8 mg/kg/día)

- mersion de la pata en una columna de mercurio hasta una marca exactamente en el nivel del maleolo lateral. La inhibición porcentual se calcula dividiendo el edema de control medio menos el edema de tratamiento medio por 100 veces el edema de control medio. El porcentaje de inhibición se traza frente a la dosis sobre el papel de probabilidad semi-logaritmica y de ello se estima la dosis requerida para producir una reducción del edema del 30% y se expresa como  $DE_{30}$ .
- 5.
10. Cuando se utiliza como sustancia de prueba, a una dosis de 0,03 gm. p.o., el ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético, que ha demostrado una  $DL_{50}$  de, por ejemplo, 775 mg p.o. en los ratones, se observa una actividad anti-inflamatoria ( $DE_{30} = 1,8 \text{ mg/kg/dia}$ ).
15. La actividad analgésica de los compuestos del onvento se demuestra, por ejemplo, utilizando el método que es una modificación del descrito por Eddy (1950), Wolfe y MacDonald (1944) y Eddy y Loimbach (1952). El método determina el tiempo de reacción de ratones que se dejan caer sobre una placa caliente mantenida a  $55 \pm 0,5^\circ C$ . Se utilizan seis grupos de ratones machos (5 ratones/grupo) con un peso comprendido entre 20 y 30 gramos. Se determina una vez el tiempo de reacción inicial de estos ratones y luego se determina el promedio del tiempo de reacción de cada grupo. A continuación se administra a los ratones
20. el vehículo y/o el compuesto que ha de probarse por vía oral, intraperitoneal y subcutánea. Se determina de nuevo el tiempo medio de reacción de cada grupo, a 30, 60 y 90 minutos después de la administración del compuesto y se
- 25.

compara con los controles. El tiempo de reacción se registra como cambios porcentuales a partir del control. Antes y después del tratamiento se determina el promedio de todos los grupos. Se traza frente a la dosis sobre un papel

5. de gráfica una media del tiempo de reacción combinado (registrado como el cambio porcentual del umbral de tiempo de reacción de los controles) para los tres períodos y se traza una curva. De esta curva se lee la  $DE_{50}$ .

10. Cuando se utiliza, en calidad de sustancia de prueba, el ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético, que ha demostrado una  $DI_{50}$  de, por ejemplo, 775 mg p.o., en los ratones, se observa actividad analgésica a una  $DE_{50}$  de 120 mg/kg después de administración oral.

15. Los compuestos de la fórmula I enantiómeros y sus sales tal como se ha descrito anteriormente, tienen efectos cualitativamente similares a los de la fenilbutazona y la indometacina, conocidos por sus usos y propiedades terapéuticas. Así pues, los productos finales de este invento demuestran una pauta de actividad asociada con
20. agentes anti-inflamatorios de eficacia y seguridad conocidas.

25. Los compuestos de la fórmula I, sus enantiómeros y sus sales, tal como se ha descrito, pueden incorporarse a formas de dosificación farmacéutica corrientes, por ejemplo son útiles para aplicación oral o parenteral, con el material coadyuvante farmacéutico usual, por ejemplo, materiales de vehículo inertes orgánicos o inorgánicos tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilengli-

- coles y similares. Los preparados farmacéuticos pueden utilizarse en forma sólida, por ejemplo de pastillas, trociscos, supositorios, cápsulas, o en forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden
5. adicionarse materiales coadyuvantes farmacéuticos e incluyen conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o para actuar como amortiguadores. Los preparados farmacéuticos también pueden contener otras sustancias terapéuticas.
10. Debido a que los compuestos del invento cuando X o Y en la fórmula I son distintos poseen un átomo de carbono asimétrico, se obtienen normalmente como mezclas racémicas. La resolución de estos racematos en los isómeros ópticamente activos pueden llevarse a cabo siguiendo procedimientos conocidos. Algunas mezclas racémicas pueden
15. precipitarse como eutécticas y a continuación pueden separarse. Sin embargo, se prefiere la solución química. Con este método se forman diastereómeros a partir de la mezcla racémica con un agente de resolución ópticamente
20. activo, por ejemplo, una base ópticamente activa, tal como d-alfa-metilbencilamina, que puede hacerse reaccionar con el grupo carboxílico. Los diastereómeros formados se separan mediante cristalización selectiva y se convierten en el isómero óptico correspondiente. Así pues, el invento cubre lo racematos de los compuestos de la fórmula I
25. así como sus isómeros ópticamente activos.

Los ejemplos que siguen amplían la ilustración del invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique de otro modo.

EJEMPLO 1

Preparación de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxo-ciclohexanacético.

5. En un matraz de tres cuellos y 3 litros, equipado con termómetro, admisión de nitrógeno, embudo de goteo, condensador y agitador, se introdujeron 74,0 g de éster etílico de ácido 4-oxociclohexanacético y 1200 cc de éter anhidro. Se enfrió la solución hasta -10° por medio de un baño de hielo seco-acetona, y se instilaron, durante un período de 30-40 minutos, 64,0 g de bromo. Se lavó la solución incolora resultante por tres veces con 100 cc de agua, luego dos veces con 125 cc de solución saturada de bicarbonato sódico fría seguido de 100 cc de agua. Se extrajeron las soluciones acuosas combinadas por dos veces con 150 cc de éter. Se secaron los extractos etéreos combinados sobre sulfato magnésico anhidro y se separó el éter mediante destilación a partir de un baño de vapor a presión atmosférica, lo que dió un residuo de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexanacético bruto, con un peso de 105 g.

EJEMPLO 2

Preparación de éster etílico de ácido 3-(4-clorofeniltio)-4-oxociclohexanacético.

25. En un matraz de tres cuellos y 3 litros, equipado con condensador, admisión de nitrógeno, embudo de goteo y agitador, se introdujeron 58 g de 4-clorotiofenol y una solución de 26,5 g de hidróxido potásico al 85% en 1500 cc de etanol. Se llevó la solución hasta reflujo y se adicionó durante un período de una hora, a la solución

- en reflujo, una solución de 105 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexanacético bruto. Después de la adición se agitó la solución a la temperatura de reflujo durante una hora, se enfrió a la temperatura del ambiente y se filtró para separar el bromuro potásico. Después de separar el etanol en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio), se adicionó al residuo 300 cc de agua, se extrajo el producto por tres veces con 200 cc de éter y se secó el extracto etéreo sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la separación de éter de un baño de vapor a presión atmosférica se destiló en vacío el residuo, con un peso de 128 g. Se recogió una prueba preliminar con un peso de 28,7 g a 100-190° (1 mm), mientras que se recogieron 76,4 g de una fracción principal a 190-222° (1 mm). Una determinación cromatográfica gaseosa de la fracción principal mostró que se encontraba presente el éster etílico del ácido 3-(4-clorofeniltio)-4-oxociclohexanacético.
- 5.
- 10.
- 15.

### EJEMPLO 3

20. Preparación de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético.

Se adicionaron 76,4 g. del éster etílico de ácido 3-(4-clorofeniltio)-4-oxociclohexanacético anteriormente destilado (punto de ebullición 190-222/1 mm) a 1000g de ácido polifosfórico, contenido en un matraz de tres cuellos y 2 litros, provisto con agitador y condensador. Se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 90 minutos y luego se vertió en una mezcla de 1 Kg de hielo y 1 litro de agua. Se agitó la mezcla hasta que se des-

25.

compuso el complejo oleoso oscuro y apareció un color amarillo claro. Se extrajo el producto por dos veces con 500 cc de éter. El extracto etéreo se lavó dos veces con 100 cc de agua, luego con 100 cc de solución de bicarbonato sódico saturada, se secó sobre carbonato potásico anhidro, y se destiló a la presión atmosférica en un baño de vapor para separar el éter, lo que dió 57,1 g del residuo. Una cromatografía gaseosa de este residuo bruto mostró la presencia de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético y bis(4-clorofenil)-disulfuro.

Para separar el bis(4-clorofenil)disulfuro de subproducto, se adicionaron 30,9 g de la mezcla bruta anterior a un matraz de tres cuellos y 1 litro, equipado con condensador y una admisión para nitrógeno. Se adicionó una solución de 4,8 g de hidróxido sódico en 250 cc de etanol y se sometió a reflujo la solución resultante durante 1 hora bajo nitrógeno. Se separó el etanol en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio), y se adicionaron 200 cc de agua. Se acidificó la solución con ácido clorhídrico diluido. Después de sedimentar el ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-acético precipitado, se decantó el sobrenadante. Se adicionaron 100 cc de éter al ácido semisólido y se removió la mezcla. Se separó por filtración el ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofenacético insoluble, se lavó con 50 cc de éter y se secó en una estufa de vacío durante una noche a 50°. El rendimiento de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-acético fué de 26 g, punto de fusión 195-202°. La reesterifica-

- ción se llevó a cabo adicionando 25,4 g del ácido anterior a 400 cc de etanol saturado a la temperatura del ambiente con cloruro de hidrógeno. Después de someterse la solución a reflujo durante 6 horas, se separó el etanol en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio), y se adicionaron al residuo 300 cc de benceno. La solución bencénica se extrajo primero por dos veces con 75 cc de agua y luego dos veces con 75 cc de bicarbonato sódico al 6%. Se secó la solución bencénica sobre carbonato potásico anhidro y se destiló en vacío para separar el benceno. El peso del éster bruto fué de 26,6 g, punto de fusión 55-60°. La cristalización en hexano dió 22,1 g de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 64-66°.

15.

EJEMPLO 4

Preparación de éster etílico de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético

- En un matraz de tres cuellos y 2 litros, equipado con condensador, agitador y embudo de goteo, se adicionaron 31,2 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y 500 cc de dioxano. A la solución, calentada hasta reflujo, se adicionó, de forma rápida, una solución de 21,2 g de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético en 500 cc de dioxano. Se sometió la solución a reflujo y se agitó durante 18 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se filtró para separar la hidroquinona formada. Se separó el disolvente en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio), y se disolvió el residuo en 300 cc de cloruro de metileno. De

ser necesario se filtró la solución y se pasó a través de una columna conteniendo alrededor de 200 g de alúmina (Woelm, grado I). Ahora el color de la solución fué amarillo claro. Se separó el disolvente (baño de vapor, evaporador giratorio), y el peso del sólido pegajoso fué de 18,6 g. Este último se recristalizó en hexano y dió 14 g de éster etílico de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 88-90°C.

EJEMPLO 5

10. Preparación de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético

En un matraz de 500 cc, equipado con condensador y conteniendo una solución de 1,84 g de hidróxido sódico en 150 cc de etanol, se adicionaron 14 g de éster etílico de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético. Después de someterse la solución a reflujo durante 1 hora se separó el disolvente en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio), se disolvió el residuo en 100 cc de agua, y se acidificó la solución acuosa con ácido clorhídrico diluido. Se separó por filtración el ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético, se lavó con agua y se secó a 60°C en una estufa de vacío durante una noche. El rendimiento de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético, después de cristalización en i-propanol, fué de 8 g, punto de fusión 220-221°C.

EJEMPLO 6

25. Preparación de éster etílico de ácido 3-(2-clorofeniltio)-4-cetociclohexan-acético

En un matraz de 3 cuellos y 3 litros, equipo con condensador, admisión de nitrógeno, embudo de goteo y agitador, se introdujeron 28 g de 2-clorotiofenol y una so-

25.

- lución de 10,8 g de hidróxido potásico al 85% en 300 cc de etanol. La solución se llevó hasta reflujo y durante un período de una hora se acidificó a la solución en reflujo una solución de 50,6 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-cetociclohexanacético en 500 cc de etanol. Después de la adición se agitó la solución en reflujo durante una hora, se enfrió a la temperatura del ambiente y se filtró para separar el bromuro potásico. Después de separar el etanol en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio), se adicionó al residuo 300 cc de agua, se extrajo el producto tres veces con 200 cc de éter y se secó el extracto etéreo sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la separación de éter en un baño de vapor a la presión atmosférica se destiló el residuo en vacío. Se recogió una prueba preliminar a 100-190° (1 mm), mientras que una fracción principal se recogió a 190-222° (1 mm). El rendimiento de éster etílico de ácido 3-(2-clorofeniltio)-4-cetociclohexanacético a partir de la fracción principal fué de 33,9 g, punto de ebullición 205-215/0,7 mm.

20.

EJEMPLO 7

Preparación de éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético

- En un matraz de tres cuellos y 2 litros, equipado con agitador y condensador, conteniendo 600 g de ácido polifosfórico se adicionaron 33,9 g de éster etílico de ácido 3-(2-clorofeniltio)-4-cetociclohexanacético anteriormente destilado. Se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 90 minutos y luego se vertió en una mezcla de 1 kg de hielo y 1 litro de agua. Se agitó la mezcla

5. hasta que se descompuso el complejo oleoso oscuro y apareció un color amarillo claro. El producto se extrajo por dos veces con 100 cc de agua, luego con 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre carbonato potásico anhidro y se destiló a la presión atmosférica en un baño de vapor para separar el éter. El rendimiento de éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzotiofan-3-acético fué de 8,5 g, punto de ebullición 195-210/0,7 mm, punto de ebullición 51-53° (pentano)

10.

EJEMPLO 8

Preparación de éster etílico de ácido 6-cloro-dibenzotiofen-3-acético.

15. En un matraz de tres cuellos y 2 litros, equipado con condensador, agitador y embudo de goteo, se adicionaron 6 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y 500 cc de dioxano. A la solución, calentada hasta reflujo, se adicionó de forma rápida, una solución de 3,3 g de éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético en 50,0 cc de dioxano. Se sometió a reflujo la solución y se agitó durante 18 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se filtró para separar la hidroquinona. Se separó el disolvente en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio) y se disolvió el residuo en 300 cc de cloruro de metileno. Se filtró la solución, de ser necesario, y se pasó a través de una columna conteniendo alrededor de 200 g de alúmina (Woelm, grado I). Se separó el disolvente (baño de vapor, evaporador giratorio). El sólido resultante se recristalizó en hexano y dió 1,3 g de éster etílico de ácido 6-cloro-dibenzotiofen-3-acético, pun-
- 20.
- 25.

to de fusión 62-64° (hexano).

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 6-cloro-dibenzotiofen-3-acético

- En un matraz de 100 cc, equipado con condensador
5. y conteniendo una solución de 0,24 g de hidróxido potásico en 30 cc de etanol, se adicionó 1,3 g de éster etílico de ácido 6-cloro-dibenzotiofen-3-acético. Después de someterse a reflujo la solución durante 1 hora, se separó el disolvente en vacío baño de vapor, evaporador giratorio, se
10. disolvió el residuo en 100 cc de agua, y se acidificó la solución acuosa con ácido clorhídrico diluido. Se separó mediante filtración el ácido 6-clorodibenzotiofen-3-acético, se lavó con agua y se secó a 60° en una estufa de vacío durante la noche. El rendimiento de ácido 6-clorodibenzotiofen-3-acético, después de cristalización en acetonitrilo,
15. fué de 0,8 g., punto de fusión 226-228°.

EJEMPLO 10

Preparación de éster etílico de ácido 3-(4-i-butiltiofenil)-4-cetociclohexanacético.

20. En un matraz de tres cuellos y tres litros, equipado con condensador, admisión de nitrógeno, embudo de goteo y agitador, se introdujeron 31,4 g de 4-i-butiltiofenol y una solución de 10,6 g de hidróxido potásico al 85% en 300 cc de etanol. Se llevó la solución hasta reflujo y
25. se adicionó, durante un período de una hora, a la solución en reflujo, una solución de 49,5 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-cetociclohexanacético en 500 cc de etanol. Después de la adición se agitó la solución en reflujo durante una hora, se enfrió a la temperatura del ambiente y

- se filtró para separar el bromuro potásico. Después de la separación de etanol en vacío baño de vapor, evaporador giratorio, se adicionaron el residuo 300 cc de agua, se extrajo el producto por tres veces con 200 cc de éter y
5. se secó el extracto etéreo sobre sulfato magnesio anhidro. Después de la separación de éter de un baño de vapor a la presión atmosférica el residuo se destiló en vacío. Se obtuvo un rendimiento de 42,5 g de éster etílico de ácido 3-(4-i-butil-feniltio)-4-cetociclohexanacético, punto de
10. ebullición 205-220/2,0 mm.

EJEMPLO 11

Preparación de éster etílico de ácido 8-i-butil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético.

- Se adicionaron 42,5 g del éster etílico de ácido
15. 3-(4-i-butil-feniltio)-4-cetociclohexan-acético a 700 g de ácido polifosfórico, contenido en un matraz de 2 litros y tres cuellos, equipado con agitador y condensador. Se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 90 minutos y luego se vertió en una mezcla de 1 kg de hielo y 1 litro
20. de agua. Se agitó la mezcla hasta que se descompuso el complejo oleoso oscuro y apareció un color amarillo claro. Se extrajo el producto por dos veces con 500 cc de éter. Se lavó el extracto etéreo dos veces con 100 cc de agua, luego con 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, se
25. secó sobre carbonato potásico anhidro y se destiló a la presión atmosférica en un baño de vapor para separar el éter. El rendimiento de éster etílico de ácido 8-i-butil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético fué de 24,4 g, punto de ebullición 195-205/0,7 mm.

EJEMPLO 12

Preparación de éster etílico de ácido 8-i-butildibenzotiofen-3-acético

- En un matraz de 2 litros y tres cuellos, equipado con condensador, agitador y embudo de goteo, se adicionaron 16,6 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y 200 cc de xileno. A la solución, calentada hasta reflujo, se adicionó, con rapidez, una solución de 10,7 g de éster etílico de ácido 8-i-butil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético. Se sometió a reflujo la solución y se agitó durante 18 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se filtró para separar la hidroquinona. Se separó el disolvente en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio), y se disolvió el residuo en 300 cc de cloruro de metileno.
5. Se filtró la solución, de ser necesario, y se pasó a través de una columna conteniendo alrededor de 200 g de alúmina (Woelm, grado I). Se separó el disolvente (baño de vapor, evaporador giratorio). Se cristalizó el producto en hexano y dió 4,7 g de éster etílico de ácido 8-i-butildibenzotiofen-3-acético, punto de ebullición 200-215/0,7 mm.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 13

Preparación de ácido 8-i-butildibenzotiofen-3-acético

- A un matraz de 500 cc, equipado con condensador y conteniendo una solución de 0,81 g de hidróxido potásico en 125 cc de etanol se adicionó 4,7 g de éster etílico de ácido 8-i-butildibenzotiofen-3-acético. Después de someterse a reflujo la solución durante 1 hora se separó el disolvente en vacío (baño de vapor, evaporador giratorio) se disolvió el residuo en 100 cc de agua, y se acidificó la so-
- 25.

- lución acuosa con ácido clorhídrico diluido. Se separó el producto mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 60° en una estufa de vacío durante la noche. El rendimiento de ácido 8-*i*-butil-dibenzotiofen-3-acético, después de cristalización en *i*-propanol, fué de 1,5 g, punto de fusión 133-135° (heptano).
- 5.

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 9-clorodibenzotiofen-3-acético

- (A) Ester etílico de ácido 3-(3-clorofeniltio)-4-oxociclohexanacético.
- 10.

- En un matraz de tres cuellos y 3 litros, equipado con condensador, admisión de nitrógeno, embudo de goteo y agitador, se dispusieron 23,8 g de 3-clorotiofenol y una solución de 10,8 g de hidróxido potásico al 85% en 300 cc de etanol. Se llevó la solución hasta reflujo y se adicionó, durante un período de una hora, una solución de 43 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexanacético en 250 cc de etanol. Después de la adición se agitó la solución en reflujo durante una hora, se enfrió a la temperatura del ambiente y se filtró para separar el bromuro potásico. Después de la separación del etanol en vacío sobre el baño de vapor, se adicionaron al residuo 150 cc de agua, se extrajo el producto por tres veces con 100 cc de éter y se secó el extracto etéreo sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la separación del éter en un baño de vapor a la presión atmosférica, se destiló el residuo en vacío. El rendimiento de éster etílico de ácido 3-(3-clorofeniltio)-4-oxociclohexanacético fué de 12,2 g., punto de ebullición 195-225°/2 mm.
- 15.
- 20.
- 25.

(B) Ester etílico de ácido 9-cloro-,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético.

5. A 200 g de ácido polifosfórico contenido en un matraz de tres cuellos y 1 litro, equipada con agitador y condensador, se adicionaron 8,0 g de éster etílico de ácido 3-(3-clorofeniltio)-4-oxociclohexanacético. Se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 90 minutos y luego se vertió en una mezcla de 200 g de hielo y 200 cc de agua con agitación, que se prosiguió hasta que se descompuso el complejo oleoso oscuro y apareció un color amarillo claro. Se extrajo el producto por dos veces con 200 cc de éter. Se lavó el extracto etéreo dos veces con 50 cc de agua y luego con 50 cc de solución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la solución sobre carbonato potásico anhidro y luego se filtró. Se separó el éter sobre un baño de vapor en un evaporador giratorio a la presión atmosférica y se destiló el residuo a presión reducida. A 205-220<sup>o</sup>/2 mm se obtuvo un rendimiento de 3,3 g de éster etílico de ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético.
- 10.
- 15.

20. (C) Ester etílico de ácido 9-clorodibenzotiofen-3-acético.

- En un matraz de tres cuellos y 1 litro, equipado con condensador, agitador y embudo de goteo, se adicionaron 11 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y 500 cc de dioxano. A la solución calentada hasta reflujo se adicionó, de forma rápida, una solución de 6 g de éster etílico de ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-acético en 100 cc de dioxano. Se sometió a reflujo la solución y se agitó durante 24 horas, se enfrió has-
- 25.

- ta la temperatura del ambiente y luego se filtró para separar la hidroquinona. Se separó el disolvente en vacío sobre el baño de vapor y se disolvió el residuo en 200 cc de cloruro de metileno. Esta solución se pasó a través de una
5. columna conteniendo alrededor de 150 g de alúmina (Woelm, grado I). Se separó el disolvente sobre el baño de vapor y el residuo se cristalizó en alcohol. El rendimiento de éster etílico de ácido 9-clorodibenzotiofen-3-acético fué de 1,1 g, punto de fusión 82-84°.
10. (D) Acido 9-clorodibenzotiofen-3-acético.
- En un matraz de 100 cc, equipado con condensador y conteniendo una solución de 0,28 g de hidróxido potásico en 50 cc de etanol, se adicionó 1,1 g de éster etílico de ácido 9-cloro-dibenzotiofen-3-acético. Después de someterse
15. se la solución a reflujo durante cuatro horas, se separó el disolvente en vacío sobre el baño de vapor, se disolvió el residuo en 50 cc de agua y se acidificó la solución acuosa con ácido clorhídrico diluido. Se filtró el producto se lavó con 20 cc de agua y se secó a 60° en una estufa de vacío
20. durante 12 horas. El rendimiento de ácido 9-clorodibenzotiofen-3-acético, después de cristalización en metanol, fué de 0,8 g (punto de fusión 203-206°).

#### EJEMPLO 15

- De modo análogo al procedimiento expuesto en
25. los ejemplos 1-13 puede obtenerse:
- éster etílico del ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzo-tiofen-3-acético, punto de fusión 73-75°;
- ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 190-192°;

- éster etílico del ácido 8-cloro-alfa,alfa-dimetil-dibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 57-61<sup>o</sup>;
- ácido 8-cloro-alfa,alfa-dimetil-dibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 198-200<sup>o</sup>;
5. éster etílico del ácido 8-cloro-alfa-butil-dibenzotiofen-3-acético;
- ácido 8-cloro-alfa-butil-dibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 156-159<sup>o</sup>;
- ácido 8-metil-dibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 185-187<sup>o</sup>;
10. ácido 7-clorodibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 198-200<sup>o</sup>;
- éster etílico del ácido 7-dimetilamino-dibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 115-120<sup>o</sup>;
15. 8-cloro-dibenzotiofen-3-acotamida, punto de fusión 237-238<sup>o</sup>;
- 8-clorodibenzotiofen-3-etanol, punto de fusión 98-100<sup>o</sup> y clorhidrato de éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 8-clorodibenzotiofen-3-acético, punto de fusión 179-181<sup>o</sup>.

20.

EJEMPLO 16

Formulación de pastillas

	<u>Por pastilla</u>
Acido 8-clorodibenzotiofen-3-acético	25 mg
25. Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	175 mg
Almidón de maíz	24 mg
Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
Peso total	225 mg



2. Se combina adicionalmente la mezcla pasándola a través de una máquina desmenuzadora Fitzpatrick provista de un tamiz del nº 1A y cuochillas hacia delante.
3. El polvo mezclado se devuelve a la mezcladora, se
5. adicionan 5 partes de talco y se combina a fondo.
4. Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura del nº 4 con una máquina encapsuladora Parke Davis.

EJEMPLO 18

Formulación de pastillas

	<u>Por pastilla</u>
10. Acido 8-cloro-dibenzotiofen-3-	
-acético	100 mg
Lactosa, de la F. USA	202 mg
Almidón de maíz de la F. USA	80 mg
15. Amijel BOLL <sup>1</sup>	20 mg
	<u>8 mg</u>
	Peso total 410 mg

Proceso:

1. Se combinan, en una mezcladora apropiada, 100 partes de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético, 202 partes de
20. lactosa, 80 partes de almidón de maíz y 20 partes de Amijel BOLL.
2. Se granula la mezcla hasta formar una pasta densa con agua y se pasa, la masa húmeda, a través de un tamiz del
25. nº 12. Luego se seca durante una noche a 110°F.

---

<sup>1</sup>Un almidón de maíz de tipo alimenticio prehidrolizado. Puede utilizarse cualquier almidón de maíz similar prehidrolizado.

3. Los gránulos secos se pasan a través de un tamiz del nº 16 y se transfieren a una mezcladora apropiada. Se adiciona el estearato cálcico y se mezcla hasta obtener una combinación uniforme.
5. 4. Se comprime la mezcla para formar una pastilla con un peso de 410 mg, utilizando punzones para pastillas con un diámetro aproximado de 3/8". (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y, si se desea, pueden practicarse entallas).

10.

EJEMPLO 19

Formulación para supositorios

Para un supositorio  
de 1,3 mg

	Acido 8-cloro-dibenzotiofen-3- -acético	0,025 mg
15.	Aceite de coco hidrogenado	1,230 mg
	Cera de Carnauba	0,045 mg

Proceso:

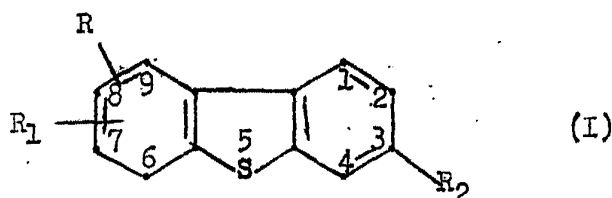
1. 123 partes de aceite de coco hidrogenado y 4,5 partes de cera de Carnauba se funden en un recipiente forrado de vidrio apropiado (también puede utilizarse acero inoxidable), se mezcla bien y se enfría a 45°C.
20. 2. Se adicionan 2,5 partes de ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético, que se ha reducido hasta un polvo fino sin grumos, se adiciona y se agita hasta que se obtiene una dispersión completa y uniforme.
25. 3. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio para obtener supositorios con un peso individual de 1,3 gramos

4. Se enfrían los supositorios y se extraen de los moldes y se envuelven individualmente en papel de cera para el envasado. (También puede utilizarse lámina metálica):

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente norteamericana nº 669.940 de 24 de marzo de 1976.

10. 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de dibenzotiofeno, de la fórmula general

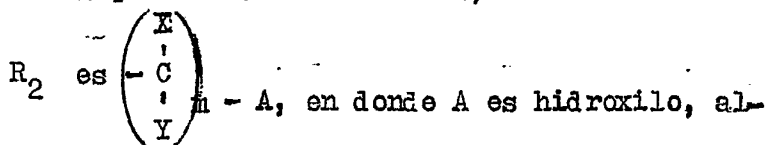


15. en donde

R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior o difluorometilsulfonilo;

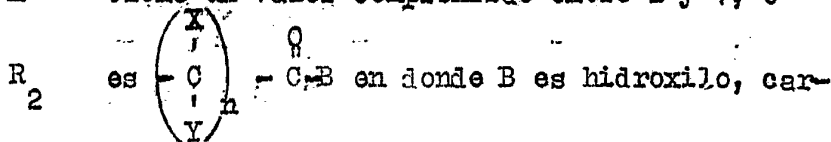
20. R<sub>1</sub> es halógeno, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamino, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior o difluorometilsulfonilo, o

R tomado junto con un R<sub>1</sub> adyacente es también alquilandioxilo inferior;



5. coxilo inferior, amino-alcoxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcoxilo inferior, o di-alquilamino inferior-alcoxilo inferior, X e Y son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior, y

10. m tiene un valor comprendido entre 1 y 7, ó



15. boxilo, alcoxilo inferior, amino, hidroxiamino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, amino-alcoxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcoxilo inferior o dialquilamino inferior-alcoxilo inferior,

Y y X son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior; y

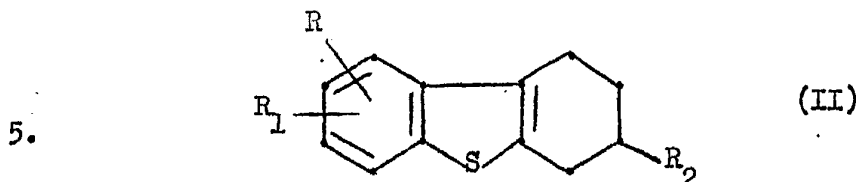
20.

n tiene un valor comprendido entre 1 y 7;

cuando X e Y son distintos de sus enantiómeros; cuando B es hidroxilo o carboxilo, sus sales con bases aceptables en farmacia; y cuando R o R<sub>1</sub> es amino, mono-alquilamino inferior o di-alquilamino inferior, y/o cuando B o A es amino-alcoxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcoxilo inferior o di-alquilamino inferior-alcoxilo inferior, sus sales de adición con ácidos aceptables en farmacia caracte-

25.

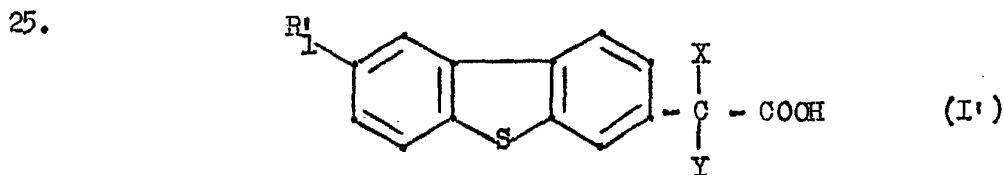
rizado porque comprende aromatizar un compuesto de la fórmula general



en la que

10. R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado, y si se desea, hidrolizar un compuesto de la fórmula I, en donde B es hidroxilo, y si se desea, formar sales aceptables en farmacia de compuestos de la fórmula I, en donde B es hidroxilo o carboxilo, y si se desea formar sales de adición de ácido aceptables en farmacia de compuestos de la fórmula I, en donde R o
15. R es amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior y/o B es aminoalcoxilo inferior, mono-alquilamino inferior-alcoxilo inferior o di-alquilamino inferior-alcoxilo inferior, y si se desea, resolver una mezcla racémica de un compuesto
20. de la fórmula I, en donde X e Y son distintos, en los antípodas ópticamente activos.

2. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula general



en donde



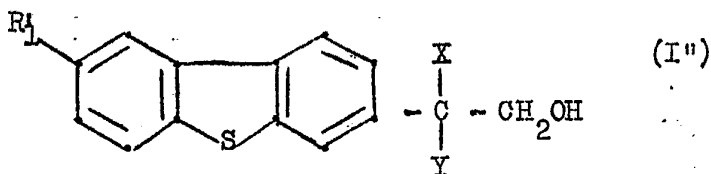
$R_1^1$  es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior y

X e Y tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, un enantiómero respectivo cuando X

5. e Y son distintos o una sal con una base aceptable en farmacia.

3. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula general

10.



en donde

15.  $R_1^1$  es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior y

X e Y tienen el significado expuesto en la reivindicación 1 o un enantiómero respectivo cuando X e Y son distintos.

20. 4. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I' o I'', en donde  $R_1^1$  es halógeno.

5. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado porque se prepara el ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético.

25. 6. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado porque se prepara el ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético (+).

7. Un procedimiento, de conformidad con las rei-

vindicaciones 2 y 4, caracterizado porque se prepara el ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzotiofen-3-acético (-).

5. 8. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado porque se prepara el ácido 8-cloro-dibenzotiofen-3-acético.

9. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque se prepara el 2-(8-cloro-3-dibenzotienil)-propanol.

10. 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3 y 4, caracterizado porque se prepara el 2-(8-cloro-3-dibenzotienil)etanol.

11. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 8-cloro-dibenzotiofen-3-acetamida.

15. 12. Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de dibenzotiofeno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 39 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de Marzo de 1977

p.a.

p.p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO