



ESPAÑA

10	ES	11	465233	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			20 DIC. 1977		

PATENTE DE INVENCION

C6ncedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripci6n y seg6n el contenido de la Memoria adjunta.

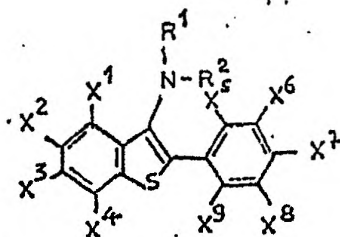
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
A 9587/76	23 DICIEMBRE 1.976	AUSTRIA
A 9587/76	29 JULIO 1.977	AUSTRIA
A 6527/77	12 SEPTIEMBRE 1.977	AUSTRIA
A 6528/77	12 SEPTIEMBRE 1.977	AUSTRIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D // A6IK	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL AMINO-3-FENIL-2-BENZO(B)TIOFENO".		
71 SOLICITANTE (S)		
PARCOR,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
PARIS (Francia), 40, avenue Georges V.		
72 INVENTOR (ES)		
Don Fritz SAUTER.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
JULIO DE PABLOS ARRIBAS.		(P. 3.730, A-R). (Ref. 34 779).

- en la cual R^4 no es hidrógeno, sino que puede tomar los mismos significados que R^3 , o el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ P^2 \end{matrix}$ forma el radical de una amina secundaria heterocíclica que, en el caso de la piperazina puede, en su caso, estar sustituida sobre el segundo átomo de nitrógeno por un alcoholo con hasta 6 átomos de carbono, por un acilo alifático o aromático con hasta 8 átomos de carbono, por un fenilo eventualmente clorado o metoxilado o por un aralcoholo, eventualmente clorado o metoxilado sobre el núcleo fenilo, con en conjunto hasta 9 átomos de carbono.
- 5.-
- 10.-

El invento se refiere igualmente a las sales de edición con ácidos de los compuestos citados y, especialmente, a las farmacéuticamente aceptables.

- Entre los compuestos preferidos figuran aquéllos en los cuales $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 son hidrógeno y R^2 es alcoholo, arilo o aralcoholo. Se prefieren de modo muy particular los derivados N,N-dialcoholados así como los fenil-2-benzotiofeno sustituidos en la posición 3 por heterociclos nitrogenados y que tienen o no el núcleo bencénico del benzotiofeno o el núcleo fenílico en posición 2 monoclorado o monometoxilado.
- 15.-
- 20.-

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula:

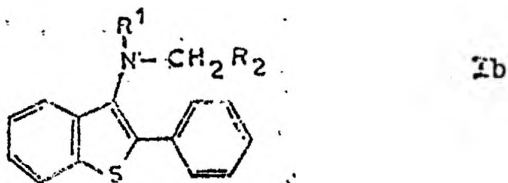


Ia

- y más particularmente aquéllos en los cuales X^1 no es hidrógeno cuando X^4 no es hidrógeno. Con preferencia, los radicales R^1 y R^2 forman con el átomo de nitrógeno al cual están
- 25.-

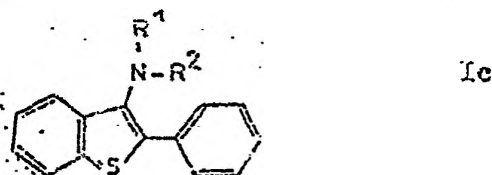
unidos el radical de una amina secundaria heterocíclica que, en el caso de la piperazina, puede estar eventualmente sustituido en el segundo átomo de nitrógeno por un radical aralcoholo con hasta 9 átomos de carbono, a lo sumo, en total, y cuyo núcleo fenilo puede estar alcoholado, clorado o metoxilado por radicales con hasta 6 átomos de carbono a lo sumo.

Los compuestos de fórmula:



en la cual R^1 es alcoholo con hasta 4 átomos de carbono o bencilo y R^2 , independientemente de R^1 , es hidrógeno, alcoholo con hasta 3 átomos de carbono o fenilo, son igualmente muy apreciados.

Los compuestos de fórmula:



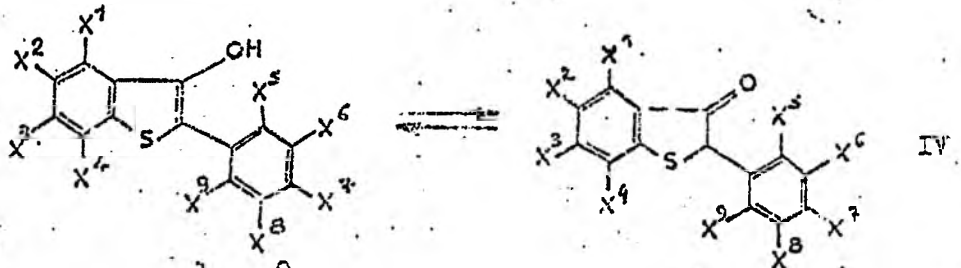
en la cual R^1 es alcoholo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo y R^2 , independientemente de R^1 , es alcoholo con hasta 4 átomos de carbono o bencilo, están dotados de propiedades particularmente interesantes.

Los compuestos nuevos de fórmula I son productos intermedios precisos para la síntesis de nuevos medicamentos. Gozan, además, en sí mismos, de propiedades notables para normalizar el índice de lípidos de la sangre. Esto es particularmente cierto para la clase de compuestos preferidos men-

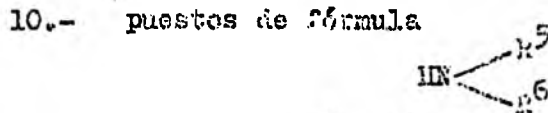
cionada en primer lugar que, ya sola, ya en mezcla con otros principios activos en forma de preparaciones galénicas habituales, son hipocolesterolemiantes e hipolipemiantes sorprendentes, todo ello con toxicidad bastante débil.

5.- El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, que consiste:

a) en hacer reaccionar derivados fenil-2-tioindoxílicos de fórmula:



en la cual X^1 a X^9 tienen el significado citado, sobre compuestos de fórmula



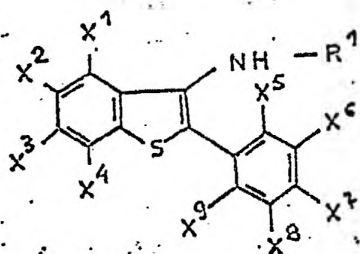
en la cual R^5 y R^6 no representan juntos el resto de una base de Schiff, sino que R^5 corresponde a P^5 y R^6 corresponde

15.- a R^2 o el grupo $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$ tiene el mismo significado que

el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$, con eliminación de agua, en su caso con adición de ácido carboxílico simple y/o de catalizador como ácidos de Lewis, para obtener compuestos de fórmula I en los

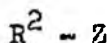
20.- cuales R^1 y R^2 o el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ tienen los significados de R^5 y R^6 o de $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$ de fórmula V, o

b) en acilar o en alcoholar de la manera clásica aminas primarias o secundarias de fórmula:



VI

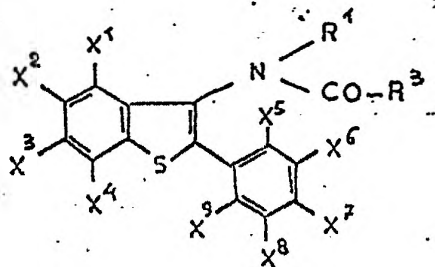
en la cual X^1 a X^9 y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula I, por ejemplo con ayuda de agentes de alcoholación o de acilación de fórmula.



VII

- 5.- en la cual R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I y Z es un grupo lábil que permita un intercambio nucleófilo para obtener compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 no representan juntos el resto de una base de Schiff y el grupo $-N \begin{matrix} \diagup R^1 \\ \diagdown R^2 \end{matrix}$ no representa el resto de una amina secundaria heterocíclica, sino que R^1 y R^2 tienen el mismo significado que el que se ha indicado a propósito de la fórmula I, o

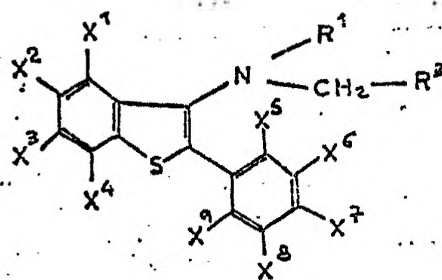
c) en transformar compuestos acilados sobre el nitrógeno de fórmula



VIII

- 15.- en la cual X^1 a X^9 y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula I y R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula II, ya por hidrólisis para obtener los compuesto de

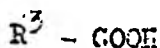
fórmula VI, ya por reducción por LiAlH_4 para obtener compuestos de fórmula:



IX

en la cual X^1 a X^9 , R^1 y R^2 tienen los mismos significados que en la fórmula VIII, o

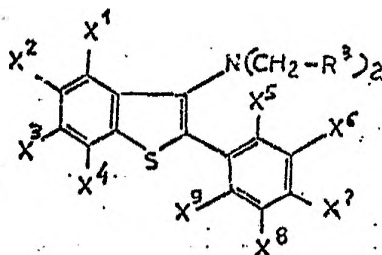
- 5.- d) en formar, a partir de las aminas primarias o secundarias de fórmula VI, por acción de NaBH_4 y de ácidos carboxílicos de fórmula:



X

en la cual R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula

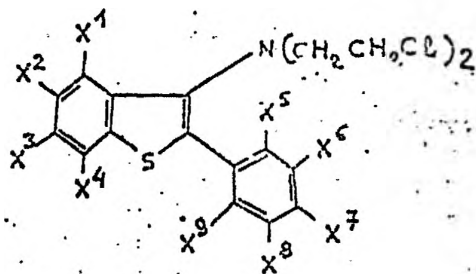
- 10.- II, ya sea, en el caso en que R^1 no es hidrógeno, compuestos de fórmula IX en los cuales R^1 no es hidrógeno, ya sea, en el caso en que R^1 es hidrógeno, de preferencia, compuestos de fórmula:



XI

en la cual X^1 a X^9 y R^3 tienen los mismos significados que en la fórmula VIII, o

- 15.- e) en hacer reaccionar compuestos de fórmula:

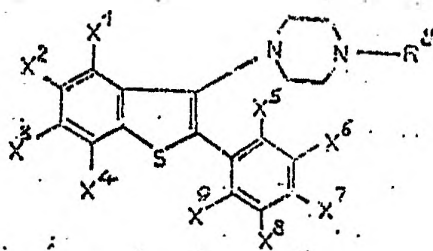


XII

en la cual X¹ a X⁹ tienen los mismos significados que en la fórmula I, sobre aminas primarias de fórmula:



- 5.- en la cual R⁷ es hidrógeno, alcohol simple con hasta 6 átomos de carbono, fenilo eventualmente clorado o metoxilado o aralcoholo con a lo sumo 9 átomos de carbono en total y eventualmente clorado o metaxilado sobre el núcleo fenilo, en compuestos de fórmula:



XIV

- 10.- en la cual X¹ a X⁹ tienen los mismos significados que en la fórmula I y R⁸ tiene el mismo significado que R⁷ en la fórmula XIII, o

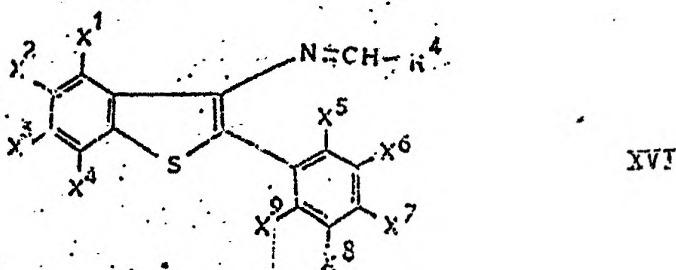
- f) en transformar compuestos de fórmula XIV, en los cuales R⁸ es el resto bencilo, por desbencilación, en compuestos de fórmula XIV para la cual R⁸ = H, que, a su vez, en su caso, por acción de agentes de acilación, de alcoholilación
- 15.-

o de aralcohilación clásicos, son transformados en compuestos de fórmula XIV en los cuales R^8 es acilo, alcohol o aralcoholo,

g) en hacer reaccionar aminas primarias de fórmula VI en la cual $R^1 = H$ sobre aldehidos de fórmula:



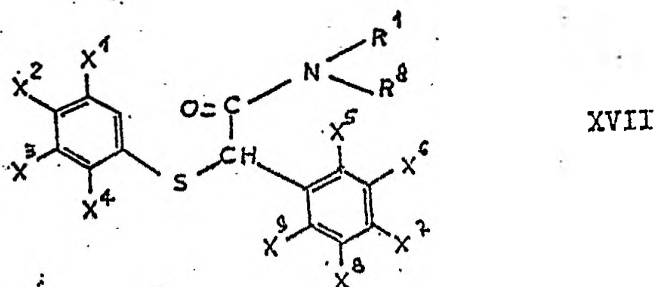
en la cual R^4 tiene el mismo significado que en la fórmula III para obtener bases de Schiff de fórmula:



10.- en la cual X^1 a X^9 y R^4 tienen los mismos significados que en las fórmulas I y III que, a su vez, en su caso, por reducción o por hidrogenación, especialmente por la acción de hidruro complejo, en particular de $NaBH_4$, pueden transformarse en compuestos de fórmula IX en la cual R^1 es hidrógeno y R^3 no es simultáneamente hidrógeno, es decir, que

15.- $R^3 = R^4$, o

h) en transformar amidas de fórmula:



en la cual R^1 y R^8 son idénticos o diferentes y R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, al paso que R^8 no es

acilo. sino que tiene el mismo significado que R^2 en la fórmula I, teniendo el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ el mismo significado que el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ de la fórmula I, por acción de un agente de ciclización, tal como $P_2 O_5$ o el ácido polifosfórico, en

- 5.- compuestos de fórmula I o en sus sales, en los cuales R^1 y R^2 tienen el mismo significado que R^1 y R^2 en la fórmula XVII, o en los cuales el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ tiene los significados indicados en la fórmula I, pudiendo eventualmente los compuestos básico obtenidos ser salificados por acción de ácido de la manera clásica.
- 10.-

Para obtener aminas secundarias de fórmula I a partir de las aminas primarias de fórmula VI en las cuales $R^1 = H$, se prefiere, ya la reducción de los derivados acilados correspondientes de fórmula VIII (variante a del procedimiento)

- 15.- o de las bases de Schiff de fórmula XVI (variante g del procedimiento), aunque se pueden igualmente obtener los mismos compuestos a partir de las mismas materias por alcoholación directa o por alcoholación directa según la variante b del procedimiento, ya por la acción de $NaBH_4$ y de ácidos carboxílicos correspondientes (variante d del procedimiento) aunque con rendimientos menores. Igualmente, es mejor, frecuentemente, para preparar compuestos dialcoholados de manera no simétrica, emplear la acción de los ácidos carboxílicos y de $NaBH_4$ mejor que recurrir a las otras variantes posibles, al paso que para la preparación de productos dialcoholados de manera simétrica y, por ejemplo, de productos N'-alcohol-piperazinilados, es mejor recurrir a menudo a la variante h del procedimiento.
- 20.-
- 25.-

- 30.- Se explicarán todavía en lo que sigue las diversas variantes.

La reacción según la variante a de fenil-2-tioindoxilos sustituidos sobre los compuestos de fórmula V conviene particularmente para obtener aminas secundarias así como amidas de fórmula I.

- 5.- La reacción de los compuestos de fórmula IV sobre aminas primarias permite abreviar los tiempos de reacción, de otro modo bastante largos, a temperaturas superiores a 100° y, lo más a menudo, entre 120 y 200° y, mejor, entre 140 y 200°. A este efecto, se puede trabajar en un disolvente inerte para bases con punto de ebullición elevado, de preferencia utilizando un exceso de base como disolvente. Cuando se utilizan bases con bajo punto de ebullición, se recomienda trabajar a la presión del autoclave que se regula según la temperatura de reacción comprendida entre 140 y 200°. Se puede recoger la amina primaria empleada en exceso al final de la reacción por destilación.
- 10.-
- 15.-

- Se puede efectuar la purificación de las aminas secundarias así obtenidas por lavado de la base (eventualmente disuelta en cloruro de metileno) por HCl diluido, siendo eliminada prácticamente sola la amina primaria utilizada como materia de partida, en forma de una solución salina acuosa. Lavando por álcali acuoso diluido, se elimina el constituyente tioindoxílico inalterado. En el caso de las bases que cristalizan lentamente, se pueden purificar los productos brutos por mediación de los clorhidratos que pueden obtenerse por la acción de gas clorhídrico sobre la solución de la amina secundaria en un disolvente inerte, tal como el cloroformo.
- 20.-
- 25.-

- Las reacciones análogas con aminas secundarias, eventualmente heterocíclicas, exigen, para obtener rendimientos
- 30.-

utilizables, tiempos de reacción netamente más largos, por ejemplo, calentamiento durante un día a temperaturas comprendidas entre 140 y 200°. Se recomienda utilizar un exceso de base. La adición de ácido de Lewis, por ejemplo

- 5.- $AlCl_3 + ZnCl_2$ como catalizador, aumenta netamente el rendimiento.

Las reacciones análogas con amidas, de preferencia de los compuestos N-formilados de fórmula $R^1-NH-CHO$ (teniendo R^1 el mismo significado que en la fórmula I) conducen a los

10.- compuestos N-acilados de fórmula I.

Estas reacciones se efectúan de preferencia con un exceso de la amida empleada como materia de partida a temperaturas de reacción comprendidas entre 150 y 200° aproximadamente, por ejemplo a una temperatura del baño de 190°

15.- aproximadamente. Se recomienda emplear un exceso de aproximadamente 1 a 5 moles del ácido que corresponde al resto acilo (por tanto, en el ejemplo, $HCOOH$ al emplear compuestos formilados) porque de este modo se pueden obtener productos acilados muy puros.

20.- Cuando una hidrólisis debe seguir a la formación de los productos acilados, basta, lo más a menudo, lavar a fondo el producto bruto con agua para purificarlo. Pero antes de un paso de reducción subsiguiente, puede demostrar ser útil

25.- recrystalizar el producto bruto secado en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, cloroformo o un acetato.

La sustitución directa sobre el nitrógeno según la variante b del procedimiento, que conduce a compuestos que podrían prepararse, por ejemplo, por la variante a del procedimiento, se presta, entre otras cosas, de modo particular,

30.- a la preparación de derivados monoacilados y, por ejemplo,

de compuestos de fórmula I que están sustituidos de la misma manera sobre el nitrógeno. Como ejemplo de agentes de acilación de fórmula VII, se pueden citar especialmente los cloruros, bromuros o yoduros de aralcoholo, eventualmente sustituidos, así como los sulfatos y tosilatos correspondientes y reactivos emparentados.

5.-

Para preparar compuesto N,N-dimetilados de fórmula I, a partir de los compuestos en NH_2 , se puede metilar con ayuda de halogenuro de metilo y, más particularmente, con ayuda de sulfato de dimetilo, o con ayuda de $\text{CH}_3\text{I} + \text{HCOOH}$ según el método de Eschwiler-Clarke, siendo las condiciones de reacción las habituales para tales reacciones.

10.-

Se efectúa la acilación de la manera clásica por reacción, por ejemplo, sobre halogenuros de acilo o sobre anhídridos.

15.-

La reducción, especialmente por LiAlH_4 , de los compuestos acilados de fórmula VIII, según la variante c del procedimiento, representa una vía favorable para la síntesis de los compuestos de fórmula I monosustituidos en el nitrógeno o disustituidos en el nitrógeno de manera diferente.

20.-

Se efectúa esta reducción de la manera clásica empleando como disolvente un éter de punto de ebullición elevado, de preferencia el dioxano, operando a temperaturas de 60 a 150° durante 10 minutos a 4 horas y de preferencia durante 20 a 90 minutos, con un exceso de LiAlH_4 de 1 a 2 equivalentes, de manera que se obtengan buenos rendimientos. Se pueden purificar los productos finales pasando por las sales correspondientes, especialmente los clorhidratos preparados en disolventes anhidros. La hidrólisis de los compuestos acilados puede efectuarse por vía ácida o por vía alcalina,

25.-

30.-

por ejemplo calentando de 2 a 10 horas y mejor de 4 a 8 horas con ácido clorhídrico al 15-25% a la temperatura de reflujo, pudiendo ser útil la agitación en razón de la heterogeneidad de la mezcla de reacción. Se recomienda hacer

5.- seguir la reacción por una cromatografía en capa delgada puesto que la duración óptima de reacción depende mucho de los sustituyentes sobre el nitrógeno y puesto que las duraciones demasiado largas de hidrólisis pueden provocar una descomposición parcial del producto formado.

10.- La variante d del procedimiento es particularmente útil para preparar aminas terciarias de fórmula I, aunque pueda emplearse igualmente para preparar aminas secundarias. A menudo, por ejemplo para preparar compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 son alcohol inferior con excepción

15.- del metilo, esta variante de preparación es preferible a la alcoholación directa por halogenuros de alcohol. Esta variante conviene muy particularmente para obtener compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 son sustituyentes halogenados, como es el caso, por ejemplo, para los compuestos

20.- de fórmula XII.

Cuando se utilizan ácidos carboxílicos líquidos, se prepara una solución de la amina primaria o secundaria de fórmula VI a alcoholar en un disolvente anhidro inerte, como el venceno o el tetrahidrofurano, luego se añade NaBH_4 y se

25.- vierte gota a gota enfriando el ácido carboxílico.

Si se quiere obtener una doble alcoholación de las aminas primarias, se recomienda, para obtener buenos rendimientos, emplear un gran exceso de NaBH_4 y de ácido carboxílico, y especialmente al menos tres veces la cantidad molar de

30.- ácido carboxílico con relación a NaBH_4 . Terminada la adición

del ácido carboxílico, se calienta durante 10 a 60 minutos aproximadamente, de preferencia entre 50 y 120°. Cuando se utilizan ácidos carboxílicos sólidos, ha demostrado ser favorable disolverlos en un disolvente inerte, añadir luego

5.- NaBH_4 enfriando y luego, después de adición de la amina, calentar como se ha mencionado antes.

La variante e del procedimiento según el invento representa una de las posibilidades de preparación de los derivados piperazínicos de fórmula XIV. La reacción de compuestos

10.- de fórmula XII sobre los de fórmula XIII puede efectuarse con o sin disolvente (tal como el éter difenílico o el tetrahidrofurano) y con adición de agente básico tal como K_2CO_3 o de un exceso de $\text{R}^7\text{-NH}_2$ como fijador del HCl. Es conveniente emplear temperaturas de reacción comprendidas
15.- entre 20 y 200° y, mejor, entre 150 y 160°, así como utilizar si fuera necesario autoclaves con duraciones de reacción de 3 horas a 5 días (según el valor de la temperatura) para obtener buenos rendimientos.

La variante f del procedimiento permite obtener derivados piperazínicos de fórmula XIV en los cuales R^8 es muy diferente, desbencilando compuestos bencilados sobre el nitrógeno a los compuestos NH correspondientes que pueden luego resustituirse por un procedimiento clásico.

Se puede efectuar la desbencilación calentando durante
25.- 1 a 10 horas, con cloroformatos en exceso, por ejemplo $\text{Cl.COOC}_2\text{H}_5$, en su caso en un disolvente inerte como el benceno, obteniendo así rendimientos casi cuantitativos en uretano. Se puede efectuar la hidrólisis subsiguiente para obtener piperazinas no sustituidas en el nitrógeno por vía
30.- ácida o por vía alcalina, por ejemplo calentando con un ál-

cali acuoso y añadiendo alcoholes como agentes que favorecen la disolución.

- La variante g del procedimiento permite obtener particularmente aminas secundarias de fórmula I en la cual la posición 3 del bengo(b)tiofeno lleva el agrupamiento $-NH-CH_2-R^4$ y muy particularmente compuestos en los cuales R^4 es un radical alifático de cadena larga o un radical aromático. Su preparación se efectúa pasando por las bases de Schiff de fórmula VII que se reducen luego por ejemplo con ayuda de $NaBH_4$ a los compuestos buscados. Se obtienen las bases de Schiff de la manera clásica por reacción de los compuestos NH_2 correspondientes sobre aldehidos que, en su caso, se emplean en ligero exceso. Para aldehidos con punto de ebullición elevado, se recomienda utilizar una trampa de agua cuando se emplea un disolvente conveniente, tal como benceno o tolueno.
- 5.-
10.-
15.-

- La variante h del procedimiento según el invento permite preparar de una manera favorable aminas de fórmula I que no están aciladas sobre el nitrógeno. A menudo, esta variante es preferible para obtener tales compuestos a la mayoría de las otras posibilidades, por ejemplo a la alcoholación directa de producto en NH_2 por halogenuros de alcoholilo, por motivos de rendimiento o a los procedimientos que emplean ácidos y $NaBH_4$ por razones de economía.
- 20.-

- Se realiza esta variante sin disolvente, pero, de preferencia, con un disolvente inerte, especialmente el clorobenceno o el tolueno, calentando en presencia de un agente de condensación apropiado, por ejemplo el P_2O_5 , el ácido polifosfórico, etc. y, cuando se prepara la amina terciaria, de preferencia en presencia de $POCl_3$ que se emplea ventajosa-
- 25.-
30.-

mente en exceso. Los tiempos de reacción están comprendidos entre 2 y 20 horas, y mejor entre 4 y 10 horas, para temperaturas de reacción comprendidas entre 80 y 160°. A las temperaturas de reacción más bajas, conviene alargar en consecuencia los tiempos de reacción.

5.-

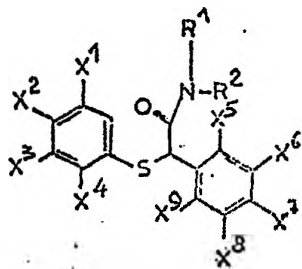
Las materias de partida son todas ellas fácilmente accesibles. Se puede preparar el fenil-2-tioindoxilo así como sus derivados correspondientes de fórmula IV por el procedimiento de L. Kalb y J. Bayer, Ber. dtsh. chem. Ges.

10.- 46, 3879 (1913) o por un procedimiento análogo o utilizando el procedimiento clásico en química de los tioindoxilos de, por ejemplo, W. Eckert y O. Bayer en Heuben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. VII/4, 40.

15.- La materias de partida de fórmula XVII son accesibles por los ácidos carboxílicos preparados según el procedimiento descrito por K. Fuchs, Mh. Chem. 53, 438 (1929) o Z. J. Vajdolek, O. Nemecek y A. Simek, Coll. Czech. Chem. Commun. 23, 2618 (1963) o por un procedimiento análogo, pudiendo transformarse los ácidos carboxílicos de la manera clásica en aminas de fórmula XVII.

20.- La preparación de las materias de partida de fórmula I en la cual $R_1 = R_2 = H$ pueden efectuarse por reducción de los compuestos 3-nitro correspondientes, pero, de preferencia, por hidrólisis de los compuestos N formilados correspondientes.

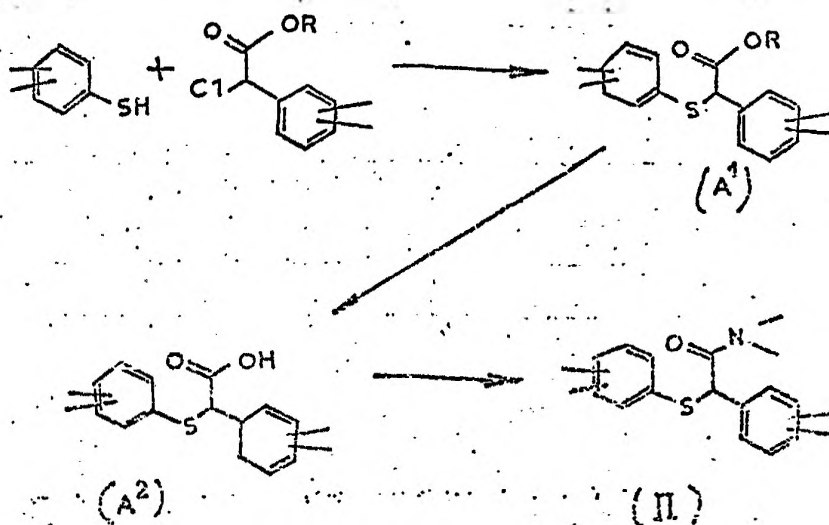
25.- La variante h se aplica muy particularmente a la ciclización de compuestos IIIa.



en la cual X^1 a X^9 , R^1 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula Ia.

Se tiene fácil acceso a las amidas del ácido fenil-tio-
alfa-fenil-acético necesario como producto de partida pre-

5.- parándolas por ejemplo de la manera siguiente:



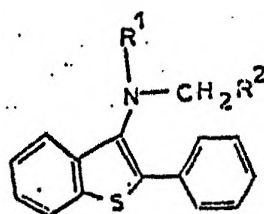
La reacción de tiofenol eventualmente sustituido sobre
cloro-alfa-fenil-acetatos eventualmente sustituidos para ob-
tener esteres de fórmula A¹ y su saponificación a ácidos
carboxílicos de fórmula A² puede efectuarse según el proce-

10.- dimiento descrito por Z. J. Vejdelak, C. Nemecek y A. Simek.
Coll. Gzech. Chem. Commun. 28, 2618 (1963) o por un procedi-

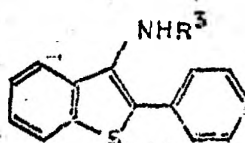
15.- miento análogo. Estos ácidos carboxílicos son transformados
de la manera clásica en amidas correspondientes de fórmula
II, por ejemplo por el procedimiento descrito por T.C. Asth-

na y col. Indian J. Chem 8, 1086 (1970) o por un procedimien-
to análogo.

20.- Para obtener los compuestos de fórmula Ib:



se pueden alcoholar aminas de fórmula:



IIb

en la cual R^3 es hidrógeno, alcoholo con hasta 4 átomos de carbono o bencilo, por acción simultánea de borohidruro de sodio (NaBH_4) y de ácidos carboxílicos de fórmula:

5.-



(IIIb)

en la cual R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula Ib.

Se forman en el caso en que R^3 es hidrógeno, es decir, cuando se utiliza el amino-3-fenil-2-benzo(b)-tiofeno como

10.-

producto de partida, aminas terciarias sustituidas simétricamente, en las cuales el sustituyente R^1 es idéntico al grupo $R^2\text{CH}_2-$, teniendo R^2 el mismo significado que en la fórmula IIIb. Si, por el contrario, se emplean aminas secun-

15.-

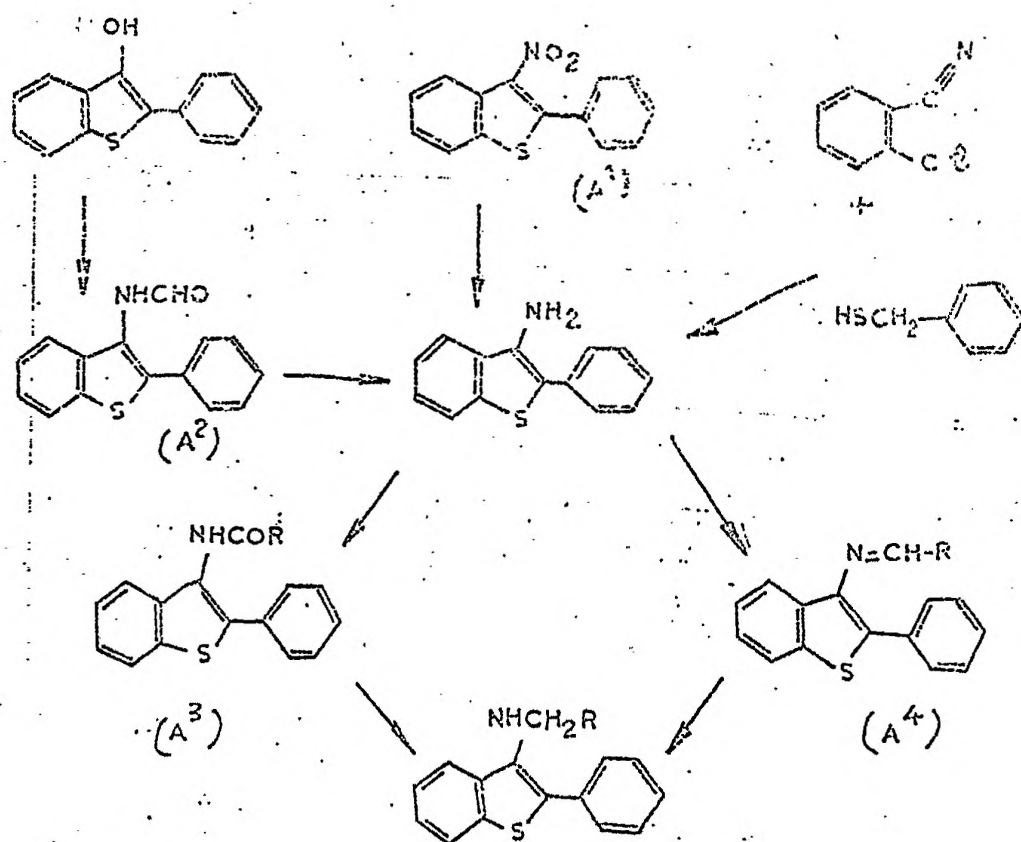
darias de fórmula IIb, es decir, en las cuales R^3 no es hidrógeno, se crean aminas de fórmula Ib, en las cuales R^1 tiene el mismo significado que R^3 en la fórmula IIb y R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula IIIb.

Se puede tener fácil acceso a las materias de partida necesarias para esta variante. Se puede preparar la amina

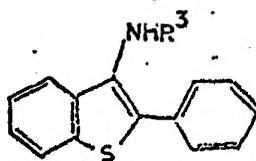
20.-

primaria de fórmula IIb, el amino-3-fenil-2-benzo(b)tiofeno,

- ya por reducción de los compuestos nitrados correspondientes (A^1) según K. E. Chippendale, S. Iddon y H. Suschitzky, J. Chem. Soc., Parkin Trans. I, 1972, 2023, ya de preferencia por reacción del fenil-2-benzo(b)tiofenol-3 sobre la formamida y el ácido fórmico para obtener la amida (A^2) seguida de hidrólisis o por condensación del cloro-2-benzonitrilo sobre el bencilmercaptano. Se preparan las aminas secundarias de fórmula IIb, de preferencia por alcoholación indirecta de la amina primaria, por ejemplo por acilación a la amina A^3 y por reducción subsiguiente, por ejemplo con ayuda de $LiAlH_4$ o por síntesis de base de Schiff A^4 y reducción de ésta, especialmente por $NaBH_4$.



Para preparar los compuestos de fórmula Ic se pueden alcoholar materias de partida de fórmula:



IIIc

5.- en la cual R^3 es hidrógeno, alcoholo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, de preferencia con ayuda de agentes de fórmula:



10.- en la cual R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula Ic y en la cual Z es un grupo lábil que conviene para un intercambio nucleófilo. Para la preparación del producto N,N-dimetilado, se puede hacer reaccionar sobre la formalina y el ácido fórmico. Ejemplos típicos de agentes de alcoholación de fórmula IIIc son los dialcoholosulfatos, especialmente el sulfato de dimetilo, los alcoholosulfatos, el bencilosulfato, así como los cloruros, bromuros o yoduros de alcoholo o el cloruro, bromuro o yoduro de bencilo.

15.- En el caso en que R^3 es hidrógeno, es decir, cuando se utiliza el amino-3-fenil-2-benzo(b)tiófeno como producto de partida, se forman aminas terciarias sustituidas simétricamente de fórmula Ic en las cuales tanto R^1 como R^2 tienen el mismo significado que R^2 en el agente de fórmula IIIc que se emplea. Pero si se recurre, por el contrario, a aminas secundarias de fórmula IIIc, es decir, en las cuales R^3 no es hidrógeno, se crean compuestos de fórmula Ic en los cuales R^1 tiene el mismo significado que R^3 en la amina secundaria empleada de fórmula IIIc y R^2 tiene el mismo significado que el agente de alcoholación empleado de fórmula IIIc.

25.- Se pueden salificar las bases de fórmula Ic por acción

de ácido dando en especial sales farmacéuticamente aceptables. En razón de la basicidad débilmente marcada de los componentes de fórmula Ic, se prefiere utilizar a este efecto ácidos fuertes.

- 5.- Se efectua la reacción calentando los compuestos de fórmula IIc y agentes de alcoholación; el disolvente puede estar constituido por un exceso del agente de alcoholación o por un disolvente inerte anhidro, tal como acetona, cloroformo, benceno o dioxano. Se añade eventualmente un fijador de ácido, tal como carbonato potásico. Cuando se utilizan cloruros o bromuros de alcohilo poco reactivos, es ventajoso prever la adición de catalizadores, como el yoduro de sodio, en el curso de la reacción. Para obtener buenos rendimientos, se deben prever tiempos de reacción comprendidos, según la reactividad del agente de alcoholación, entre 1 hora y varios días a temperaturas de 50 a 200° si fuera necesario, utilizando recipientes a presión.
- 10.-
- 15.-

Entre los compuestos según el invento figuran especialmente:

- 20.- el (cloro-4 fenil)- metilamino-3 benzo(b)tiofeno
el fenil-2 propilamino-3 benzo(b)tiofeno
el (metoxi-4 bencilamino)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
el dimetilamino-3 (metoxi-2 fenil)-2 benzo(b) tiofeno
el dimetilamino-3 metil-5 fenil-2 benzo(b)tiofeno
- 25.- el cloro-7 dimetilamino-3- fenil- benzo(b)tiofeno
el bromo-5 dietilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
el (N-etil N-metilamino)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
el dietilamino-3 (metiltio-4 fenil) benzo(b)tiofeno
el cloro-5 (cloro-4 fenil)-2 dimetilamino-3 benzo(b)tiofeno
- 30.- el acetamino-3 (cloro-4 fenil)-2 benzo(b)tiofeno

- el cloroacetamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
- el (cloro-7 fenil)-2 (piperidinil-1)-3 benzo(b)tiofeno
- el (bromo-5 fenil)-2 morfolino-3 benzo(b)tiofeno
- el (benzoil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
- 5.- el (fenetil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
- el (etil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
- el (cloro-4*)fenil metoxi-5 (piperadinil-1)-3 benzo(b)tiofeno

Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

Ejemplo 1: Pencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno

- 10.- Se calienta a reflujo durante 22 horas una solución de 12,0 g (53 mmoles) de fenil-2 tioindoxilo en 100 ml de bencilamina. Después de haber separado la bencilamina en exceso por destilación a presión reducida, se recoge el residuo en CH_2Cl_2 y se lleva con HCl 2n. Evaporando la fase orgánica
- 15.- secada sobre Na_2SO_4 , se obtiene el bencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se disuelve en un poco de CHCl_3 y se transforma en el clorhidrato por gas clorhídrico: 13,6 g (73% de la teoría) de cristales amarillentos en etanol, desc. a partir de 170° (en tubo sellado).
- 20.- Preparación del producto de partida: en una solución de etilato de sodio preparada a partir de 16,5 g (0,72 átomo-gramos) de sodio y de 220 ml de etanol absoluto, se vierte gota a gota durante 30 minutos, agitando, una solución de
- 25.- 117,6 g (0,36 moles) de (metoxicarbonil-2-feniltio)-alfa-fenil-acetato de etilo en 950 ml de éter absoluto, luego se calienta a reflujo con agitación durante todavía 1 hora. Después de enfriamiento, se vierte en 2 litros de agua y se acidula con ácido clorhídrico; se separa la fase orgánica, se
- 30.- seca sobre sulfato sódico y se evapora: fenil-2-tioindoxilo,

69,9 g (87% de la teoría), agujas incoloras en la mezcla de éter de petróleo y de benceno, que funden a 104-106° (desc.)

Ejemplo 2: hexilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 5.- Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución de 8 g (35 mmoles) de fenil-2-tioindoxilo en 55 ml de hexilamina normal. Después de haber separado la hexilamina en exceso por destilación a presión reducida, se recoge el residuo en CH_2Cl_2 y se recuperan por extracción con NaOH 2 n 4,0 g de producto de partida inalterado. Se lava a continuación con HCl 2 n. Evaporando la fase orgánica secada sobre sulfato sódico, se obtiene el hexilamino-3 fenil- benzo(b) tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se disuelve en un poco de CHCl_3 y se transforma en clorhidrato por el gas clorhídrico: 4,2 g (68% de la teoría referido al fenil-2-tioindoxilo que ha reaccionado), cristales incoloros en la mezcla de etanol y éter, desc. a partir de 142° (en tubo cerrado).
- 10.-
- 15.-

Ejemplo 3: formamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 20 Se calienta a reflujo con agitación durante 24 horas a una temperatura del baño de 190° una mezcla de 60,0 g (0,260 moles) de fenil-2-tioindoxilo, de 60 ml (1,51 moles) de formamida y de 16 ml de ácido fórmico de 98-1004 (0,42 moles). Se vierte luego la mezcla de reacción todavía caliente en agua. Se tritura el producto precipitado todavía húmedo, se filtra con succión y se seca: 66,2 g (99% de la teoría) de formamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno; finas agujas incoloras que funden entre 185 y 186° (benceno).
- 25.-

Ejemplo 4: metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 30.- Se calientan a reflujo con agitación durante 30 minutos 3,0 g (11,8 mmoles) de formamido-3-fenil-2-benzo(b)tio-

- feno y 1,08 g (28,4 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 60 ml de dioxano absoluto. Se mezcla la mezcla de reacción enfriada con agua para descomponer el hidruro de litio y de aluminio en exceso y, después de adición de unos 100 ml de CH_2Cl_2 se agita todavía durante 15 minutos. Después de haber filtrado con succión añadiendo hyflo, se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico y se evapora: metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se disuelve éste en un poco de CHCl_3 y se transforma en el clorhidrato por gas clorhídrico: 2,6 g (80% de la teoría) cristales incolores en la mezcla de etanol y de éter, desc. a partir de 198° (en tubo soldado).
- 5.-
- 10.-

Ejemplo 5: acetamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- Se mezclan 4,5 ml (48 mmoles) de anhídrido acético a una solución de 9,0 g (40 mmoles) de fenil-3-amino-3-benzo(b)tiofeno en 45 ml de CH_2Cl_2 . Después de atenuación de la reacción exotérmica, se deja durante 2 horas, se filtra con succión el producto precipitado, se lava con éter: 3,6 g (90% de la teoría) acetamido-3-fenil-2 benzo(b)tiofeno, cristales incoloros que funden entre 220 y 221° (CHCl_3).
- 15.-
- 20.-

- Preparación del producto de partida: se calienta a reflujo con agitación durante 8 horas 67,0 g (0,265 moles) de formamido-3-fenil-2-benzo(b)tiofeno y 700 ml de HCl al 25%. Después de enfriamiento, se diluye con agua, se neutraliza con amoníaco y se recoge el producto en CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico, se obtienen 58,7 g (98% de la teoría) de fenil-2-amino-3-benzo(b)tiofeno; plaquitas amarillentas que funden entre 110 y 112° (ciclohexano).
- 25.-

- 30.- Ejemplo 6: acetamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se agita durante 24 horas a una temperatura del baño de 200° una mezcla de 10,0 g (44 mmoles) de fenil-2-tioindoxilo, de 16 g (270 mmoles) de acetamida y de 4,2 g (70 mmoles) de ácido acético. Después de enfriamiento, se diluye la mezcla de reacción con cloruro de metileno, se lava con agua y con amoniaco diluido, se seca la fase orgánica sobre una mezcla de sulfato sódico y de carbón activo y se evapora. Se recrystaliza el residuo en ácido acético: 5,2 g (44% de la teoría) acetamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, cristales incoloros que funden entre 219 y 221° (CHCl₃).

Ejemplo 7: etilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calientan a reflujo con agitación durante 1 hora 10,7 g (40 mmoles) de acetamido-3-fenil-2-benzo(b)tiofeno y 3,8 g (0,1 moles) de LiAlH₄ en 200 ml de dioxano absoluto. Se mezcla la mezcla de reacción enfriada para descomponer el LiAlH₄ en exceso, y, después de adición de 300 ml de CH₂Cl₂ se agita durante todavía 15 minutos. Después de filtrar con succión con adición de kufflo, se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico y se evapora: etilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se disuelve éste en un poco de cloroformo y se transforma en el clorhidrato por gas clorhídrico: 10,9 g (94% de la teoría) de bastoncillos incoloros en etanol, desc. a partir de 205° (en tbo soldado).

25.- Ejemplo 8: (N-formil N-metil amino)-3 fenil-2 benzo(b)tiofen

Se calienta a reflujo durante 8 días una mezcla de 75,0 g (0,33 moles) de fenil-2-tioindoxilo, de 75 ml (1,27 moles) de N-metilformamida y de 20 ml de ácido fórmico a 98% (0,52 moles). Después de enfriamiento, se diluye por CH₂Cl₂ y se lava con agua. Evaporando la fase orgánica secada sobre sul-

fato sódico, se obtienen 87,6 g (99% de la teoría) de N-formamido-N-metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno: cristales incoloros que funden entre 132 y 134° (benceno).

Ejemplo 9: metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 5.- Se calientan a reflujo y con agitación durante 4 horas 34,2 g (0,13 moles) de (N-formil N-metil amino)-3 fenil-2-benzo(b)tiofeno con 300 ml de HCl al 25%. Después de enfriamiento, se diluye con agua, se alcaliniza con lejía sódica y se agita con CH_2Cl_2 . Después de haber extraído varias veces la
- 10.- fase orgánica con NaOH 2n, se aislan 7,4 g (26% de la teoría) de fenil-2 tioindol. Evaporando la solución de CH_2Cl_2 secada sobre carbonato potásico, se obtiene el metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se disuelve éste en un poco de CHCl_3 y se transforma en el
- 15.- clorhidrato por gas carbónico: 20,2 g (57% de la teoría) de prismas incoloros en la mezcla de etanol y de éter, desec. a partir de 198° (en tubo sellado).

Ejemplo 10: (N-metil N-propil amino)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno

- 20.- Se ponen 11,45 g (0,303 moles) de NaNH_2 en suspensión en una solución de 14,5 g (60,6 moles) de metilamino-3-fenil-2 benzo(b)tiofeno en 150 ml de benceno absoluto. Agitando y enfriando con agua-hielo se añaden, gota a gota, 78,3 ml (1,06 moles) de ácido propiónico con suficiente lentitud para que la temperatura no suba de 20°. Terminada esta adición,
- 25.- se calienta a reflujo durante todavía 30 minutos. Se mezcla la mezcla de reacción enfriada a 70° con unos 200 ml de agua y se neutraliza con sosa cáustica. Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico, se obtiene el
- 30.- N-metilamino N-propilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se recristaliza por trituración

ción con metanol: 12,0 g (70% de la teoría), cristales incoloros que funden entre 52 y 53° (metanol).

Preparación del producto de partida por reducción del formamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno que puede aislarse, sea

- 5.- por secado del producto intermedio que se forma de la preparación del amino-3-fenil-2 benzo(b)tiofeno a partir del fenil-2-benzo(b)tiofenol-3 que se produce como intermedio (descrito a continuación del ejemplo 14) sea por calentamiento durante 1 hora del amino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno
- 10.- con la misma cantidad de ácido fórmico del 99-100%, seguido de una recogida con agua y un secado. En ambos casos, se produce formamido-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno con rendimiento cuantitativo: finas agujas incoloras, F 185-186° (benceno). Se calienta a reflujo con agitación durante 30 minutos 5,0 g
- 15.- (11,8 mmoles) de esta amida y 1,08 g (28,4 mmoles) de LiAlH_4 en 60 ml de dioxano absoluto. Se añade agua a la mezcla de reacción enfriada para descomponer el LiAlH_4 en exceso y, después de adición de unos 100 ml de CH_2Cl_2 , se agita todavía durante 15 minutos. Después de filtrar con succión con
- 20.- adición de un coadyuvante de filtración se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico y se evapora. Se precipita el clorhidrato de la solución del residuo en un poco de cloroformo por envío de gas clorhídrico: 2,6 g (80% de la teoría). El clorhidrato de metilamino-3 fenil-2-benzo(b)tiofeno
- 25.- cristales incoloros en etanol-éter, desc. a partir de 198° (en tubo soldado). A partir de esta sal, se libera la base por acción del amoníaco: metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, bastoncillos amarillentos, F. 78-79° (metanol).
- 30.- Ejemplo 11: (N-formil N-hexil amino)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calienta a 190° durante 15 días una mezcla de 10,0 g (44 mmoles) de fenil-2-tioindoxilo, de 18 g (140 mmoles) de N-hexilformamida y de 6 ml (160 mmoles) de ácido fórmico. Se añaden todavía 20 ml de ácido fórmico y se calienta a reflujo durante 1 hora más. Después de eliminación de la parte volátil a presión reducida, queda 14,8 g (99% de la teoría) de (N-formil N-hexil amino)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se saponifica sin otra purificación a la amina secundaria correspondiente.

10.- Ejemplo 12: hexilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calienta a reflujo durante 12 horas 14,6 g (43 mmoles) del compuesto preparado en el ejemplo 11 con 200 ml de HCl al 25%. Después de enfriar, se diluye con agua, se alcaliniza con NaOH concentrado y se agita con CH₂Cl₂. Después de haber extraído varias veces la fase orgánica por NaOH 2n, se añaden 1,8 g (18% de la teoría) del fenil-2-tioindoxilo. Se disuelve en un poco de cloroformo el aceite que queda después de evaporación de la solución de CH₂Cl₂ secada sobre carbonato potásico y se transforma en el clorhidrato por el gas clorhídrico: 6,1 g (41% de la teoría) de hexilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, cristales incoloros en etanol-éter, desc. a partir de 142° (en tubo soldado).

Ejemplo 13: N-dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calientan a reflujo con agitación durante 2 horas 12,0 g (53 mmoles) de amino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno al mismo tiempo que 12 g de formalina al 35% (0,14 moles) y 12 g de ácido fórmico al 98-100% (0,26 moles). Se vierte en agua la mezcla de reacción enfriada, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con CH₂Cl₂. La evaporación de la fase orgánica secada sobre carbonato potásico proporciona el dimetilami-

no-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Este aceite cristaliza al ponerlo en contacto con metanol: 9,5 g (71% de la teoría), bastoncillos amarillentos, F: 84 a 86° (metanol).

- 5.- Se puede efectuar la preparación del producto de partida según uno u otro de los procedimientos descritos en a) y b) más abajo.
- a) se calienta a reflujo con agitación durante 24 horas a una temperatura del baño de 190° una mezcla de 60,0 (0,265 moles) de fenil-2-benzo(b)tiofenol-3 (preparado según L. Kalb y J. Bayer, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 3879 (1913), de 60ml (1,51 moles) de formamida y de 15 ml (0,42 moles) de ácido fórmico al 98-100%. Se vierte luego la mezcla de reacción todavía caliente en agua, se filtra con succión el producto sólido precipitado y se calienta a reflujo con agitación durante 8 horas con 200 ml de HCl al 25%. Se diluye la mezcla de reacción enfriada con agua, se neutraliza con amoníaco y se recoge el producto con CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico se obtienen
- 10.- 58,7 g (98% de la teoría) de amino-3fenil-2-benzo(b)tiofeno: plaquitas amarillentas, F. 110-112° (ciclohexano).
- 15.- b) a partir de 10,5 g (84 mmoles) de bencilmercaptano y de la cantidad equimolar de metilato sódico, se prepara la sal correspondiente. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente una solución del benciltiolato de sodio en 150 ml de dimetilformamida absoluta después de adición de 10,5 g (76 mmoles) de cloro-2-benzonitrilo y de 8,0 g de una dispersión de NaH al 50% (0,167 moles). Se vierte luego en agua y se extrae el producto con CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica
- 20.- secada sobre sulfato sódico t recristalizando el residuo en
- 25.-
- 30.-

ciclohexano se obtienen 16,0 g (93% de la teoría) de amino-3-fenil-2-benzo(b)tiofeno, plaquitas amarillentas, F.11C-112°.

Ejemplo 14: dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 5.- En una solución de 22,5 g (100 mmoles) de amino-3 fenil-benzo(b)tiofeno en 700 ml de tetrahidrofurano absoluto, se ponen en suspensión 37,8 g (1 mol) de NaBH_4 y se añaden gota a gota lentamente con agitación y enfriando 180 g (3,9 moles) de ácido fórmico de manera que la temperatura no rebase 5°. Después de haber recalentado a la temperatura ambiente, se
- 10.- calienta a reflujo durante 30 minutos, se mezcla la mezcla de reacción enfriada a 50° aproximadamente con agua y se alcaliniza por adición de sosa cáustica. Después de haber secado y evaporado el extracto etéreo, se disuelve un residuo en 100 ml de cloruro de metileno y se añaden 10 ml de anhídrido acético. Se aspira con succión el producto final acetilado, se lava el filtrado con amoníaco, se seca sobre carbonato potásico y se evapora: dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso que cristaliza por trituración con metanol: 11,4 g (45% de teoría) de bastoncillos amarillentos que funden entre 85 y 87° (metanol).
- 15.-
- 20.-

Ejemplo 15: dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- Se calientan a 110° con agitación durante 14 horas 10 g (44 mmoles) de amino-3 fenil-2 benzo(b) tiofeno con 100 ml de dimetilsulfato. Después de adición de 300 ml de NaOH al
- 25.- 20%, se calienta a reflujo durante 2 horas para descomponer el sulfato de dimetilo en exceso. Extrayendo la mezcla de reacción enfriada con éter, secando la fase orgánica sobre carbonato potásico y evaporando, se obtiene el dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso
- 30.- que, por metanol, cristaliza: 8,1 g (72% de la teoría) de

bastoncillos amarillentos, F: 84-85º (metanol).

Ejemplo 16: dietilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- En una solución de 11,25 g (50 mmoles) de amino-3 fenil-2 benzo(b) tiofeno en 150 ml de benceno absoluto, se ponen 18,9 g (0,5 moles) de NaBH_4 en suspensión y, agitando y enfriando se añaden gota a gota 96 ml (1,6 moles) de ácido acético con la lentitud suficiente para que la temperatura no rebase 20º. Se calienta luego a reflujo con agitación durante 30 minutos, se enfría a 70º, se mezcla con precaución con agua y se alcaliniza con sosa cáustica. Después de haber concentrado la fase orgánica secada sobre carbonato potásico, se forma el clorhidrato por envío de gas clorhídrico: 11,9 g (75% de la teoría) de clorhidrato de dietilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, prismas incolores en etanol. Se deseca a partir de 173º (en tubo soldado).

Ejemplo 17: N-bencilidenamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- Se calienta a reflujo durante 10 horas con trampa de agua una solución de 15,0 g (67 mmoles) de amino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno y de 7,8 g (74 mmoles) de benzaldehído recién destilado en 50 ml de benceno. Después de enfriar, se diluye con benceno, se elimina el benzaldehído en exceso agitando con una solución de bisulfito sódico, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora: N-bencilidenamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Este cristaliza en contacto con metanol: 19,0 g (91% de la teoría) cristales amarillos, F: 92-93º (etanol).

Ejemplo 18: bencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- Se calienta a reflujo con agitación durante 25 horas 9,6 g (31 mmoles) del compuesto del ejemplo 17 y 12 g (0,32 moles) de NaBH_4 en 300 ml de etanol absoluto. Se diluye con

agua la mezcla de reacción enfriada y se extrae con éter. Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico, se obtiene el N-bencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se disuelve éste en un poco de CHCl_3 y se forma el clorhidrato tratando con gas clorhídrico: 10,1 g (94% de la teoría), cristales incoloros en etanol, desc. a partir de 170° (en tubo soldado).

Ejemplo 19: dibencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas una mezcla de 2,25 g (10 mmoles) de amino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, de 3,8 g (22 mmoles) de bromuro de bencilo, de 3,5 g (26 mmoles) de carbonato potásico y de 0,5 g (3,3 mmoles) de NaI en 25 ml de CHCl_3 absoluto. Después de enfriamiento, se mezcla con agua, se seca la fase orgánica y se lava con agua. Después de secado sobre carbonato de calcio y eliminación del disolvente, queda dibencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso, que cristaliza en etanol: 2,3 g (57% de la teoría) cristales incoloros F. $97-101^\circ$ (etanol).

Ejemplo 20: (cloro-4 fenil)-2 formamido-3 benzo(b)tiofeno.

Se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas a una temperatura de baño de 190° una mezcla de 27,5 g (0,105 moles) de (cloro-4 fenil)-2 benzo(b)tiofenol-3, de 28 ml (0,7 moles) de formamida y de 7,5 ml (0,195 moles) de ácido fórmico al 98%. Se vierte en agua la mezcla de reacción todavía caliente y se tritura en estado húmedo: 29,5 g (98% de la teoría) de (cloro-4 fenil)-2 formamido-3 benzo(b)tiofeno, agujas incoloras, F: $216-217^\circ$ (acetato).

Preparación del producto de partida: Se mezcla una solución de 12,7 g (0,23 moles) de KOH en 130 ml de etanol absoluto

- con 36,2 g (0,23 moles) de tiosalicilato de metilo, luego con 48,6 g (0,23 moles) de dicloro-alfa-cloro-p. cloro fenil acetato de metilo (preparado según W. Baker, W.P. Oelis y V. D. Poole, J. Chem. Soc. 1950, 1547). Después de haber calentado durante 30 minutos a reflujo, se vierte en agua y se recoge el aceite que se forma en CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica secada sobre sulfato de sodio y recrystalizando en mezcla de éter de petróleo y benceno, se obtienen 59,9 g (75% de la teoría) de alfa(metoxicarbonil-2)feniltio p. cloro fenilacetato de metilo, cristales incoloros, F: 74-75°.
- 5.-
- 10.-

- A una solución de hidrato de sodio preparada a partir de 7,9 g (0,34 átomo-gramo) de sodio y de 100 ml de etanol absoluto, se añade gota a gota durante 30 minutos con agitación una solución de 65,5 g (0,17 moles) del diéster descrito más arriba en 450 ml de éter absoluto, se calienta luego a reflujo con agitación durante 45 minutos más. Se vierte en agua la mezcla de reacción enfriada, se acidula con HCl concentrado, se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa una vez más con éter. Evaporando la fase orgánica secada sobre sulfato sódico y recrystalizando en mezcla de éter de petróleo y benceno, se obtienen 28,2 g (65% de la teoría) de (cloro-4-fenil)-2 benzo(b)tiofenol-3: agujas incoloras, F: 132-134°.
- 15.-
- 20.-

Ejemplo 21: dimetilamino-3 (cloro-4 fenil)-2 benzo(b)tiofenc

- Se calienta a reflujo con agitación durante 2 horas 15,0 g (58 mmoles) de (cloro-4 fenil)-2 amino-3 benzo(b)tiofeno y 15 ml de ácido fórmico de 98% (390 mmoles). Se vierte la mezcla de reacción enfriada sobre agua, se alcaliniza con sosa cáustica y se extrae con CH_2Cl_2 . Después de haber secado la fase orgánica sobre carbonato potásico y de haber eli-
- 25.-
- 30.-

minado el disolvente, quedan 15,9 g (96% de la teoría) de dietilamino-3 (cloro-4 fenil)-2 benzo(b)tiofeno: cristales amarillentos, F: 114-116° (etanol).

- Preparación del producto de partida: se calientan a reflujo agitando durante 10 horas 29,5 g (0,103 moles) de formamido-(cloro-4'fenil)-2 benzo(b)tiofeno con 300 ml de ácido clorhídrico al 25%. Después de enfriamiento, se vierte en agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico y
- 5.-
10.-
10.-
- recristalizando el residuo en acetona, se obtienen 19,9 g (73% de la teoría) de amino-3 (cloro-4 fenil)-2 benzo(b)tiofeno: cristales amarillentos, F: 152-154° (benceno).

Ejemplo 22: bis (cloro-2 etil) amino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 15.- Se ponen 620 g (6,6 moles) de ácido cloroacético en 1 litro y medio de benceno absoluto y, agitando y enfriando, se ponen allí en porciones 75,6 g (3 moles) de NaBH_4 con suficiente lentitud para que la temperatura no suba de 20°. Después de adición de 45,1 g (0,2 moles) de amino-3 fenil-2
- 20.- benzo(b)tiofeno, se calienta a reflujo con agitación durante 30 minutos. Se mezcla, agitando, la mezcla de reacción todavía caliente con 1 y medio litros de agua y se neutraliza con Na_2CO_3 . Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico y recristalizando el residuo en etanol,
- 25.- se obtienen 49,6 g (71% de la teoría) de (beta-dicloroetilamino)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno: agujas incoloras, F: 108-110°.

Ejemplo 23: (metil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 30.- En un autoclave se dispone una solución de 3,5 g (10

- mmoles) del compuesto preparado en el ejemplo 22 en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto y se enfría a -60° . Después de añadir unos 5 g (aproximadamente 100 mmoles) de metilamina, que ha sido primero licuada por enfriamiento, se cierra el recipiente de reacción y se calienta a 100° durante 90 horas. Después de haber mezclado con agua, se extrae con éter, se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico y se evapora: (metil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b) tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Triturando con metanol, se obtienen 2,05 g (67% de la teoría) de cristales crema que funden a $119-121^{\circ}$ (metanol).
- 10.-

Ejemplo 24: (Bencil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- Se calienta a 160° con agitación durante 7 horas una mezcla de 40,0 g (0,114 moles) del compuesto del ejemplo 22, de 40 g (0,374 moles) de bencilamina y de 60 ml de éter difenílico. Se distribuye la mezcla de reacción enfriada entre cloroformo y agua, se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico y se concentra a fondo. Se libera la base del clorhidrato formado por acción del gas clorhídrico y por filtración: 32,4 g (74% de la teoría) (bencil-4 piperazinil-1)-fenil-2 benzo(b)tiofeno, agujas incoloras, F: $121-123^{\circ}$ (etanol-acetona).
- 15.-
- 20.-

Ejemplo 25: (etoxicarbonil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- Se vierte gota a gota durante 30 minutos una solución a 70° de 26,7 g (69,5 mmoles) del compuesto del ejemplo 24 en 270 ml de benceno absoluto en 15,1 g (0,139 moles) de cloroformiato de etilo en 60 ml de benceno absoluto y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante, todavía,
- 25.-
- 30.-

4 horas. Eliminando el disolvente a presión reducida, se obtiene el (etoxicarbonil-4 piperazinil-1)-3 fenil-3 benzo(b) tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Se tritura con éter de petróleo: 24,5 g (96% de la teoría) de cristales incoloros, F: 115-116° (metanol).

Ejemplo 26: (piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calienta durante 2 horas y media a una temperatura del baño de 120° y egitando ocasionalmente 16,2 g (44 mmoles) del compuesto del ejemplo 25, 16 g de KOH y 20 ml de etanol. Después de enfriamiento, se vierte sobre agua y se filtra con succión. Se diluye la solución etanólica de materias sólidas por CH₂Cl₂, se separa la fase orgánica y se seca sobre carbonato potásico: (piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b) tiofeno en forma de un producto bruto oleoso. Este producto cristaliza por trituración con éter de petróleo: 11,9 g (92% de la teoría) cristales incoloros.

Ejemplo 27: (acetil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se mezclan 6,15 g (60 mmoles) de anhídrido acético a una solución de 11,8 g (40 mmoles) de (piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en 50 ml de cloruro de metileno y se abandona durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de haber lavado con amoníaco diluido, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora: 13,2 g (98% de la teoría) de piperazina del ácido (fenil-2 benzo(b)tienil-3)-4 acético, agujas incoloras, F: 167-169° (CCl₄).

Ejemplo 28: (metil-4 piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 7,0 g (24 mmoles) de (piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, 3,5 ml de formalina al 35% (41 mmoles) y de 3,5 ml de ácido fórmico al 98-100% (92 mmoles). Después de enfriar, se vierte

sobre agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico se obtienen 7,2 g (98% de la teoría) de (metil-4 piperazinil-1')-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno: cristales crema,

5.- F: 118-120° (metanol).

Ejemplo 29: dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calienta a reflujo durante 6 horas una solución de 14,4 g (53 mmoles de la dimetilamida del ácido alfa-feniltio fenilacético, de 24,5 ml (160 mmoles) de POCl_3 en 250 ml de tolueno absoluto. Después de haber mezclado con agua, se neutraliza con amoníaco, se seca la fase orgánica sobre una mezcla de K_2CO_3 y de carbón activo y se evapora: dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b) tiofeno en forma de un producto bruto oleoso que, triturado con metanol, da 11,1 g (83% de la teoría) de bastoncillos incoloros, F: 84-85° (metanol).

Preparación del producto de partida: se calientan a reflujo durante 2 horas 24,5 g (0,1 moles) de ácido alfa-feniltio fenilacético y 25 ml (0,34 moles) de SOCl_2 . Después de haber retirado el SOCl_2 en exceso, se recoge el cloruro de ácido bruto en 200ml de dioxeno y, con agitación y enfriado, se añaden gota a gota 52 ml (0,4 moles) de una solución acuosa al 40% de dimetilamina. Después de haber diluido con agua se extrae con CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica secada sobre sulfato sódico se obtienen 26,2 g (96% de la teoría) de la N,N-dimetil (alfa, feniltio alfa, fenil)acetamida: plaquitas incoloras, F: 109-112° (benceno/éter de petróleo).

Ejemplo 30: cloro-5 piperidil-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se calienta a reflujo durante 8 horas una solución de 16,5 g (47 mmoles) de la piperidida del ácido (cloro-4 feniltio)-alfa fenilacético y de 13 ml (47 mmoles) de N-(alfa

- cloro-4 feniltio) fenilacético] piperidina en 200 ml de tolueno absoluto. Después de haber mezclado con agua, se neutraliza con amoníaco, se seca la fase orgánica sobre una mezcla de carbonato potásico y carbón activo y se evapora:
- 5.- 14,4 g (74% de la teoría) cloro-5 dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, bastoncillos amarillentos, F: 115-116° (etanol).
- Preparación del producto de partida: se calientan a reflujo durante 3 horas 20 g (72 mmoles) de ácido alfa(cloro-4 feniltio)fenilacético y 20 ml (290 mmoles) de SOCl_2 . Después de haber retirado el SOCl_2 en exceso, se disuelve el cloruro de ácido bruto en 100 ml de diclorano y, agitando y enfriando, se añaden gota a gota 21,2 ml (290 mmoles) de piperidina. Después de haber diluido con agua, se extrae con CH_2Cl_2 . Evaporando la fase orgánica secada sobre sulfato sódico, se obtienen 22,6 g (91% de la teoría) de la piperidina del ácido alfa(cloro-4 feniltio)fenilacético: bastoncillos incoloros, F: 125-126° (benceno-éter de petróleo).
- Ejemplo 31: dimetilamino-3 (cloro-4 fenil)-2 benzo(b)tiofeno
- 20.- Se calienta a reflujo durante 6 horas una solución de 15,3 g (50 mmoles) de la dimetilamida del ácido (alfa feniltio)p.cloro fenilacético (bastoncillos incoloros en la mezcla de éter de petróleo y benceno), F: 81-83° y de 23,0 g (150 mmoles) de POCl_3 en 160 ml de clorobenceno. Tratando de una manera análoga al ejemplo 29, se obtiene el dimetilamino-3 (cloro-4' fenil)-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso que cristaliza por trituración con etanol: 11,1 g (77% de la teoría), bastoncillos amarillentos, F: 114-116° (etanol).
- 25.-
- 30.- Ejemplo 32: (metil-4' -piperazinil-1)-3 fenil-2 benzo(b) tio

feno.

Procediendo como en el ejemplo 31, partiendo de la metil-1 (alfa feniltioacetil)-4 piperazina (T. C. Asthana y col. l.c), duración de la reacción 3 horas, 63% de la teoría, cristales crema, F: 119-121° (metanol).

Ejemplo 33: clorhidrato de dietilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se procede como en el ejemplo 31 partiendo de la N,N-dietil (alfa-fenil alfa-feniltio) acetamida (T.C.Asthana y col. l.c.); la duración de la reacción es de 7 horas. El producto oleoso bruto que constituye la base es disuelto en una cantidad igual de CHCl₃ y transformado en el clorhidrato por envío de gas clorhídrico. El clorhidrato cristaliza después de adición de éter: 81% de la teoría de clorhidrato de dietilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, prismas incoloros en etanol-éter, desc. a partir de 178° (en tubo soldado).

Ejemplo 34: clorhidrato de (pirrolidil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se procede como en el ejemplo 35 partiendo de la pirrolidida de N (alfa-fenil alfa-feniltioacetil) pirrolidina (T.C. Asthana y col. l.c.); la duración de la reacción es de 2 horas. 66% de la teoría de agujas incoloras en la mezcla de etanol y éter, desc. a partir de 166° (en tubo soldado).

Ejemplo 35: clorhidrato de (piperidil-1)-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se procede como en el ejemplo 29 a partir de N-(alfa, fenil alfa-feniltioacetil)piperidina (T.C. Asthana y col. l.c.); la duración de la reacción es de 10 horas. Se transforma en el clorhidrato de manera análoga a la del ejemplo 33; 59% de la teoría de cristales amarillentos en la mezcla de etanol y éter, desc. a partir de 160° (en tubo soldado).

Ejemplo 36: cloro-5 dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 5.- Se procede como en el ejemplo 31 a partir de la N,N-dimetil [alfa-(cloro-4 feniltio) alfa-fenil] acetamida (bastoncillos incoloros en la mezcla de benceno y éter de petróleo, F: 114-116°), duración de reacción: 3 horas, 60% de la teoría de bastoncillos incoloros, F: 79-81° (metanol).

Ejemplo 37: clorhidrato del (cloro-4 fenil)-2 dietilamino-3 benzo(b)tiofeno.

- 10.- Se procede como en el ejemplo 33 partiendo de la N,N-dietil (alfa-feniltio)-alfa(cloro-4 fenil) acetamida (bastoncillos incoloros en metanol, F: 82-83°); la duración de la reacción es de 8 horas. 75% de la teoría de cristales crema en la mezcla de metanol y éter, desc. a partir de 120° (en tubo soldado).

15.- Ejemplo 38: (cloro-4 fenil)-2 (di n-butilamino)-3 benzo(b) tiofeno.

- 20.- Se procede como en el ejemplo 31 partiendo de la N,N-di (n-butil) [alfa, feniltio alfa(cloro-4) fenil] acetamida (aceite amarillento que hierve entre 180 y 185° bajo 0,05 torr). La duración de la reacción es de 9 horas. Se obtiene 50% de la teoría de prismas incoloros que funden entre 48 y 50° (metanol).

Ejemplo 39: dimetilamino-3 (metoxi-4 fenil)-2 benzo(b)tiofeno

- 25.- Se procede como en el ejemplo 31 partiendo de la N,N-dimetil [alfa, feniltio alfa(metoxi-4) fenil] acetamida (agujas incoloras en benceno y éter de petróleo, S. 60-61°). La duración de la reacción es de 3 horas. Se obtiene 45% de la teoría de cristales incoloros que funden entre 163 y 165° (acetato).

30.- Ejemplo 40: Dimetilamino-3 metil-5 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se procede como en el ejemplo 31 a partir de la N,N-dimetil alfa-(metil-4 feniltio) alfa-fenilacetamida (cristales incoloros en el ciclohexano, F: 99-102°). La duración de la reacción es de 5 horas; 61% de la teoría de agujas incoloras, F: 89-92° (etanol).

5.-

Ejemplo 41: dimetilamino-3 (metiltio-5) fenil-2 benzo(b)tiofeno.

Se procede como en el ejemplo 31 a partir de la N,N-dimetil (alfa-metiltio-4 feniltio)-alfafenilacetamida (producto bruto empleado para la ciclización). La duración de reacciones de 25 horas. Se obtiene 42% de la teoría de cristales ligeramente amarillentos que funden entre 87 y 89° (metanol)

10.-

Ejemplo 42: (N-butil N-metil amio)-3 (metoxi-4 fenil)-2 benzo(b)tiofeno.

15.-

Se procede como en el ejemplo 31 a partir de la butilmetilamida del ácido (metoxi-4)feniltio-alfafenilacético (producto bruto empleado para la ciclización). La duración de la reacción es de 3 horas. 45% de la teoría de cristales crema, F: 61-62° (metanol).

20.-

Ejemplo 43: fenil-2 fenilamino-3 benzo(b)tiofeno.

25.-

Se agita a 100° durante 8 horas una mezcla de 9,6 g (30 mmoles) de anilida del ácido alfa-feniltio-fenilacético (agujas incoloras en la mezcla de benceno y de éter de petróleo, F: 142-143°), de 70 ml de tolueno absoluto y de 30,6 g (211 mmoles) de anhídrido fosfórico. Se vierte la mezcla de reacción enfriada sobre hielo, se alcaliniza por amoníaco concentrado y se extrae con cloruro de metileno. Secando sobre sulfato sódico y evaporando la fase orgánica se obtienen 8,9 g (98,4% de la teoría) de producto bruto que se recrystaliza en etanol: 5,7 g (64% de la teoría) de cristales ama-

30.-

illos, F: 150-151^o (etanol).

Ejemplo 44: fenil-2 fenilamino-3 benzo(b)tiofeno.

- 5.- Se calientan a 100^o durante 19 horas 3,0 g de anilida del ácido feniltio-fenilacético (agujas incoloras en la mezcla de benceno y éter de petróleo, F: 142-143^o) en 130 g de ácido polifosfórico. Se vierte sobre agua la mezcla de reacción enfriada, se alcaliniza por amoníaco concentrado y se extrae con cloruro de metileno. Secando sobre sulfato de sodio y evaporando los extractos de cloruro de metileno, se obtienen 1,7 g (60,0% de la teoría) de aceite amarillo que recristaliza en etanol: 1,5 g (45% de la teoría) de cristales amarillos, F. 150-151^o (etanol).

Ejemplo 45: (bromo-5 fenil-2 (benzil-4 piperazinil-1)) benzo(b)tiofeno.

- 15.- Procediendo como en el ejemplo 31 a partir de la N'-benzil-piperazida del ácido (bromo-4 feniltio)-alfa fenilacético (cristales incoloros en metanol), F. 115-117^o). La duración de la reacción es de 40 horas. 57,2% de la teoría, agujas incoloras, F. 156-157^o (etanol).

20.- Ejemplo 46: (cloro-4 fenil)-2 morfolino-3 benzo(b)tiofeno.

- 25.- Procediendo como en el ejemplo 31 partiendo de la N[(alfa-feniltio)alfa(cloro-4 fenil)etil] morfolina (prismas incoloros en la mezcla de benceno y éter de petróleo, F. 118-119^o). La duración de la reacción es de 3 horas y media, 57% de la teoría, cristales crema, F.140-141^o (etanol-benceno).

Ejemplo 47: dibencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- 30.- Se ponen 40,2 g (0,33 moles) de ácido benzoico en 100 ml de benceno absoluto y enfriando y agitando se añaden en porciones 3,78 g (0,1 moles) de NaBH₄ con suficiente lenti-

- tud para que la temperatura no rebase los 20°. Después de adición de 6,3 g (20 mmoles) de bencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, se calienta a reflujo durante 60 minutos. Se adiciona la mezcla de reacción todavía caliente y agitando a medio litro de agua y se neutraliza con amoníaco. Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico y recristalizando el residuo en etanol, se obtiene 5,1 g (41% de la teoría) de dibencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, cristales incoloros, F. 98-100°.
- 5.-
- 10.- Preparación del producto de partida: se calienta a reflujo durante 10 horas con trampa de agua una solución de 15,0 g (67 mmoles) de amino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno y de 7,8 g (74 mmoles) de benzaldehído recién destilado en 50 ml de benceno. Después de haber enfriado, se diluye con benceno, se elimina el benzaldehído en exceso agitando con una solución de bisulfito de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora: bencilidnamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso que cristaliza cuando se tritura con metanol; 19,0 g (91% de la teoría) de cristales amarillos, F. 92-93° (etanol). Se calientan a reflujo con agitación durante 25 horas 9,5 g (31 mmoles) de esta base de Schiff y 12 g (0,32 moles) de NaBH₄ en 300 ml de etanol absoluto. Se diluye con agua la mezcla de reacción enfriada y se extrae con éter. Evaporando la fase orgánica secada sobre carbonato potásico se obtiene el bencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto oleoso bruto que cristaliza cuando se trituran con metanol. 9,0 g (92% de la teoría), cristales incoloros, F. 52-53° (metanol)
- 15.-
- 20.-
- 25.-
- Ejemplo 48: dimetilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.
- 30.- Por reacción del metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno

- sobre el sulfato de dimetilo; se calienta a 110° con agitación durante 10 horas 4,8 g (20 mmoles) de metilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno con 30 ml de sulfato de dimetilo; después de adición de 100 ml de H₂O al 20%, se calienta a reflujo durante 2 horas para destruir el sulfato de dimetilo en exceso. Se extrae la mezcla de reacción enfriada con éter, se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico y se evapora para obtener el dimetil amino-3 fenil-4 benzo(b)tiofeno en forma de producto bruto oleoso que, triturado con metanol, cristaliza: 4,0 g (79% de la teoría) de bastoncillos amarillos, F. 85-86° (metanol).

Ejemplo 49: dibencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno a partir del bencilamina-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno.

- Se calienta a reflujo con agitación durante 15 horas 6,3 g (20 mmoles) de bencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno, al mismo tiempo que 4,0 g (23 mmoles) de bromuro de bencilo, 4,0 g (29 mmoles) de carbonato potásico y 0,5 g (3,3 mmoles) del NaI en 60 ml de cloroformo absoluto. Después de haber enfriado, se vierte sobre agua, se separa la fase orgánica y se lava con agua. Secando sobre carbonato potásico y eliminando el disolvente, se obtiene el dibencilamino-3 fenil-2 benzo(b)tiofeno en forma de un producto bruto oleoso que cristaliza cuando es triturado con etanol; 5,1 g (63% de la teoría) cristales incoloros, F. 97-100° (etanol).

25.- Ejemplo 50: Clorhidrato de metilamino-fenil-2-benzo(b)tiofeno

- Se calienta a reflujo con agitación durante 7 horas una mezcla de 12,9 g (50 mmoles) de la metilamida del ácido alfa-feniltio-fenil-acético (agujas blancas finas en benceno, F. 138-140°) y de 50 g (350 mmoles) de P₂O₅ en 250 ml de tolueno absoluto. Se vierte sobre una mezcla de agua y hielo la mez-

cla de reacción enfriada. Se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae con CH_2Cl_2 . Después de haber secado sobre carbonato potásico y evaporado la fase orgánica, se obtiene un producto bruto oleoso que se recoge en un pocó de CHCl_3 y que se transforme en el clorhidrato por gas clorhídrico: 9,0 g (66% de la teoría) del producto del título en forma de cristales incoloros en la mezcla de etanol y éter, desc. a partir de 198° (en tubo soldado).

Ejemplo 51: Cloro-5-metilamino-3-fenil-2-benzo(b)tiofeno.

10.- Se procede como en el ejemplo 19 a partir de la metilamida del ácido alfa-(cloro-4-feniltio)-fenilacético (prismas incoloros en metanol, F 149-151 $^\circ$), duración de la reacción 4 horas, cristales incoloros en etanol, desc. a partir de 218° (en tubo soldado).

15.- Ejemplo 52: Clorhidrato de etilamino-3-feniltio-benzo(b)tiofeno.

Se procede como en el ejemplo 19 a partir de la etilamida del ácido alfa-feniltio-fenilacético (agujas incoloras en la mezcla de benceno y éter de petróleo, F 118-120 $^\circ$), duración de la reacción 6 horas, 71% de la teoría, de agujas incoloras en etanol, desc. a partir de 205° (en tubo soldado).

25.- Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos de que se informa a continuación ponen en evidencia la buena tolerancia y las actividades de los derivados del invento, especialmente hipolipemiante e hipocoloesterolemiante.

El invento, tiene, por tanto, por objeto un medicamento que presenta en particular actividades hipolipemiante e hipo-

colesterolemiante, caracterizado porque contiene, a título de principio activo, un compuesto de fórmula I, o una sal por adición de un ácido farmacéuticamente aceptable o un derivado de amonio cuaternario de un derivado de fórmula I.

5.- ESTUDIO TOXICOLOGICO.

Este estudio ha puesto en evidencia la escasa toxicidad de los derivados del invento.

La toxicidad aguda ha sido determinada por la vía oral en la rata y el ratón según el método de Miller y Tainter:
10.- la DL 50/24h/Kg de peso corporal es superior a 4 g para todos los derivados.

La toxicidad subaguda, por la vía oral, ha sido estudiada durante 3 y 6 semanas en la rata y durante 4 semanas en el perro. La experimentación ha recaído sobre el estudio
15.- del comportamiento del crecimiento y del aumento de peso, de las necesidades de alimentos y de agua, exámenes hematólogicos y bioquímicos, examen macroscópico (peso y estado de los órganos) y microscópico (histopatología) después del sacrificio.

20.- Esta experimentación ha mostrado que los derivados del invento eran bien tolerados a lo largo de los diferentes ensayos.

ESTUDIO FARMACOLOGICO.

Esta experimentación, que ha puesto en evidencia la
25.- neta acción hipocolesterolemiantes y hipolipemiantes de los compuestos del invento se ha efectuado según dos métodos.

1) en el conejo.

Los animales, distribuidos en varios lotes de 15, son, son alimentados con pienso enriquecido en colesterol (14).
30.- El lote A, que sirve de testigo, no es tratado, los otros

lotes reciben además los derivados a ensayar a la dosis de 100 mg/Kg, administrados por la vía oral, en suspensión en una solución acuosa de goma arábiga a 5%. El primer día de experimentación, y luego cada 15 días durante 75 días, se

- 5.- efectúan sobre todos los animales los exámenes biológicos en el curso de los cuales se dosifican los diferentes elementos que traducen la dislipemia: colesterol total (T), colesterol esterificado (E), colesterol libre (L), relación de esterificación (E/T), ensayo de Kunkel-Fenol (K1), ensayo de Kunkel-Fenol (K2), ensayo de Burnstein al dextrano (B) y lípidos séricos (LS).
- 10.-

Al final del ensayo, todos los animales son sacrificados y se les hace la autopsia; se procede entonces a un examen macroscópico de los hígados y de las aortas y se anota con 0 a 3 la importancia de las infiltraciones grasosas del hígado y con 0 a 4 la intensidad de las lesiones ateromatosis aórticas.

15.-

- Los resultados concernientes a los derivados más activos y que representan los valores medios establecidos en el interior de cada lote, se agrupan en las Tablas siguientes:
- 20.-

		1er. día							
Lotes		T	E	L	E/T	K1	K2	B	LS
25.-	A testigo	0,52	0,27	0,25	0,51	7,8	12,4	10,5	2,1
	B Derivado nº. 1	0,52	0,28	0,24	0,53	7,9	12,8	10,8	1,98
	C Derivado 29	0,58	0,27	0,28	0,46	7,8	12,7	10,7	1,95
30.-	D Derivado 37	0,57	0,27	0,30	0,47	8,2	12,9	10,5	2,00

Lotes	T	E	L	E/T	K1	K2	B	LS
E Derivado 42	0,51	0,26	0,25	0,50	8,1	13,7	11,2	2,05
F Derivado 19	0,57	0,28	0,29	0,50	8,0	13,1	10,9	1,97
5.- G Derivado 24	0,55	0,28	0,27	0,50	8,2	13,0	10,8	2,00

Día 30

Lotes	T	E	L	E/T	K1	K2	B	LS
10.- A testigo	2,35	1,50	0,85	0,63	21,8	31,9	26,8	3,90
B Derivado Nº. 1	1,50	0,95	0,55	0,63	18,8	25,7	21,3	2,9
C Derivado 29	1,48	0,89	0,59	0,50	18,4	24,9	21,00	2,85
15.- D Derivado 37	1,55	0,97	0,58	0,62	18,8	25,1	21,3	2,85
E Derivado 42	1,45	0,90	0,55	0,62	18,9	25,5	21,2	2,91
F Derivado 19	1,47	0,95	0,52	0,64	18,4	25,3	2,3	2,84
20.- G Derivado 24	1,50	0,98	0,52	0,65	18,8	25,3	2,1	2,87

Día 75º

Lotes	T	E	L	E/T	K1	K2	B	LS
25.- A testigo	3,71	2,30	1,41	0,61	43,8	67,1	52,3	5,85
B Derivado nº. 1	2,96	1,84	1,12	0,62	33,3	44,2	36,2	4,18
C Derivado 29	2,90	1,75	1,15	0,60	32,6	41,5	35,1	3,95
D Derivado 37	2,94	1,80	1,14	0,61	32,8	46,7	35,7	4,15
30.- E Derivado 42	2,94	1,85	1,09	0,61	33,2	45,0	35,4	4,05

Lotes	T	E	L	E/T	K1	K2	B	IS
F Derivado 19	2,91	1,79	1,12	0,61	33,5	46,5	36,1	4,08
G Derivado 24	2,91	1,80	1,11	0,61	32,9	48,2	35,2	3,98

5.-

Lotes	Infiltraciones gra- sosas del hígado	Lesiones ateromato- sas aórticas
A testigo	2,9	3,5
B derivado nº. 1	1,1	1,6
C derivado nº.29	0,8	1,1
D derivado nº.37	1,00	1,3
E derivado nº.42	0,9	1,5
F derivado nº.19	1,2	1,3
G derivado nº.24	1,00	1,4

10.-

15.-

2) en la rata.

20.-

25.-

30.-

La experimentación se ha efectuado según el ensayo al propiltiouracilo (Raney y Col. J. Pharmacol. Exper. Therap. 1963, 142, 132-136). El propiltiouracilo administrado a ratas adultas posee la propiedad de hacerles hipercolesterolémicas; el índice plasmático de colesterol aumenta en estas condiciones aproximadamente en 15%. La experimentación es efectuada sobre diferentes lotes de ratas, no recibiendo el lote testigo más que el propiltiouracilo, y recibiendo los otros lotes tratados, además, el medicamento del invento a la dosis oral de 100mg/Kg.

Al 11º día de la experimentación, se efectúan las tomas sanguíneas y se dosifica el colesterol libre y el colesterol total. Se comprueba que en el caso de los animales tratados, los índices de colesterol son netamente menores con relación

a los animales testigo.

Los resultados obtenidos están agrupados en la Tabla siguiente:

	Colesterol libre g/l	Colesterol total g/l
5.-		
testigo (lote A)	0,23	0,87
derivado nº. 1 (lote B)	0,15	0,61
derivado nº. 29 (lote C)	0,12	0,50
10.-		
derivado nº. 37 (lote D)	0,13	0,58
derivado nº. 42 (lote E)	0,12	0,54
derivado nº. 19 (lote F)	0,14	0,58
derivado nº. 24 (lote G)	0,14	0,56

15.- Los resultados de que se acaba de informar poner en evidencia, por una parte, la buena tolerancia de los derivados del invento y, por otra, su acción hipocolesterolemizante e hipolipemiante.

20.- El medicamento del invento puede presentarse, para la administración por la vía oral, en forma de comprimidos, comprimidos grajeados, cápsulas, gotas o jarabe. Puede también presentarse para la administración por vía rectal en forma de supositorios y para la administración por vía parenteral, en forma de soluto inyectable.

25.- Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de 0,050 g a 0,500 g de principio activo, pudiendo variar de 0,050 g a 1,5 g de principio activo las dosis administrables diariamente.

30.- Se darán a continuación, a título de ejemplo no limitativo, algunas formulaciones farmacéuticas del medicamento

del invento.

1. COMPRIMIDOS

Derivado nº. 290,100 g

Excipiente: almidon de trigo, talco, fécula de patata, es-

5.- tearato de magnesio:

2. COMPRIMIDOS GRAJEADOS

Derivado nº. 370,100 g

Excipiente: lactosa, fécula de maíz, estearato de magnesio,

acetato de etilo, cera blanca, agua purificada, goma arábi-

10.- ga, amarillo de tartrazina, sílice coloidal, azúcar, talco.

3. CAPSULAS

Derivado nº. 420,150 g

Excipiente: estearato de magnesio, talco.

4. SUPOSITARIOS

15.- Derivado nº. 190,100 g

Excipiente: triglicéridos semi-sintéticos.

5. SOLUTO INYECTABLE

Derivado nº. 240,075 g

Excipiente: suero isotónico.

20.- Por sus propiedades hipocolesterolemiantes e hipolipemiantes, el medicamento del invento es empleado ventajosamente en terapéutica.

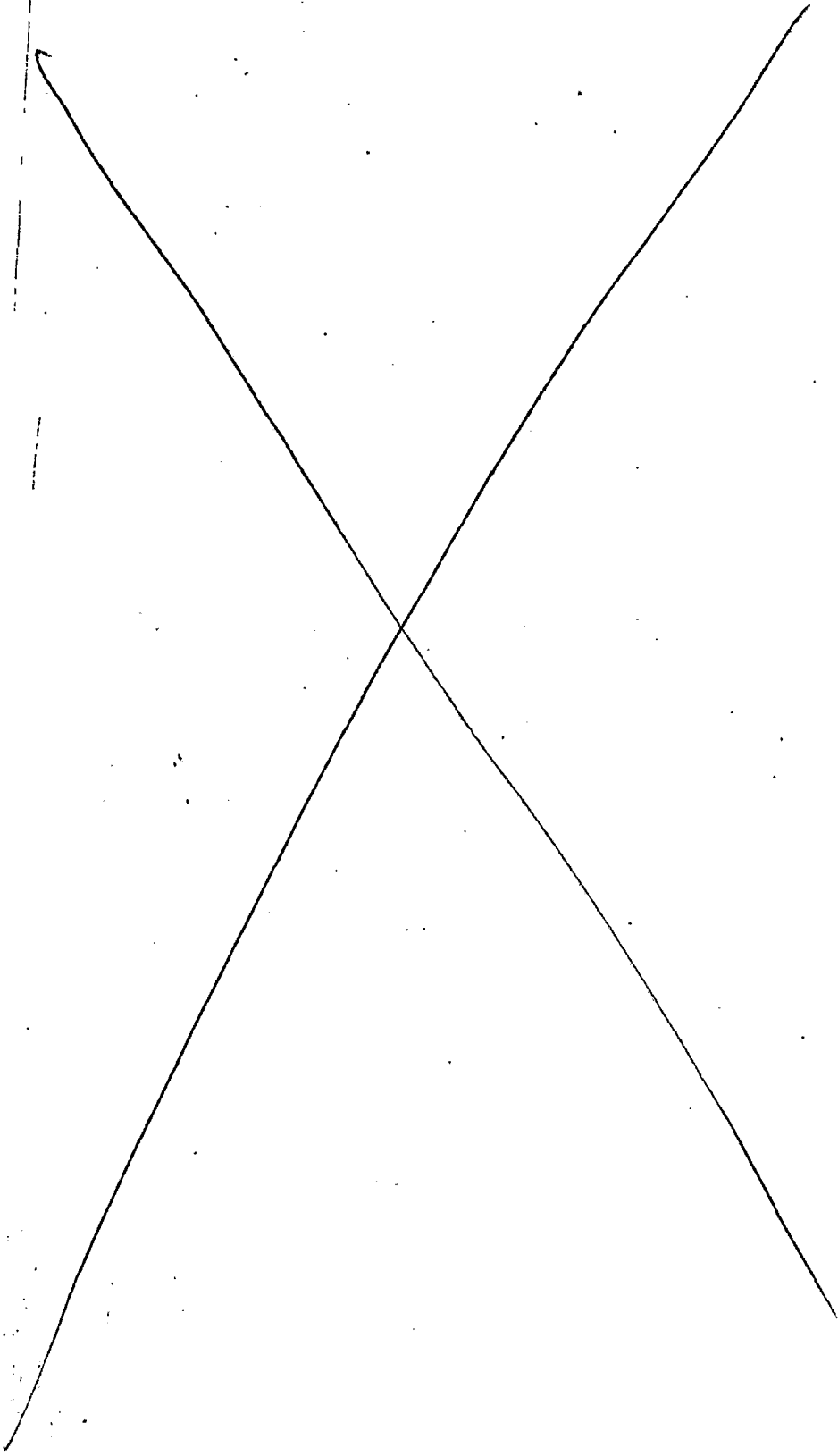
Normaliza los índices sanguíneos del colesterol y de los lípidos regularizando su metabolismo y protege así efica-

25.- zamente al organismo de los ataques vasculares de origen aterosclerótico así como de sus complicaciones a los niveles cardiaco, cerebral o periférico.

Está indicado en las hiperlipidemias eterógenas tales como las hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias, hi-

30.- perlipidemias mixtas y las manifestaciones clínicas de la

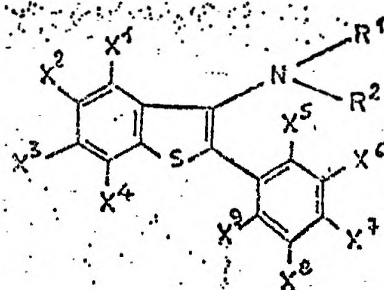
enfermedad aterosclerosa, tales como coronaritis, infarto de miocardio, insuficiencia vascular cerebral, arteritis de los miembros inferiores, hipertensión arterial.



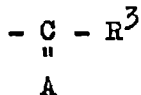
N O T A.-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por veinte años son los siguientes:

- 5.- 12.- Procedimiento de preparación de los derivados del amino-3-fenil-2-benzo(b)tiófeno, mono o disustituídos sobre el átomo de nitrógeno, de fórmula:

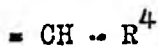


- 10.- en la cual X¹ a X⁹, que son idénticos o diferentes, son hidrógeno, alchilo con hasta 3 átomos de carbono, cloro, bromo, metoxi o metiltio, R¹ es hidrógeno, alchilo con hasta 3 átomos de carbono y eventualmente bromado, clorado o metoxilado, fenilo eventualmente clorado o metoxilado, aralchilo con un total hasta 9 átomos de carbono y eventualmente clorado o metoxilado sobre el núcleo fenilo, R² es hidrógeno, fenilo, bencilo o un radical de fórmula:



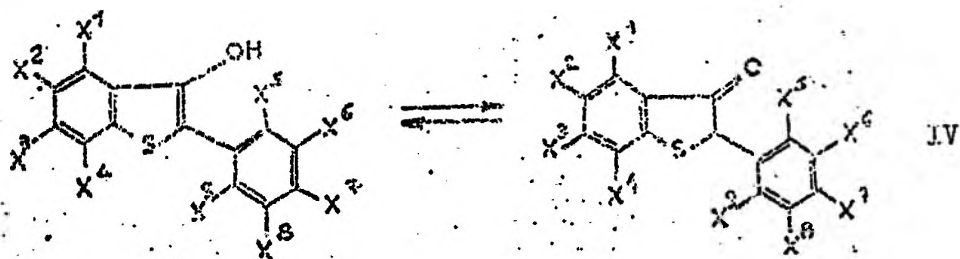
II,

- 20.- en la cual A es dos átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno y R³ puede asumir los mismos significados que los dados para R¹, siendo los significados tomados por R¹ y R³ independientes uno de otro, o R¹ y R² forman conjuntamente el radical de una base de Schiff de fórmula:



III,

- en la cual R⁴ no es hidrógeno, sino que puede tomar los mismos significados que R³, o el grupo - N $\begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ forma el radical de una amina secundaria heterocíclica que, en el caso de la piperazina puede, en su caso, estar sustituida en el segundo átomo de nitrógeno por un alcoholo con hasta 6 átomos de carbono, por un acilo alifático o aromático con hasta 8 átomos de carbono, por un fenilo eventualmente clorado o metoxilado o por un aralcoholo, eventualmente clorado o metoxilado en el núcleo fenilo, con hasta 9 átomos de carbono en total, caracterizado porque consiste en: a) en hacer reaccionar derivados fenil-2tioindoxílicos de fórmula:

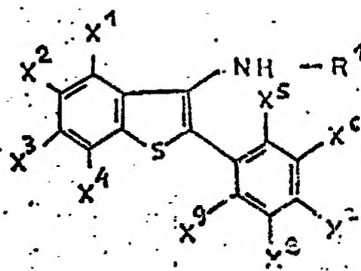


en las cuales X¹ a X⁹ tienen los significados citados sobre compuestos de fórmula:



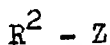
- 15.- en la cual R⁵ y R⁶ no representan conjuntamente el resto de una base de Schiff, sino que el R⁵ corresponde a R¹ y R⁶ corresponde a R² o el grupo - N $\begin{matrix} \nearrow R^5 \\ \searrow R^6 \end{matrix}$ tiene el mismo significado que el grupo - N $\begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$, con eliminación de agua, en su caso con adición de ácido carboxílico simple y/o de catalizador, como ácidos de Lewis, para obtener compuestos de fórmula I

en los cuales R^1 y R^2 o el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ tienen los significados de R^5 y R^6 o de $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$ de la fórmula V, o b) en acilar o en alcoholar de la manera clásica aminas primarias o secundarias de fórmula:



VI

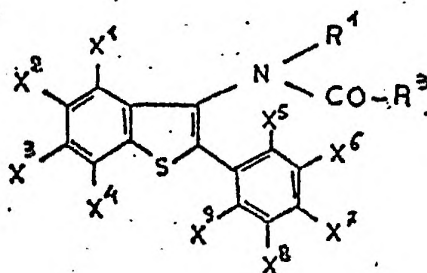
5.- en la cual X^1 a X^9 y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula I, por ejemplo con ayuda de agentes de alcoholación o de acilación de fórmula:



VII

10.- en la cual R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I y Z es un grupo lábil que permita un intercambio nucleófilo para obtener compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 no representan juntos el resto de una base de Schiff y el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ no representa el resto de una amina se-

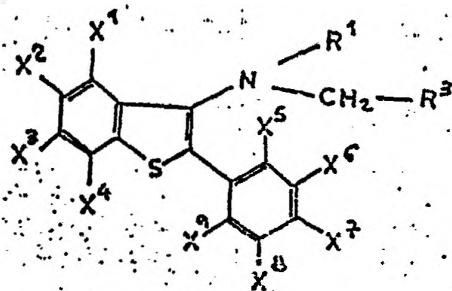
15.- cundaria heterocíclica, sino que R^1 y R^2 tienen el mismo significado que el que se ha indicado a propósito de la fórmula I, o c) en transformar compuestos acilados en el nitrógeno de fórmula:



VIII

en la cual X^1 a X^9 y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula I y R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula II, ya por hidrólisis para obtener los compuestos de fórmula VI, ya por reducción con $LiAlH_4$ para obtener compuestos de fórmula:

5.-



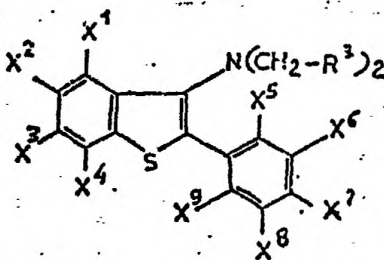
IX

en la cual X^1 a X^9 , R^1 y R^3 tienen los mismos significados que en la fórmula VIII, o d) en formar, a partir de las aminas primarias o secundarias de fórmula



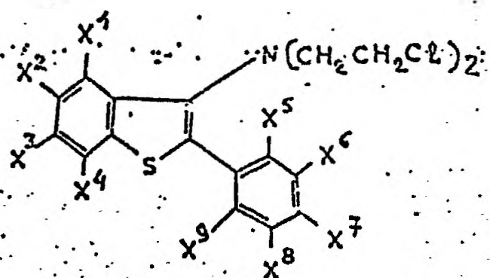
X

10.- en la cual R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula II, ya, en el caso en que R^1 no es hidrógeno, compuestos de fórmula IX en los cuales R^1 no es hidrógeno, ya, en el caso de que R^1 sea hidrógeno, de preferencia compuestos de fórmula:



XI

15.- en la cual X^1 a X^9 y R^3 tienen los mismos significados que en la fórmula VIII, o e) en hacer reaccionar compuestos de fórmula:

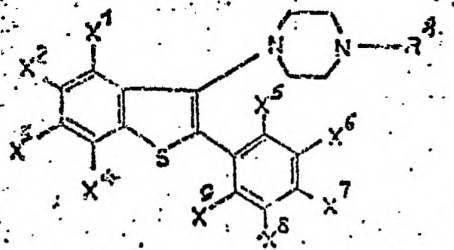


XIII

en la cual X^1 a X^9 tienen los mismos significados que en la fórmula I, sobre aminas primarias de fórmula:



5.- en la cual R^7 es hidrógeno, alcoholo simple con hasta 6 átomos de carbono, fenilo eventualmente clorado o metoxilado o aralcoholo con a lo sumo 9 átomos de carbono en total y eventualmente clorado o metoxilado sobre el núcleo fenilo en compuestos de fórmula:

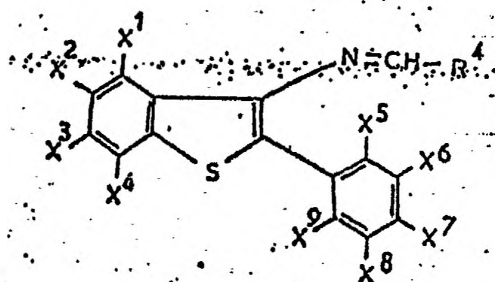


XIV

10.- en la cual X^1 a X^9 tienen los mismos significados que en la fórmula I y R^8 tiene el mismo significado que R^7 en la fórmula XIII, o f) en transformar compuestos de fórmula XIV en la cual R^8 es el resto bencilo, por debencilación, en compuestos de fórmula XIV para la cual $R^8 = H$ que, a su vez, en su caso, por acción de agentes de alcoholación, de acilación o de aralcoholación clásicos, son transformados en compuestos de fórmula XIV en la cual R^8 es acilo, alcoholo, o aralcoholo, o g) en hacer reaccionar aminas primarias de fórmula VI en la cual $R^1 = H$ sobre aldehidos de fórmula:

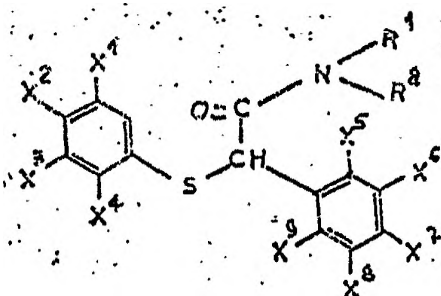


en la cual R^4 tiene el mismo significado que en la fórmula III, para obtener bases de Schiff de fórmula:



XVI

- 5.- en la cual X^1 a X^9 y R^4 tienen los mismos significados que en las fórmulas I y III que, a su vez, en su caso, por reducción o por hidrogenación, especialmente por acción de hidruro complejo, en particular de $NaBH_4$, pueden ser transformadas en compuestos de fórmula IX en la cual R^1 es hidrógeno y R^3 no es simultáneamente hidrógeno, es decir, que $R^3 = R^4$, o b) en transformar amidas de fórmula:



XVII

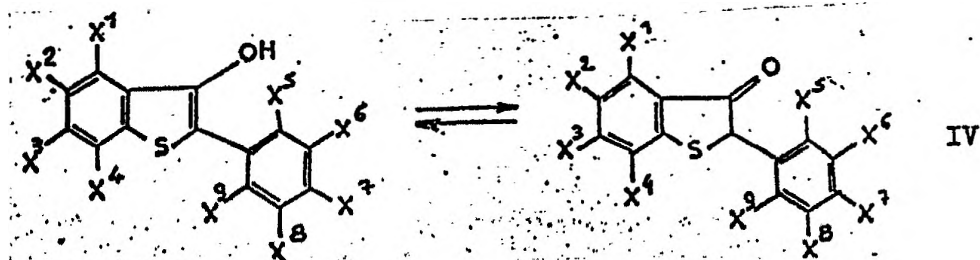
- 10.- en la cual R^1 y R^8 son idénticos o diferentes y R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, al paso que R^8 no es acilo, sino que tiene el mismo significado que R^2 en la fórmula I, teniendo el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^8 \end{matrix}$ el mismo significado que el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ de la fórmula I, por acción de un agente
- 15.- de ciclización, tal como P_2O_5 o el ácido polifosfórico, en compuestos de fórmula I o en sus sales, en los cuales R^1 y R^2 tienen el mismo significado que R^1 y R^8 en la fórmula XVII, o en los cuales el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ tiene los significa-



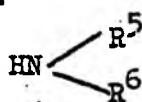
III,

en la cual R^4 no es hidrógeno, sino que puede tomar los mismos significados que R^3 , o el grupo $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ forma el radical de una amina secundaria heterocíclica que, en el caso de la piperazina puede, en su caso, estar sustituida en el se-

- 5.- segundo átomo de nitrógeno por un alcoholo con hasta 6 átomos de carbono, por un acilo alifático o aromático con hasta 8 átomos de carbono, por un fenilo eventualmente clorado o metoxilado o por un aralcoholo, eventualmente clorado o metoxilado en el núcleo fenilo, con hasta 9 átomos de carbono en total, caracterizado porque consiste en: a) en hacer reaccionar derivados fenil-2tioindoxílicos de fórmula:
- 10.-



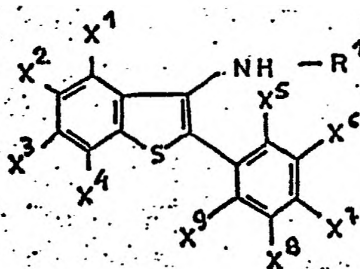
en las cuales X^1 a X^9 tienen los significados citados sobre compuestos de fórmula:



V

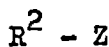
- 15.- en la cual R^5 y R^6 no representan conjuntamente el resto de una base de Schiff, sino que el R^5 corresponde a R^1 y R^6 corresponde a R^2 o el grupo $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{matrix}$ tiene el mismo significado que el grupo $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$, con eliminación de agua, en su caso con adición de ácido carboxílico simple y/o de catalizador,
- 20.- como ácidos de Lewis, para obtener compuestos de fórmula I

en los cuales R^1 y R^2 o el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ tienen los significados de R^5 y R^6 o de $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$ de la fórmula V, o b) en acilar o en alcoholar de la manera clásica aminas primarias o secundarias de fórmula:



VI

5.- en la cual X^1 a X^9 y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula I, por ejemplo con ayuda de agentes de alcoholación o de acilación de fórmula:

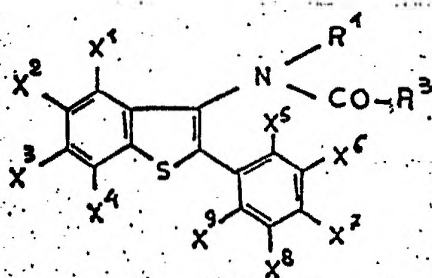


VII

10.- en la cual R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I y Z es un grupo lábil que permita un intercambio nucleófilo para obtener compuestos de fórmula I en los cuales R^1 y R^2 no representan juntos el resto de una base de Schiff

y el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ no representa el resto de una amina se-

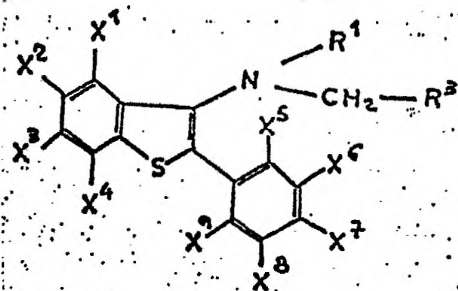
15.- cundaria heterocíclica, sino que R^1 y R^2 tienen el mismo significado que el que se ha indicado a propósito de la fórmula I, o c) en transformar compuestos acilados en el nitrógeno de fórmula:



VIII

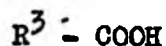
en la cual X^1 a X^9 y R^1 tienen el mismo significado que en la fórmula I y R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula II, ya por hidrólisis para obtener los compuestos de fórmula VI, ya por reducción con $LiAlH_4$ para obtener com-

5.- puestos de fórmula:



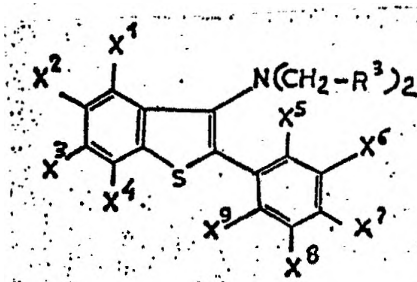
IX

en la cual X^1 a X^9 , R^1 y R^3 tienen los mismos significados que en la fórmula VIII, o d) en formar, a partir de las aminas primarias o secundarias de fórmula



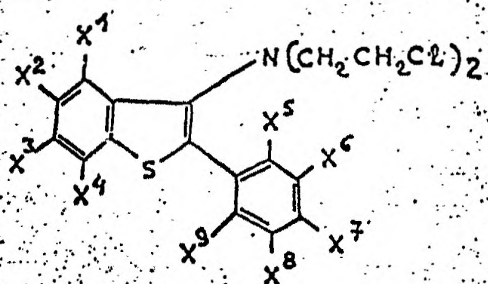
X

10.- en la cual R^3 tiene el mismo significado que en la fórmula II, ya, en el caso en que R^1 no es hidrógeno, compuestos de fórmula IX en los cuales R^1 no es hidrógeno, ya, en el caso de que R^1 sea hidrógeno, de preferencia compuestos de fórmula:



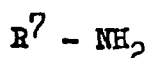
XI

15.- en la cual X^1 a X^9 y R^3 tienen los mismos significados que en la fórmula VIII, o e) en hacer reaccionar compuestos de fórmula:



XIII

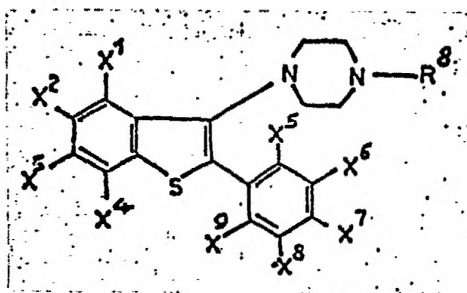
en la cual X^1 a X^9 tienen los mismos significados que en la fórmula I, sobre aminas primarias de fórmula:



XIII

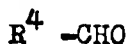
en la cual R^7 es hidrógeno, alcohol simple con hasta 6 átomos de carbono, fenilo eventualmente clorado o metoxilado o

- 5.- aralcoholo con a lo sumo 9 átomos de carbono en total y eventualmente clorado o metoxilado sobre el núcleo fenilo en compuestos de fórmula:



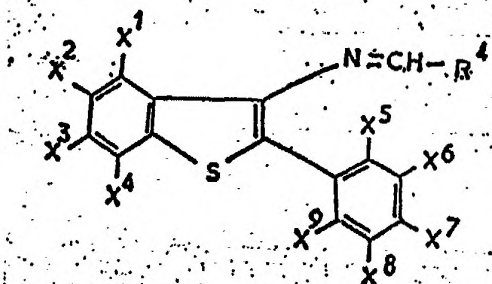
XIV

- 10.- en la cual X^1 a X^9 tienen los mismos significados que en la fórmula I y R^8 tiene el mismo significado que R^7 en la fórmula XIII, o f) en transformar compuestos de fórmula XIV en la cual R^8 es el resto bencilo, por desbencilación, en compuestos de fórmula XIV para la cual $R^8 = H$ que, a su vez, en su caso, por acción de agentes de alcoholación, de acilación
- 15.- o de aralcoholación clásicos, son transformados en compuestos de fórmula XIV en la cual R^8 es acilo, alcohol, o aralcoholo, o g) en hacer reaccionar aminas primarias de fórmula VI en la cual $R^1 = H$ sobre aldehidos de fórmula:



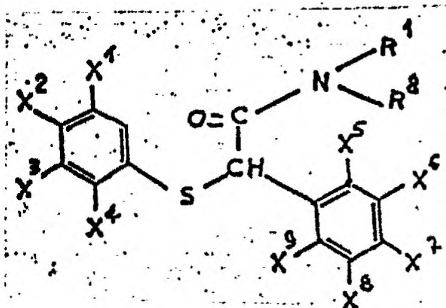
XV

en la cual R^4 tiene el mismo significado que en la fórmula III, para obtener bases de Schiff de fórmula:



XVI

5.- en la cual X^1 a X^9 y R^4 tienen los mismos significados que en las fórmulas I y III que, a su vez, en su caso, por reducción o por hidrogenación, especialmente por acción de hidruro complejo, en particular de $NaBH_4$, pueden ser transformadas en compuestos de fórmula IX en la cual R^1 es hidrógeno y R^3 no es simultáneamente hidrógeno, es decir, que $R^3 = R^4$, o h) en transformar amidas de fórmula:



XVII

10.- en la cual R^1 y R^2 son idénticos o diferentes y R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, al paso que R^2 no es acilo, sino que tiene el mismo significado que R^1 en la fórmula I, teniendo el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ el mismo significado que el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ de la fórmula I, por acción de un agente de ciclización, tal como P_2O_5 o el ácido polifosfórico, en compuestos de fórmula I o en sus sales, en los cuales R^1 y R^2 tienen el mismo significado que R^1 y R^2 en la fórmula XVII, o en los cuales el grupo $-N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ tiene los significa-

15.-

dos indicados en la fórmula I, pudiendo los compuestos básicos obtenidos eventualmente ser salificados por acción de ácido de la manera clásica.

3º.- Procedimiento según el punto 2º, caracterizado porque X^1 , X^6 , X^8 y X^9 son hidrógeno.

4º.- Procedimiento según el punto 2º, caracterizado porque todos los X son hidrógeno.

5º.- Procedimiento según el punto 2º, caracterizado porque X^1 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^8 y X^9 son hidrógeno y R^1 y R^2 son alcohol inferior con hasta 5 átomos de carbono.

6º.- Procedimiento según el punto 2º, caracterizado porque R^1 y R^2 forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un grupo piperidino.

7º.- Procedimiento según el punto 2º, caracterizado porque X^1 no es hidrógeno cuando X^4 no es hidrógeno.

8º.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL AMINO-3-FENIL-2-BENZO(B)TIOFENO", todo tal y conforme se describe en la presente Memoria, la cual consta de 65 folios mecanografiados por una sola cara.

Madrid,

