

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 005**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2009 E 09754679 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2287160**

54 Título: **Derivado de óxido de benzotiofeno y sus sales**

30 Prioridad:

28.05.2008 JP 2008139007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.06.2014

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5 Nishishinjuku 3-Chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, TETSURO y
KATO, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 465 005 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**Derivado de óxido de benzotiofeno y sus sales****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de óxido de benzotiofeno o una sal del mismo que es útil como profármaco de un agente terapéutico para las enfermedades nerviosas centrales y periféricas.

10 Técnica anterior

En el estudio de un agente terapéutico, se han descubierto muchos fármacos mediante un método que utiliza un modelo in vitro. Sin embargo, algunos medicamentos tienen una biodisponibilidad baja y tienen utilidad terapéutica limitada. Con el fin de evitar estos problemas, se han conocido medios de modificación química de un compuesto para formar un profármaco.

Un derivado de benzotiofeno, que es tipificado por el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)-3-azetidínol, tiene una actividad neuroprotectora, una actividad promotora de la regeneración del nervio y una actividad promotora del desarrollo de las neuritas y es un compuesto útil como agente terapéutico para las enfermedades nerviosas centrales y periféricas (Documento de Patente 1). El Documento de Patente 2 se refiere a un potenciador de la proteína quinasa C que contiene un derivado benzotiofenalquiléter o una sal del mismo. El Documento de Patente 3 se refiere a un inductor de la neurogénesis y el agente terapéutico para trastornos mentales que contiene un derivado de benzotiofenalquiléter. Sin embargo, el derivado de óxido de benzotiofeno descrito en la presente solicitud nunca antes se había conocido.

25

Referencia a las técnicas anteriores**Documento de patente**

30 DOCUMENTO DE PATENTE 1: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 03/035647

DOCUMENTO DE PATENTE 2: EP 2 048 145 A1

DOCUMENTO DE PATENTE 3: EP 2 011 796 A1

Resumen de la invención

35

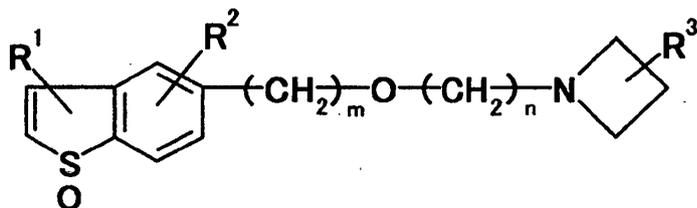
Problemas a resolver por la invención

Se ha deseado intensamente un compuesto que tenga una actividad neuroprotectora, una actividad promotora de la regeneración del nervio y una actividad promotora del desarrollo de neuritas y sea útil como agente terapéutico para enfermedades centrales y nerviosas.

40

Medios para resolver los problemas

45 Bajo estas circunstancias, los autores de la presente invención han encontrado que un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la siguiente fórmula general [1] o una sal del mismo se convierte en un derivado de benzotiofeno representado por la siguiente fórmula general [2] o una sal del mismo en el organismo vivo y es útil como profármaco de un derivado de benzotiofeno correspondiente o una sal del mismo:

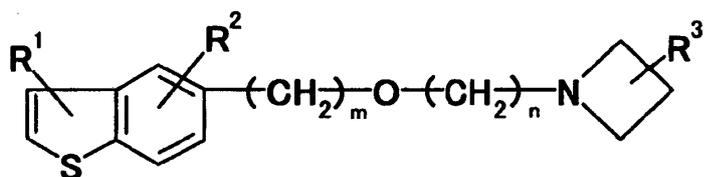
[Fórmula 1]

50

en donde, R¹ y R² son iguales o diferentes y representan uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquenilo, alqueniloxi, amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo o heterocíclico que pueden estar sustituidos, un grupo amino, hidroxilo o carboxilo que pueden estar protegidos, un grupo nitro y un grupo oxo; R³ representa un grupo alquilamino que puede estar sustituido, un grupo amino o hidroxilo que pueden estar protegidos; y m y n son iguales o diferentes y representan cada uno un número entero de 1 a 6;

55

[Fórmula 2]



en donde, R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

Adicionalmente, los autores de la presente invención han encontrado que mediante la administración de un derivado de óxido de benzotiofeno o una sal del mismo, la concentración de un derivado de benzotiofeno correspondiente o una sal del mismo en la sangre no se incrementa rápidamente y se mantiene a una alta concentración durante un largo periodo de tiempo y han completado la presente invención.

Ventajas de la invención

Un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo es útil como profármaco de un derivado de benzotiofeno correspondiente o una sal del mismo. Adicionalmente, un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo es útil como una sustancia fármaco de una preparación de acción prolongada de un derivado de benzotiofeno correspondiente o una sal del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra la concentración de un compuesto A en el plasma después de la administración de un maleato del compuesto A y un maleato de óxido del compuesto A; y

La Fig. 2 es un gráfico que muestra la concentración de un compuesto A en el cerebro después de la administración de un maleato del compuesto A y un maleato de óxido del compuesto A.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

En esta descripción, a menos que se especifique lo contrario, cada término tiene el siguiente significado.

El término "un compuesto A" significa "1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol".

El término "un óxido del compuesto A" significa "S-óxido de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol".

El término "un átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término "un grupo alquilo" significa un grupo alquilo C_1 - C_{12} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo; el término "un grupo alquilo inferior", significa un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo; el término "un grupo alqueno" significa un grupo alqueno C_2 - C_{12} tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo; el término "un grupo alqueno inferior" significa un grupo alqueno C_2 - C_6 tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo; el término "un grupo acilalquilo" significa, por ejemplo, un grupo tal como acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metoxibenzoilmetilo y 1-benzoiletilo; el término "un grupo aciloxialquilo" significa, por ejemplo, un grupo tal como acetoximetilo, propioniloximetilo y pivaloiloximetilo; el término "un grupo arilalquilo" significa, por ejemplo, un grupo tal como fenilsulfenilmetilo y 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo; el término "un grupo arilsulfonilalquilo" significa, por ejemplo, un grupo como p-toluenosulfoniletilo; el término "un grupo alquilo heterocíclico que contienen nitrógeno" significa, por ejemplo, un grupo como ftalimidometilo y succinimidometilo; el término "un grupo cicloalquilo" significa, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_3 - C_8 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; el término "un grupo alquiloalquilo" significa, por ejemplo, un grupo alquil(C_1 - C_6)alquilo C_1 - C_6 tal como metilmetilo, etilmetilo y propilmetilo; el término "un grupo alcoxialquilo" significa, por ejemplo, un grupo alquil(C_1 - C_6)oxialquilo C_1 - C_6 tal como metoximetilo y 1-etoxietilo; y el término "un grupo aralquiloalquilo" significa, por ejemplo, un grupo aralquil(C_1 - C_6)oxialquilo C_1 - C_6 tal como benciloximetilo y fenetiloximetilo.

El término "grupo alcoxi" significa un grupo alquilo C_1 - C_{12} lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi y octiloxi; el término "grupo alcoxi inferior" significa un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado tal como metoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi; y el término "grupo alqueno" significa un grupo alqueno(C_2 - C_{12})oxi, tal como

viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi y octeniloxi.

El término "grupo alquiltio" significa un grupo alquil(C₁-C₁₂)tio tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio y octiltio; y el término "grupo alquiltio inferior" significa un grupo alquil(C₁-C₁₂)tio tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

El término "grupo arilo" significa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo y un grupo indenilo; la expresión "grupo ariloxi" significa un grupo feniloxi, un grupo naftiloxi, un grupo indaniloxi y un grupo indeniloxi; el término "grupo aralquilo" significa un grupo aralquilo C₁-C₆ tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo y fenetilo; y el término "grupo ariltio" significa un grupo feniltio, un grupo naftiltio, un grupo indaniltio y un grupo indeniltio.

El término "grupo acilo" significa un grupo alcanoilo C₂-C₁₂ tal como un grupo formilo, acetilo, isovalerilo, propionilo y pivaloilo, un grupo aralquilcarbonilo tal como bencilcarbonilo y un grupo aroilo tal como benzoilo y naftoilo; el término "grupo alquiloxicarbonilo" significa, por ejemplo, un grupo alquil(C₁-C₁₂)oxicarbonilo lineal o ramificado, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y terc-pentiloxicarbonilo; el término "grupo aralquioxicarbonilo" significa, por ejemplo, un grupo aralquil(C₁-C₁₂)oxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo y un grupo fenetiloxicarbonilo; el término "grupo ariloxicarbonilo" significa, por ejemplo, un grupo tal como feniloxicarbonilo; y el término "grupo oxicarbonilo heterocíclico" significa, por ejemplo, un grupo tal como 2-furfuriloxicarbonilo y 8-quinoliloxicarbonilo.

El término "grupo alquilsulfonilo" significa un grupo alquil(C₁-C₁₂)sulfonilo tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo y octilsulfonilo; el término "grupo alquilsulfonilo inferior" significa, por ejemplo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo; y el término "grupo arilsulfonilo" significa un grupo tal como fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo y naftilsulfonilo.

El término "alquilamino" significa un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)amino tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino y dibutilamino.

El término "grupo heterocíclico" significa un grupo heterocíclico de un anillo de 5 o 6 miembros, anillo condensado o anillo entrecruzado que contiene al menos uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, tales como pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, morfollilo, tiomorfollilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolilo, quinuclidinilo, imidazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, quinolizínilo, tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo, furilo, tienilo, benzotienilo, piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo, dihidroquinoxalilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzopirrolilo, 2,3-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]dioxanilo, imidazo[2,3-a]piridilo, benzo[b]piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, 1,3-benzodioxonilo y 1, 4-benzodioxanilo.

El término "grupo heterocíclico que contiene oxígeno" significa, por ejemplo, un grupo como el 2-tetrahidropiranilo y 2-tetrahidrofuranilo; el término "grupo heterocíclico que contiene azufre" significa, por ejemplo, un grupo tal como tetrahidrotiopiranilo; el término "grupo sililo sustituido" significa un grupo seleccionado entre trimetilsililo, trietilsililo y tributilsililo; y el término "grupo alquilsililalquilo", por ejemplo, un grupo tal como 2-(trimetilsilil)etilo.

Los grupos protectores de amino incluyen todos los grupos que son utilizables como grupo protector de amino habitual, y los ejemplos incluyen los grupos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de W. Greene et al., págs. 494-615, 3ª edición, 1999, John Wiley & Sons, INC. En la presente memoria, los grupos protectores de amino son un grupo acilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aralquioxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquioxialquilo, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

Los grupos protectores de hidroxilo incluyen todos los grupos que son utilizables como grupo protector de hidroxilo habitual, y los ejemplos incluyen los grupos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de W. Greene et al., págs. 17-245, 3ª edición, 1999, John Wiley & Sons, INC aquí, los grupos protectores de hidroxilo son un grupo acilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aralquioxicarbonilo, un grupo oxicarbonilo heterocíclico, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquioxialquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

Grupos protectores de carboxilo incluyen todos los grupos que son utilizables como grupo protector de carboxilo habituales, y los ejemplos incluyen los grupos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de W. Greene et al., págs. 369-453, 3ª edición, 1999, John Wiley & Sons, INC. En la presente memoria, los grupos protectores de carboxilo son un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo acilalquilo, un grupo

ariltioalquilo, un grupo arilsulfonilalquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo alquilsililalquilo, un grupo aciloxialquilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquioxialquilo, un grupo alquiltioalquilo y un grupo sililo sustituido.

5 Un sustituyente para el grupo alquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, grupo alquiltio, el grupo ariltio, el grupo alquenilo, el grupo alquenilo, el grupo amino, el grupo alquilsulfonilo, el grupo arilsulfonilo, el grupo carbamoilo y el grupo heterocíclico en R^1 y R^2 y un sustituyente para el grupo alquilamino en R^3 es un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo alquiltio inferior, un grupo ariltio, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilamino, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo acilo y un grupo heterocíclico.

15 Los ejemplos de una sal de un compuesto representado por la fórmula general [1] pueden incluir una sal de un grupo alcalino conocido generalmente tal como un grupo amino, o una sal de un grupo ácido tal como un grupo hidroxilo o carboxilo.

20 Los ejemplos de la sal de un grupo alcalino incluyen una sal con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; una sal con un ácido carboxílico orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y una sal con un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

25 Los ejemplos de la sal de un grupo ácido incluyen una sal con un metal alcalino tal como sodio y potasio; sales con un metal alcalinotérreo tales como calcio y magnesio; una sal de amonio; y una sal con una base orgánica que contiene nitrógeno tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N, N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

30 Entre las sales anteriormente mencionadas, una sal preferida incluye una sal farmacológicamente aceptable.

35 Cuando un isómero (por ejemplo, un isómero óptico, un isómero geométrico y un tautómero) está presente en el derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, la presente invención incluye todos esos isómeros e incluye un hidrato, un solvato y todas las formas cristalinas.

Los ejemplos preferidos del derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] y la sal del mismo se incluyen los siguientes compuestos.

40 Se prefiere un compuesto en el que R^1 es un átomo de hidrógeno.

Se prefiere un compuesto en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi y es más preferido un compuesto en el que R^2 es un átomo de hidrógeno.

45 Se prefiere un compuesto en el que R^3 es un grupo hidroxilo.

Se prefiere un compuesto en el que m es 2.

50 Se prefiere un compuesto en el que n es 2 o 3 y es más preferido un compuesto en el que n es 3.

Adicionalmente, es más preferido un compuesto en el que R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno, R^3 es un grupo hidroxilo, m es 2 y n es 3.

55 A continuación, se describirá un método de producción de un derivado de óxido de benzotiofeno de la presente invención. Se puede producir un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1], por ejemplo, por medio del siguiente método de producción.

Se puede producir un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] por medio de la oxidación de un derivado de benzotiofeno representado por la fórmula general [2].

60 Se puede producir un derivado de benzotiofeno representado por la fórmula general [2], por ejemplo, por medio del método de producción descrito en el Documento de Patente 1.

El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente limitado con tal que no afecte adversamente a la reacción, pero los ejemplos del disolvente incluyen agua; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno,

cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; y piridina, que se pueden utilizar mezclando dos o más clases.

5 Los ejemplos del agente oxidante utilizado en la reacción incluyen peróxido de hidrógeno; peróxidos tales como ácido peracético, ácido perbenzoico y ácido m-cloroperbenzoico; peróxidos tales como el peróxido de terc-butilo; y metaperyodato de sodio. La cantidad utilizada del agente oxidante es de 1 a 50 veces en moles y preferiblemente de 1 a 10 veces en moles con respecto al derivado de benzotiofeno.

10 La reacción se puede llevar a cabo usualmente de -50 a 100°C y preferiblemente a -20 a 20°C durante 30 minutos a 48 horas.

15 Un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo se convierte en un derivado de benzotiofeno correspondiente o una sal del mismo en el organismo vivo y es por lo tanto útil como un profármaco del derivado de benzotiofeno o una sal del mismo. Adicionalmente, puesto que la concentración del derivado de benzotiofeno o una sal del mismo en la sangre no aumenta rápidamente y se mantiene a una alta concentración durante un largo periodo de tiempo mediante la administración de un derivado de óxido de benzotiofeno de la presente invención representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, el derivado de óxido de benzotiofeno o una sal del mismo es útil como una sustancia fármaco de una preparación de acción prolongada de un derivado de benzotiofeno correspondiente o una sal del mismo.

20 Un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo se puede formular en preparaciones farmacéuticas tales como agentes orales (tales como un comprimido, una cápsula, un polvo, un gránulo, un polvo fino, una píldora, una suspensión, una emulsión, una solución y un jarabe) e inyectables, mediante la incorporación de varios tipos de aditivos farmacéuticos tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un inhibidor de la disgregación, un agente antiapelmazante/antiadherente, un lubricante, un portador de absorción/adsorción, un disolvente, un expansor, un agente osmótico, un agente solubilizante, un agente emulsionante, un agente de suspensión, un agente espesante, un agente de recubrimiento, un promotor de la absorción, un promotor de la gelificación/coagulación, un estabilizador de luz, un conservante, un agente desecante, un estabilizador de la emulsión/suspensión/dispersión, un agente para prevenir la coloración, un desoxidante/antioxidante, un agente corrector, un agente colorante, un agente espumante, un agente antiespumante, un agente analgésico, un agente antiestático y un tamponador/de ajuste del pH.

Las preparaciones mencionadas anteriormente se formulan de la manera habitual.

35 Las preparaciones orales sólidas tales como un comprimido, un polvo, o un gránulo se pueden preparar de la manera habitual utilizando aditivos farmacéuticos para formulaciones sólidas, incluyendo: un excipiente tal como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón de maíz y ácido algínico; un aglutinante tal como un jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, alginato de sodio, goma arábica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agua y etanol; un disgregante tal como almidón seco, ácido algínico, agar en polvo, almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, carboximetilcelulosa cálcica y glicolato de almidón sódico; un inhibidor de la disgregación tales como alcohol estearílico, ácido esteárico, manteca de cacao y aceite hidrogenado; un agente antiapelmazante/antiadherente tal como silicato de aluminio, hidrogenofosfato cálcico, óxido de magnesio, talco y ácido silícico anhidro; un lubricante tal como cera de carnauba, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio, silicato de magnesio, aceite hidrogenado, derivados de aceite vegetal hidrogenado, aceite de sésamo, cera de abejas blanqueada, óxido de titanio, un gel de hidróxido de aluminio seco, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, hidrógenofosfato cálcico, laurilsulfato de sodio y polietilenglicol; un promotor de la absorción tal como una sal de amonio cuaternario, lauril sulfato de sodio, urea y una enzima; y un portador de absorción/adsorción tal como almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico anhidro, dióxido de silicio hidratado, aluminometasilicato de magnesio y ácido silícico coloidal.

55 Un comprimido se puede procesar a comprimido recubierto con un agente de recubrimiento común, por ejemplo, un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto con gelatina, un comprimido con recubrimiento gástrico, un comprimido con recubrimiento entérico y un comprimido recubierto con película soluble en agua, en caso necesario.

60 Una cápsula se prepara mezclando los diversos tipos de productos medicinales ilustrados anteriormente y cargando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura y cápsula blandas.

Estas preparaciones sólidas orales también se pueden formular en una suspensión acuosa u oleosa, una solución, un jarabe y un elixir mediante un método común utilizando los diversos tipos de aditivos antes mencionados para formulaciones líquidas, tales como un disolvente, un expansor, un agente osmótico, un agente solubilizante, un

emulsionante, un agente de suspensión o un agente espesante.

Se puede preparar un inyectable mediante un método común utilizando aditivos farmacéuticos para formulaciones líquidas, incluyendo: un diluyente tal como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido láctico, lactato de sodio, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio; un agente de ajuste del pH y un agente tamponador, tal como citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio; un estabilizador tal como piro-sulfito de sodio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido tioglicólico y ácido tioláctico; un agente osmótico tal como cloruro sódico, glucosa, manitol o glicerina; un agente solubilizante tal como carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, uretano, etanolamina y glicerina; un agente analgésico tal como gluconato de calcio, clorobutanol, glucosa y alcohol bencílico; y un anestésico local.

El método de administración de las preparaciones mencionadas anteriormente no está particularmente limitado, pero se determina arbitrariamente dependiendo de la forma de la preparación, la edad o el sexo del paciente, otras condiciones y el grado de los síntomas del paciente.

La dosificación del ingrediente activo de la preparación de la presente invención se selecciona arbitrariamente dependiendo del uso, la edad o el sexo del paciente, la forma de la enfermedad, y otras condiciones. Sin embargo, en general, la preparación de la presente invención se puede administrar a una dosis de 0,1 a 1.000 mg para un adulto una vez o varias veces al día.

Ejemplos

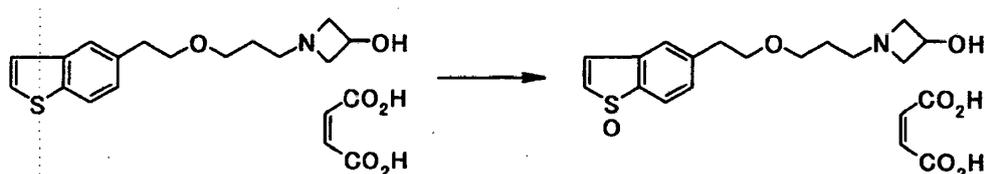
Con posterioridad, la presente invención se describirá mediante los Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo.

La abreviatura en los Ejemplos tiene el siguiente significado:

DMSO-d₆: Dimetilsulfóxido deuterado

Ejemplo 1 Producción del Compuesto A Maleato de Óxido

[Fórmula]



Se preparó una mezcla añadiendo 5 moles/L de una solución acuosa de hidróxido de sodio a una mezcla disolvente de 7,00 g de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol, 35 ml de agua y 35 ml de acetato de etilo enfriando con hielo y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 11,7. La capa orgánica se fraccionó y se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada. Después de eso, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron 25 ml de cloruro de metileno y se añadieron gota a gota 6,62 ml de ácido trifluoroacético a 6 a 7°C. Después de eso, a la mezcla resultante se le añadieron de forma dividida 3,65 g de ácido m-cloroperbenzoico a 4-7°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante dos horas. Una materia insoluble se separó por filtración y el residuo se lavó con agua. El producto filtrado y el agua de lavado se combinaron y se fraccionó una capa acuosa. La capa orgánica se extrajo con agua, y la capa acuosa combinada se lavó con acetato de etilo, seguido de la adición de acetato de etilo para ajustar el pH a 10,5 con carbonato de potasio. La capa acuosa se fraccionó y se extrajo con cloroformo, y después el extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración hasta 16,1 g a presión reducida.

A la solución resultante se le añadieron gota a gota 4,5 ml de una solución en metanol de 1,20 g de ácido maleico enfriando con hielo, y después 13,5 ml de acetato de etilo gota a gota, seguido de agitación a la misma temperatura durante una hora. Se separó por filtración una materia sólida para obtener 3,36 g de maleato de S-óxido de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.

RMN ¹H (DMSO-d₆) valor δ: 1,74-1,63 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,82-3,73 (m, 2H), 4,28-4,15 (m, 2H), 4,51-4,41 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 6,14-6,09 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz)

Ejemplo de ensayo 1

En la solución de administración del compuesto, la concentración del maleato del compuesto A se ajustó para que fuera de 14 mg/ml disolviendo el maleato del compuesto A en solución salina fisiológica. En la solución de

administración del compuesto, la concentración del maleato de óxido del compuesto A se ajustó para que fuera de 14,54 mg/ml disolviendo el maleato de óxido del compuesto A en solución salina fisiológica.

5 Cada una de las soluciones de administración se administró oralmente a ratas (CrI: rata macho de la cepa CD: 8 semanas de edad) sin ayuno. La dosis se fijó en 56 mg/kg para el grupo de administración del compuesto A y en 58 mg/kg para el grupo de administración de óxido del compuesto A.

10 A las 0,25, 0,5, 1, 2, 5, 8, 10 y 12 horas de la administración, para cada grupo, se recogió sangre entera heparinizada de la aorta abdominal bajo suave anestesia con éter, y a continuación las ratas se sacrificaron mediante exanguinación y se extirparon los cerebros.

15 La sangre recogida se centrifugó a 4°C durante 10 minutos a aproximadamente 1600 x g para obtener el plasma. A 100 µl del plasma resultante se le añadieron 900 µl de agua destilada que contenía 25 ng/ml de la sustancia patrón interno y 25 µl de ácido fosfórico, y la mezcla resultante se agitó, seguido de la adición a una placa de extracción en fase sólida (Oasis HLB de 10 mg o 30 mg, fabricada por Waters) que se acondicionó con metanol y agua destilada. La placa de extracción en fase sólida se lavó con 2 ml de agua destilada, seguido de elución con 2 ml de acetonitrilo. El producto eluido se concentró y se secó y después se disolvió en una solución de la fase móvil A, seguido de centrifugación a 4°C durante 10 minutos a aproximadamente 1600 x g. El sobrenadante resultante se sometió a un espectrómetro de masas con cromatografía líquida en tándem para determinar la concentración del compuesto A en el plasma de cada grupo.

20 Los cerebros extirpados se homogeneizaron con 25% de agua amoniacal/metanol (1:49) (volumen de 10 veces el peso del cerebro en húmedo) y a continuación 2 ml del producto homogeneizado se centrifugaron a 4°C durante 10 minutos aproximadamente a 1.600 x g para separar el sobrenadante. Al sedimento se le añadieron 2 ml de agua amoniacal al 25%/metanol (1:49), seguido de centrifugación a 4°C durante 10 minutos a aproximadamente 1600 x g. Estos sobrenadantes se combinaron y se concentraron y se secaron y a continuación se disolvieron en 1 ml de agua destilada que contenía 25 ng/ml de la sustancia patrón interno. A la solución resultante se le añadieron 25 µl de ácido fosfórico y la mezcla resultante se agitó, sometiénola a continuación a una operación de extracción en fase sólida similar a la del plasma anterior. El producto eluido resultante se concentró y se secó y después se disolvió en la solución de la fase móvil A o metanol del 50%, seguido de centrifugación a 4°C durante 10 minutos a aproximadamente 1600 x g. El sobrenadante resultante se sometió a un espectrómetro de masas con cromatografía líquida en tándem para determinar la concentración del compuesto A en el cerebro de cada grupo.

35 Los resultados se muestran en las Figs. 1 y 2.

La Tabla 1 muestra la vida media de eliminación ($T_{1/2}$) y el tiempo medio de residencia (TMR) del compuesto A después de la administración del maleato del compuesto A y del maleato de óxido del compuesto.

40 Los siguientes instrumentos y condiciones se utilizaron para la medición de la concentración del compuesto A.

Espectrómetro de masas con cromatografía líquida en tándem

45 Equipo de cromatografía líquida: Sistema ACQUITY UPLC (Waters)
Espectrómetro de masas: API 5000 (Applied Biosystems/MDS SCIEX)
Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, Diámetro interno 2,1 mm x longitud 100 mm (Waters)
Temperatura de la columna: 40°C
Fase móvil
Solución de la fase móvil A: Acetonitrilo/tampón de ácido fórmico de 0,2 mol/l (pH: 5,5)/agua destilada (10:5:85 (v/v/v))
50 Solución de la fase móvil B: Acetonitrilo/tampón de ácido fórmico de 0,2 mol/l (pH: 5,5)/agua destilada (90:5:5 (v/v/v))

Condiciones del gradiente escalonado

55 0 a 3 min: 95% de la solución de la fase móvil A, 5% de la solución de la fase móvil B
3 a 6 min: 90% de la solución de la fase móvil A, 10% de la solución de la fase móvil B
6 a 9 min: 85% de la solución de la fase móvil A, 15% de la solución de la fase móvil B
9 a 10 min: 80% de la solución de la fase móvil A, 20% de la solución de la fase móvil B
60 10 a 11 min: 25% de la solución de la fase móvil A, 75% de la solución de la fase móvil B
Velocidad de flujo: 0,4 ml/min
Sustancia patrón interno: hidrocloreto de 2-[2-(dietilamino)etoxi]-1-(1-naftil)etanol
[Tabla 1]

| | | Grupo de administración del maleato del compuesto A | Grupo de administración del maleato de óxido del compuesto A |
|---------|--------------------------|---|--|
| Plasma | T _{1/2} (horas) | 1,56 | 2,69 |
| | TMR (horas) | 2,86 | 5,41 |
| Cerebro | T _{1/2} (horas) | 1,53 | 2,28 |
| | TMR (horas) | 3,01 | 5,72 |

El tiempo de residencia del compuesto A en el organismo se prolongó por medio de la administración del óxido del compuesto A, y la concentración del compuesto A en el plasma y el cerebro se mantuvo a una alta concentración.

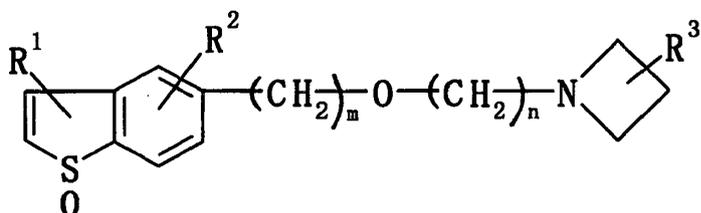
5 Aplicabilidad industrial

Un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo es útil como profármaco de un derivado de benzotiofeno correspondiente o una sal del mismo. Adicionalmente, un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo es útil como sustancia fármaco para una preparación de acción prolongada de un correspondiente derivado de benzotiofeno o una sal del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de óxido de benzotiofeno representado por la siguiente fórmula general o una sal del mismo:

5 [Fórmula 1]



10 en donde, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquenido, alquenilo, alquenioloxi, amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo o un grupo heterocíclico que pueden estar sustituidos, un grupo amino, hidroxilo o carboxilo que pueden estar protegidos, un grupo nitro y un grupo oxo; R^3 representa un grupo alquilamino que puede estar sustituido, un grupo amino o hidroxilo que pueden estar protegidos; y m y n son iguales o diferentes y representan cada uno un número entero de 1 a 6;

15 en donde,

un sustituyente para el grupo alquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, grupo alquiltio, el grupo ariltio, el grupo alquenido, el grupo alquenioloxi, el grupo amino, el grupo alquilsulfonilo, el grupo arilsulfonilo, el grupo carbamoilo y el grupo heterocíclico en R^1 y R^2 y un sustituyente para el grupo alquilamino en R^3 son un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, un grupo ariloxi, un grupo alquil(C_1 - C_6)tio, un grupo ariltio, un grupo alquenido C_2 - C_6 , un grupo alquil(C_1 - C_6)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilamino, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo carboxilo que puede estar protegido, un grupo acilo y un grupo heterocíclico;

20 grupos protectores de amino son un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo trimetilsililo, un trietilsililo grupo y un grupo tributilsililo;

25 los grupos protectores de hidroxilo son un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo oxycarbonilo heterocíclico, un grupo alquilo, un grupo alquenido, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo y un grupo tributilsililo; y

30 los grupos protectores de carboxilo son un grupo alquilo, un grupo alquenido, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo acilalquilo, un grupo ariltioalquilo, un grupo arilsulfonilalquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo alquilsililalquilo, un grupo aciloxialquilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo alquiltioalquilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo y un grupo tributilsililo.

35 2. El derivado de óxido de benzotiofeno o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno; y R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi.

40 3. El derivado de óxido de benzotiofeno o una sal del mismo de acuerdo con reivindicación 1 o 2, en donde m es 2; y n es 2 o 3.

45 4. El derivado de óxido de benzotiofeno o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un grupo hidroxilo; y n es 3.

5. S-óxido de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol o una sal del mismo.

50 6. Una composición farmacéutica que contiene el derivado de óxido de benzotiofeno o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

FIG.1

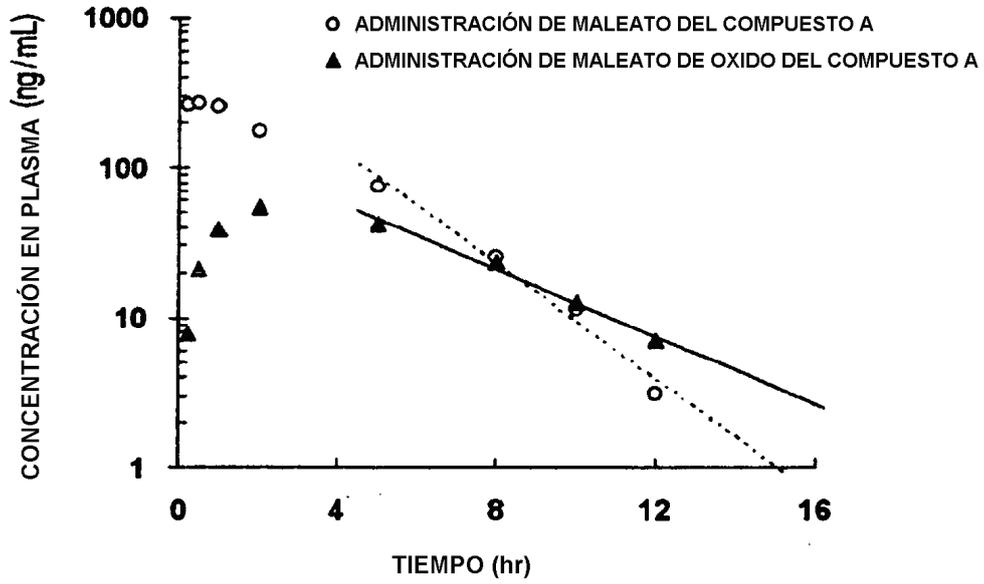


FIG.2

