



PATENTE DE INVENCION

=====

CASE 1869

37/ST/MK

304702

Memoria Descriptiva

sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
TIENO-BENZOTIAPIRANICOS."

Solicitante: S A N D O Z, A. G., entidad suiza,
residente en: BASILEA, Suiza.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tieno-benzotiapirano de fórmula general I (véase hoja de fórmulas), donde R₁ significa un halógeno, un grupo de alcoxi bajo o un grupo de

5.

304702

6 OCT 1956

alquilomercapto bajo con en cada caso, 1 - 4 átomos de carbono y R_2 es un grupo alquílico bajo,

- De acuerdo con la presente invención se obtienen los compuestos de la fórmula general I y sus sales, si un tieno-benzotiapirano de fórmula general II, donde R_1 tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto metalorgánico de una 1-alquilo-4-halógeno-piperidina (halógeno puede ser cloro, bromo o yodo),
5. el producto de reacción se hidroliza al derivado tieno-benzotiapiránico de fórmula general III, donde R_1 ó R_2 tienen el significado arriba indicado, éste se trata a continuación con medios disociadores de agua y los compuestos obtenidos de fórmula general I se transforman, en caso dado, en forma en sí conocida, en sus sales de adición de ácido.
- 10.
- 15.

- El procedimiento se efectúa por ejemplo de la manera siguiente: Virutas de magnesio activado se cubren con un éter anhidro de cadena abierta o cíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano, y se gotea la 1-metilo-4-halógeno-piperidina, entrando como halógeno en consideración cloro, bromo o yodo.
20. La activización del magnesio se puede efectuar según métodos conocidos, por ejemplo, con yodo, bromo o $HgCl$. En lugar de magnesio puro se puede emplear también una aleación de magnesio-cobre (según Gilmen). La solución de Grignard así preparada se mezcla a continuación con un 4-oxo-tieno-benzotiapirano de fórmula general II, a temperatura ambiente o temperatura más elevada, y la mezcla de
- 25.
- 30.

304702

5 OCT.



reacción se calienta durante varias horas.

El disolvente se retira bajo presión más reducida y el complejo metalorgánico se descompone con solución de cloruro amónico. De la solución así

5. obtenida se aísla el derivado 4-hidroxi-tieno-benzotiapiránico de fórmula general III según métodos conocidos, y se limpia.

Para la disociación de agua o bien se calienta seco el compuesto de fórmula general III,

10. o bien se hace reaccionar con medios extractores de agua, tal como anhídrido acético, oxiclorigero de fósforo o ácidos minerales a temperatura más elevada o temperatura caliente. A continuación se vierte la solución de reacción, en caso dado después
15. de retirar el medio extractor de agua en exceso a presión más reducida, sobre hielo, se pone alcalino con una solución de carbonato alcalino o hidróxido alcalino y el tieno-benzotiapirano de fórmula general I se extrae con un disolvente no miscible con
20. agua, orgánico, preferentemente ^{con}/cloroformo. El producto final se aísla según métodos conocidos, se limpia y, en caso dado, se transforma en sus sales de adición de ácido.

Los derivados 4-(1-alquilo-piperidilideno-4)-tieno[2,3-b][1] benzotiapiránicos obtenidos según la presente invención son bases viscosas o cristalinas a temperatura ambiente que con los ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables, cristalizadas a temperatura ambiente.

30. Como materiales de partida de fórmula



304702

II se han de emplear de acuerdo con la presente invención, aquellos que en la posición 7 lleven un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo de alcoxi con 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o isobutoxi) o un grupo alquilomercapto con 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo metilo-, etilo-, propilo-, isopropilo-, butilo o isobutilomercapto).

- 5.
10. Los compuestos de la fórmula general II, en la que es conocida $R=H$, los demás compuestos de esta fórmula pueden ser obtenidos p.e. condensando a altas temperaturas mutuamente una sal de metal alcalino del 2-mercapto-tiofeno y una sal de metal alcalino de un ácido 2-bromobenzoico sustituido en
15. la posición 4 por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi o un grupo mercapto-alcoxi en un medio de disolución orgánica adecuado y se somete el ácido S-(2-tienilo)-tiosalicílico sustituido en la posición 4, obtenido de esta manera, al cierre intramolecular del anillo, p.e. mediante calentamiento
20. en ácido sulfúrico condensado.

- Los tienobenzotiapi ranos de la fórmula general I, obtenidos según la presente invención, poseen un fuerte efecto neuroléptico y sedante y
25. por lo tanto se pueden emplear tanto para combatir alucinaciones en enfermos mentales así como también para la amortiguación de los estados de intranquilidad y excitación en personas psíquicamente sanas. Además, los compuestos poseen un efecto destacada-
30. mente antihistamínico, anticolinérgico, adrenolítico

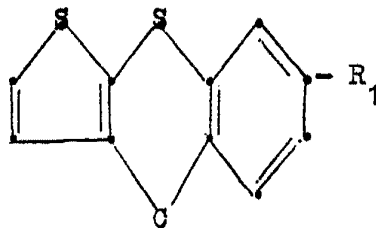
304702



y restrictor de la serotonina. Este efecto permite el empleo de estos preparados para el tratamiento de distintos estados alérgicos, inclusive el asma broquial.

5. En los ejemplos siguientes, que explican la realización del procedimiento, pero que en ninguna forma limitan el alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en grados Celcio y están corregidas.

10.



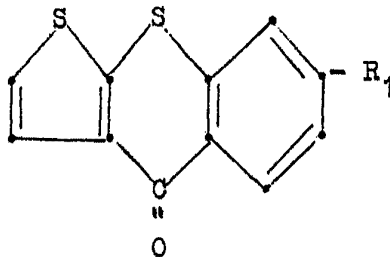
Fórmula I

15.



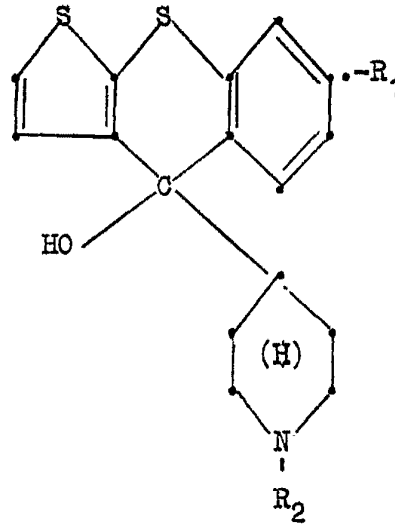
20.

25.



Fórmula II

30.



Fórmula III

5.

10.

EJEMPLO 1: 7-cloro-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-
tieno/2,3-b/1/-benzotiapirano

15.

a) Acido S-(2-tienilo)-4-cloro-tiosalicílico

Una mezcla de 83,0 g de sal potásica del 2-mercapto-tiofeno (2-mercapto-tiofeno libre, P.E. 166°), 140 g de sal potásica del ácido 2-bromo-4-cloro-benzoico (P.F. del ácido libre 154-155°), 17,0 g de yoduro potásico y 2,7 g de bronce de cobre se hierve al reflujo hasta hervir, agitando, durante 15 horas a una temperatura del baño de 220°. La mezcla de reacción se concentra a continuación en vacío por evaporación a 150° de temperatura del baño. El residuo de evaporación se recibe caliente en 600 cm³ de agua, se filtra y se pone ácido al congo con 130 cm³ de ácido clorhídrico (18%). La substancia precipitada se filtra y se cristaliza 2 veces en benzol. El ácido S-(2-tienilo)-4-cloro-tiosalicílico, de análisis puro, funde a

20.

25.

30.



225-227^o.

b) 7-cloro-4-oxo-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano

Una mezcla de 20 g de ácido S-(2-tienilo)-4-cloro-tiosalicílico y 50 cm³ de ácido sulfúrico conc. se calienta agitando durante 2 horas a una temperatura del baño de 110^o. A continuación se introduce y agita la mezcla de reacción en 100 cm³ de agua, se filtra en vacío, el residuo se suspende 1/4 de hora en una solución de 25 cm³ de sosa cáustica concentrada y 250 cm³ de agua, se vuelve a filtrar en vacío y se lava bien con agua. Después de secar se cristaliza hieviendo dos veces en xilol. El 7-cloro-4-oxo-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano de análisis puro tiene un P.F. 175-177^o.

15. c) 7-cloro-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano

En un sistema de aparatos bien secados se cubren 2,90 g de virutas de magnesio con una parte de un total de 70 cm³ de tetrahidrofurano y se acidula con un cristal de yodo y algunas gotas de bromuro etilénico. A una temperatura del baño de 65^o se gotean 15,9 g de 1-metilo-4-cloro-piperidina, disueltos en el restante tetrahidrofurano, de manera que la reacción se mantenga siempre en marcha. A continuación se sigue agitando durante una hora a 100^o de temperatura del baño de aceite, se enfría a 40^o de temperatura interior, se introducen durante 1 $\frac{1}{2}$ horas en porciones un total de 20,0 g de 7-cloro-4-oxo-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano y se deja terminar la reacción aún du-



rante una hora a 65° de temperatura del baño. Después de enfriar se descompone el compuesto orgánico de magnesio introduciendo una mezcla de 18 g de cloruro amónico, 75 cm³ de agua y 75 g de hielo.

5. La substancia cristalina que se precipita se filtra, se lava y se seca. Después de recrystalizar dos veces en éster etílico del ácido acético se obtiene el 7-cloro-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno $\frac{2,3-b}{1}$ benzotiapirano, de punto de fusión constante 204-206°.
10. d) 7-cloro-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno- $\frac{2,3-b}{1}$ benzotiapirano
15. 17,95 g de 7-cloro-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno $\frac{2,3-b}{1}$ benzotiapirano se hierven al reflujo con 21,7 cm³ de anhídrido acético y 2,0 g de acetato sódico anhidro durante 5 horas a una temperatura del baño de 170°. La mayor parte del anhídrido acético se destila a continuación en vacío parcial, el residuo de evaporación se disuelve en 125 cm³ de cloroformo y se introduce y agita en una mezcla de 20 cm³ de sosa cáustica concentrada y 50 g de hielo. Después de separar la capa clorofórmica se lava ésta con un total de 50 cm³ de agua, se seca sobre carbonato potásico y el disolvente se evapora. Recrystalizando tres veces el residuo de evaporación de acetona se obtiene el
20. 7-cloro-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno $\frac{2,3-b}{1}$ benzotiapirano de análisis puro, de punto de fusión constante 142-144°.
25. EJEMPLO 2: 7-bromo-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-
- 30.

- 9 -
374702



tieno/2,3-b/1/benzotiapirano

a) Acido S-(2-tienilo)-4-bromo-tiosalicílico

Una mezcla de 154,3 g de sal potásica del 2-mercaptotiofeno, 318,1 g. de sal potásica del ácido 2,4-dibromo-benzoico, 20,0 g de yoduro potásico y 10 g de bromo de cobre se calienta al reflujo hasta hervir con 1600 cm³ de éter dietileno-glicolmonometílico agitando durante 12 horas a una temperatura del baño de 220°. La mezcla de reacción se concentra a continuación por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 150°. El residuo de evaporación se recibe caliente en 1600 cm³ de agua, se filtra y se pone ácido al congo con 100 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. La sustancia precipitada se filtra en vacío, se seca y se cristaliza una vez en ácido acético glacial, otra de clorobenzol y otra de cetona metiloisobutílica. El ácido S-(2-tienilo)-4-bromo-tiosalicílico de análisis puro tiene un P.F. 238-240.

20. b) 7-bromo-4-oxo-tieno/2,3-b/1/benzotiapirano

Una mezcla de 113,5 g de ácido S-(2-tienilo)-4-bromo-tiosalicílico y 245 cm³ de ácido sulfúrico conc. se calienta agitando durante 2 horas a una temperatura del baño de 110°. A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre 700 g de hielo, se filtra en vacío, el residuo de filtración se suspende 1/4 de hora en una mezcla de 170 cm³ de sosa caústica al 10 % y 2800 cm³ de agua, se vuelve a filtrar en vacío y se lava bien



con agua. Después de secar se recristaliza una vez en xilol y dos veces de cloruro etilénico. El 7-bromo-4-oxo-tieno $\left[\frac{2,3-b}{1} \right]$ benzotiapirano de análisis puro muestra un punto de fusión 217-220°.

5. c) 7-bromo-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno $\left[\frac{2,3-b}{1} \right]$ benzotiapirano

- En un sistema de aparatos bien secados se cubren 2,58 g de virutas de magnesio con una parte de un total de 60 cm³ de tetrahidrofurano y se acidula con un cristal de yodo y algunas gotas de bromuro etilénico. A una temperatura del baño de 65° se gotean 14,15 g de 1-metilo-4-cloropiperidina, disuelta en el restante tetrahidrofurano, de manera que la reacción se mantenga siempre en marcha. A continuación se sigue agitando durante 1 hora a 100° de temperatura del baño de aceite, se enfría a 40° de temperatura interior, se introducen durante 1 $\frac{1}{2}$ horas en porciones un total de 21,0 g de 7-bromo-4-oxo-tieno $\left[\frac{2,3-b}{1} \right]$ benzotiapirano y se deja terminar la reacción durante 1 hora a 65° de temperatura del baño. Después de enfriar se descompone el compuesto de magnesio orgánico mediante introducción y agitación en una mezcla de 20 g de cloruro amónico, 100 cm³ de agua y 100 g de hielo. La substancia precipitada en forma cristalina se filtra y se seca. Después de cristalizar dos veces en 20 veces su cantidad de etanol abs. se obtiene el 7-bromo-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno $\left[\frac{2,3-b}{1} \right]$ benzotiapirano puro de P.F. 203-205°
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. d) 7-bromo-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno-

304702



2,3-b/L/benzotiapirano

- 19,97 g. de 7-bromo-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno 2,3-b/L/benzotiapirano se hierven al reflujo con 21,4 cm³ de anhídrido acético y
5. 2,2 g de acetato sódico anhidro durante 5 horas a 170° de temperatura del baño. La mayor parte del anhídrido acético se destila a continuación en vacío parcial, el residuo de la evaporación se disuelve en 100 cm³ de cloroformo y se introduce y agita en
10. una mezcla de 30 cm³ de sosa cáustica conc. y 110 g de hielo. Después de separar la capa clorofórmica se lava ésta con un total de 60 cm³ de agua, se seca sobre carbonato potásico y el disolvente se evapora. El residuo de evaporación se recristaliza dos
15. veces bajo adición de carbón decolorante cada vez en veinte veces su cantidad de acetona. El 7-bromo-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno 2,3-b/L/benzotiapirano puro, obtenido, tiene un punto de fusión 143-145°.
20. EJEMPLO 3: 7-metoxi-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno 2,3-b/L/benzotiapirano
- a) Acido S-(2-tienilo)-4-metoxi-tiosalicílico
- La reacción de condensación se efectúa como en el Ejemplo 1 bajo a); se emplean aquí
25. las cantidades siguientes: 190 g de sal potásica del 2-mercapto-tiofeno, 332 g de sal potásica del ácido 2-bromo-4-metoxi-benzoico, 25 g de yoduro potásico, 12,5 g de bronce de cobre y 1200 cm³ de éter dietilenoglicolmonometílico. La substancia
30. en bruto se limpia recristalizando dos veces en



6 OCT. 1951

etanol. El ácido S-(2-tienilo)-4-metoxi-tiosalicílico de análisis puro funde a 238-240°.

b) 7-metoxi-4-oxo-tieno[2,3-b][1] benzotia-
pirano

5. Una mezcla de 203,5 g de ácido S-(2-tienilo)-4-metoxi-tiosalicílico y 2200 g de ácido polifósforico se calienta agitando a una temperatura del baño de 110° durante 5/4 de hora. A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 5700 g de hielo y 5700 cm³ de agua, se filtra en vacío, el residuo de filtración se suspende 1/4 hora en una solución de 100 g de carbonato sódico en 5000 cm³ de agua, nuevamente se filtra en vacío y se lava bien con agua. Después de secar se cristaliza el producto en bruto dos veces en cetona etilométrica. El 7-metoxi-4-oxo-tieno[2,3-b][1] benzotiapirano de análisis puro tiene un P.F. 148-150°

10. c) 7-metoxi-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-
tieno[2,3-b][1] benzotiapirano

20. La reacción se efectúa como en el ejemplo 1 c) empleándose 4,41 g de virutas de magnesio, 110 cm³ de tetrahidrofurano, 24,2 g de 1-metilo-4-cloro-piperidina y 30,0 g de 7-metoxi-4-oxo-tieno[2,3-b][1] benzotiapirano. El compuesto hidroxilado en bruto se recrystaliza para su limpieza dos veces en doce veces su cantidad de éster acético. El 7-metoxi-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno[2,3-b][1] benzotiapirano de análisis puro tiene un P.F. 177-179°

25. d) 7-metoxi-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno-

30.



2,3-b/1 benzotiapirano

- La disociación de agua se efectúa como en el Ejemplo 1 d), empleándose 33,8 g de 7-metoxi-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno 2,3-b/1 benzotiapirano, 41,3 cm³ de anhídrido acético y 3,7 g de acetato sódico anhidro. El residuo de evaporación de cloroformo se cristaliza para la limpieza dos veces, cada una en cuatro veces su cantidad de acetona bajo adición de carbón decolorante. El
5. 7-metoxi-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno 2,3-b/1 benzotiapirano de análisis puro tiene un P.F. 135-137°.
- 10.

EJEMPLO 4 -7-metilomercapto-4-(1-metilo-piperidilideno-4)-tieno 2,3-b/1 benzotiapirano

15. Acido 2-bromo-4-metilomercapto-benzoico
- El compuesto diazoico del ácido 2-bromo-4-amino-benzoico obtenido por diazoación en solución ácido sulfónica se reacciona con una cantidad equimolecular de etiloxantogenato potásico. Después
20. de mezclar el producto de reacción con sosa caústica se calienta durante 2 horas hasta hervir y a continuación se pone ácido al congo con ácido clorhídrico, con lo que se precipita el ácido 2-bromo-4-mercaptobenzoico. P.F. del ácido 2-bromo-4-mercapto-benzoico puro 182-184° (de etanol al 40 %).
- 25.

- La metilización se efectúa en solución acuosa con sulfato dimetílico agregándole a la solución, además de sosa caústica, también sulfuro sódico para disociar en disulfuro eventualmente
30. formado. El ácido 2-bromo-4-metilomercapto-benzoico



obtenido muestra después de recrystalizar dos veces en etanol al 50 % un P.F. 181-183°.

b) Acido S-(2-tienilo-4-metilomercapto-tiosalicílico

5. La reacción de condensación se efectúa como en el Ejemplo 1 bajo a) empleándose las cantidades siguientes: 153,5 g de sal potásica del 2-mercapto-tiofeno. 286 g de sal potásica del ácido 2-bromo-4-metilomercapto-benzoico, 20 g de yoduro potásico, 10 g de bronce de cobre y 1400 cm³ de éter dietilenoglicolmonometílico. La substancia en bruto se limpia cristalizando dos veces en ácido acético glacial. El ácido S-(2-tienilo)-4-metilomercapto-tiosalicílico de análisis puro tiene un P.F. 201-203°.

c) 7-metilomercapto-4-oxo-tieno [2,3-b] [1] benzo-tiapirano

20. El cierre de anillo se efectúa como en el ejemplo 2 bajo b). Se emplean 79 g de ácido S-(2-tienilo)-4-metilomercapto-tiosalicílico y 825 g de ácido polifosfórico. El producto en bruto se recrystaliza hirviendo dos veces en cloruro etilénico. Se obtiene así el 7-metilomercapto-4-oxo-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano de análisis puro que funde a 155-157°.

d) 7-metilomercapto-4-hidroxi-4-(1-metilo-piperidilo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano

30. La reacción se efectúa como en el Ejemplo 1 c) empleándose 3,44 g de virutas de magnesio, 100 cm³ de tetrahydrofurano, 18,9^g de 1-metilo-4-



304702

- cloro-piperidina y 25,0 g de 7-metilomercapto-4-oxotieno[2,3-b] benzotiazolano. Para limpiar el compuesto hidroxilado en bruto, se cristaliza éste dos veces en seis veces su cantidad de acetona. El 7-metilomercapto-4-hidroxilado-4-(1-metilopiperidilido-4)-tieno[2,3-b] benzotiazolano de análisis puro funde a 154-156°.
5. e) 7-metilomercapto-4-(1-metilopiperidilideno-4)-tieno[2,3-b] benzotiazolano
10. La disociación de agua se efectúa como en el Ejemplo 1 d) empleándose 18,26 g de 7-metilomercapto-4-hidroxilado-4-(1-metilopiperidilido-4)-tieno[2,3-b] benzotiazolano, 21,3 cm³ de anhídrido acético y 2,0 g de acetato sódico anhidro. 8,3 g del residuo de evaporación del cloroformo y 2,93 g de ácido maleínico se disuelven hirviendo en 40 cm³ de etanol abs. y se deja cristalizar. La sal obtenida se cristaliza, bajo adición de carbón decolorador, dos veces, cada una en 40 cm³ de etanol abs. El 7-metilomercapto-4-(1-metilopiperidilideno-4)-tieno[2,3-b] benzotiazolano-hidrógeno maleinato funde a 157-159°.
15. 20.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos Solicitudes de Patente
- 30.

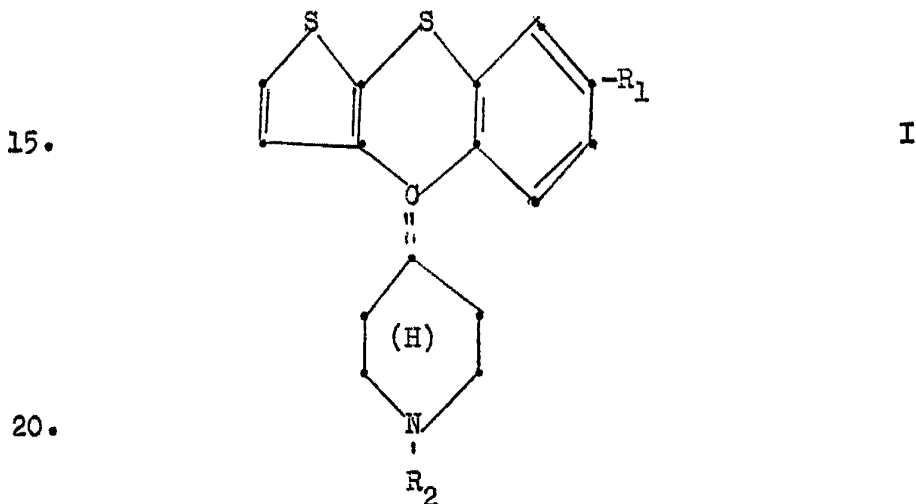


3 1732

presentadas en Suiza números 12.335/63 de 8 de octubre de 1.963 y 9.887/64 de 29 de julio de 1.964, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,

5. siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TIENO-BENZOTIAPIRANICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados tieno-benzotiapiránicos de la fórmula general I,

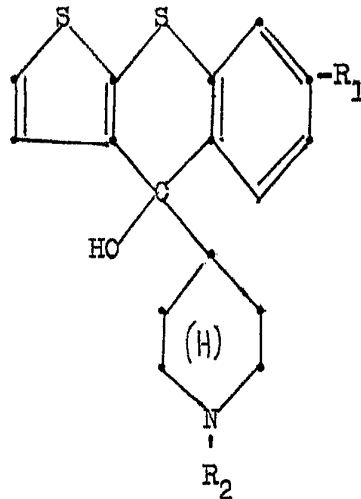


25. donde R₁ significa un halógeno, un grupo de alcoxi bajo o un grupo de alquilomercapto bajo, cada uno con 1 - 4 átomos de carbono y R₂ un grupo de alquilo bajo, caracterizado, porque los compuestos de fórmula III,



3 4702

5.



III

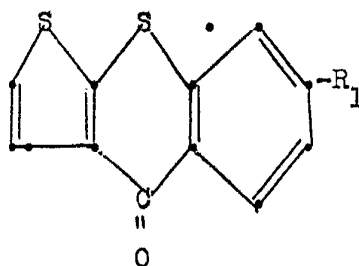
10.

donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado se someten a una disociación de agua.

15.

2^a - Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque para la obtención de los compuestos de fórmula general III, los compuestos de fórmula II,

20.



II

25.

donde R_1 tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con un compuesto de Grignard de una 1-alquilo-4-halógeno-piperidina, donde el halógeno es cloro, bromo o yodo.

30.

3^a - Procedimiento para la obtención de derivados tieno-benzotiaziránicos, tal y como que-

304702

26 OCT 1964



da sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

OCT 1964

S A N D O Z, A. G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODA