



PATENTE DE INVENCION

Case 1869/DIV

37/ST/MK.

304703

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de tieno

[2,3-b][1] benzotiazpiranos"

Solicitante:

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 4-oxo-tieno - [2,3-b][1] benzotiazpiranos de fórmula general - I, donde R significa halógeno, un grupo alcoxi o un grupo alquilomercapto con, cada vez, 1 - 4 -

304700



- átomos de carbono. De acuerdo con la presente invención estos nuevos compuestos de fórmula I se obtienen si una sal de metal alcalino del 2-mercapto-tiofeno y una sal de metal alcalino del ácido 2-bromo-benzoico sustituido en la posición 4, de fórmula general II, donde R tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar entre si en un disolvente orgánico adecuado, a temperatura mas elevada, y el ácido S-(2-tienilo)-tiosalicílico de fórmula III, así
5. obtenido, donde R tiene el significado anterior, se somete a un cierre de anillo intramolecular, por ejemplo mediante calentamiento en ácido sulfúrico concentrado o en ácido polifosfórico.

- El procedimiento se realiza por ejemplo
15. de la manera siguiente:

- La sal potásica del 2-mercapto-tiofeno y la sal potásica del ácido 2-bromo-benzoico sustituido en la posición 4, por ejemplo de un ácido 2-bromo-4-halogeno benzoico de un ácido 2-bromo-4-alcoxi-benzoico o de un ácido 2-bromo-4-alquilo-mercapto-benzoico, donde halógeno significa cloro, bromo o yodo y alquilo un grupo de alquilo bajo con 1 - 4 átomos de carbono, se calientan juntos en un disolvente orgánico anhídrido, por ejemplo éter dietilenoglicolmonometílico, en presencia de yoduro potásico y bronce de cobre, con lo que, bajo disociación de halogenuro potásico, se forma el ácido S-(2-tienilo)-tiosalicílico sustituido en la posición 4. Este compuesto se calienta con un exceso de ácido sulfúrico concentrado o con ácido polifosfórico a más de 100°, con lo
- 20.
- 25.
- 30.

304703

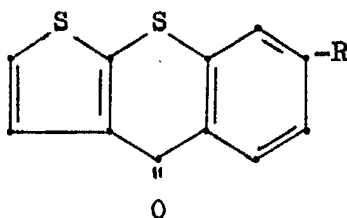


que se realiza el cierre del anillo. La mezcla de reacción se pone en contacto con hielo para precipitar el producto de reacción. Lavando alcalinamente y recristalizando varias veces en disolventes orgánicos adecuados se obtienen los 4-oxotieno [2,3-b] [1] benzotiazpiranos de análisis puros de fórmula general I.

Los derivados del 4-oxo-tieno [2,3-b] [1] benzotiazpirano obtenidos según la presente invención, de fórmula general I, son compuestos cristalizados a temperatura ambiente.

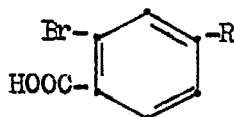
Los nuevos compuestos obtenidos según la presente invención son valiosos productos intermedios para la síntesis de tieno [2,3-b] [1] benzotiazpiranos básicamente sustituidos en la posición 4 que, a su vez, tienen fuerte efecto neuroléptico y se emplean para combatir alucinaciones en enfermos mentales así como para amortiguar la intranquilidad y fenómenos de excitación en los psíquicamente sanos.

En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, pero que en ninguna forma le limitan, se indican las temperaturas en grados Cel-sio y están corregidos.



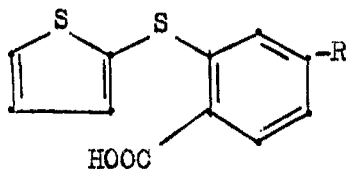
Fórmula I

304733



Fórmula II

5.



Fórmula III

10.

Ejemplo 1.

7-bromo-4-oxo-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-mercapto-tiofeno, 318,1 g. de sal potásica del ácido 2,4-dibromo-benzoico, 20,0 g. de yoduro potásico y 10 g. de bronce de cobre se calientan con 1600 cm³ de éter dietilenoglicolmonometílico bajo agitación durante 12 horas al reflujo hasta hervir, 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 la 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 substancia precipitada se filtra en vacío, se seca y se cristaliza una vez con cada uno de los disolventes ácido acético glacial, clorobenzol y cetona metiloisobutílica. El ácido S-(2-tienilo)-4-bromo-tiosalicílico de análisis puro tiene un punto de fusión de 238°-240°.



30-1703
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 concentrado, se calientan agitando a 110° de temperatura del baño durante 2 horas. 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 cáustica 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 en cloruro etilénico. El 7-bromo-4-oxo-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano de análisis puro, tiene un punto de fusión 217-220°.

15. Ejemplo 2.

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

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, punto de ebullición 166°), 140 g. de sal potásica del ácido 2-bromo-4-cloro-benzoico (Punto de fusión del ácido libre: 154-155°), 17,0 g. de yoduro potásico y 2,7 g de bronce de cobre se calientan hasta hervir al reflujo con 320 cm³ de éter dietilenoglicolmonometílico agitando durante 15 horas a 220° de temperatura del baño. La mezcla de reacción se concentra a continuación por evaporación al vacío a 150°. El residuo de la 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 cris-



taliza dos veces en benzol. El ácido S-(2-tienilo)-4-cloro-tiosalicílico de análisis puro funde a 225-227°.

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

5. Una mezcla de 20 g. de ácido S-(2-tienilo) 4-cloro-tiosalicílico y 50 cm³. de ácido sulfúrico - concentrado, se calienta agitando a una temperatura - del baño de 110° durante 2 horas. A continuación se introduce y agita la mezcla de reacción en 100 cm³. -
10. de agua, se filtra en vacío, el residuo del filtrado en vacío se suspende durante 1/4 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 dos veces en xi
15. lol hirviendo. El 7-cloro-4-oxo-tieno [2,3-b][1] benzotiapirano de análisis puro tiene un P.F. 175-177°.

Ejemplo 3.

7-metoxi-4-oxo-tieno [2,3-b][1] benzotiapirano.

20. a) Acido S-(2-tienilo)-4-metoxi-tiosalicílico.

- Se efectua la reacción de condensación como en el ejemplo 1. bajo a); se usan para ello las siguientes cantidades: 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 en bruto se limpia recristalizando dos veces en etanol. El ácido S-(2-tienilo) -4-metoxi-tiosalicílico de análisis puro funde a 238
25. -240°.
- 30.



304703

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

Una mezcla de 203,5 g. de ácido S-(2-tieni-
lo)-4-metoxi-tiosalicílico y 2200 g de ácido polifosfó-
rico se calienta agitando a 110° de temperatura del ba-
5. ño durante 5/4 de hora. A continuación se vierte la
mezcla de reacción sobre una mezcla de 5700 g. de hie-
lo 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, se
10. vuelve a filtrar en vacío y se lava bien con agua. Des-
pués de secar se cristaliza el producto en bruto dos
veces en cetona etilometílica. El 7-metoxi-4-oxo-tieno
[2,3-b][1] benzotiapirano de análisis puro tiene un
P.F. 148°-150°.

15. Ejemplo 4.

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

a) Acido 2-bromo-4-metilomercapto-benzoico.

El compuesto diazoico del ácido 2-bromo-4-
amino-benzoico obtenido por diazoación en solución áci-
do sulfúrico se reacciona con la cantidad equimolecu-
20. lar de xantogenato potasioetílico. Después 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
25. precipita el ácido 2-bromo-4-mercaptobenzoico en bruto.
P.F. del ácido 2-bromo-4-mercapto-benzoico puro; 182-
184° (de etanol al 40 %). La metilización se efectua
en solución acuosa con sulfato dimetílico agregándose-
le a la solución, además de sosa caústica, también sul-
30. furo sódico para disociar el disulfuro eventualmente -

- 6 OCT. 1944



304703

formado. El ácido 2-bromo-4-metilomercapto-benzoico obtenido muestra después de cristalizar dos veces en etanol al 50 % un P.F. de 181-183°.

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

5. Se efectua la reacción de condensación como en el ejemplo 1 bajo a) empleandose 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 dietilglicolmonometílico. La substancia en bruto se limpia recristalizando dos veces en ácido acético glacial. El ácido S-(2-tienilo)-4-metilomercapto-tiosalicílico de análisis puro tiene un punto de fusión 201-203°.

15. c) 7-metilomercapto-4-oxo-tieno [2,3-b][1] benzotiapirano.

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

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.
30. También se hace constar que el invento corresponde a

304703

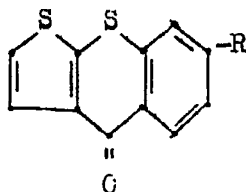


una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas 8 de octubre de 1.963 y 29 de julio de 1.964, bajo los números 12.335/63 y 9.887/64 acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios

5. Internacionales en vigor y 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 obtención de tieno [2,3-b][1] benzotiapiranos", caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de tieno [2,3-b][1] benzotiapiranos" de fórmula general I,

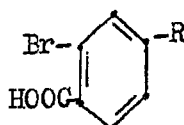
15.



20.

donde R. representa un halógeno, un grupo de alcoxi o de alquilomercapto, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, caracterizado, porque una sal de metal alcali no del 2-mercapto-tiofeno se condensa con una sal de

25. metal alcalino de un compuesto de la fórmula general II,



30.

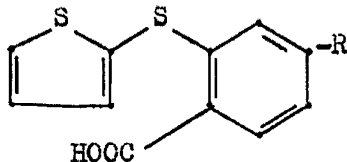
304703



- 6 OCT 1964

donde R, tiene el significado arriba indicado y el compuesto que así se forma, de fórmula general III,

5.



10. por cierre de anillo intramolecular se transforma en un compuesto de fórmula general I.

2ª.- "Procedimiento para la obtención de tieno [2,3-b][1] benzotiazpiranos"; tal y como queda - substancialmente descrita en la presente Memoria.

15. Esta memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 OCT. 1964

SANDOZ, S.A.,

J. GOMEZ ACIBO Y MODESTO