



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 1869/A
37/ST/KK

304704

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de derivados
de tieno-benzotiazpirano"

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

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de tieno-benzotiazpirano de fórmula general I (véase hojas de fórmulas) donde R_1 y R_2 son hidrógeno o grupos metílico y R_3 y R_4 son cada uno, un grupo

5.

304704



- alquílico con 1-4 átomos de carbono o juntos por una cadena alquilénica que en caso dado, puede estar interrumpida por un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono o por un átomo de oxígeno, o R_4 significa un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono y R_3 está unido con R_1 a través de una cadena di- ó trimetilénica o R_3 con R_2 por una cadena tri- o tetrametilénica y R_5 es un halógeno, un grupo de alcoxi o un grupo de alquilomercapto, cada vez con 1-4 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido.

- De acuerdo con la presente invención, se logran los compuestos de la fórmula general I y sus sales, si un tienc-benzotiapirano de fórmula general II, donde R_5 tiene el significado arriba indicado, reacciona con un compuesto metalorgánico de la fórmula general III, donde R_1 hasta R_4 tiene el significado arriba indicado y Hal es cloro, bromo o yodo, el producto de reacción se hidroliza al derivado tienc-benzotiapiránico de fórmula general IV, donde R_1 hasta R_5 tiene el significado ya dicho, éste se trata a continuación con medios disociadores de agua y los compuestos obtenidos, de fórmula general I, en caso dado, en forma en sí ya conocida se separan en sus formas cis- y trans-isómeras y/o se transforman en sus sales de adición de ácido. La fórmula general I permite apreciar que por la isomeria etilénica es posible la formación de dos isómeros.

- El procedimiento se efectúa por ejemplo de la manera siguiente:

Virutas de magnesio activado se cubren -

304704

6 OCT



- con un éter anhidro de cadena abierta o cíclica, -
por ejemplo tetrahidrofurano, y se gotea un haloge-
nuro básico, tal como por ejemplo un halogenuro de
5. 3-dimetilamino-n-propilo-(1), halogenuro de 3-dime-
tilamino-2-metilo-n-propilo-(1), piperidina de 1-me-
tilo-2-(2-halogenoetilo-1), pirrolidina de 1-me-
tilo-2-(2-halogenoetilo-1), piperidina de 1-metilo
-3-(halógeno-metilo), piperidina de 1-(3-halógeno-
10. propilo-1), piperacina 1-(3-halogeno-propilo-1)-4-
metílica, 1-(3-halógeno-propilo-1)-4-n-butílica, -
1-(3-halógeno-propilo-1)-4-n-propílica ó 1-(3-haló-
geno-propilo-1)-4-isopropílica o morfolino de 4-(3
halógeno-propilo-1), donde como halógeno entra el
15. cloro, bromo o yodo. La activización del magnesio
se puede efectuar según métodos conocidos, por -
ejemplo con yodo, bromo o $HgCl_2$. En lugar de mag-
nesio puro se puede emplear también una aleación -
de magnesio-cobre (según Gilman). La solución -
20. Grignard, así preparada, se mezcla entonces con
un 4-oxotieno-benzotiapirano de fórmula general II
a temperatura ambiente o a temperatura más eleva -
da, la mezcla de reacción se calienta durante cier-
to tiempo y después se descompone en complejo meta
25. lórganico con solución de cloruro amónico acuoso.
De la solución así obtenida se aísla el 4-hidroxi-
tiano-benzotiapirano de la fórmula general IV se -
gún métodos conocidos y se limpia.

- Para la disociación de agua o bien se -
30. calienta el compuesto de la fórmula general en -

304704



- seco o bien se pone a reaccionar con medios extractores de agua, tal como por ejemplo anhídrido acético, oxiclорuro de fósforo o ácidos minerales a temperatura más elevada o temperatura ambiente. A continuación
5. se vierte la solución de reacción, en caso dado después de retirar el medio extractor de agua en exceso a presión más reducida, sobre hielo, se pone alcalina con una solución de carbonato alcalino o hidróxido alcalino y el tieno-benzotiapirano de fórmula general I
10. se extrae con un disolvente no miscible con agua, orgánico, preferentemente con cloroformo. El producto final se aísla según métodos conocidos y se limpia, y en caso dado se separa en sus formas cis- y trans-isómeras y/o se transforma en sus sales de adición de ácido.
15. Los derivados tieno-benzotiapiránicos obtenidos según la presente invención son a temperatura ambiente bases viscosas o cristalinas que con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales cristalizadas a temperatura ambiente y estables.
20. Como materiales de partida de la fórmula general II se emplearán, de acuerdo con la presente invención, aquellos que en la posición 7. lleven un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcoxi con 1-4 átomos de carbono, (por ejemplo grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o isobutoxi) o un grupo alquilmercapto con 1-4 átomos de carbono (por ejemplo un grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico- o isobutílico-mercapto.

30. Los compuestos de la fórmula general II en la que es conocido R=H, los demás compuestos de esta fór-

304704

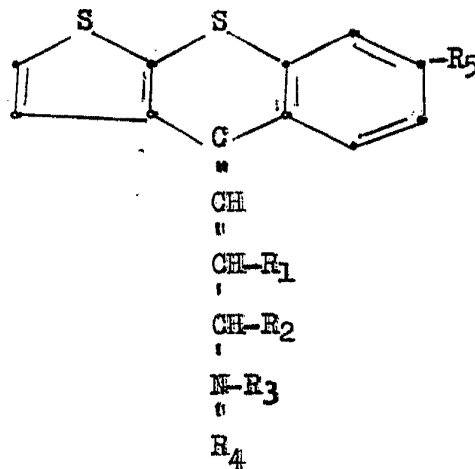


mula pueden ser obtenidos p.e. condensando a altas temperaturas mutuamente una sal de metal alcalino del 2-mercaptotiofeno y una sal de metal alcalino de un ácido 2-bromobenzoico sustituido en la posición 4 por un halógeno o

- 5. 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 en ácido sulfúrico condensado.
- 10.

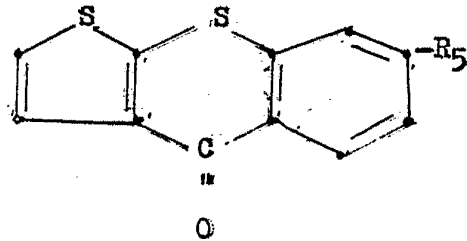
Los tienobenzotiazpiramos de la fórmula general I obtenidos según la presente invención poseen propiedades neurolépticas, anticolinérgicas, adrenolíticas y serotimina-inhedoras y por lo tanto se pueden emplear para combatir alucinaciones en enfermos mentales, así como también para amortiguar la intranquilidad y excitación en personas psíquicamente sanas.

- 15.
- 20. En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, pero de ninguna forma limitan la invención, se indican las temperaturas en grados Celsius y están corregidas.

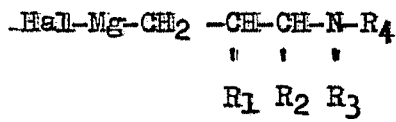


Fórmula I

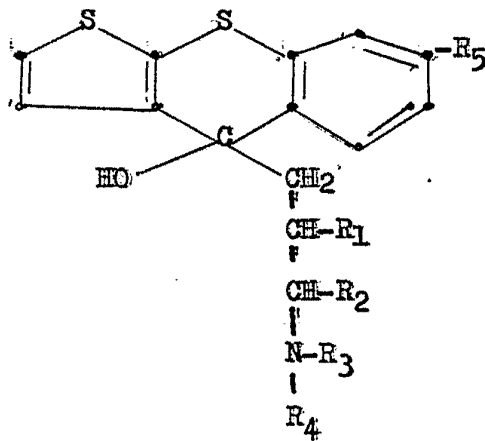
304704



Fórmula II



Fórmula III



Fórmula IV



Ejemplo 1.

7-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno-1)-
[2,3-b][1] benzo-tiapiirano.

5. a) 7-cloro-4-hidroxi-(3-dimetilamino-propi
lo-1)-tieno [2,3-b][1] benzotiapiirano

10. En un sistema de aparatos bien secados se cubren 4,34 g de vitutas 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. Después se gotean, a una temperatura del baño de 65°, 21,6 g de 3-dimetilamino-1-cloropropano (P.E. 134°-135°/760 mm) disueltos 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 -
15. del baño de aceite, se enfría a 40° de temperatura interior, se introducen durante 1 1/2 horas en porciones, un total de 30,0 g de 7-cloro-4-oxo-tieno [2,3-b][1] benzotiapiirano y se deja terminar la reac-
20. ción durante 1 hora, a 65° de temperatura del baño. Después de enfriar se descompone el compuesto orgánico de magnesio mediante introducción y agitación en una mezcla de 25 g de cloruro amónico, 110 cm³ - de agua y 110 g de hielo. La substancia precipitada
25. se extrae con un total de 250 cm³ de cloroformo, la fase clorofórmica se lava con 100 cm³ de agua, se seca sobre potasa, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo de evaporación se disuelve en caliente en 100 cm³ de acetona, se filtra y el fil-
30. trado se mezcla con 400 cm³ de éter de petróleo de

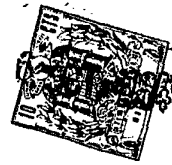


bajo punto de ebullición. Después de volver a cristalizar en los mismos disolventes se obtiene el 7-cloro-4-hidroxi-4-(3-dimetilamino-propilo-1)-tieno [2,3-b][1] benzotiazpirano puro de P.F. 95-97°.

5. b) 7-cloro-4-(3-dimetilamino-propilideno-1)-tieno [2,3-b][1] benzotiazpirano

10. 29,9 g de 7-cloro-4-hidroxi-4-(3-dimetilamino-propilo-1)-tieno [2,3-b][1] benzotiazpirano se hierven al reflujo con 37,4 cm³ de anhídrido acético y 3,3 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 150 cm³ de cloroformo y se introduce en una mezcla de 40 cm³ de sosa caustica concentrada y 150 g de hielo. Después se separa la capa clorofórmica y ésta se lava con un total de 75 cm³ de agua, se seca sobre carbonato potásico y el disolvente se evapora. El residuo de evaporación se disuelve en 150 cm³ de benzol y se absorbe en una columna con 850 g de óxido de aluminio. Los primeros 1,8 litros de eluado benzólico se desechan y los siguientes 3 litros de benzol + 1% del eluado de metanol se concentra por sí. Para la ulterior limpieza se prepara el fumarato: 4,5 g de la base libre se disuelven con 1,7 g de ácido fumárico hirviendo en 25 cm³ de alcohol abs, se filtra y el filtrado aun caliente se mezcla con 25 cm³ de éter. Después de cristalizar la sal nuevamente en los mismos disolventes
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

364700



se obtiene el semifumarato del 7-cloro-4-(3-di-metilamino-propilideno-1)-tieno [2,3-b][1]benzotiapirano puro del P.F. 166-168°.

Ejemplo 2.

5. 7-cloro-4-[3-(piperidilo-1)-propilideno-1]-tieno [2,3-b][1] benzotiapirano.

a) 7-cloro-4-hidroxi-4-[3-(piperidilo-1)-propilo-1]-tieno [2,3-b][1]benzotiapirano

10. La reacción se efectua como en el ejemplo 1 empleándose 4,34 g de virutas de magnesio, 70 cm³ de tetrahidrofurano, 28,8 g de 3-(piperidilo-1)-1-cloropropano (P.E.80-82°/12 mm) y 30,0 g de 7-cloro-4-oxo-tieno [2,3-b][1]benzotiapirano. El residuo de evaporación clorofórmico se emplea directamente para la disociación de agua,

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

20. La disociación de agua se efectua como en el ejemplo 1, empleándose 32,7 g de 7-cloro-4-hidroxi-4-[3-(piperidilo-1)-propilo-1]-tieno [2,3-b][1]benzotiapirano, 36,6 cm³ de anhídrido acético y 3,6 g de acetato sódico anhidro. El residuo de evaporación clorofórmico se disuelve en 150 cm³ de benzol y se absorbe en una columna con 900 g de óxido de aluminio. Los primeros 900 cm³ de eluado benzólico se desechan y los siguientes 1,8 litros de eluado benzólico se concentran por si solo. Para la ulterior reacción se prepara el fumarato. 7,15 g de la base libre se disuelven hirviendo con 2,41 g de ácido fu-

25. 30.

30470



márico en 40 cm³ de etanol abs, y se deja cristali -
zar después. Después de volver a cristalizar en 65
cm³ de etanol se obtiene el fumarato del 7-cloro-4-
[3-(piperidilo-1)-propilideno-1] -tieno [2,3-b][1]

5. benzotiapirano puro del P.F. 173-175°.

Ejemplo 3.

7-cloro-4-[2-(1-metilo-piperidilo-2)-eti-
lideno-1] -tieno [2,3-b][1] benzotiapira-
no.

10. a) 7-cloro-4-hidroxi-4-[2-(1-metilo-pipe-
ridilo-2)-etilo-1] -tieno [2,3-b][1] -
benzotiapirano.

15. La reacción se efectua como en el ejemplo
1, empleándose 4,34 g de virutas de magnesio, 70 -
cm³ de tetrahidrofurano, 28,8 g de 2-(1-metilo-pipe
ridilo-2)-1-cloroetano (P.E. 84°/10 mm) y 30,0 g de
7-cloro-4-oxo-tieno [2,3-b][1] benzotiapirano. El
20. residuo de evaporación clorofórmico se cristaliza -
dos veces, cada una en 115 cm³ de éster acético con
lo que se obtiene el 7-cloro-4-hidroxi-4- [2-(1-me-
tilo-piperidilo-2)-etilo-1]-tieno [2,3-b][1] benzo-
tiapirano puro del P.F. 83 - 85°.

25. b) 7-cloro-4-[2-(1-metilo-piperidilo-2)-
etilideno-1] -tieno [2,3-b][1] benzo -
tiapirano.

30. La disociación de agua se efectúa como -

304704

6 OCT 1964



- en el ejemplo 1; se emplean aquí 42,45 g de 7-cloro-4-hidroxi-4-[2-(1-metilo-piperidilo-2)-etilo-1]-tieno [2,3-b][1]benzotiapirano, 47,5 cm³ de anhídrido acético y 4,7 g acetato sódico anhidro. 10 g del
5. residuo de evaporación clorofórmico se disuelven en 30 cm³ de cloroformo y se absorbe en una columna con 250 g de gel de sílice. Los primeros 300 cm³ de eluado se desechan y los siguientes 1000 cm³ de eluado benzol + 2 % etanol se concentran por sí. Para la ulterior limpieza se prepara el fumarato.
10. 7,68 g de la base libre se disuelven caliente con 2,59 g de ácido fumárico en 60 cm³ de etanol abs. y después se deja cristalizar en frío. Después de volver a recristalizar de 30 cm³ de etanol abs. se obtiene el fumarato del 7-cloro-4-[2-(1-metilo-piperidilo-2)-etileno-1]-tieno [2,3-b][1]benzotiapirano puro que cristaliza con una molécula de alcohol de cristal, del P.F. 90-93° (sinteriza a partir de 60°C).
15. N O T A
20. 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 corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas 8 de octubre de 1963 y 27 de febrero de 1.964 bajo los números 12.335/63 y 2.424/64 acogiéndose, por lo tanto, a los benefi
- 25.
- 30.

304704



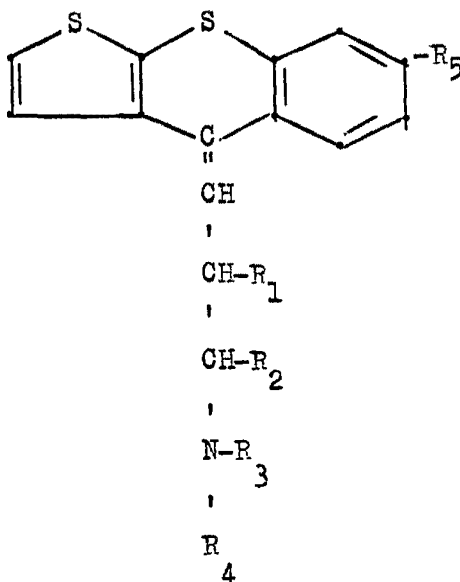
198

cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que solicita Patente de Invencción por 20 años, en España "Procedimiento para la obtención de derivados de tieno-benzotiapirano" caracterizándose por lo siguiente:

5.

1ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de tieno-benzotiapirano" básicamente sustituidos de fórmula general I,

10.



donde R_1 y R_2 son radicales hidrógeno o un grupo metílico y R_3 y R_4 cada uno, un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono o juntos por una cadena alquilénica, que en caso dado puede estar interrumpida por un átomo de nitrógeno sustituido por un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono, o por un átomo de oxígeno o R_4 es un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono y R_3 está unido con R_1 por una cadena di- o trimetilénica o R_3 con R_2 por una cadena tri- o tetrametilénica y R_5 es un

15.

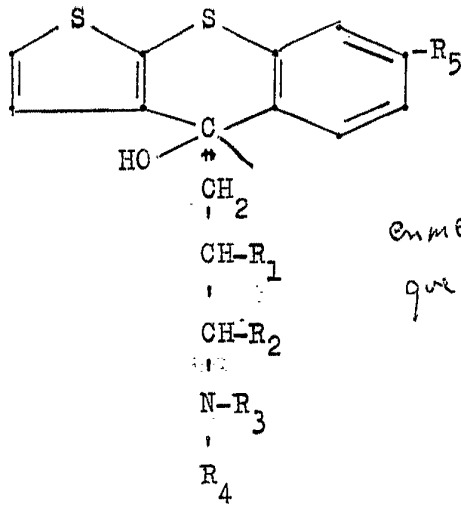
grupos alquílicos con 1-4 átomos de carbono, o por un átomo de oxígeno o R_4 es un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono y R_3 está unido con R_1 por una cadena di- o trimetilénica o R_3 con R_2 por una cadena tri- o tetrametilénica y R_5 es un

20.

grupos alquílicos con 1-4 átomos de carbono, o por un átomo de oxígeno o R_4 es un grupo alquílico con 1-4 átomos de carbono y R_3 está unido con R_1 por una cadena di- o trimetilénica o R_3 con R_2 por una cadena tri- o tetrametilénica y R_5 es un

halógeno, un grupo alcoxi- o alquilomercapto con cada vez 1-4 átomos de carbono, y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado, porque un compuesto de la fórmula general IV,

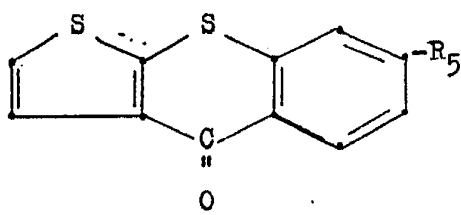
5.



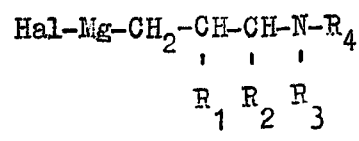
enmendar al igual que en la pág 6

donde R₁ - R₅ tienen el significado indicado, se somete a una disociación de agua.

10. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado, porque para la obtención de los productos intermedios de fórmula general IV, se hacen reaccionar un tieno-benzotiazirano de fórmula general II,



con un compuesto metalo-orgánico de fórmula general III,



304704



y el producto de reacción se hidroliza; en las fórmulas II y III R_1-R_5 tienen el significado indicado en la 1ª reivindicación y Hal es cloro, bromo o yodo.

5. 3ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de tieno-benzotiapirano"; tal y como queda substancialmente descrita en la presente Memoria.

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

Madrid,

6 OCT. 1964

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y RODEY