

318172

PATENTE DE INVENCION

Case 2051

318172



Memoria Descriptiva

sobre

" Procedimiento para la producción de derivados de
tieno-benzotiapirano ".

=====

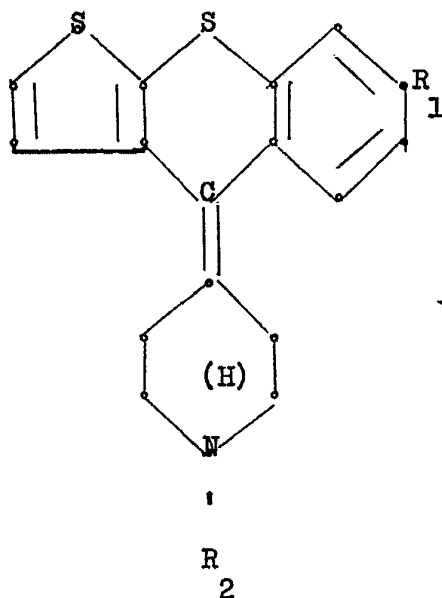
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en: Basilea
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con
nuevos compuestos heterocíclicos y con un proce-
dimiento para su producción.

La presente invención proporciona deri
5. vados de tieno-benzotiapirano de fórmula I.

318172

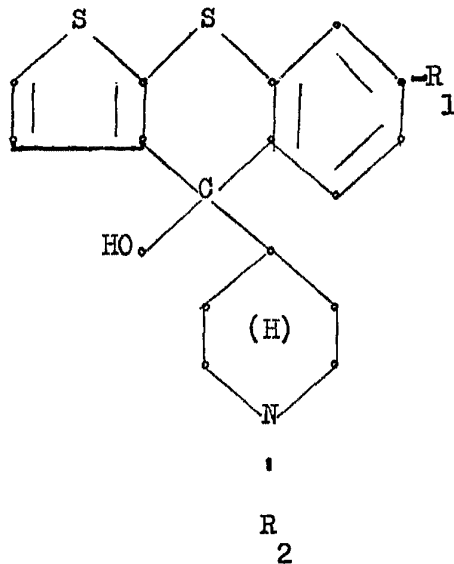


6 OCT 1965
I

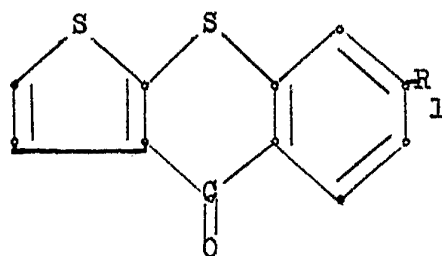


5. en la que R₁ significa un radical alquilsulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o el radical trifluorometilo, y R₂ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y sus sales de adición de ácido.

10. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un derivado de tieno-benzotiazirano de fórmula III,



5. en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente disociador de agua ó se somete a calentamiento en seco para disociar los elementos de agua y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico. Los compuestos de fórmula III pueden producirse haciendo reaccionar un tieno-benzotiapirano de fórmula II,



6 OCT. 1965

II



en la que R tiene el significado arriba indicado,
1

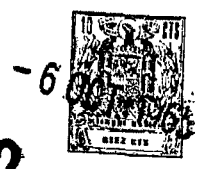
5. con un compuesto orgánico de magnesio de una 1-
alquil-4-halógeno-piperidina, en la que halógeno
significa cloro, bromo o yodo y alquilo significa
un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de
carbono inclusive, y se hidroliza el producto orgá-
nico de magnesio resultando de la reacción.

10. Un método para producir los compuestos de
fórmula I es como sigue: Se cubren limaduras de mag-
nesio activado con una capa de un éter anhidro de ca-
dena abierta o cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano,
y se añade por gotas la 1-alquil-4-halógeno-piperidina
arriba citada. La activación del magnesio puede efec-
tuarse por ejemplo con yodo, bromo o HgCl₂. También
15. puede usarse una aleación de magnesio/cobre (según
Gilman) en lugar de magnesio puro. Luego se añade un
4-oxo-tieno-benzotiapiirano de fórmula II a la tempera-
tura ambiente o a una temperatura elevada a la solu-
ción de Grignard resultante y se calienta la mezcla
20. de la reacción durante varias horas. Se separa el
disolvente a presión reducida y se descompone el com-

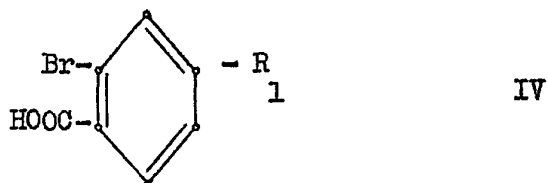


plejo orgánico de magnesio resultante, por ejemplo con solución acuosa de cloruro amónico. Se aísla el derivado de 4-hidroxi-tieno-benzotiapirano de fórmula III de la solución resultante y se purifica.

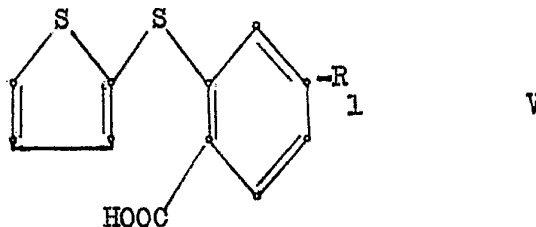
5. Con el fin de dissociar los elementos de agua tal como se indica más arriba, el compuesto de fórmula III se calienta en estado seco o se trata con un agente dissociador de agua, por ejemplo anhídrido acético, opcionalmente con una cantidad catalítica de acetato
 10. sódico, oxiclорuro fosfórico o un ácido mineral, a una temperatura interna de por ejemplo 50-200°C. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción resultante sobre hielo, si fuere necesario después de la separación de cualquier exceso de agente dissociador de
 15. agua a presión reducida, se alcaliniza con una solución de carbonato de metal alcali o de hidróxido de metal alcali, y se extrae el tieno-benzotiapirano de fórmula I resultante con un disolvente orgánico inmiscible con agua, por ejemplo cloroformo. Se aísla el
 20. compuesto de fórmula I de esta solución orgánica y se purifica y luego se convierte opcionalmente en una sal de adición de ácido.
- Los compuestos de fórmula I son bases viscosas o cristalinas a la temperatura ambiente; con
25. ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales relativamente estables las que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos de fórmula I: ácido clorhídrico, bromhídrico,
 30. sulfúrico, fumárico, maleico, tartárico y metanosulfónico.



Los compuestos de fórmula II, los que también se incluyen en la presente invención, pueden por ejemplo producirse condensando una sal de metal alcali, por ejemplo la sal potásica o sal sódica, de 2-mercapto-tiófeno con una sal de metal alcali, por ejemplo la sal sódica o potásica, del ácido 2-bromobenzoico de fórmula IV,

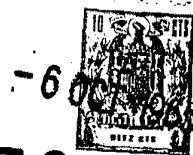


en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico apropiado a una temperatura elevada, y sometiendo el ácido S-(2-tienil)-tiosalicílico sustituido resultante de fórmula V,



en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, a un cierre de anillo intramolecular, por ejemplo mediante calentamiento con ácido sulfúrico concentrado o con ácido polifosfórico. Los compuestos de fórmulas IV y V

- 7 - 318172



también forman parte de la presente invención.

5. Los compuestos de fórmula III forman sales que son cristalinas a la temperatura ambiente con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo los arriba indicados para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos de fórmula I.

10. El compuesto de fórmula IV, en el que R₁ es metilsulfonilo, puede producirse diazotizando ácido 2-bromo-4-amino-benzoico, convirtiendo el compuesto diazo resultante en el compuesto mercapto correspondiente por reacción con un xantogenato alquílico (C₁-C₄) de potasio, metilando dicho compuesto mercapto y oxidando a continuación; los homólogos superiores se producen en forma análoga.

15. El ácido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico usado como material inicial puede obtenerse diazotizando ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico y reaccionando el compuesto diazo resultante con bromuro cuproso.

20. Los compuestos de fórmula I tienen un fuerte efecto neuroléptico y sedativo y, por lo tanto, su uso está indicado para el control de delusiones y halucinaciones en enfermedades mentales y para aliviar las condiciones de intranquilidad y excitación. Los compuestos exhiben además pronunciadas propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas, adrenolíticas e inhibidoras de la serotonina. Debido a estas propiedades el uso de los compuestos está indicado en el tratamiento de diversas condiciones de alergia incluyendo el asma bronquial.

30. Una dosificación diaria adecuada para los

- 8 318172



compuestos de fórmula I es de 10 a 200 mg.

- Los compuestos de fórmula I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para administrarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
- 5.
- 10.

Tabletas y grageas:

Lactosa, almidón, talco y ácido esteárico.

Jarabes:

- Soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glicosos;
- 15.

Soluciones inyectables:

Agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

Supositorios:

- Aceites naturales o endurecidos y ceras.
- 20.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

25. La presente invención, por lo tanto, proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

30. En los siguientes ejemplos no limitativos



1965

todas las temperaturas están indicadas en grados centigrados y son corregidas.

Ejemplo 1:

5. 7-metilsulfonil-4-(1-metil-piperidilideno-4)-tieno/2,3,-b/1 benzotiapirano

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

10. Se hace reaccionar el compuesto diazo producido por diazotización de ácido 2-bromo-4-amino-benzoico en solución de ácido sulfúrico con una cantidad equimolar de xantogenato etílico de potasio.

15. Se añade solución de hidróxido sódico al producto de la reacción y se calienta la mezcla hasta ebullición durante 2 horas y seguidamente se acidifica al indicador rojo Congo con ácido clorhídrico, con lo cual precipita el ácido 2-bromo-4-mercapto-benzoico bruto. El ácido 2-bromo-4-mercapto-benzoico puro tiene un P.F. de 182-184º (de etanol al 40%).

20. Se efectúa la metilación en una solución acuosa con sulfato dimetílico, añadiéndose sulfuro sódico a la solución además de solución de hidróxido sódico con el fin de disociar cualquier disulfuro que pueda formarse.

25. Después de cristalizar 2 veces de etanol al 50%, el ácido 2-bromo-4-metilmercapto-benzoico resultante tiene un P.F. de 181-183º.

30. Se efectúa la oxidación disolviendo el ácido 2-bromo-4-metilmercapto-benzoico en ácido acético glacial, añadiendo por gotas peróxido de hidrógeno a una temperatura de baño de 60º y manteniendo la mezcla a esta temperatura durante otras



24 horas. El producto deseado cristaliza al enfriar y se efectúa la purificación recristalizando dos veces en etanol al 50%. El ácido 2-bromo-4-metilsulfonil-benzoico analíticamente puro tiene un P.F. de 208-210°.

5.

b) Acido S-(2-tienil)-4-metilsulfonil-tiosalicílico.

10.

Se calienta hasta ebullición al reflujo una mezcla de 153.5 g de la sal potásica de 2-mercapto-tiofeno (el 2-mercaptotiofeno libre tiene un P.E. de 166°) 316,2 g de la sal potásica del ácido 2-bromo-4-metilsulfonil-benzoico, 20.0 g de yoduro potásico y 10 g de bronce de cobre mientras se agita con 1600 cc de éter monometílico de glicol dietilénico durante 12 horas a una temperatura de baño de 220°. Seguidamente se evapora la mezcla de la reacción en un vacío a una temperatura de baño de 150°. Se recoge el residuo de la evaporación caliente en 1600 cc de agua, se filtra y se acidifica al indicador rojo Congo con 100 cc de ácido clorhídrico al 18%. Se separa el compuesto precipitado por filtración y se recristaliza 2 veces en ácido acético glacial. El ácido S-(2-tienil)-4-metilsulfonil-tiosalicílico analíticamente puro funde a una temperatura de 260-262°.

15.

20.

25.

c) 7-metilsulfonil-4-oxo-tieno[2,3-b][1]benzotiazpirano.

30.

Se calienta mientras se agita durante una hora y cuarto a una temperatura de baño de 110° una mezcla de 57.9 g de ácido S-(2-tienil)-4-metil-



- sulfonil-tiosalicílico y 550 g. de ácido polifosfórico. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción sobre una mezcla de 1.500 g. de hielo y 1.500 g. de agua, se filtra con succión, se suspende el
5. residuo de la succión durante un cuarto de hora en una solución de 30 g. de carbonato sódico en 1.300 cc de agua, se filtra nuevamente con succión y se lava bien con agua. Después de secar se recristaliza el producto bruto 3 veces en ácido acético glacial.
10. El 7-metilsulfonil-4-oxo-tieno[2,3-b][1]benzotiapirano analíticamente puro tiene un P.F. de 225-229°.
- d) 7-metilsulfonil-4-hidroxi-4-(1-metilpiperidil-4)-tieno[2,3-b][1]benzotiapirano.
15. -----
- Se cubren 2.58 g. de limaduras de magnesio con una parte de un total de 60 cc de tetrahidrofurano y se corroen con un cristal de yodo y unas cuantas gotas de bromuro etilénico en un aparato completamente seco. Luego se añaden por gotas a una temperatura de baño de 65° 14.5 g de 1-metil-4-cloro-piperidina, disueltos en el tetrahidrofurano restante, de tal modo que la reacción proceda continuamente. Seguidamente se agita la solución durante otra hora a una
20. temperatura de baño de aceite de 100°, se enfría hasta una temperatura interna de 40°, se añade en porciones en el transcurso de una hora y media un total de 21.0 g de 7-metilsulfonil-4-oxo-tieno[2,3-b][1]benzotiapirano y se deja completar la reacción durante otra
25. hora a una temperatura de baño de 65°. Después de
- 30.



- enfriar, se descompone el compuesto orgánico de magnesio agitando dentro de una mezcla de 18 g de cloruro amónico, 75 cc de agua y 75 g de hielo. Se filtra el precipitado cristalino resultante, se lava
5. y se seca. Después de recrystalizar en acetato etílico y seguidamente en acetona, se obtiene el 7-metilsulfonil-4-hidroxi-4-(1-metil-piperidil-4)-tieno[2,3-b][1]benzotiazepirano analíticamente puro, conteniendo media molécula de acetona de cristalización y con
10. descomposición a una temperatura de 128-130°.
- e) 7-metilsulfonil-4-(1-metil-piperidilideno-4)-tieno[2,3-b][1]benzotiazepirano.
-
- Se hierven al reflujo 8.3 g de 7-metilsulfonil-4-hidroxi-4-(1-metil-piperidil-4)-tieno[2,3-b][1]benzotiazepirano con 8.3 g de anhídrido acético y
15. 0.9 g. de acetato sódico anhidro durante 5 horas a una temperatura de baño de 170°. Seguidamente se destila la mayor parte del anhídrido acético en un vacío parcial, se disuelve el residuo de la evaporación en
20. 60 cc de cloroformo y se agita dentro de una mezcla de 10 cc de hidróxido sódico concentrado y 30 g de hielo. Después de separar la capa clorofórmica, se lava esta mezcla con un total de 30 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora la solución. Se disuelve
25. el residuo de la evaporación de cloroformo en 50 cc de benceno y se adsorbe sobre una columna de 115 g de gel de sílice. Se desechan los productos de la elución consistentes de (i) 300 cc de benceno, (ii) 300 cc de benceno conteniendo 3% de metanol, (iii)
30. 500 cc de benceno conteniendo 5% de metanol. El si-



- guiente producto de elución consistente de 400 cc de benceno conteniendo 5% de metanol se concentra separadamente. Se disuelven 3.8 g del residuo de la evaporación junto con 1.17 g de ácido fumárico en 75 cc de etanol absoluto y se deja cristalizar a 0°. Después de recrystalizar en 150 cc de etanol al 70%, se obtiene el semi-fumarato de 7-metilsulfonil-4-(1-metil-piperidilideno-4-)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano, analíticamente puro, con un P.F. de 222-224°.

Ejemplo 2:

7-trifluorometil-4-(1-metil-piperidilideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapirano.

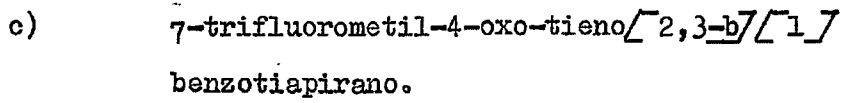
- a) Acido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico.

15. Se diazotiza ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (p.f.175-177°) en solución de ácido sulfúrico y seguidamente se hace reaccionar con bromuro de cobre I. El ácido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico resultante tiene un P.F. de 120-122°.
20. b) Acido S-(2-tienil)-4-trifluorometil-tiosalicílico.

- Se calienta hasta ebullición al reflujo una mezcla de 224 g de la sal potásica de 2-mercapto-tiofeno, 448 g de la sal potásica del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico, 29.0 g de yoduro potásico y 14.5 g de bronce de cobre mientras se agita con 220 cc de éter monometílico de glicol dietilénico durante 12 horas a una temperatura de baño de 220°. Seguidamente se evapora la mezcla de la reacción en un vacío a una temperatura de baño de 170°. Se recoge el residuo



- de la evaporación caliente en 2200 cc de agua, se filtra junto con 45 g de carbón sanguíneo y se acidifica al indicador rojo Congo con 60 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa la solución flotante de la
5. grasa semisólida precipitada, luego se amasa bajo 2000 cc de agua de hielo y se separa nuevamente el líquido. Se disuelve el residuo semisólido resultante en 2000 cc de cloroformo a la temperatura ambiente y se sacude con una mezcla de 250 cc de agua y 50 cc de ácido clorhídrico concentrado en un embudo separador. Después de
10. separar la capa de ácido clorhídrico acuoso de la capa de cloroformo, se sacude la capa clorofórmica 3 veces más, cada vez con 250 cc de agua. Después de secar la capa clorofórmica sobre 50 g de sulfato sódico anhidro,
15. se separa el sulfato sódico por filtración y se evapora la solución completamente en un vacío en un baño-maría de 80°. Luego se recristaliza el residuo de la evaporación una vez en cloruro etilénico y a continuación una serie de veces en etanol acuoso al 40%. El ácido S-(2-
20. tienil)-4-trifluorometil-tiosalicílico analíticamente puro tiene un P.F. de 179-181°.



- Se calienta hasta una temperatura de baño de
25. 110° mientras se agita durante 12 horas una mezcla de 76.1 g de ácido S-(2-tienil(-4-trifluorometil-tiosalicílico y 750 g de ácido polifosfórico. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción sobre una mezcla de 1700 g de hielo y 1700 cc de agua, se filtra con suc-
30. ción y se lava una serie de veces con agua. Luego se



suspende el residuo húmedo de la succión en el transcurso de un cuarto de hora, mientras se agita vigorosamente, en 1000 cc de solución de hidróxido sódico al 1%, se filtra nuevamente con succión y se lava una serie de veces con agua. Se cristaliza el residuo de la succión seco en etanol. El 7-trifluorometil-4-oxotieno[2,3-b] [1]benzotiapirano analíticamente puro tiene un P.F. de 161-162°.

5. d) 7-trifluorometil-4-hidroxi-4-(1-metil-piperidil-4)-tieno[2,3-b] [1] benzo-
tiapirano.

10. -----
Se cubren 2.03 g de limaduras de magnesio con una parte de un total de 60 cc de tetrahidrofurano en un aparato completamente seco y se corroen con un cristal de yodo y unas cuantas gotas de bromuro etilénico. Luego se añaden por gotas a una temperatura de baño de 65° 11.2 g de 1-metil-4-cloro-piperidina disueltos en el tetrahidrofurano restante, de tal modo que la reacción proceda continuamente. Seguidamente se agita la solución durante otra hora a una temperatura de baño de aceite de 100°, se enfría a una temperatura interna de 40°, se añade en porciones un total de 16.0 g de 7-trifluorometil-4-oxotieno[2,3-b] [1]benzotiapirano en el transcurso de una hora y media y se deja completar la reacción durante otra hora a una temperatura de baño de 65°. Después de enfriar, se descompone el compuesto orgánico de magnesio agitando en una mezcla de 20 g de cloruro amónico, 100 cc de agua y 100 g de hielo. Se filtra el precipitado cristalino resultante y se seca. Se purifica el producto bruto recrystalizando 2 veces,



cada vez en una cantidad 6 veces de acetato etílico. El 7-trifluorometil-4-hidroxi-4-(1-metil-piperidil-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiazpirano analíticamente puro tiene un P.F. de 203-205°.

- 5 e) 7-trifluorometil-4-(1-metil-piperidilideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiazpirano.

Se hierven al reflujo 14.08 g de 7-trifluorometil-4-hidroxi-4-(1-metil-piperidil-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiazpirano con 15.5 cc de anhídrido acético

- 10. y 1.5 g de acetato sódico anhidro durante 5 horas a una temperatura de baño de 170°. Seguidamente se separa la mayor parte de anhídrido acético por destilación en un vacío parcial, se disuelve el residuo de la evaporación en 60 cc de cloroformo y se agita dentro de una

- 15. mezcla de 20 cc de hidróxido sódico concentrado y 80 g de hielo. Después de separar la capa clorofórmica, se lava ésta con un total de 40 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente. Se recristaliza el residuo de la evaporación 2 veces,

- 20. cada vez en una cantidad 5 veces mayor de acetona. El 7-trifluorometil-4-(1-metil-piperidilideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiazpirano puro resultante tiene un P.F. de 155-157°.

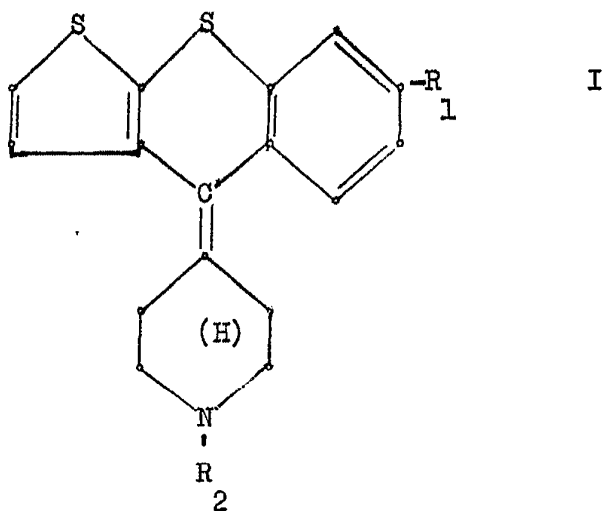
N O T A

- 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 altere su principio fundamental.

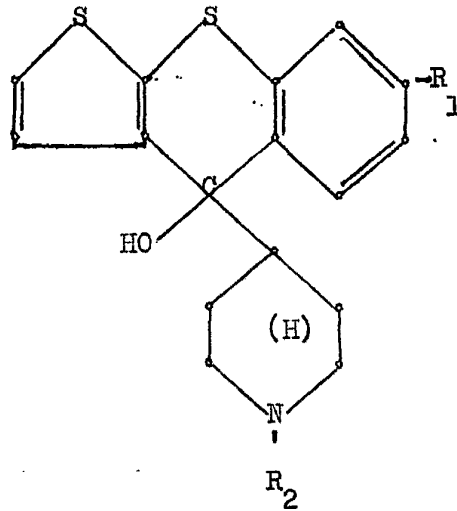
- 30. También se hace constar que el invento se refiere a una

solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 7 de octubre de 1964, nº 13017/64, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE TIENO-BENZOTIAPIRANO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de tieno-benzotiapirano de fórmula I



10. en la que R₁ significa un radical alquilsulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o el radical trifluorometilo, y R₂ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un derivado de tieno-benzotiapirano de fórmula III,



III

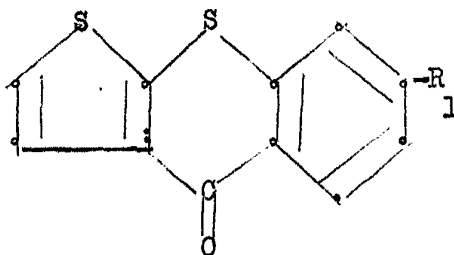


5. en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente disociador de agua o se somete a calentamiento en seco para disociar los elementos de agua y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se disocian los elementos de agua por tratamiento con anhídrido acético, oxiclórico fosfórico o un ácido mineral, a una temperatura interna de 50-200°C.

15. 3ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula III haciendo reaccionar un tieno- benzotiapiirano de fórmula II,

318172

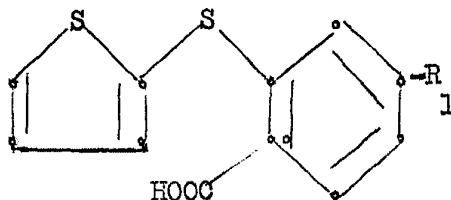


II



5. en la que R tiene el significado arriba indicado, con un compuesto orgánico de magnesio de una 1-alquil-4-halógeno-piperidina, en la que halógeno significa cloro, bromo o yodo y alquilo significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y se hidroliza el producto orgánico de magnesio resultando de la reacción.

10. 4a.- Procedimiento, según la reivindicación 3a, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula II mediante el cierre de anillo intramolecular de un ácido S-(2-tienil)-tiosalicílico sustituido de fórmula V,



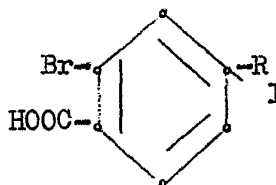
V

en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1.



5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4ª, caracterizado porque se efectúa el cierre de anillo por calentamiento con ácido sulfúrico concentrado o ácido polifosfórico.

5. 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4ª ó 5ª, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula V por condensación de una sal de metal alcali de 2-mercapto-tiofeno con una sal de metal alcali de un ácido 2-bromo-benzoico de fórmula IV,



IV

10 en la que R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 en un disolvente orgánico apropiado.

15. 7ª.- Procedimiento, según la reivindicación 6ª, caracterizado porque el material inicial es un compuesto de fórmula IV, en la que R₁ es alquilo (C₁-C₄) sulfonilo, y este compuesto se produce en forma tal que se diazotiza ácido 2-bromo-4-amino-benzoico, se convierte el compuesto diazo resultante en el compuesto mercapto correspondiente por reacción con un xantogenato alquílico (C₁-C₄) de potasio, se alquila dicho compuesto mercapto y a continuación se oxida.

20. 8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 6ª, caracterizado porque el material inicial es ácido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico y este ácido se obtiene por diazotización de ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico y reacción del compuesto diazo resultante con bromuro cuproso.

25

318172

- 21 -



9ª.- Procedimiento para la producción de derivados de tieno-benzotiazpirano; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 6 OCT. 1963

Madrid,

SANDOZ A.G.,

J. GOMEZ ACIBOS Y MODELL
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz