

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 2052. 37/ST/MK.

318197



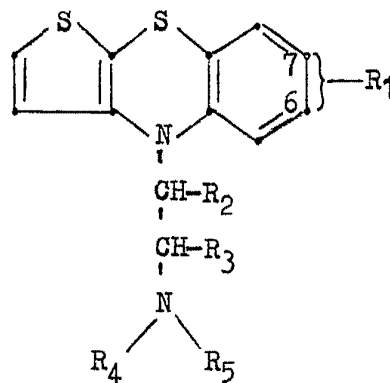
Memoria Descriptiva

sobre

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

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

La presente invención proporciona derivados de
tieno-benzotiacina de fórmula I,

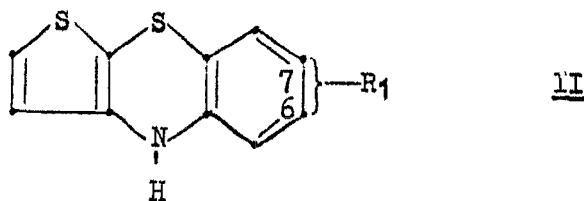


I

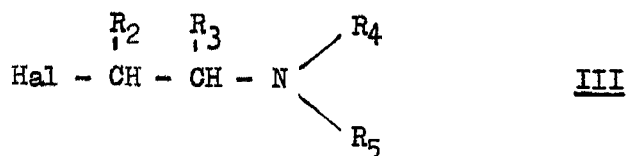
- en la que: (a) R_1 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un radical alquilmersapto que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive,
5. cada una de R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, y
cada una de R_4 y R_5 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o
10. (b) R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,
y R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman el radical piperidino, o
- (c) R_1 tiene el significado arriba indicado,
15. R_2 significa un átomo de hidrógeno,
 R_4 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y
 R_5 junto con R_3 significa el radical trimetileno, y sus sales de adición de ácido.
- 20.

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 se condensa en un disolvente inerte un compuesto de fórmula II,

5.



en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, a una temperatura entre los 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, con un compuesto de fórmula III,



10. en la que R₂ hasta R₅ tienen los significados arriba indicados, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, en presencia de un agente ligador de ácidos, 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.
- 15.

Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue: Se calienta al reflujo durante varias horas un derivado de tieno-benzotiacina de fórmula II con una amida de metal alcalino o hidróxido de metal



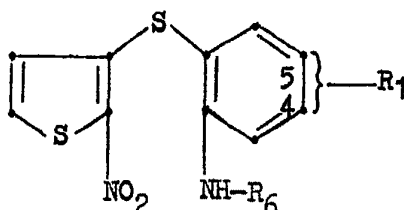
- alcalino en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático. Se añade un haluro básico de fórmula III disuelto en el mismo disolvente o un disolvente orgánico diferente, que sea inerte bajo las condiciones
5. prevalecientes, mientras se sigue hirviendo, se sigue calentando la mezcla de la reacción durante varias horas, a continuación se enfría, se lava con agua y se extrae el compuesto resultante de fórmula I con una solución ácida acuosa, por ejemplo una solución acuosa de
10. ácido tartárico. Se precipita la base bruta alcalinizando el extracto ácido y se purifica en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante destilación en un alto vacío, cromatografía y/o recristalización y se convierte opcionalmente el compuesto resultante de fórmula I en
15. una sal de adición de ácido del mismo en forma de por sí conocida.

- A la temperatura ambiente los compuestos de fórmula I son bases viscosas o cristalinas; con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son
20. ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos de fórmula I: Acido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, tartárico y metanosulfónico.

25. Los materiales iniciales de fórmula II pueden, por ejemplo, producirse condensando un 2-amino-tiofenol correspondientemente substituído, preferentemente en la forma de una de sus sales de metal alcalino, con 3-bromo-2-nitro-tiófeno, acilando opcionalmente el producto de
30. la condensación y calentando el compuesto resultante de



fórmula IV,

IV

5. en la que R_1 tienen el significado arriba indicado, y R_6 significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático de peso molecular bajo, en una suspensión de carbonato o bicarbonato de potasio o de sodio dimetil formamida, preferentemente en presencia de cobre, para dar un compuesto de fórmula II; esta reacción produce el cierre de anillo intramolecular acompañado de una transposición - conocida como transposición de Smiles - la que hasta ahora solo ha sido observada en el caso de éteres difenílicos y sulfuros difenílicos.
- 10.

15. Los compuestos de fórmula IV, en los que R_1 está en la posición 5 y significa un átomo de bromo, pueden ser producidos bromando un compuesto IV, en el que R_1 significa un átomo de hidrógeno y R_6 significa un radical acilo alifático que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o el radical benzilo, en forma de por sí conocida, por ejemplo con bromo elemental; cuando
20. se requiere que R_6 en el compuesto de fórmula IV sea un átomo de hidrógeno, se efectúa a continuación la de sacilación en forma de por sí conocida.



Los compuestos de fórmula I tienen propiedades sedativo-neurolépticas e inhibitoras de la histamina. En ensayos con animales se ha encontrado que tienen propiedades típicas de los antidepresivos, por ejemplo una inhibición del síndrome motor de la tetrabenacina. El uso de los compuestos de fórmula I, por lo tanto, está indicado en la psiquiatría para el tratamiento de psicosis y condiciones depresivas, y en medicina interna para el tratamiento de enfermedades psicósomáticas y como antihistamínicos.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas 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:

20.	tabletas y grageas	: lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
	jarabes	: soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
	soluciones inyectables	: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
25.	supositorios	: aceites naturales o endurecidos y ceras.

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

30.

318197

- 7 -



5. 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 fisiológicamente aceptable del mismo.

Una dosificación diaria adecuada para los compuestos de fórmula I es de 10 a 200 mg.

10. Como puede verse en las fórmulas I y II, el sustituyente R₁ puede estar en la posición 6 o 7 del núcleo de la tieno-benzotiacina, y en los compuestos de fórmula IV en la posición 4 o 5 del anillo de benceno.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

15. En los siguientes Ejemplos no Limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son corregidos.

EJEMPLO 1: 4-(2-dimetilamino-propil-1)-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina.

20. a) Sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-aminofenílico.
Se añade en porciones a 60° un total de 173 g de 3-bromo-2-nitro-tiófeno (P.F. 81-83°) a una solución de 104 g de o-aminotiofenol (P.E. 234°) y 30 g de hidróxido sódico en 500 cc de metanol y se mantiene la mezcla a 60° durante otra hora y media. Se enfría, se filtra y se seca. Después de recrystalizar 2 veces, cada vez en 700 cc de etanol, se obtiene el sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-aminofenílico puro con un P.F. de 109-111°.
- 25.
30. b) Sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamidofenílico.



- Se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos 50 g de anhídrido acético a una mezcla hirviente de 60,0 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-aminofenilico en 180 cc de tolueno y luego se hierve durante otros 15 minutos. Después de enfriar bien, se filtra y se lava con tolueno. Después de cristalizar en 650 cc de acetona, se obtiene sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamidofenilico puro con un P.F. de 159-161°.
5. c) 4H-tieno/2,3-b/1,4/benzotiacina.
10. Se calienta una mezcla de 80 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamidofenilico, 80 g de carbonato potásico finamente pulverizado, 5 g de bronce de cobra y 600 cc de formamida dimetilica en una corriente de gas de nitrógeno a una temperatura de baño de aceite de 150° durante media hora, es decir hasta que se detenga la evolución de monóxido de nitrógeno. Se vierte la mezcla de la reacción caliente sobre 2 litros de agua, se enfría, se filtra y se seca. Se extrae el material bruto en un aparato Soxhlet con 500 cc de éter durante 2 horas y media. Después de evaporar el extracto de éter se cristaliza el residuo de la evaporación dos veces, cada vez en 125 cc de cloroformo. La 4H-tieno/2,3-b/1,4/benzotiacina pura resultante tiene un P.F. de 134-137°.
15. d) 4-(2-dimetilamino-propil-1)-4H-tieno/2,3-b/1,4/benzotiacina.
20. Se calienta hasta ebullición al reflujo una mezcla de 20,0 g de 4H-tieno/2,3-b/1,4/benzotiacina, 4,57 g de amida sódica finamente pulverizada y 80 cc de xileno absoluto durante 2 horas mientras se agita a una
- 25.
- 30.

318197₉ -



- temperatura de baño de aceite de 180°. Se añade por gotas en el transcurso de media hora una solución de 14,25 g de 1-dimetilamino-2-cloropropano (P.E. 36-37°/35 mm Hg) en 20 cc de xileno absoluto mientras se sigue hirviendo y luego se sigue hirviendo durante otras 3 horas. Después de enfriar, se lava 3 veces, cada vez con 50 cc de agua y luego se extrae con 200 cc de una solución de ácido tartárico al 15%. Se lava el extracto de ácido tartárico 2 veces, cada vez con 50 cc de benceno, se alcaliniza con 50 cc de una solución concentrada de hidróxido sódico y se recoge la base precipitada en un total de 150 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica dos veces, cada vez con 50 cc de agua, se evapora y la base bruta obtenida como residuo de la evaporación se destila en un alto vacío. Se recoge la fracción principal que destila a 160-162° y 0,04 mm Hg. La separación de un isómero se efectúa sobre una columna de óxido aluminico. Con este fin se disuelven 10,5 g del destilado en 75 cc de benceno y se absorben sobre 315 g de óxido aluminico. Los primeros 300 cc de producto de elución bencénico se reducen de volumen y el residuo (2,15 g), consistente en el compuesto isomérico, se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2. Los siguientes 750 cc de producto de elución bencénica también se reducen de volumen y se convierten en el fumarato con fines de mayor purificación. Se disuelven 5,5 g de este residuo de evaporación en 10 cc de etanol absoluto y se añaden en caliente a una solución caliente de 2,31 g de ácido fumárico en 20 cc de etanol absoluto. Después de enfriar,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



se filtra y se recristaliza de 140 cc de etanol, con lo cual se obtiene el fumarato de 4-(2-dimetilamino-propil-1)-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina puro con un P.F. de 181-183°.

5. EJEMPLO 2: 4-(1-dimetilamino-propil-2)-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina.

Los 2,15 g de residuo de la evaporación de los primeros 300 cc de producto de elución bencénico obtenidos en el Ejemplo 1 d) se convierten en el fumarato.

10. Con este fin se disuelven 2,15 g de la base en 5 cc de etanol absoluto y se añade la solución caliente a una solución de 0,90 g de ácido fumárico en 5 cc de etanol absoluto. Después de enfriar bien, se filtra y se recristaliza de 4 cc de etanol absoluto. El fumarato de 4-(1-dimetilamino-propil-2)-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina puro resultante tiene un P.F. de 156-158°.

15. EJEMPLO 3: 6-cloro-4-(2-dietilamino-etil-1)-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina.

20. a) Sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-amino-4-clorofenilico.

25. Se añade en porciones a 60° un total de 250 g de 3-bromo-2-nitro-tiófeno (P.F. 81-83°) a una solución de 192 g de 2-amino-4-cloro-tiofenol (P.F. 44-46°) y 48,2 g de hidróxido sódico en 900 cc de metanol y se mantiene la mezcla a 60° durante media hora. Se enfría, se filtra y se seca. Después de recristalizar 2 veces, cada vez en una cantidad 3 veces mayor de acetato etílico, se obtiene el sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-amino-4-clorofenílico puro con un P.F. de 165-167°.

30. b) Sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamino-4-cloro



fenflico.

- Se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos 192 g de anhídrido acético a una mezcla hirviente de 267 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-amino-4-clorofenflico en 800 cc de tolueno y luego se sigue hirviendo durante otra hora. Después de enfriar bien se filtra y se lava con tolueno. Después de cristalizar de una cantidad 10 veces mayor de acetona, se obtiene el sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-4-clorofenflico puro con un P.F. de 178-181°.

c) 6 cloro-4H-tieno/2,3-b/ /1,4/benzotiacina.

- Se calienta en una corriente de gas de nitrógeno a una temperatura de baño de aceite de 150° una mezcla de 96,5 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-4-clorofenflico, 85 g de carbonato potásico finamente pulverizado, 5 g de bronce de cobre y 650 cc de dimetil formamida durante 40 minutos, es decir hasta que se detenga la evolución de monóxido de nitrógeno. Se vierte la mezcla de la reacción caliente sobre 2 litros de agua, se enfría, se filtra y se seca. Se extrae el material bruto en un aparato Soxhlet con 350 cc de éter durante 3 horas y media. Después de evaporar el extracto de éter se recristaliza el residuo de la evaporación 4 veces en cloroformo y una vez en ciclohexano. La 6-cloro-4H-tieno/2,3-b/ /1,4/benzotiacina pura resultante tiene un P.F. de 167-170°.

d) 6-cloro-4-(2-dietilamino-etil-1)-4H-tieno/2,3-b/ /1,4/benzotiacina.

- Se calienta hasta ebullición al reflujo durante 2 horas mientras se agita a una temperatura de baño de



- 180° una mezcla de 25,0 g de 6-cloro-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina, 4,9 g de amida sódica finamente pulverizada y 125 cc de xileno absoluto. Se añade por gotas en el transcurso de media hora una solución de
5. 17,0 g de 2-dietilamino-1-cloroetano (P.E. 51-52°/16 mm Hg) en 20 cc de xileno absoluto mientras se sigue hirviendo y luego se continúa hirviendo durante otras 3 horas. Después de enfriar, se lava 3 veces, cada vez con 50 cc de agua y luego se extrae con 200 cc de solución de ácido tartárico al 15%. Se lava el extracto de
10. ácido tartárico 2 veces, cada vez con 50 cc de benceno, se alcaliniza con 50 cc de una solución concentrada de hidróxido sódico y se recoge la base precipitada en un total de 150 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica, 2 veces, cada vez con 50 cc de agua, se
15. evapora y se destila el producto bruto obtenido como residuo de la evaporación en un alto vacío. Se recoge la fracción principal que destila a 180-185° y 0,05 mm Hg. Con el fin de producir el maleato se disuelven con ebullición
20. 8,17 g del destilado junto con 2,94 g de ácido maleico en 40 cc de etanol absoluto y seguidamente se enfría. Después de cristalizar de 50 cc de etanol absoluto, se obtiene el maleato de 6-cloro-4-(2-dietilaminoetil-1)-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina puro con un
25. P.F. de 142-144°.

EJEMPLO 4: 6-cloro-4-(1-metil-pirrolidil-2-metil)-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina.

- Se efectúa la condensación y la elaboración posterior en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1
30. d), usándose las siguientes cantidades: 24,0 g de 6-clo



- ro-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina (P.F. 167-170°), 4,7 g de amida sódica finamente pulverizada, 115 cc de xileno absoluto y 15,1 g de cloruro (1-metil-pirrolidil-2)-metílico. Se destila la base bruta resultante en un alto vacío y se recoge la fracción principal que destila a 190-195° y 0,05 mm Hg. Con el fin de producir el fumarato se disuelven con ebullición 6,1 g del destilado y 2,2 g de ácido fumárico en 50 cc de etanol absoluto y seguidamente se enfría. Después de recristalizar una vez de 130 cc de etanol absoluto, se obtiene el fumarato de 6-cloro-4-(1-metil-pirrolidil-2-metil)-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina puro con un punto de descomposición de 196-198°.

5. EJEMPLO 5: 7-bromo-4-(2-dimetilamino-etil-1)-4H-tieno
[2,3-b] [1,4]benzotiacina.

15. a) Sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-5-bromo
fenílico.

- Se añaden por gotas 100 cc de bromo a una temperatura interna de 15-25° mientras se agita durante 45 minutos a una solución de 193 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-fenílico en 800 cc de dimetilformamida y seguidamente se agita a la misma temperatura durante otra hora y media. Se añade la mezcla de la reacción a una solución de 250 g de piro-sulfito sódico en 4 litros de agua mientras se agita bien. Se separa el material precipitado por filtración, se lava bien con agua y se seca. Después de recristalizar en una cantidad 6 veces mayor de acetona, se obtiene el sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-5-bromofenílico puro con un P.F. de 178-180°.
- 20.
- 25.
- 30.



b) 7-bromo-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina.

- Se calienta en una corriente de gas de nitrógeno a una temperatura de baño de aceite de 160° una mezcla de 60,0 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-5-bromofenílico, 60,0 g de carbonato potásico finamente pulverizado, 3 g de bronce de cobre y 450 cc de formamida dimetílica durante 25 minutos, es decir hasta que se detenga la evolución de monóxido de nitrógeno. Se vierte la mezcla de la reacción caliente sobre 1,6 litros de agua, se enfría, se filtra y se seca. Se extrae el material bruto en un aparato Soxhlet con 350 cc de éter durante 3 horas. Después de evaporar el extracto de éter se recristaliza el residuo de la evaporación una vez en cloroformo y luego en metanol. La 7-bromo-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina pura resultante tiene un P.F. indefinido: por encima de los 163° lenta descomposición.
5.
10.
15.

c) 7-bromo-4-(3-dimetilamino-etil-1)-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina.

- Se calienta hasta ebullición al reflujo a una temperatura de baño de aceite de 150° mientras se agita durante una hora una mezcla de 20,0 g de 7-bromo-4H-tieno[2,3-b][1,4]benzotiacina, 3,3 g de amida sódica finamente pulverizada y 100 cc de tolueno absoluto. Seguidamente se enfría hasta una temperatura interna de 50° y se añade por gotas en el transcurso de media hora una solución de 9,1 g de 2-dimetilamino-1-cloroetano en 10 cc de tolueno absoluto. Luego se calienta durante otras 3 horas hasta una temperatura de baño de aceite de 110°, se enfría y se lava la mezcla de la reacción
20.
25.
30.

318197-15-



- 3 veces, cada vez con 30 cc de agua. Se extrae la solución toluénica con 225 cc de una solución acuosa de ácido tartárico al 15% y se lava el extracto 3 veces, cada vez con 75 cc de benceno. Después de alcalinizar con 60 cc de solución concentrada de hidróxido sódico se extrae la base precipitada con 150 cc de benceno. Se lava la solución bencénica con 75 cc de agua, se evapora y se destila el residuo en un alto vacío. Se recoge la fracción principal que destila a 185-190° y 0,04 mm Hg. Para producir el maleato se disuelven 10,3 g del destilado y 3,54 g de ácido maleico en 60 cc de etanol absoluto rien tras se hierve, se filtra y a continuación se enfría. Después de cristalizar en 250 cc de etanol absoluto se obtiene el maleato de 7-bromo-4-(2-dimetilamino-etil-1)-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina puro con un P.F. de 163-165°.

EJEMPLO 6: 6-metilmercapto-4-[2-(piperidil-1)-etil-1]-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina.

- a) Sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-amino-4-metilmercapto-fenílico.
- Se añade en porciones a 60° un total de 416 g de 3-bromo-2-nitrotiéfeno (P.F. 81-83°) a una solución de 342 g de 2-amino-4-metilmercapto-tiofenol (P.F. 49-51°) y 80 g de hidróxido sódico en 1,5 litros de metanol y se mantiene la mezcla a 60° durante media hora. Se enfría, se filtra y se seca. Después de recristalizar 2 veces, cada vez en una cantidad 4 veces mayor de acetato etílico, se obtiene el sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-amino-4-metilmercapto-fenílico puro con un P.F. de 136-138°.
- b) Sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-4-metilmer-



capto-fenílico.

- Se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 315 g de anhídrido acético a una mezcla hirviente de 457 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-amino-4-metilmercapto-fenílico en 1370 cc de tolueno y seguidamente se hierve durante 15 minutos. Después de enfriar bien, se filtra y se lava con tolueno. Después de cristalizar en una cantidad 25 veces mayor de acetona, se obtiene el sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-4-metilmercapto-fenílico puro con un P.F. de 177-179°.
- 5.
10. c) 6-metilmercapto-4H-tieno $\left[\begin{array}{l} \underline{2,3-b} \\ \underline{1,4} \end{array} \right]$ benzotiacina.
- Se calienta en una corriente de gas de nitrógeno a una temperatura de baño de aceite de 150° una mezcla de 100 g de sulfuro (2-nitro-tienilo-3)-2-acetamido-4-metilmercapto-fenílico, 85 g de carbonato potásico finamente pulverizado, 5 g de bronce de cobre y 650 cc de dimetil formamida durante una hora, es decir hasta que se detenga la evolución de monóxido de nitrógeno. Se vierte la mezcla de la reacción caliente sobre 2 litros de agua, se enfría y se seca. Se extrae el material bruto en un aparato Soxhlet con 350 cc de éter durante 3 horas. Después de evaporar el extracto de éter se recristaliza el residuo de la evaporación 4 veces en cloroformo. La 6-metilmercapto-4H-tieno $\left[\begin{array}{l} \underline{2,3-b} \\ \underline{1,4} \end{array} \right]$ benzotiacina pura resultante tiene un P.F. de 123-125°.
- 15.
- 20.
- 25.
30. d) 6-metilmercapto-4- $\left[\begin{array}{l} \underline{2} \\ \underline{1} \end{array} \right]$ -(piperidil-1)-etil- $\left[\begin{array}{l} \underline{1} \\ \underline{4} \end{array} \right]$ 4H-tieno $\left[\begin{array}{l} \underline{2,3-b} \\ \underline{1,4} \end{array} \right]$ benzotiacina.

318197¹⁷ -

600



- Se calienta hasta ebullición al reflujo a una temperatura de baño de aceite de 180° mientras se agita durante una hora una mezcla de 45,0 g de 6-metilmercapto-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina, 8,38 g de amida sódica finamente pulverizada y 225 cc de xileno absoluto. Se añade por gotas en el transcurso de media hora una solución de 29,1 g de 2-(piperidil-1)-1-cloroetano en 30 cc de xileno absoluto mientras se sigue hirviendo y luego se continúa hirviendo durante otras 3 horas. Después de enfriar, se lava 3 veces, cada vez con 50 cc de agua y seguidamente se extrae con 200 cc de solución acuosa de ácido tartárico al 15%. Se lava la solución de ácido tartárico 2 veces, cada vez con 50 cc de benceno, se alcaliniza con 50 cc de solución concentrada de hidróxido sódico y se recoge la base precipitada en un total de 300 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica 2 veces, cada vez con 75 cc de agua, se evapora y se destila la base bruta obtenida como residuo de la evaporación en un alto vacío. Se recoge la fracción principal que destila a 218-232° y 0,04 mm Hg. Con el fin de producir el fumarato se disuelven 24,82 g del destilado y 8,35 g de ácido fumárico con ebullición en 150 cc de etanol absoluto y seguidamente se enfría. Después de cristalizar en 200 cc de etanol al 90%, se obtiene el fumarato de 6-metilmercapto-4-[2-(piperidil-1)-etil-1]-4H-tieno[2,3-b] [1,4]benzotiacina puro con un P.F. de 178-180°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

N O T A

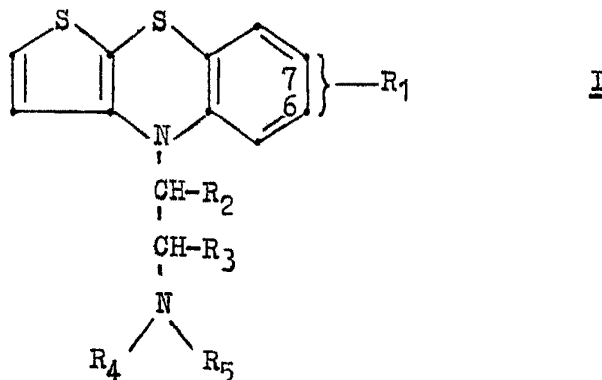
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,



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 correponde a una Solicitud de Patente y dos adiciones presentadas en Suiza, con fechas 8 de octubre de 1964

5. n^o 13083/64; 12 de enero de 1965 n^o 373/65 y 18 de agosto de 1965 n^o 11640/65; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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-BENZOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

15. 1^a.- "Procedimiento para la producción de derivados de tieno-benzotiacina", de fórmula I,



en la que:

- (a) R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un radical alquilmercapto que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive,
- 20.



cada una de R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, y
 cada una de R_4 y R_5 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o

5.

(b) R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

y R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman el radical piperidino, o

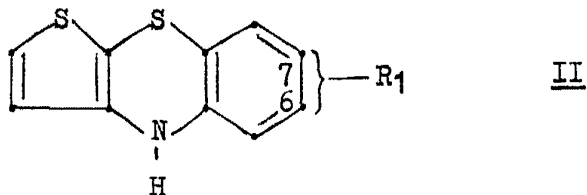
10.

(c) R_1 tiene el significado arriba indicado, R_2 significa un átomo de hidrógeno, R_4 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y

15.

R_5 junto con R_3 significa el radical trimetileno,

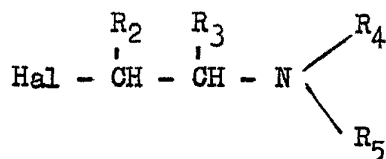
caracterizado porque se condensa en un disolvente inerte un compuesto de fórmula II,



20.

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, a una temperatura entre los 75°C y la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, con un compuesto de fórmula III,

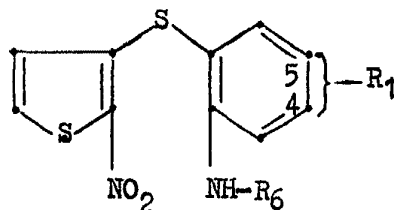
318197⁻²⁰⁻



III

en la que R₂ hasta R₅ tienen los significados arriba indicados, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, en presencia de un agente ligador de ácidos,

5. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene el compuesto de fórmula II por calentamiento en una suspensión de carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio en formamida dimetífica de un compuesto de fórmula IV,



IV

10. en la que R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y R₆ significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo alifático o aromático de peso molecular bajo, con el fin de efectuar el cierre de anillo intramolecular acompañado de la transposición de Smiles.

15. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de cobre.

318197 - 21 -

OCT. 1935



5. 4^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque se obtiene el compuesto de fórmula IV por condensación de 3-bromo-2-nitro-tiófeno con un 2-amino-tiofenol correspondientemente substituido o una sal de metal alcalino del mismo, y si fuere necesario acilando el producto de la condensación resultante.

10. 5^a.- "Procedimiento para la producción de derivados de tiemo-benzotiacina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid
SANCOS; A.G.

OCT. 1935

J. GOMEZ ACEDO Y MODEI
p. p. Firmados F. Hernández Rute