

333623

PATENTE DE INVENCION

Case 2258.

37/KU/MK



Memoria Descriptiva

sobre:

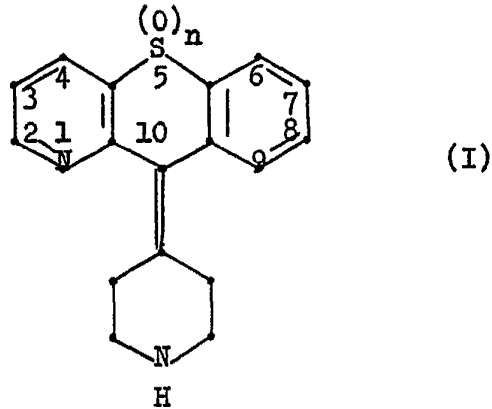
"Procedimiento para la producción de compuestos derivados de la 10-(4-piperidilideno)-10H- \square 17benzotiopirano \square 3,2-b7piridina".

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

La presente invención se relaciona con derivados de la 10-(4-piperidilideno)-10H- \square 17benzotiopirano \square 3,2-b7piridina y con un procedimiento para su producción.

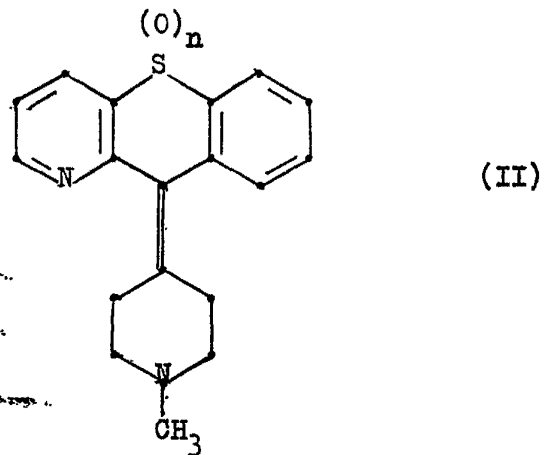
5. La presente invención proporciona

compuestos de fórmula general I,

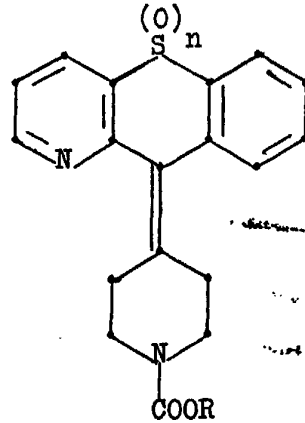


en la que n significa 0, 1 o 2, y sus sales de adición de ácido.

5. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



10. en la que n tiene el significado arriba indicado, con un cloroformato de alquilo inferior y se hidroliza - el uretano resultante de fórmula general III,



(III)

5. en la que n tiene el significado arriba indicado, y R significa un radical alquilo inferior, y cuando se obtiene un compuesto de fórmula general I, en la que n significa 0 o 1, y se requiere un compuesto de fórmula general I, en la que n significa 1 ó 2, se efectúa la oxidación, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se convierten los compuestos resultantes de fórmula general I en sus sales de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.
10. Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:
15. Se disocia el radical metilo del átomo de nitrógeno piperidínico de un compuesto II mediante la lenta adición por gotas de una solución del compuesto II en un disolvente orgánico anhidro - inerte, por ejemplo benceno absoluto o tolueno absoluto, a una solución de un cloroformato de alquilo, preferentemente el cloroformato de etilo, en una cantidad adicional del mismo disolvente, a la temperatura ambiente mientras se agita. Con el fin de comple
- 20.



- tar la reacción se calienta a continuación la mezcla hasta ebullición al reflujo durante varias horas, se enfría la mezcla de la reacción y se extrae con agua y la fase orgánica seca se concentra mediante evaporación, preferentemente a presión reducida. El uretano resultante de fórmula general III puede ser purificado, por ejemplo mediante cristalización, o puede seguirse elaborando como producto bruto. La hidrólisis se efectúa calentando el compuesto de fórmula general III hasta ebullición al reflujo durante 5 a 20 horas en una solución acuosa de un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, o un álcali, después de lo cual el compuesto resultante puede ser aislado y purificado como la base libre o en la forma de una sal de adición de ácido.
5. El uretano resultante de fórmula general III puede ser purificado, por ejemplo mediante cristalización, o puede seguirse elaborando como producto bruto. La hidrólisis se efectúa calentando el compuesto de fórmula general III hasta ebullición al reflujo durante 5 a 20 horas en una solución acuosa de un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, o un álcali, después de lo cual el compuesto resultante puede ser aislado y purificado como la base libre o en la forma de una sal de adición de ácido.
10. Después de lo cual el compuesto resultante puede ser aislado y purificado como la base libre o en la forma de una sal de adición de ácido.
15. Después de lo cual el compuesto resultante puede ser aislado y purificado como la base libre o en la forma de una sal de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales son conocidos.

- El 10-(4-piperidilideno)-10H-[1]benzotiopirano[3,2-b]piridina-5-óxido puede, por ejemplo, ser obtenido añadiendo la cantidad calculada de una solución diluída acuosa de peryodato de metal alcalino a la temperatura ambiente en el transcurso de 3 a 5 horas a una solución de 10-(4-piperidilideno)-10H-[1]benzotiopirano[3,2-b]piridina en ácido acético. Con el fin de completar la reacción se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días, se separa a continuación el yodato de metal alcalino precipitado, por ejemplo yodato sódico, mediante filtración, se añade amoníaco o un hidróxido de metal alcalino al filtrado hasta -
20. El 10-(4-piperidilideno)-10H-[1]benzotiopirano[3,2-b]piridina-5-óxido puede, por ejemplo, ser obtenido añadiendo la cantidad calculada de una solución diluída acuosa de peryodato de metal alcalino a la temperatura ambiente en el transcurso de 3 a 5 horas a una solución de 10-(4-piperidilideno)-10H-[1]benzotiopirano[3,2-b]piridina en ácido acético. Con el fin de completar la reacción se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días, se separa a continuación el yodato de metal alcalino precipitado, por ejemplo yodato sódico, mediante filtración, se añade amoníaco o un hidróxido de metal alcalino al filtrado hasta -
25. Con el fin de completar la reacción se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días, se separa a continuación el yodato de metal alcalino precipitado, por ejemplo yodato sódico, mediante filtración, se añade amoníaco o un hidróxido de metal alcalino al filtrado hasta -
30. o un hidróxido de metal alcalino al filtrado hasta -



que se obtiene una reacción alcalina y se extrae el producto final con un disolvente orgánico que sea - inerte bajo las condiciones de la reacción, preferentemente cloruro metilénico.

5. En lugar de una solución acuosa - de peryodato alcalino pueden usarse como agentes de oxidación cantidades calculadas de peróxido de hidrógeno o perácidos inorgánicos u orgánicos.

10. El 10-(4-piperidilideno)-10H-[1]benzotiopirano[3,2-b]-piridina-5,5-dióxido se produce tratando 10-(4-piperidilideno)-10H-[1]benzotiopirano[3,2-b]piridina en ácido acético glacial con peróxido de hidrógeno a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada con la adición de un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado.
15. Después de un período de reacción de varias horas, oponionalmente al punto de ebullición, se concentra la mezcla mediante evaporación, se recoge el residuo en agua, se libera la base con amoníaco o un álcali acuoso y se extrae varias veces con un disolvente orgánico inerte, preferentemente cloruro metilénico.
- 20.

25. Los compuestos obtenidos de acuerdo con los métodos de oxidación arriba indicados pueden ser cristalizados como bases libres y/o convertidos en sales de adición de ácido adecuadas.

30. Los compuestos de fórmula general I son compuestos básicos; con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. La producción de las sales de adición de ácido de los compuestos I también



queda incluida en la presente invención. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, tartárico, y acético.

5. Los compuestos I exhiben marcados efectos histaminolíticos y anticolinérgicos y efectos de antagonismo a la serotonina y a la triptamina en ensayos efectuados in vitro e in vivo con animales. Sin embargo, las propiedades sedantes de los compuestos I solo son débiles.
- 10.

Por lo tanto, el uso de los compuestos I está indicado como antialérgicos en el tratamiento de diversas enfermedades alérgicas, por ejemplo Urticaria, Rhinitis alérgica, reacciones de hipersensibilidad o en el tratamiento de Ulcus, es decir Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni o Ulcus jejuni, y en el tratamiento de distonia vegetativa.

15.

Los compuestos I se usan preferentemente en la forma de sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, ya sea como tal o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, 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.

25.

para tabletas y grageas lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

30. para soluciones inyectables agua, glicerina y aceites vegetales.



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

5. Una dosificación diaria adecuada
de los compuestos I es de ~~de~~ 5 a 100 mg.

En los siguientes Ejemplos no limi-
tativos todas las temperaturas están indicadas en gra-
dos Centígrado. Los puntos de fusión son sin corre-
gir.

10.

EJEMPLO 1: 10-(4-piperidilideno)-10H- \int 1 \int benzotio-
pirano \int 3,2-b \int piridina.

a) 10- \int 4-(1-carbetoxi-piperidilideno) \int -10H- \int 1 \int benzo-
tiopirano \int 3,2-b \int piridina.

15.

Se añade por gotas a la temperatu-
ra ambiente mientras se agita una solución de 29,4 g
de 10- \int 4-(1-metil-piperidilideno) \int -10H- \int 1 \int benzotio-
pirano \int 3,2-b \int piridina en 200 cc de benceno absoluto
a una solución de 32,6 g de cloroformato de etilo en

20.

200 cc de benceno absoluto. Seguidamente se agita -
a 100° durante 4 horas, después de lo cual se extrae
la mezcla de la reacción 3 veces con agua. Se seca
la solución bencénica sobre sulfato sódico y luego -

25.

Se purifica el residuo cristalino median-
te cristalización en acetona; la 10- \int 4-(1-carbetoxi-
piperidilideno) \int -10H- \int 1 \int benzotiopirano \int 3,2-b \int piridi-
na tiene un P.F. de fusión de 154-155°.

30.

b) 10-(4-piperidilideno)-10H- \int 1 \int benzotiopirano \int 3,2-b \int
piridina.



- Se calienta hasta ebullición duran
te 16 horas una mezcla de 24,75 g de 10-4-(1-carbeto
xi-piperidilideno)7-10H-1benzotiopirano3,2-bpiri
dina y 248 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se
5. filtra sobre carbón activo y se evapora el filtrado
de ácido clorhídrico hasta sequedad a presión reduci
da. Se disuelve el residuo en agua y se añade al mis
mo una solución de carbonato potásico al 20% hasta -
que se obtiene una reacción alcalina. Se extrae 3 ve
10. ces con cloroformo, se lavan los extractos combina
dos con agua y después de secar sobre sulfato sódico
se evapora el disolvente a presión reducida. Después
de cristalizar el producto bruto en acetona se obtie
ne la 10-(4-piperidilideno)-10H-1benzotiopirano
15. 3,2-bpiridina pura con un P.F. de 164,5-165,5º.
EJEMPLO 2: 10-(4-piperidilideno)-10H-1benzotiopira
no/3,2-b-piridina-5,5-dióxido.
a) 10-4-(1-carbetoxi-piperidilideno)7-10H-1benzo
tiopirano/3,2-b-piridina-5,5-dióxido.
20. Este compuesto se produce de 32,6
g de 10-4-(1-metil-piperidilideno)7-10H-1benzo
tiopirano3,2-bpiridina-5,5-dióxido y 32,6 g de clo
roformato de etilo en forma análoga a la descrita en
el Ejemplo 1 a). P.F. 146-148º (en acetona/éter de -
25. petróleo).
b) 10-(4-piperidilideno)-10H-1benzotiopirano/3,2-b
piridina-5,5-dióxido.
Este compuesto se produce de 11,5
g de 10-4-(1-carbetoxi-piperidilideno)7-10H-1ben
30. zotiopirano3,2-bpiridina-5,5-dióxido en 120 cc de -



ácido clorhídrico concentrado en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 b).

5. El fumarato ácido tiene un P.F. - de 200-201^o (descomp.) después de la cristalización en etanol al 95%

EJEMPLO 3: 10-(4-piperidilideno)-10H- \int 1 \int benzotio-
pirano/ \int 3,2-b \int piridina-5,5-dióxido.

10. Se añaden 4,3 g de ácido sulfúrico concentrado a una solución de 2,8 g de 10-(4-piperidilideno)-10H- \int 1 \int benzotio-
pirano/ \int 3,2-b \int piridina en 40 cc de ácido acético glacial. Se calienta a 60^o y se añade por gotas a esta temperatura mientras se agita una solución de 1,66 cc de peróxido de hidrógeno al 43% en 5 cc de ácido acético glacial, se continúa -
15. agitando a 100^o durante una hora y luego se concentra el contenido del matraz mediante evaporación a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua, se añade una solución concentrada de hidróxido de amonio mientras se enfría con hielo hasta que se obtiene una -
20. fuerte reacción alcalina y se extrae repetidamente con cloruro metilénico. Se lavan los extractos combinados de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación. Se disuelve el residuo espumoso en acetona y se añade una solución de la cantidad calculada de ácido fu-
25. márico en etanol. La sal resultante cristaliza y es recristalizada en etanol al 95%. El fumarato ácido de 10-(4-piperidilideno)-10H- \int 1 \int benzotio-
pirano/ \int 3,2-b \int piridina-5,5-dióxido puro tiene un P.F. de 200-201^o
30. (descomp.).



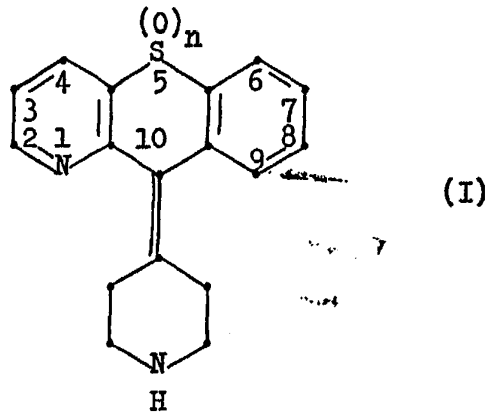
EJEMPLO 4: Preparación galénica: tabletas.

- Fumarato ácido de 10-(4-piperidilideno)-
10H- \int 1 \int benzotiopirano \int 3,2-b \int piridina-5,5-
dióxido 4,1 g ⁺)
5. ácido esteárico 1,0 g
polivinil pirrolidona 2,0 g
talco 2,0 g
almidón de maíz 5,0 g
lactosa 45,9 g
10. ⁺
) Corresponde a 3 g de la base libre.

N O T A

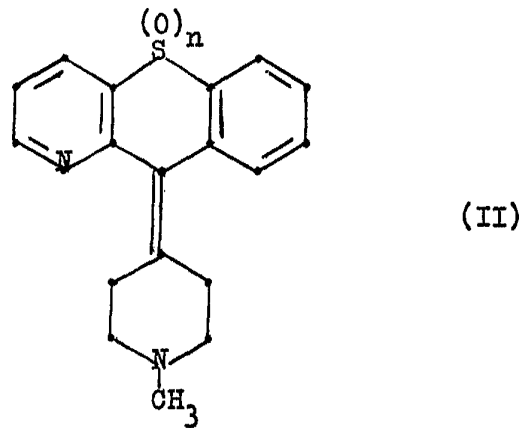
- Descrita suficientemente la natu-
raleza del invento, así como la manera de realizarlo
15. en la práctica, debe hacerse constar que las disposi-
ciones anteriormente indicadas son susceptibles de -
modificaciones de detalle en cuanto no alteren su -
principio fundamental. También se hace constar que
el invento corresponde a una solicitud de patente -
20. presentada en Suiza con fecha 24 de Noviembre de 1965
bajo el número 16159/65, acogiéndose por tanto a los
beneficios que conceden los Convenios Internaciona-
les en vigor, siendo lo que constituye la esencia del
referido ^{inven-} invento y por lo que se solicita Patente de
25. Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIEN-
TO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE LA
10-(4-PIPERIDILIDENO)-10H- \int 1 \int BENZOTIOPIRANO \int 3,2-b \int
PIRIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª.- Procedimiento para la produc-
30. ción de compuestos derivados de la 10-(4-piperidili-

deno)-10H-[1]benzotiopirano[3,2-b]piridina, de fórmula general I,

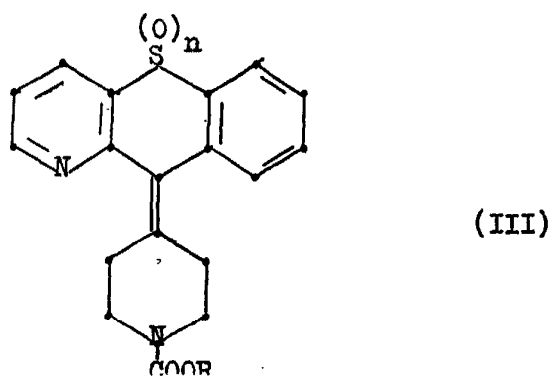


en la que n significa 0, 1 o 2, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general -

5. II,



en la que n tiene el significado arriba indicado, con un cloroformato de alquilo inferior, y a continuación se hidroliza el uretano resultante de fórmula general III,





en la que n tiene el significado arriba indicado, y R significa un radical alquilo inferior, y cuando se obtiene un compuesto de fórmula general I, en la que n significa 0 o 1, y se requiere un compuesto de fórmula general I, en la que n significa 1 ó 2, se efectúa la oxidación.

2ª.- Procedimiento para la producción de compuestos derivados de la 10-(4-piperidilideno)-10H- $\left[\begin{smallmatrix} 1 \\ b \end{smallmatrix} \right]$ benzotiopirano $\left[\begin{smallmatrix} 3,2-b \\ 7 \end{smallmatrix} \right]$ piridina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,
SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEDO Y MODESTO
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz