

372500



PATENTE DE INVENCION

Caso 100-2797/II

37/KU/FR

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 0 7</u>
SUBCLASE <u>d</u>

Memoria Descriptiva

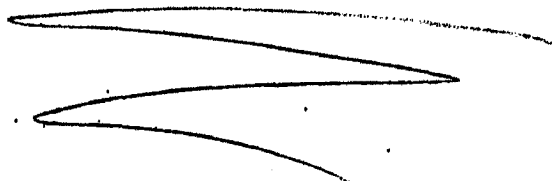
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DE LA BENZOTIOPIRANO [2,3-c]PIRIDINA.

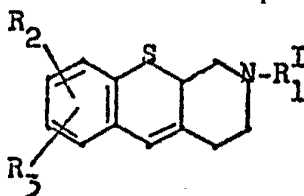
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en.
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevas
1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridinas.

La invención proporciona compuestos de fórmula
general Ia,



372500



Ia

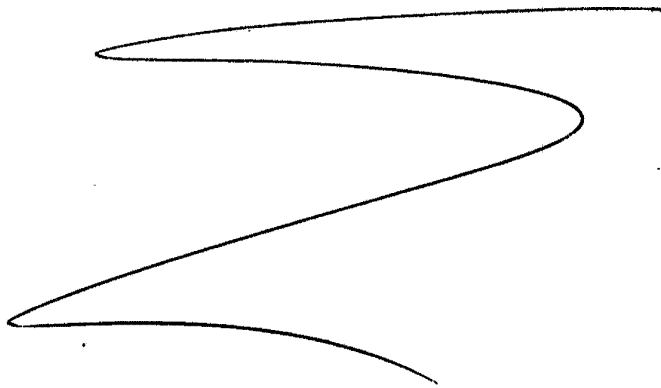
5

en la que R_1^I significa un radical alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilo-alquilo o cicloalqueno-alquilo inferior, en los que el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en el anillo y el radical cicloalqueno de 4 a 6 miembros en el anillo, y

10

R_2 y R_3 significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical hidroxilo, un radical alquilo o alcoxi inferior.

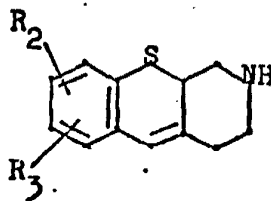
De acuerdo con la invención pueden obtenerse los compuestos de fórmula Ia mediante un procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general Ib,



- 3 -
372500



100-2797/II



Ib

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula general III,

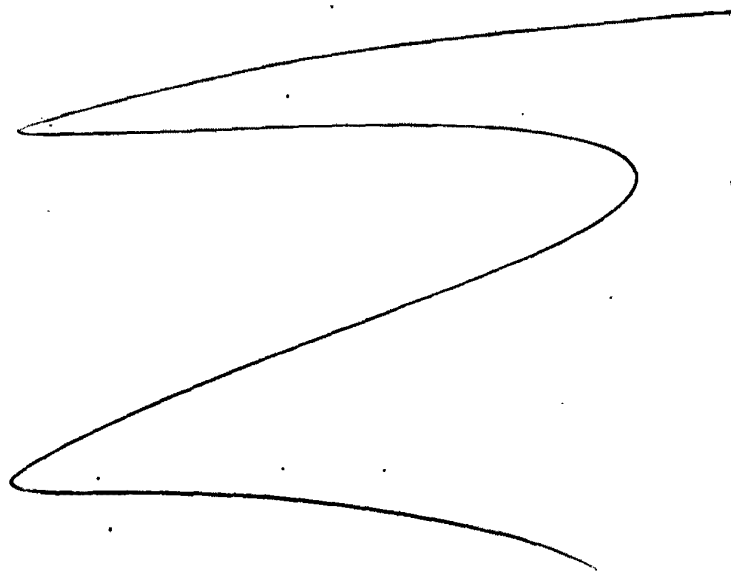


en la que R_1^I tiene el significado arriba indicado, y

X significa el radical ácido de un éster reactivo,

5 en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,

y cualesquier radicales alcoxi inferiores que se hallen presentes en el producto, se convierten facultativamente en radicales hidroxil.



372500



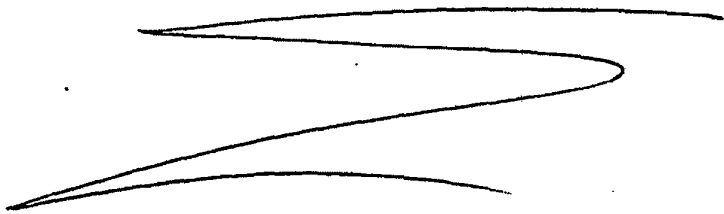
100-2797/II

El agente de condensación básico

puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como el carbonato de potasio o carbonato de sodio, o una base orgánica terciaria tal como la trietilamina, y el disolvente que sea inerte
5 bajo las condiciones de la reacción puede ser, por ejemplo, etanol, cloroformo, xileno o dimetilformamida. La reacción se efectúa ventajosamente durante aprox. 15 a 25 horas, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución.

Son compuestos adecuados de fórmula III, por ejemplo,
10 aquellos en los que X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, o un radical de ácido metano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico.

Los compuestos de fórmula general Ia, que contienen uno o dos radicales alcoxi inferiores como substituyentes, pueden convertirse en los compuestos hidroxí correspondientes en forma de por sí conocida.
15 Esto puede, por ejemplo, efectuarse tratando los compuestos alcoxi con tribromuro de boro en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como, por ejemplo, cloruro metilénico, a una temperatura baja, y sometiendo a continuación los ésteres del ácido ortobórico resultantes a la hidrólisis. Otros reactivos, con los
20 cuales pueden convertirse en radicales hidroxí cualesquier radicales alcoxi inferiores que se hallen presentes son, por ejemplo, el tricloruro de boro, el yoduro de hidrógeno o el cloruro de piridinio.



- 5 -
372500



100-2797/II

Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden recuperarse y purificarse mediante las técnicas convencionales.

Las formas de bases libres de los compuestos de fórmula Ia obtenidas en el procedimiento pueden convertirse, si se desea, en las formas de sales de adición de ácido mediante salificación en la forma usual.

Deberá tenerse presente que los compuestos de fórmula Ia poseen un átomo de carbono asimétrico. En la presente invención quedan incluidas las formas racémicas así como los isómeros ópticos. En la invención igualmente queda incluido el uso de materiales iniciales ópticamente activos y racémicos de fórmula Ib en el procedimiento.

La preparación de los materiales iniciales Ib queda descrita y reivindicada en nuestra Solicitud No. 100-2797/I.

Si se desea, cuando se obtienen compuestos racémicos de fórmula general Ia, éstos pueden separarse en forma de por sí conocida en los antipodas ópticos. Esta separación puede, por ejemplo, efectuarse con ácidos ópticamente activos tales como, por ejemplo, el ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido di-p-tolil-D-tartárico, ácido di-p-tolil-L-tartárico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido D-mandélico, ácido L-mandélico, y separación de las sales diaestereoisoméricas resultantes, por ejemplo mediante cristalización fraccionada y liberación de las bases, por ejemplo con hidróxidos de metal alcalino.

372500



1969

100-2797/II

Los compuestos de fórmula general Ia se caracterizan por propiedades farmacodinámicas valiosas mientras que su toxicidad es baja. Así, exhiben pronunciadas propiedades analgésicas y anti-flogísticas y por lo tanto su uso está indicado en el tratamiento de dolores e inflamaciones de orígenes diversos. Los compuestos de fórmula general Ia exhiben además efectos de depresión central y también efectos estimulantes, de modo que su uso está indicado en el tratamiento de desórdenes neuróticos y psicóticos. Además están indicados para el aumento de la capacidad mental en casos de fatiga o daño al cerebro causado por la vejez, o como agentes anoréticos. Los compuestos de fórmula general Ia también exhiben propiedades de reducción de la presión sanguínea y de refuerzo o inhibición de amina y por lo tanto su uso está indicado como antihipertensivos o como β -simpaticolíticos o β -simpaticomiméticos. Para los usos farmacológicos arriba indicados la dosis que se aplique variará naturalmente dependiendo del compuesto, de la forma de aplicación y del tratamiento deseado. Por lo general, sin embargo, una dosificación diaria promedio indicada es de 50 a 300 mg y se aplica preferentemente, por ejemplo oralmente, 2 a 3 veces por día en dosis divididas de aprox. 17 a 150 mg.

Los compuestos de fórmula Ia pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas, soluciones inyectables, supositorios, etc., para aplicación entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes farmacológicamente inertes, orgánicos o inorgánicos,



372500

14 OCT. 1969

usuales, tal como lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites naturales o endurecidos y ceras, etc., estas preparaciones pueden también contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, 5 edulcorantes o colorantes y aromatizantes, etc. Los compuestos de fórmula Ia pueden usarse en la forma de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, las que tienen el mismo orden de actividad como las bases libres.

En los compuestos de fórmula general Ia los radicales alquilo 10 inferiores representados por el símbolo R_1^I contienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, los radicales alquenilo o alquinilo inferiores preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, los radicales alquilo inferiores de los radicales cicloalquilo-alquilo inferiores y cicloalquenilo-alquilo inferiores preferentemente de 1 a 4 átomos de 15 carbono, los radicales alquilo y alcoxi inferiores representados por los símbolos R_2 y R_3 de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales preferidos en los compuestos intermedios contienen el mismo número de átomos de carbono como los radicales preferidos correspondientes en los productos finales o, dependiendo de los procedimientos usados, contienen 20 el número de átomos de carbono que resultaría en la presencia de los radicales preferidos en los productos finales.

En los siguientes Ejemplos que ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.



372500

EJEMPLO 1: 2-isopropil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Se añade por gotas, en el transcurso de media hora, a
20-40°, una solución de 13,0 g de bromuro isopropílico en 20 cc de
5 dimetilformamida a una suspensión de 11,9 g de clorhidrato de
1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina [producción
de la Solicitud No. 100-2797/I
véase el Ejemplo 2/] y 10,6 g de carbonato sódico anhidro en 60 cc
de dimetilformamida. Luego se agita la mezcla de la reacción a 100°
durante 14 horas, se enfría a 20° y se vierte en 350 cc de agua. La
10 suspensión blanca obtenida se extrae varias veces con cloruro
metilénico, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato
sódico y se separa el disolvente mediante evaporación a presión
reducida. El residuo aceitoso se disuelve en 40 cc de etanol y se
ajusta a un valor pH de 2 con solución de ácido clorhídrico iso-
15 propanólico 7 normal. El clorhidrato del compuesto indicado en el
título, que cristaliza, se separa mediante filtración y se recristaliza
de metanol/etanol. P.F. 261-263°.

EJEMPLO 2: 2-allyl-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-
[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

20 A una suspensión de 11,9 g de clorhidrato de 1,3,4,10a-
tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina [producción véase el
de la Solicitud No. 100-2797/I
Ejemplo 2/] y 10,6 g de carbonato sódico anhidro en 70 cc de

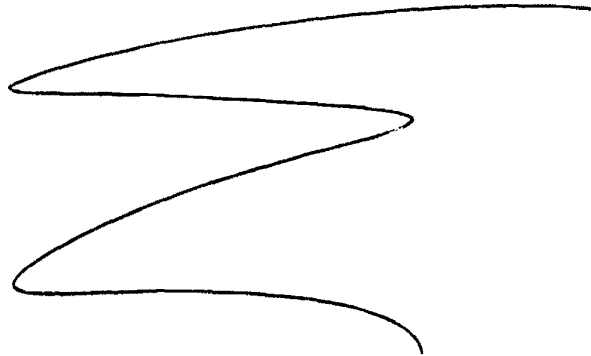


372500

dimetilformamida se le añade por gotas, en el transcurso de 3 horas, a 100°, una solución de 6,2 g de bromuro de alilo en 15 cc de dimetilformamida. La mezcla de la reacción se sigue agitando durante 1 hora adicional a 100°, se enfría a 15° y se vierte en 300 cc de una solución de cloruro sódico saturada, fría como el hielo. La solución obtenida se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se lava con solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. El aceite permanente se disuelve en 40 cc de etanol, se ajusta a un valor pH de 2 con solución de ácido clorhídrico en isopropanol 7 normal y el clorhidrato del compuesto indicado en el título, que cristaliza, se separa mediante filtración y se recrystaliza de metanol/isopropanol. P.F. 232-234°.

15 EJEMPLO 3: 2-propargil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina.

Según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2, se obtiene, de 10 g de clorhidrato de 1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina, 9,0 g de carbonato sódico anhidro en 60 cc de dimetilformamida y 5,2 g de bromuro propargílico en 15 cc de dimetilformamida, la base del compuesto indicado en el título, con un P.F. de 89-90° (de etanol).



372500



100-2797/II
OCT. 1964

En una forma análoga a la empleada en los Ejemplos precedentes, pueden prepararse los compuestos siguientes:

2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: descomposición a partir de 254° ;

5 2,7-dimetil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 246-249° ;

7-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 277-278° ;

8-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

10 piridina; P.F.: 309-311° (descomposición);

7-bromo-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 298-301° (descomposición);

7-metoxi-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 220-224° (descomposición);

15 2-n-butil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 235-237° ;

2-n-propil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 227-228° ;

7,8-dimetoxi-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

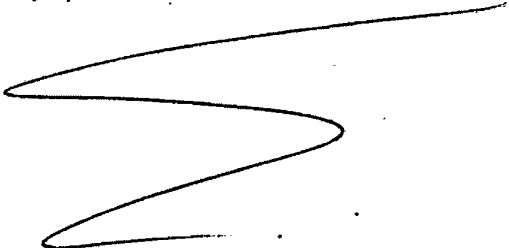
20 piridina; P.F.: 262-263° (descomposición);

2-etil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 184-185° ;

2-isobutil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 247-249° ;



372500



1984

7-hidroxi-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 247-250° (descomposición);

(-)-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 265-267° (sinterización a partir de 263°);

5 (+)-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 267-268° (sinterización a partir de 263°);

2-ciclopropilmetil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 258-260°;

2-ciclohexilmetil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

10 piridina; P.F.: 231-232°;

7-cloro-2-ciclohexilmetil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano-

[2,3-c]piridina; P.F.: 176-178°;

9-bromo-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 260-262°;

15 7-cloro-2-n-propil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 208-211° (descomposición);

9-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 258-259°;

7-flúor-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

20 piridina; P.F.: 277-278°;

6,9-dicloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 279-281°;

7,9-dicloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 271-273°;

37250

- 12 -



100-2797/II

7-metil-2-n-propil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 192-194° (sinterización a partir de 185°);

(-)-7-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

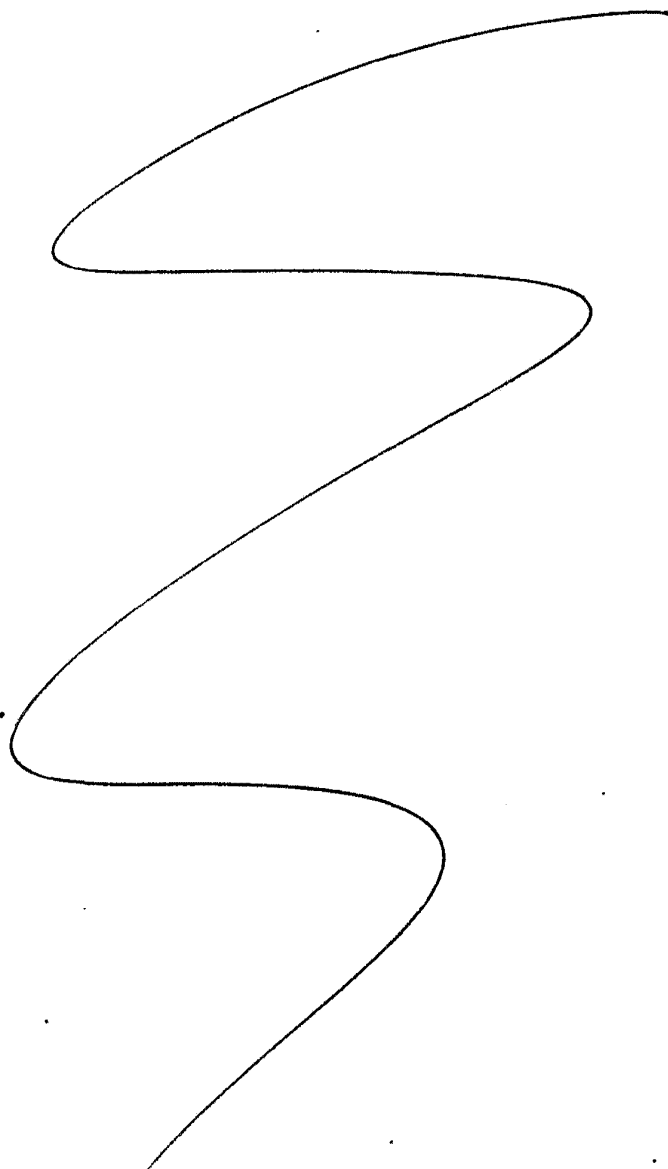
piridina; P.F.: 95-97° ;

5 (+)-7-cloro-2-metil-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]-

piridina; P.F.: 96-97° ; y

2-(2-butinil)-1,3,4,10a-tetrahidro-2H-[1]benzotiopirano[2,3-c]piridina;

P.F.: 178-179° (descomposición).

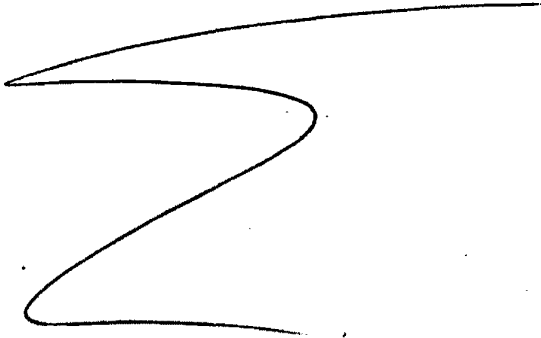


372500

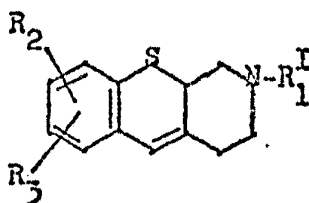


NOTA

- Describe 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 cuatro solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 16 917/67 de 1 de diciembre de 1.967, 4 391/68 de 25 de marzo de 1.968, 12 600/68 de 22 de agosto de 1.968, y 15 498/68 de 17 de octubre de 1.968, 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 una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA BENZOTIOPIRANO[2,3-c] PIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la obtención de la benzotiopirano[2,3-c]piridina, de fórmula general Ia,



372500

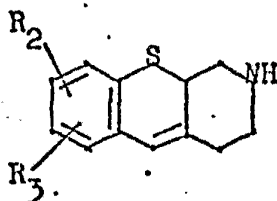


Ia

5 en la que R_1^I significa un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo o cicloalquenilo-alquilo inferior, en los que el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros en el anillo y el radical cicloalquenilo de 4 a 6 miembros en el anillo, y

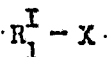
10 R_2 y R_3 significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical hidroxí, un radical alquilo o alcoxi inferior,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general Ib,



Ib

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula general III,



III

- 15 -
372506



100-2797/II

en la que R_1^I tiene el significado arriba indicado, y

X significa el radical ácido de un éster reactivo, en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

5 2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque se usa un compuesto de fórmula III, en la que X significa un átomo de cloro, de bromo o de yodo, o un radical del ácido metano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico.

10 3. Procedimiento según la reivindicación 1. o 2., caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula Ib con un compuesto de fórmula III en presencia de carbonato sódico como agente de condensación básico.

15 4. Procedimiento para la obtención de derivados de la benzotiopirano[2,3-c]piridina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Este Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 OCT. 1969

SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: E. Hernández Esté