

P.- 43.536

Case Nº 278-IIh

375199

Memoria descriptiva



CLASIFICACION	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A.61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América

por: "UN METODO DE PREPARAR 1,2,3,4-TETRAHIDROBENZOTIENO

[2,3-c]PIRIDINA SUSTITUIDA"

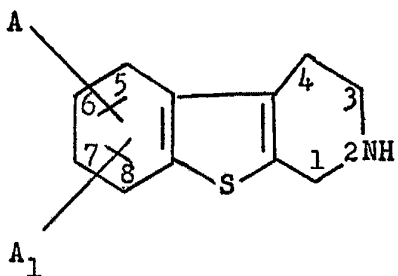
(Clase Internacional C07d)



Los compuestos son 1,2,3,4-tetrahidrobenzo-
tieno[2,3-c]piridina sustituida, útiles como agentes de-
presores y tranquilizantes del sistema nervioso central.
Un compuesto descrito es 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo-
tieno[2,3-c]piridina.

Los compuestos de la presente invención tie-
nen la fórmula siguiente:

10



Fórmula I

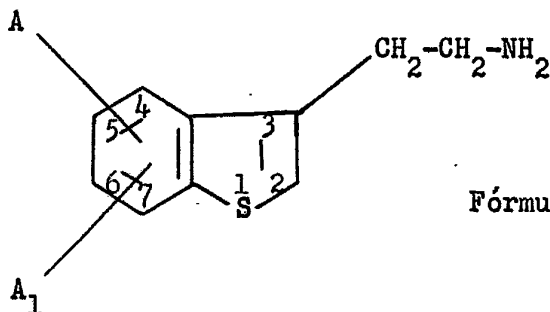
15

donde A y A₁ se seleccionan de entre hidrógeno, hidroxí,
nitro, grupos alcoholo inferiores de 1 a 4 átomos de car-
bono tales como metilo, etilo o isopropilo, grupos alcoxi
inferiores tales como metoxi, etoxi y propoxi, flúor,
cloro, bromo, yodo y trifluorometilo, con tal que A y A₁
no sean ambos hidrógeno.

20

Las materias básicas de partida empleadas
en la preparación de los compuestos de la presente inven-
ción son β-(3-tianaftenil)etilaminas de la fórmula

25



Fórmula II

30

en la cual A y A₁ son como se ha definido anteriormente.

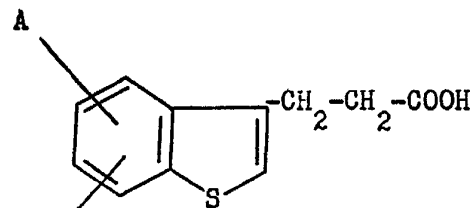
29.12.69



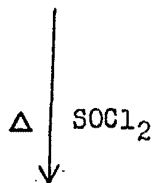
Las etilaminas se pueden preparar a partir de los ciano-
compuestos correspondientes como se describe en la biblio-
grafía. (Herz J.A.C.S. 72, p. 4999 (1950) y Patente Núm.
855.115).

5 Las materias de partida de etilamina se pue-
den preparar también tratando el ácido correspondiente con
cloruro de tionilo, seguido por un tratamiento con azida
sódica, e hidrólisis ácida. El procedimiento puede ilus-
trarse como sigue:

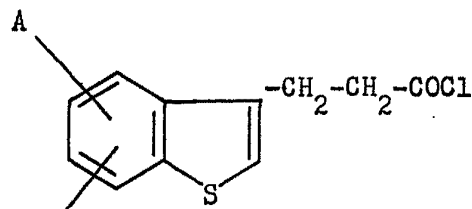
10



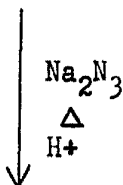
15



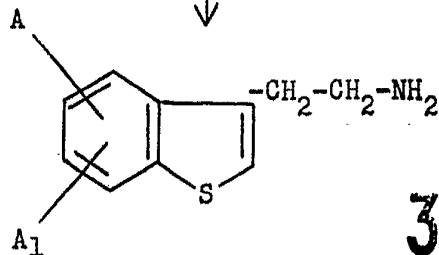
20



25



30



29.12.69

375 199

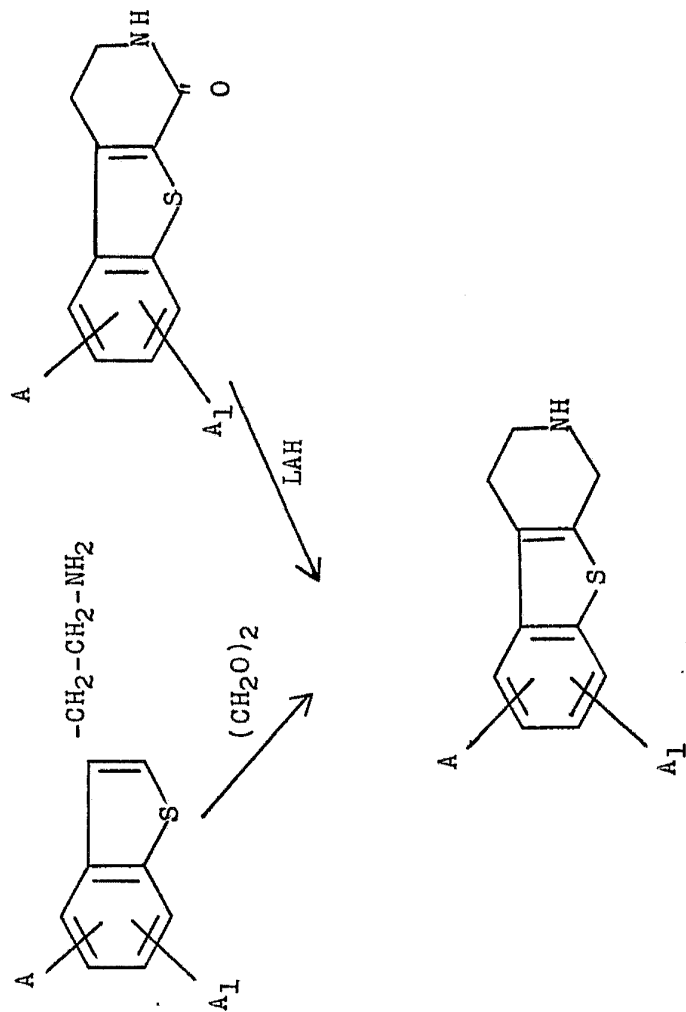


β -[3-(6-yodo)-tianaftenil]etilamina

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por varios métodos. En la técnica preferida de la invención, se preparan tratando la etilamina deseada con paraformaldehído a una temperatura de aproximadamente 20° a 100° durante una a dos horas. Los compuestos se pueden preparar también reduciendo la lactama correspondiente con hidruro de aluminio y litio u otro agente reductor químico adecuado. El procedimiento puede esquematizarse como sigue:

5

10



29.12.69

375199



donde A y A₁ son como se ha descrito previamente.

Son compuestos representativos de los que se pueden preparar por los procedimientos descritos, los siguientes:

- 5 6-flúor-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
7-flúor-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
10 5-flúor-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
8-flúor-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
15 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
5-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c] piridina,
20 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno [2,3-c]piridina,
7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]piridina,
25 5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c piridina,
8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c piridina,
6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c piridina,

30

29.12.69

375199



- 5 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 5 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 10 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno
2,3-c piridina,
- 15 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina,
- 6-yodo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
20 piridina, y
- 7-yodo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c
piridina.

25 Se pueden preparar sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención poniendo en contacto los compuestos con un ácido adecuado tal como ácido fórmico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico o ácido fumárico.

30 Los compuestos de la presente invención son útiles como intermedios en la preparación de compuestos que



5 micos y farmacéuticos más complejos. Además, debido a sus
propiedades antipsicóticas, son útiles como agentes far-
macéuticos, per se. En ensayos efectuados con animales,
los compuestos han demostrado aptitud para controlar el
comportamiento agresivo antisocial. Por ejemplo, el com-
puesto 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]piri-
dina, que es representativo de la clase, ha exhibido, a
una dosis segura y eficaz de aproximadamente 5 mg/kg por
vía intraperitoneal, una aptitud para disminuir o inhibir
10 las características de comportamiento antisocial tales
como agresión, resabios y persistencia en pelear que son
inducidas por el aislamiento en los ratones. Se encontró
también que el compuesto presenta una dosis letal del
50% en ratones superior a 100 mg/kg intraperitonealmente
15 en estudios de comportamiento realizados del modo indi-
cado por Irwin en "Animal and Clinical Pharmacologic
Techniques in Drug Evaluation", J.H.Nodine y P.E.Siegler,
Edits., Year Book Publishers, Inc., 1964, págs. 36-54.

20 Cuando se destinan a su empleo como agentes
farmacéuticos, los compuestos se emplean preferiblemente
en la forma de su sal de adición de ácido y se combinan
con una cantidad mayor de uno o más diluyentes o aditivos
farmacéuticamente aceptables, convirtiéndose en formas de
dosificación unitarias, tales como cápsulas o tabletas
25 para administración oral o soluciones estériles para ad-
ministración parenteral. Las formas de dosificación uni-
taria contendrán generalmente una concentración de 0,1%
a 10% o más en peso de uno o más de los compuestos nuevos.
En general, tales formas de dosificación contendrán apro-
ximadamente de 5. a 250 mg de los ingredientes activos.



Se pueden administrar diariamente una o más de tales formas de dosificación; sin embargo, la cantidad administrada no deberá exceder normalmente de 100 mg/kg de peso del cuerpo que haya de recibirlas.

5 Una tableta típica puede tener la composición siguiente:

	<u>Mg</u>
(1) 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]piridina	20
10 (2) Almidón, según Farmacopea de los EE.UU.	52
(3) Lactosa, idem id.	68
(4) Talco, idem id.	9
(5) Acido esteárico	6

15 Los polvos 1, 2 y 3 se machacan, y a continuación se granulan, se mezclan con 4 y 5, y se convierten en tabletas.

Podría obtenerse una cápsula adecuada llenando una cápsula de gelatina dura del Núm. 3 con una mezcla de los siguientes ingredientes:

	<u>Mg</u>
(1) 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]piridina	10
25 (2) Lactosa, según Farmacopea de los EE.UU.	195
(3) Almidón, idem id.	16
(4) Talco, idem id.	8

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar la invención:

29.12.69

375 199



Ejemplo 1

Acido α -(5-cloro-3-tianaftenilmetil)malónico

A una solución de 45,2 g de KOH en 45 ml de agua se añaden 100 ml de etanol y 45,2 g (0,13 moles) de α -
5 -(5-cloro-3-tianaftenilmetil)malonato de dietilo, calentán
dose la mezcla a reflujo durante 22 horas. Se elimina el
alcohol en el vacío, después de lo cual se añaden 200 ml
de agua y se extrae dos veces la mezcla con porciones de
100 ml de éter. La solución acuosa se trata con carbón ve-
10 getal activado, se acidifica con HCl concentrado y se en-
fría. Se recogen los sólidos y se secan para obtener así
el ácido α -(5-cloro-3-tianaftenilmetil)malónico en for-
ma de un sólido amarillo, de punto de fusión 175-177°.

Anál.- Calculado para $C_{12}H_9ClO_4S$: S, 11,26.

15 Encontrado: S, 11,42.

Ejemplo 2

Acido β -(5-cloro-3-tianaftenil)propiónico

20 Se calienta ácido α -(5-cloro-3-tianaftenil-
metil)malónico (13,5 g, 0,048 moles) a 190-195° durante
dos horas. Se enfría a 25° y se disuelven 75 ml. Se en-
fría, se extrae dos veces con 35 ml de cloroformo, se tra-
ta con carbón vegetal activado y se acidifica con solución
25 de HCl al 10%. Se recogen los sólidos, se lavan y se secan
para obtener ácido β -(5-cloro-3-tianaftenil)propiónico.
Se prepara una muestra para análisis por recristalización
dos veces a partir de etanol y dos veces a partir de me-
tanol, obteniéndose el ácido β -(5-cloro-3-tianaftenil)
30 propiónico en la forma de un sólido amarillo, de p.f.



187-189°.

Anál. Calculado para $C_{11}H_9ClO_2S$: C, 54,91; H, 3,77;
Cl, 14,74; S, 13,32.

Encontrado: C, 55,09; H, 3,79; Cl, 14,83; S, 13,27.

5

Ejemplo 3

Clorhidrato de β -(5-cloro-3-tianaftenil)etilamina

10

Una mezcla de 26,8 g (0,11 moles) de ácido α -(5-cloro-3-tianafteno)-propiónico y 57 g (35 ml, 0,48 moles) de $SOCl_2$ se calienta a 50° en 0,5 horas y se mantiene a 50-52° durante 1 hora. El exceso de $SOCl_2$ se separa en el vacío. Se añade benceno (50 ml) al residuo y se concentra para obtener el cloruro de β -(5-cloro-3-tianaftenil)propionilo en forma de un sólido amarillo.

15

Una mezcla de 32 g (0,12 moles) de cloruro de β -(5-cloro-3-tianaftenil)propionilo y 34 g (0,51 moles) de NaN_3 en 200 ml de tolueno se calienta a reflujo durante 23,5 horas. Se enfría la mezcla, se filtra y se concentra el filtrado para obtener un aceite de color pardo.

20

25

Se añaden al aceite anterior 100 ml de HCl concentrado con agitación a 25° durante 15 minutos, y a 80° durante 0,5 horas, después de lo cual se calienta a reflujo durante 6 horas. Se enfría la mezcla a 25°, se añaden 100 ml de éter y se agita durante 0,5 horas. Se recogen los sólidos, se lavan con éter y se secan, obteniéndose un sólido de p.f. 215-237°. Se prepara una muestra para análisis recristalizando a partir de etanol tratado con carbón vegetal activado para obtener el clorhidrato de β -(5-cloro-3-tianaftenil)etilamina en forma de un

30

29.12.69



sólido blanco, de p. f. 248-250°.

Anál. Calculado para $C_{10}H_{11}Cl_2NS$: C, 48,38; H, 4,47;
N, 5,64; S, 12,91.

Encontrado: C, 48,18; H, 4,64; N, 5,48; S, 13,02.

5

Ejemplo 4

6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno 2,3-c piridina

10

A una mezcla de 2,39 g (0,0113 moles) de β -
 β -(5-cloro)tianaftenil γ -etilamina en 10 ml de agua se
añaden lentamente 1,3 ml de HCl concentrado. La solución
se calienta a 80° y se añaden 0,39 g (0,0129 moles) de
paraformaldehído en una sola porción, después de lo cual
se continúa el calentamiento durante 1,25 horas a 80-90°.
Se enfría la mezcla a 21°, se basifica con solución de
NaOH al 10% y se extrae dos veces con porciones de 75 ml
de éter. Los extractos combinados se lavan con salmuera,
se secan, y se concentran para producir un sólido que se
recristaliza dos veces a partir de 2-propanol tratado con
carbón vegetal activado, obteniéndose 6-cloro-1,2,3,4-te-
trahidrobenzotieno γ 2,3-c γ piridina en forma de agujas
blancas, de p. f. 99-100°.

15

20

Anál. Calculado para $C_{11}H_{10}ClNS$: C, 59,06; H, 4,51;
N, 6,25; S, 14,34.

25

Ejemplo 5

Cuando , en el procedimiento del Ejemplo 4,
se reemplaza la β - β -(5-cloro)tianaftenil etilamina por
una cantidad equimolecular de

β - β -(5-flúor)-tianaftenil γ etilamina,

β - β -(6-flúor)-tianaftenil γ etilamina,

30

29.12.69

7ENE



- 5 β -[3-(4-flúor)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(7-flúor)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(5-cloro)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(6-cloro)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(4-cloro)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(7-cloro)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(5-trifluorometil)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(6-trifluorometil)-tianaftenil]etilamina,
10 β -[3-(4-trifluorometil)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(7-trifluorometil)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(5,6-dimetoxi)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(5-metoxi)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(6-metoxi)-tianaftenil]etilamina,
15 β -[3-(4-metoxi)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(7-metoxi)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(5-hidroxi)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(6-hidroxi)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(5,6-hidroxi)-tianaftenil]etilamina,
20 β -[3-(5-bromo)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(6-bromo)-tianaftenil]etilamina,
 β -[3-(5-yodo)-tianaftenil]etilamina, y
 β -[3-(6-yodo)-tianaftenil]etilamina, se

obtienen, respectivamente,

- 25 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]
piridina,
7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]
piridina,
5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]
piridina,

29.12.69

375199



- 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 5 7-cloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 5-cloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 8-cloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 10 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 15 5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 20 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 25 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydrobenzotieno [2,3-c] piridina,
- 30



5 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno
[2,3-c]piridina,
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno
[2,3-c]piridina,
6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno
[2,3-c]piridina,
7-bromo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno
[2,3-c]piridina,
10 6-yodo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno
[2,3-c]piridina, y
7-yodo-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno
[2,3-c]piridina, respectivamente.

15 Esta solicitud que corresponde a la pre-
sentada en los Estados Unidos de América, el día 20 de
Marzo de 1.969, bajo el Nº 809.003, se acoge a los be-
neficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

20

- R E I V I N D I C A C I O N E S -

25 Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los
siguientes:

29.12.69

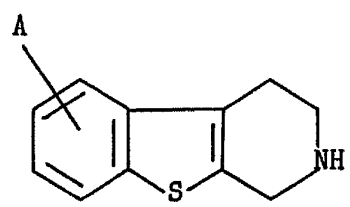
- 16 -

375199



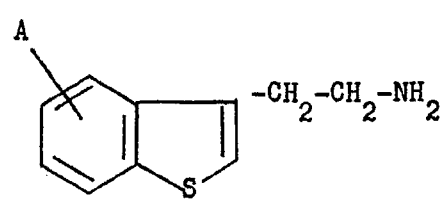
1.- Un método de preparara 1,2,3,4-tetra-
hidrobenzotieno[2,3-c]piridina sustituida de la fórmula

5



en la cual A se selecciona de entre cloro, bromo, yodo,
flúor, hidroxí, alcoxi inferior, alcoholo inferior o
10 trifluorometilo, que comprende (a) hacer reaccionar un
compuesto de la fórmula

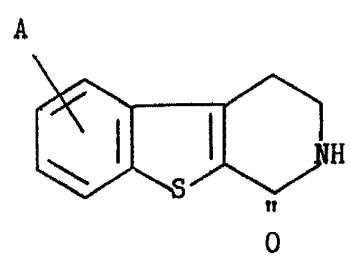
15



20

con paraformaldehído a una temperatura elevada, o (b)
tratar un compuesto de la fórmula

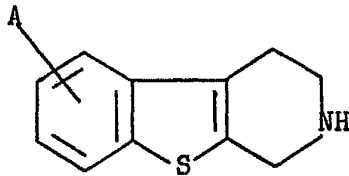
25



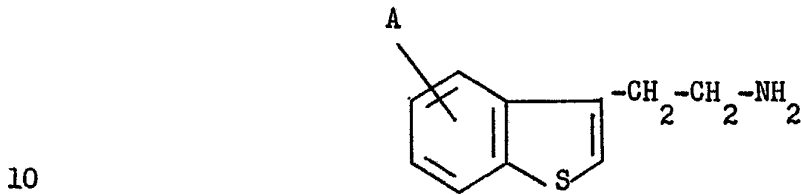
con un agente reductor químico.

30

2.- Un método de preparar 1,2,3,4-tetrahidro-
benzotieno[2,3-c]piridina sustituida de la fórmula

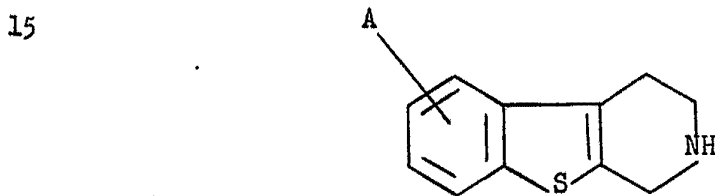


5 en la cual A se selecciona de entre cloro, bromo, yodo, flúor, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoholo inferior y trifluorometilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

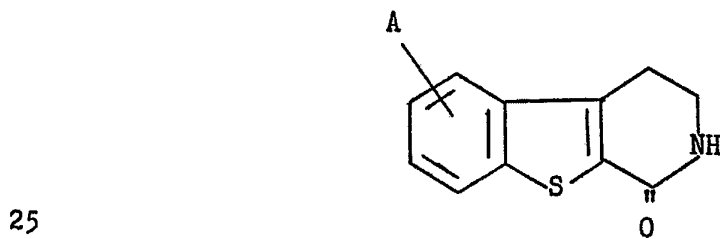


10 con paraformaldehído a una temperatura elevada.

3.- Un método de preparar 1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-c]piridina sustituida de la fórmula



15 20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



25 con un agente reductor químico.

4.- Un método de preparar 1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno [2,3-c]piridina sustituida.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que

375109



antecede y con los fines que se han especificado

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

7 ENE. 1970

Madrid,

P.A.

5

Alberto de Eizaburu
Por. Eodety

375 199