

379077



379077

SECRETARIA
REGISTRACION
CLASE <u>e-07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET CIE.,  
 SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad francesa  
 con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES ( Francia ), y que  
 ha de recaer sobre: " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERI  
 VADOS DEL BENZOTIOPIRANO ".

5

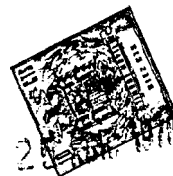
Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita  
 tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el  
 territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de pre-  
 paración de nuevos derivados del benzotiopirano, conforme se  
 describe a continuación.

10



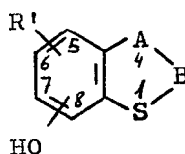
379077



co, y en la serie orgánica, los ácidos acético, propiónico, maléi  
co, fumárico, tártrico, cítrico, oxálico, benzóico, metano-sulfó-  
nico, etc. Estas sales, que son en general muy solubles en el  
agua a un pH sensiblemente neutro, están igualmente incluidas en  
la presente invención.

Además, los derivados de fórmula general I, en la cual B  
es un radical etileno monosustituido por un radical alquilo infe-  
rior, conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, poseén un átomo de  
carbono asimétrico; por tanto existen bajo forma de isómeros  
ópticos que forman igualmente, a este título, parte de la inven-  
ción.

Los nuevos derivados se preparan haciendo reaccionar un  
hidroxi benzotiopirano de fórmula general II:



III

en la cual A, B y R' toman los significados precedente-  
mente definidos sobre una halógeno alquilamina de fórmula general  
III:



en la cual R y n tienen los valores arriba definidos y X  
representa un átomo de cloro o de bromo.

La reacción se hace en un disolvente orgánico apropiado,  
tal como un alcohol alifático, un hidrocarburo, o un disolvente  
aprótico clásico, en presencia de un aceptador de la hidracida  
formada en el curso de la reacción.

Ciertos derivados hicroxilados de fórmula general II,  
utilizados como materia prima, han sido descritos en nuestra pa-  
tente británica nº 1.158.473. Los derivados hidroxilados nuevos  
se describen más abajo en la parte experimental.

379077



Además, los derivados de fórmula general I, en la cual A representa un radical metileno o hidroximetileno pueden igualmente prepararse, por los métodos de reducción clásica, a partir de los derivados de fórmula general I en la cual A representa un radical carbonilo.

Los derivados de fórmula general I y sus sales fisiológicamente tolerables, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, principalmente propiedades cardiovasculares y pueden, a este título, ser utilizadas como medicamento.

Su toxicidad es débil y la  $DL_{50}$ , estudiada en el ratón, se sitúa entre 75 y 465 mg/kg por la vía intraperitoneal y entre 260 y 1.500 mg/kg por la vía oral.

Administrados al perro anestesiado a dosis de 0,5 a 5 mg/kg, por vía intravenosa, los derivados de la invención provocan un aumento de la presión arterial del orden de 10 a 40 mm Hg, afectando esencialmente sobre la presión sistólica. El ritmo cardíaco no se modifica, pero se observa un aumento del caudal cardíaco de 10 a 30 % y un aumento de retorno venoso al corazón derecho. El aumento del caudal cardíaco se observa igualmente en los animales pretratados por los agentes farmacodinámicos que disminuyen el caudal del corazón, bien por depleción de las catecolaminas, como la reserpina, por inhibición de los receptores adrenérgicos, como el propranolol o la dibenamina, por bloqueo ganglionario como el hexametonio, o por inhibición central del tono simpático como la clomidina.

Estos resultados evidencian una mejora en el funcionamiento del corazón y de la circulación y permiten la utilización de los nuevos derivados en terapéutica, principalmente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, trastornos de la circulación arterial y venosa, estados de ahogo, de hipotensión y de migraña.

379077



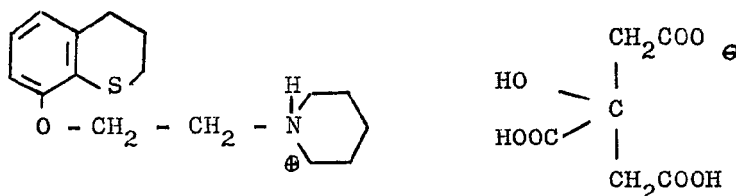
Los nuevos derivados pueden ser administrados bajo diversas formas farmacéuticas por vía oral, rectal o parenteral, mezclados o asociados a soportes farmacéuticos apropiados como, por ejemplo, agua destilada, glucosa, lactosa, talco, estearato de magnesio, etilcelulosa y manteca de cacao.

Las dosis utilizadas pueden variar de 10 a 100 mg y pueden ser administradas en una a cinco tomas diarias.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Los puntos de fusión están determinados por el bloque Kofler (B.K.).

EJEMPLO 1

Citrato de piperidino etiloxi-8 tiocromano



A una solución metanólica de metilato de sodio, preparada a partir de 30,5 g (1,36 mol) de sodio y de 540 ml de metanol, se agregan gota a gota, bajo agitación, 191 g (1,36 mol) de ortometoxi tiofenol redestilado.

Por otra parte, 148 g (1,36 mol) de ácido  $\beta$ -cloropropiónico (100 %) disueltos en 540 ml de metanol y 135 ml de agua, se neutralizan exactamente mediante 54,5 g (1,36 mol) de sosa (100 %) en 240 ml de agua, a + 5°C, evitando todo calentamiento. La solución de  $\beta$ -cloro propionato de sodio así formada es vertida, en 15 minutos, en la solución de ortometoxi tiofenol sodado precedentemente obtenida, bajo una buena agitación. La mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas, luego el metanol se destila. El residuo acuoso se diluye en dos volúmenes de agua, se filtra y acidifica a pH 1-2 por el ácido clorhídrico.

379077



El ácido  $\beta$ -(ortometoxifenil mercapto) propiónico precipita bajo forma de un aceite que cristaliza mediante incentivo. Se amasa, orea y lava en agua. Después de secado en estufa, se obtienen 264,5 g de ácido  $\beta$ -(ortometoxifenil mercapto) propiónico, P.F. 91-93°C (rendimiento: 89 %).

125 g (0,59 de mol) de este ácido bruto se agregan, en porciones, a una solución de 200 ml de cloruro de tionilo en 500 ml de benceno seco. La mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas, luego se evapora hasta seco. El residuo se trata de nuevo por 1.200 ml de benceno seco y se agregan, en porciones, 300 g (2,25 moles) de cloruro de aluminio, bajo una buena agitación. La agitación se mantienen durante 2 horas y, luego, después de un reposo de 48 horas, se hidroliza con precaución, mediante agua y ácido clorhídrico. El compuesto fenólico esperado se precipita parcialmente y se disuelve parcialmente en el benceno. Se centrifuga el precipitado, que está constituido por el hidroxí-8 tiocromanone-4 bruto, y se decanta el benceno. La fracción bencénica se extrae por dos veces 100 ml de soda al 10 %, luego al agua. Las fracciones básicas se agregan al producto centrifugado. El conjunto se adiciona con 100 ml de sosa al 10 %, bajo agitación, hasta la disolución completa. Se filtra y reacidifica a pH 4 por medio de ácido clorhídrico, evitando todo calentamiento.

Después de centrifugación, lavado en agua y secado en la estufa, se obtienen 63,2 g de hidroxí-8 tiocromanone-4 que funde a 225-232°C (rendimiento: 60 %).

40 g de hidro-8 tiocromanone-4 se agregan, en porciones, a la mezcla de 53,5 ml de hidrato de hidracina en 220 ml de etanol. La mezcla reactiva se mantiene a reflujo durante 1 hora, luego se evapora hasta seco bajo vacío. El residuo se vuelve a tratar por 250 ml de etileno glicol, luego se agregan 22,1 g de



379077

sosa en pastillas. Se lleva a reflujo, destilando el agua a medida que se forma. La mezcla se mantiene seguidamente a 200°C durante 4 horas. Después de enfriamiento, la mayor parte del glicol se elimina bajo vacío. El residuo se diluye en agua y luego se acidifica. El fenol liberado se extrae con cloroformo. La base clorofórmica se seca y evapora y el residuo se destila bajo vacío. Se obtienen 20,1 g de hidroxí-8 tiocromano (Eb/0,08 mm Hg: 105-110°C, rendimiento 55 %) que, recristalizados en ciclohexano, funden a 86-88°C.

5  
10  
15  
Se agregan 120 ml de potasa etanólica normal a una solución de 20 g de hidroxí-8 tiocromano en 120 ml de etanol. La mezcla se lleva a reflujo, agregándole luego, en una hora, bajo agitación, 17,6 g de piperidino-1 cloro-2 etano recién destilado. El calentamiento se detiene al virar el pH del medio reactivo. El disolvente se evapora y el producto aminado se aísla por extracción en un medio conveniente.

El extracto orgánico se evapora bajo vacío. Se obtienen 30 g de piperidino etiloxi-8 tiocromano bruto (pureza: 90 %).

20  
26,3 g del piperidino etiloxi-8 tiocromano así obtenido, disueltos en 100 ml de etanol, se agregan a 16,8 g de ácido cítrico monohidratado, disueltos en 50 ml de etanol.

25  
Se lleva a reflujo durante 15 minutos y luego se deja la mezcla en reposo durante una noche entre 0 y 5°C. Después de oreado, el citrato bruto así obtenido se recristaliza en acetonitrilo. Se obtienen 25,8 g de citrato de piperidino etiloxi-8 tiocromano que funden instantáneamente a 128-130°C.



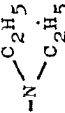
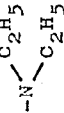

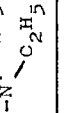
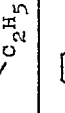






#### EJEMPLOS 2-23







30  
Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se han preparado los derivados cuyos sustituyentes y puntos de fusión se hallan reunidos en el cuadro siguiente:

519011

379

J I V U I I

Ej.	A	B	n	K	R'	Posición de -O-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>n</sub> -F en el núcleo	Forma obtenida	P.F. (B.N.)
2	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	3	malcato hemihidrato	110-113°C
3	-CH-   OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	3	fumarato	175-177°C
4	-C-    O	-CH = CH-	3		H	3	clorhidrato	160-164°C
5	-C-    O	-CH = CH-	3		H	6	clorhidrato	214-217°C
6	-C-    O	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C} = \text{CH}- \\ (2) \end{matrix}$ (3)	2		H	6	clorhidrato	130°C (dec.)
7	-C-    O	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C} = \text{CH}- \\ (2) \end{matrix}$ (3)	2		H	6	clorhidrato	180°C (dec.)
8	-C-    O	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C} = \text{CH}- \\ (2) \end{matrix}$ (3)	3		H	6	clorhidrato	163-167°C
9	-C-    O	-CH = CH-	2		H	8	clorhidrato	> 250°C (dec.)
10	-C-    O	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C} = \text{CH}- \\ (2) \end{matrix}$ (3)	2		H	6	clorhidrato	215-230°C (dec.)
11	-C-    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	8	clorhidrato	190-192°C
12	-C-    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3		H	8	clorhidrato	
13	-C-    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	8	clorhidrato monohidrato	150°C
14	-C-    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	3	clorhidrato	175-177°C

Ej.	A	B	n	R	R'	Posición de -O-(C.I.) <sub>n</sub> -F en el núcleo	No ai
2	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	8	ma he
3	$\begin{array}{c} \text{CH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	8	fu
4	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH = CH-	3	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	8	cl
5	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH = CH-	3	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	6	cl
6	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C} = \text{CH} \\ (2) \quad (3) \end{array}$	2	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	6	cl
7	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C} = \text{CH} \\ (2) \quad (3) \end{array}$	2	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	6	cl
8	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C} = \text{CH} \\ (2) \quad (3) \end{array}$	3	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	6	cl
9	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH = CH-	2		H	8	cl
10	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C} = \text{CH} \\ (2) \quad (3) \end{array}$	2		H	6	cl
11	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	8	cl
12	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	8	cl
13	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	8	cl mo
14	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	3	cl



379

1	R	R'	Posición de -O-(C.H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -R en el núcleo	Forma aislada	P.F. (B.K.)
2		H	8	maleato hemihidrato	110-113°C
2		H	8	fumarato	175-177°C
3		H	8	clorhidrato	160-164°C
3		H	6	clorhidrato	214-217°C
2		H	6	clorhidrato	130°C (dec.)
2		H	6	clorhidrato	180°C (dec.)
3		H	6	clorhidrato	163-167°C
2		H	8	clorhidrato	> 250°C (dec.)
2		H	6	clorhidrato	215-230°C (dec.)
2		H	8	clorhidrato	190-192°C
3		H	8	clorhidrato	
2		H	8	clorhidrato monohidrato	150°C
2		H	3	clorhidrato	175-177°C

379077




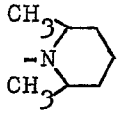





379077






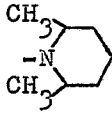





R.J.	A	B	n	R	R'	Posición de -O-(Cl) <sub>2</sub> -R en el núcleo	Forma aislada	P.F. (B.K.)
15	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{CH}_2 \\ (2) \quad (3) \end{array}$	2		H	8	clorhidrato	190-192°C
16	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\ (2) \quad (3) \end{array}$	2		H	8	clorhidrato	188-190°C
17	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2		Cl <sub>2</sub> (5)	8	clorhidrato	209-212°C
18	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2		H	8	clorhidrato	240-242°C
19	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} (2) \quad (3) \\ \text{CH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2		H	6	clorhidrato	202-204°C
20	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2		H	8	clorhidrato	212-218°C
21	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	3		H	8	clorhidrato	193-195°C
22	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2		H	8	clorhidrato	178-181°C
23	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2		H	8	clorhidrato nonhidrato	140°C

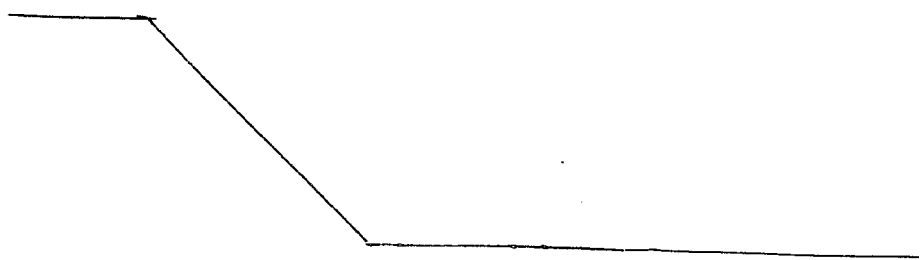
379077

379

Ej.	A	B	n	R	R'	Posición de -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -R en el núcleo	Fc at
15	- C -    O	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ (2) \quad (3)^2 \end{array}$	2	-H 	H	8	cl
16	- C -    O	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ (2)^2 \quad (3) \end{array}$	2	-N 	H	8	cl
17	- C -    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2	-N 	Cl (5)	8	cl
18	- C -    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2		H	8	cl
19	- C -    O	$\begin{array}{c} (2) \quad (3) \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	-N 	H	6	cl
20	- C -    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2	-N 	H	8	cl
21	- C -    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3	-N 	H	8	cl
22	- C -    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2	-N 	H	8	cl
23	- C -    O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2	-N 	H	8	cl no

379077 25 APR 1948

n	R	R'	Posición de -Q-(CH <sub>2</sub> ) <sup>n</sup> -R en el núcleo	Forma aislada	P.F. (B.K.)
2		H	8	clorhidrato	190-192°C
2		H	8	clorhidrato	188-190°C
2		Cl (5)	8	clorhidrato	209-212°C
2		H	8	clorhidrato	240-242°C
2		H	6	clorhidrato	202-204°C
2		H	8	clorhidratø	212-218°C
3		H	8	clorhidrato	193-195°C
2		H	8	clorhidrato	178-181°C
2		H	8	clorhidrato nonohidrato	140°C



3790772

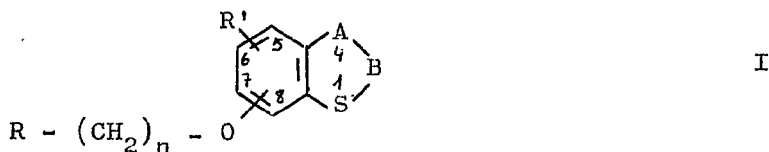


NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

5

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del benzotiopirano de fórmula general I:



10

en la cual:

-A representa un radical metileno, hidroximetileno o carbonilo;

-B representa un radical etileno o vinileno que puede ser monosustituido por un radical alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono;

15

-n es un número entero igual a 2, 3 o 4;

-R representa un radical aminado  $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$  en el cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, exametileno imino, o aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3; pudiendo ser estos radicales heterocíclicos ellos mismos sustituidos por uno o varios radicales alquilo inferiores que contengan de 1 a 5 átomos de carbono, y

20

25

-R' representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

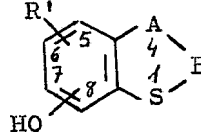
y de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, caracterizado en que se hace reaccionar un hidroxibenzo-  
tiopirano



379077 25



de fórmula general II:



II

5 en la cual A, B y R' toman los significados precedentemente de-  
finidos, sobre una halógeno alquilamina de fórmula general III:



10 en la cual R y n tienen los valores definidos mas arriba y X  
representa un átomo de cloro o de bromo, en un disolvente orgá-  
nico apropiado en presencia de un aceptador de la hidracida for-  
mada en el curso de la reacción.

SEGUNDA. - " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL  
BENZOTIOPIRANO ".

15 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente,  
que consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola  
de sus caras.

Madrid, 25 de Abril de 1.970

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,  
SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDI-  
CALE

Victor Gil Vega