

AÑO 1959

Expediente núm. _____



249159

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

KEFALAS A/S, de nacionalidad danesa domiciliado en **7, Othellovej, Copenhague, ~~calles~~ Dinamarca.**

por:

« **UN METODO PARA LA PREPARACION DE TIAXANTENOS SUSTITUIDOS EN LA POSICION 9"** »

Nº 14466

Agente Sr. **ELZABURU**

- 9 JUN 1959

P - 18.210.-

4634.-



249159

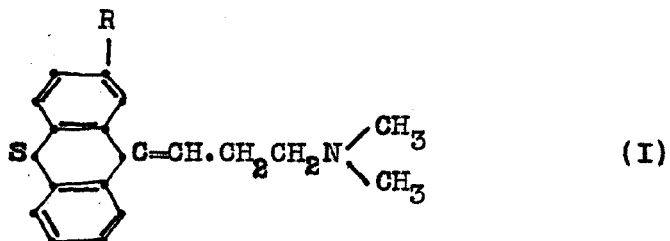
249159

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de KEFALAS A/S, entidad danesa, establecida en 7,
Ottiliavej, Copenhague, Dinamarca, por:

“UN METODO PARA LA PREPARACION DE TIAKANTENOS SUSTITUIDOS EN
LA POSICION 9”.

El presente invento se refiere a un nuevo método para la
preparación de tiazantenos con sustituyentes básicos de la fór-
mula:



10 en la que R representa hidrógeno, halógeno o un grupo metoxilo y
las sales de los mismos por adición de ácido.

249159



Cuando R en la fórmula (I) representa halógeno o un grupo metoxilo, el tiaxanteno existe como isómero cis y trans.

Aparte de los isómeros del 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropilidén)-tiaxanteno en forma de bases libres, los isómeros cis y trans de los compuestos de fórmula (I) eran desconocidos hasta ahora, pero el presente método ofrece ventajas en cuanto a rendimiento y pureza también respecto a los citados isómeros conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, ejercen una pronunciada acción depresora sobre el sistema nervioso central y tienen efecto antiemético. En experimentos sobre animales, los compuestos presentan un fuerte efecto sedante y son capaces de disminuir la actividad motora, sin tener un efecto hipnótico simultáneo. Además, potencian y prolongan la acción de los barbituratos y analgésicos y tienen un efecto hipotérmico. Además de esto, poseen un efecto depresor de la tensión sanguínea y espasmolítico y presentan un claro efecto antiepinefrínico. En experimentos con animales, estos efectos farmacodinámicos, que los compuestos del invento tienen en común con la cloropromazina, se ha demostrado que son de la misma intensidad y en algunos casos incluso considerablemente más energéticos que los producidos por la cloropromazina. Clínicamente, los compuestos del invento presentan asimismo efectos análogos a los de la cloropromazina. En el tratamiento de la psiconeurosis y psicosis contrarrestan o suprimen las manifestaciones de ansiedad y tensión y contrarrestan casos de agitación, por ejemplo en forma de hiperactividad motora, de modo análogo a la cloropromazina.

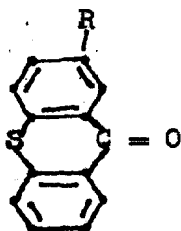
Con respecto a la intensidad de los efectos anteriores, se ha encontrado que individualmente los isómeros cis y trans de los



249159

5 compuestos de fórmula (I) son esencialmente diferentes y que los isómeros trans de los compuestos cloro y metoxi-sustituídos se distinguen por poseer las citadas valiosas propiedades terapéuticas combinadas con una toxicidad baja apropiada. Por lo tanto, es importante que de acuerdo con el método del invento es posible recuperar los isómeros trans en estado prácticamente puro, en especial puesto que los isómeros cis no se pierden, sino que pueden recuperarse y convertirse en una mezcla de los dos isómeros, cuya mezcla puede utilizarse de nuevo como material de partida para el aislamiento del isómero trans.

10 De acuerdo con el invento, los tiaxantenos de la fórmula (I) y las sales de los mismos por adición de ácido se preparan haciendo reaccionar una tiaxantona de la fórmula:



20 en la que R tiene el significado anterior, con un halogenuro de alil-magnesio, sometiendo a la hidrólisis el compuesto de Grignard así formado y haciendo reaccionar el carbinol resultante con un halogenuro de hidrógeno y haciendo reaccionar luego el compuesto halogenado formado con dimetilamina, después de lo cual el tiaxanteno formado se aísla de la mezcla de reacción en forma de base libre o en forma de sal por adición de ácido en el caso de que R represente halógeno o un grupo metoxilo, el isómero trans se aísla por cristalización fraccionada.

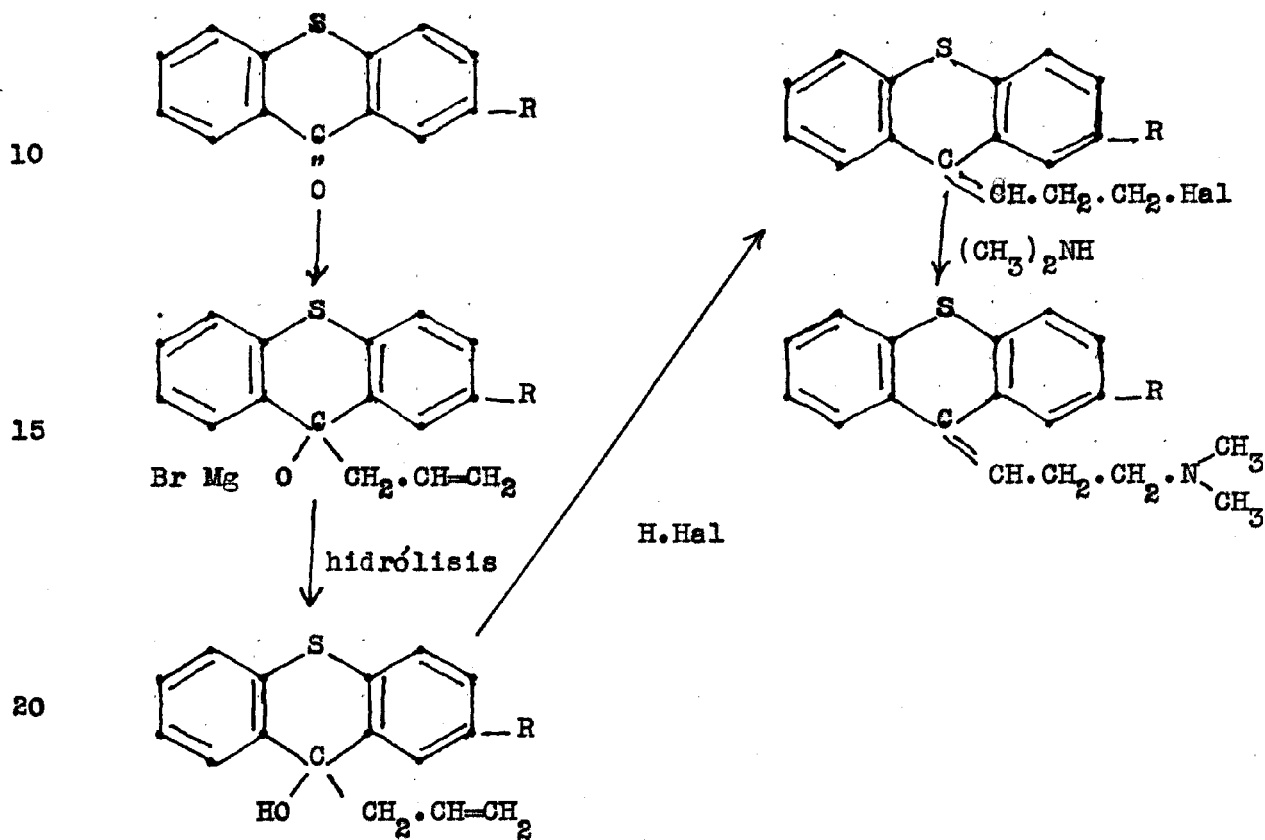
30 Aparte de la hidrólisis del compuesto de Grignard, las distintas reacciones se llevan a cabo convenientemente en un disolvente inerte. Ejemplos de disolventes especialmente adecuados son

249159⁹



los éteres, cloroformo, benceno y tolueno. En el caso de la reacción con dimetilamina, se obtienen, sin embargo, rendimientos especialmente satisfactorios si se emplea como disolvente un exceso de dimetilamina.

5 El método de acuerdo con el invento puede representarse mediante el siguiente esquema:



25 La estructura del compuesto resultante del tratamiento con halogenuro de hidrógeno se supone que es la indicada en el esquema, aunque no se ha demostrado finalmente. La reacción con halogenuro de hidrógeno podría realizarse posiblemente de tal modo que el grupo hidroxilo se sustituya por halógeno. En este caso, sin embargo, no se adiciona halogenuro de hidrógeno al doble enlace del carbinol, porque se ha descubierto que, incluso un tra-

30



240109
tamiento repetido con halogenuro de hidrógeno, solamente da lugar a la introducción de un átomo de halógeno en la molécula.

Una nueva posibilidad es que la reacción entre el carbinol y el halogenuro de hidrógeno dé lugar a una adición de halogenuro de hidrógeno al doble enlace alifático del carbinol, de tal manera que el halógeno se una al átomo de carbono central de la cadena lateral.

De acuerdo con el invento, se ha encontrado que es particularmente apropiado realizar el aislamiento del isómero trans por cristalización fraccionada de una sal de la mezcla de isómeros por adición de ácido, y aislar el isómero trans por los métodos usuales a partir de las fracciones resultantes de la sal por adición de ácido del isómero trans, y si se desea haciendo reaccionar después la sal obtenida de las fracciones restantes con un halogenuro de hidrógeno en cloroformo, formando un compuesto de tiaxantilio y evaporando a sequedad, con lo cual vuelve a formarse una mezcla de isómeros de la que se aísla de nuevo el isómero trans por cristalización fraccionada.

Desde luego, es posible repetir el último proceso, dando lugar a la conversión del isómero cis en isómero trans con objeto de asegurar rendimientos elevados del isómero trans, y esta repetición se halla dentro de los límites del presente invento. La citada reagrupación de un isómero en el otro hace posible recuperar a partir de una mezcla de isómeros de un tiaxanteno de la fórmula (I) el isómero deseado con rendimientos hasta del 80-90% con reagrupación simultánea del otro isómero en el deseado.

Según se deduce de lo anterior, mediante el tratamiento de una de las bases isómeras de la fórmula (I) con halogenuro de hidrógeno se obtiene fácilmente una reagrupación dando una mezcla de isómeros. Normalmente se prefiere emplear una amina terapéuti-



249159

5 camente activa en forma de una sal de la misma por adición de ácido, incluso aunque la amina libre pueda recuperarse en forma cristalina; esto, en especial, con vistas a la posibilidad de preparar soluciones acuosas para aplicación por inyección. En vista del peligro de que tenga lugar una reagrupación no deseada al preparar sales por adición de ácido a partir de las bases libres de fórmula (I), una ventaja del presente método es que el isómero deseado se aisle en forma de sal por adición de ácido, de modo que se evita la formación de sal en el momento en que el isómero deseado se ha aislado ya en estado puro.

10 De acuerdo con el método del invento, pueden emplearse sales con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno y ácido sulfúrico y ácidos orgánicos como el ácido tartárico, cítrico, acético y láctico. Como disolvente para la cristalización fraccionada, se prefiere agua en algunos casos, mientras que en otros se prefieren disolventes orgánicos como los alcoholes o éteres. La selección del disolvente para la cristalización fraccionada depende de las solubilidades de las sales contenidas en la mezcla a fraccionar, así como de la unidad ácida de las citadas sales y es sencillo encontrar tales combinaciones de ácidos y disolventes que produzcan rendimientos y pureza óptimos de la sal aislada que se desee.

20 La eficacia relativa del isómero trans de fórmula (I), del correspondiente isómero cis y de la clorpromazina, todos en forma de clorhidratos, se presenta en los ensayos comparativos siguientes.

25 La actividad reductora de la motilidad se determinó en ratones en jaulas de movilidad y se expresó como la dosis (mg/kg) que redujo la motilidad al 50% de la del ratón de control (DR 50). Los resultados fueron los siguientes:



- 9

249159

TABLA 1

R en la fórmula (I) es	Isómero	Vía de administrac.	DR 50 mg/kg
Cl	trans	i.p.	0,4
	trans	p.o.	1,7
	cis	i.p.	4,7
CH ₃ O	trans	i.p.	0,6
	cis	i.p.	10,0
	trans	p.o.	3,3
Cloropromazina		i.p.	2,4
		p.o.	3,5

El efecto sobre la temperatura del cuerpo se determinó en ratas midiendo la temperatura rectal de los animales cada 15 minutos después de la medicación durante 5 horas y media. Los resultados fueron los siguientes:



249159

Los ejemplos siguientes aclaran el método del invento. La nomenclatura utilizada en los ejemplos y en cualquier otro sitio está de acuerdo con la empleada en el "Handbush der Organischen Chemie" de Beilstein.

5

Ejemplo 1

Durante un periodo de 15 minutos, se añadieron 90 g de 2-cloro-tiaxantona a una solución etérea filtrada de bromuro de alilmagnesio, preparada a partir de 121 g de magnesio y 101 g de bromuro de alilo en 475 ml de eter anhidro. Una vez completa la adición, la mezcla se hierve a reflujo durante 15 minutos. El compuesto magnésico formado se aísla y se hidroliza con agua de hielo y ácido clorhídrico diluido. El 2-cloro-9-hidroxi-9-alil-tiaxanteno cristalizado que se separa así, se separa por filtración y se seca, lavándolo a continuación sobre el filtro con éter de petróleo. Tiene un punto de fusión de 77-78°C corregido.

10

15

14,5 g de este compuesto se disuelven en 100 ml de cloroformo y la solución se satura con bromuro de hidrógeno anhidro. La solución toma un color rojo brillante y se evapora aproximadamente hasta 25 ml, con lo cual desaparece el color rojo. Se añade de nuevo cloroformo hasta un total de 100 ml y la solución se satura de nuevo con bromuro de hidrógeno. La mezcla de reacción se abandona durante la noche a temperatura ambiente, se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en eter. El bromuro de hidrógeno presente se elimina agitando primeramente con agua fría y después con solución diluida de bicarbonato sódico. Después de esto, la solución etérea se seca por medio de sulfato magnésico anhidro y se trata con carbón activo. Después de filtrar la solución, el eter se evapora para aislar el compuesto de bromo así producido en forma de jarabe ligeramente parduzco, que por re-

20

25

30



243155

5 cristalización desde eter se obtiene en forma de sustancia cris-
talina con punto de fusión 114-116°C. La sustancia se mezcla con 35
g de dimetilamina y la mezcla se mantiene durante 12 horas en un
autoclave a 100°C, después de lo cual, la mezcla se disuelve en
5 eter. Por agitación de la solución etérea con agua, se separa el
bromhidrato de dimetilamina formado junto con dimetilamina sin
reaccionar. El 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno
formado se extrae de la solución orgánica por medio de ácido clor-
hídrico diluido. Mediante la adición de hidróxido sódico diluido,
10 la sustancia se separa en forma de aceite que se recoge en eter.
Mediante adición de cloruro de hidrógeno anhidro en eter, se ob-
tiene el correspondiente clorhidrato en forma de sustancia cris-
talina incolora que funde a 190-191°C.

15 Una cantidad de este producto final equivalente a 100 g
de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno se disuelve
en agua y las bases libres de los dos isómeros se precipitan por
medio de hidróxido sódico diluido. Los isómeros se extraen des-
pués con 500 ml de eter y se precipitan en forma de tartrato por
adición de una solución etanólica de ácido tartárico. Los tartra-
20 tos se disuelven en la menor cantidad posible de agua hirviendo.
Mediante enfriamiento y reposo, se obtienen 38 g del tartrato del
isómero trans que tiene el punto de fusión 138°C. La base corres-
pondiente cristaliza de eter y tiene el punto de fusión 97-98°C.
El correspondiente clorhidrato que puede cristalizarse de aceto-
25 na tiene el punto de fusión 223-224°C.

La base libre se separa de las aguas madres del tartrato
cristalizado por medio de hidróxido sódico diluido y se extrae
con cloroformo. Después de seca, la solución clorofórmica se
satura una vez fría con cloruro de hidrógeno anhidro y se eva-
30 pora a sequedad. La mezcla de clorhidratos así obtenida se di-



- 9 -

suelve en agua y las bases libres se precipitan por medio de hidróxido sódico diluido y se extraen con eter, después de lo cual, los tartratos se precipitan según se describió anteriormente. La mezcla de tartratos isómeros se introduce de nuevo en el proceso y, de este modo, el rendimiento final de sal trans puede elevarse aproximadamente hasta el 80% del material de partida.

Otro método conveniente de aislamiento del isómero trans es el siguiente:

25 g de la mezcla de clorhidratos de los dos isómeros del 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno que funden a 190-191°C, se disuelven en 100 ml de ciclopentanona. Después de dejar estar la solución y, si se desea, de sembrar con cristales del clorhidrato trans, cristalizan 10 g del clorhidrato trans. Los cristales se separan por filtración, se lavan en el filtro con 25 ml de ciclopentanona y se purifican por ebullición con 50 ml de acetona. El rendimiento es de 9 g del clorhidrato trans. por recristalización de ciclopentanona, el punto de fusión es de 223-224°C.

Las aguas madres combinadas de todas las cristalizaciones se evaporan a sequedad y el resto, formado principalmente por clorhidrato cis, se reagrupa como sigue: se añaden 100 ml de cloroformo y la solución se satura cuando está fría con cloruro de hidrógeno anhidro. Con ello la solución se vuelve roja debido a la formación de un compuesto de tiaxantilo. Por evaporación, se libera cloruro de hidrógeno y vuelve a formarse dimetilaminopropiliden-tiixanteno. El residuo de la evaporación está formado por una mezcla de clorhidrato de los dos isómeros, de cuya mezcla puede aislarse 1/4 a 1/3 del total en forma de clorhidrato de trans, según se describió en lo anterior.



249159

Ejemplo 2

5 Si, de acuerdo con el método del ejemplo 1, se utilizan 88,5 g de 2-metoxi-tiaxantona en lugar de 2-clorotiaxantona, se obtiene el 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno en forma de mezcla aceitosa de las bases isómeras.

10 20 g de este producto final se disuelven en 100 ml de eter anhidro y se precipitan en forma de tartrato por adición de una solución etanólica de ácido tartárico. Los tartratos se separan por filtración y se disuelven en la menor cantidad posible de agua hirviendo y por enfriamiento de la solución cristalizan 12 g del tartrato del isómero trans. Este tartrato, que es débilmen-
15 te soluble en agua fría, contiene agua de cristalización y presenta por tanto un punto de fusión que varía considerablemente con la velocidad de calefacción. Después de recristalización de cloroformo, tiene punto de fusión 162-163°C. Su correspondiente base libre cristaliza de eter de petróleo y después de recristalización de eter-eter de petróleo tiene el punto de fusión 76-77°C.

20 La base libre se separa de las aguas madres del tartrato cristalizado mediante hidróxido sódico diluido y se extrae con cloroformo. Después de seca, la solución cloroformica se satura cuando está fría con cloruro de hidrógeno anhidro y se evapora a sequedad. La mezcla de clorhidratos así obtenida se disuelve en
25 agua y las bases libres se precipitan por medio de hidróxido sódico diluido y se extraen con eter, después de lo cual, los tartratos se precipitan según se describió anteriormente. La mezcla de los tartratos isómeros se vuelve a someter a la cristalización fraccionada a partir de agua según se describió anteriormen-
30 te en este ejemplo 2 y el rendimiento final de la sal trans por adición de ácido puede elevarse de este modo hasta aproximadamen-



te el 80% del material de partida.

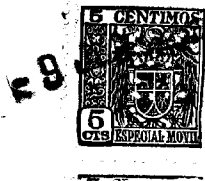
249159

Otro método conveniente de aislamiento del isómero trans es el siguiente:

10 g del clorhidrato preparado a partir de la mezcla acei-
5 tosa de las bases isómeras se disuelven en la menor cantidad po-
sible de acetona caliente. La solución se evapora hasta la mitad
de su volumen original y se enfría, con lo cual cristaliza un
clorhidrato que presenta un punto de fusión 166-168°C. Cuando se
recristaliza tres veces desde acetona, se obtienen 4 g de un clor-
10 hidrato que tiene el punto de fusión de 172-173°C. Representa el
clorhidrato trans.

Las aguas madres combinadas de todas las cristalizaciones
se evaporan a sequedad y el residuo, que está formado principal-
mente por el clorhidrato cis, se reagrupa como sigue: se añaden
15 50 ml de cloroformo y la solución se satura cuando está fría con
cloruro de hidrógeno anhidro. La solución se vuelve roja debido
a la formación de un compuesto de tiaxantilio. Por evaporación,
se libera cloruro de hidrógeno y vuelve a formarse 2-metoxi-9-
(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno. El residuo de la evapora-
20 ción está formado por una mezcla de los clorhidratos de los dos
isómeros, de cuya mezcla puede aislarse 1/4 a 1/3 del total en
forma del clorhidrato trans según se describió en lo anterior.

Esta solicitud que corresponde las presentadas en Dinamarca
el 9 de mayo de 1958, bajo el núm.1746/58, 7 de octubre 1958, bajo
25 el núm.3599/58 y el 22 de diciembre 1958, se acoge a los benefi-
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

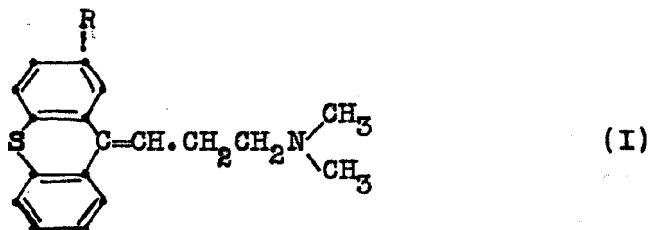


N O T A

249159

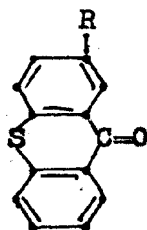
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1º.- Método para la preparación de tiazantenos de la fórmula:



en la que R representa hidrógeno, halógeno o un grupo metoxilo y sales de los mismos por adición de ácido, caracterizado por hacer reaccionar tiazantonas de la fórmula:

15



20

25

en la que R tiene el significado anterior, con un halogenuro de alilmagnesio, sometiendo el compuesto de Grignard así formado a la hidrólisis y haciendo reaccionar el carbinol resultante con un halogenuro de hidrógeno y haciendo reaccionar después el compuesto halogenado formado con dimetilamina, después de lo cual, el tiazanteno formado se aísla de la mezcla de reacción en forma de la base libre o en forma de una sal por adición de ácido y, en el caso de que R represente halógeno o un grupo metoxilo, el isómero trans se aísla por cristalización fraccionada.

30

2º.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el isómero trans se aísla por cristalización fraccio-



249159-9

nada de una sal de la mezcla de isómeros por adición de ácido.

3^o.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el isómero trans se aísla por cristalización fraccionada de una sal por adición de ácido de la mezcla de isómeros, aislándose la sal del isómero trans de las fracciones resultantes por métodos usuales, después de lo cual, la sal por adición de ácido de las fracciones restantes se hace reaccionar con halogenuro de hidrógeno en cloroformo, y la solución del compuesto de tiaxentilio resultante se evapora a sequedad, con lo cual se aísla de nuevo una sal por adición de ácido del isómero trans de la mezcla resultante de las sales por adición de ácido de los isómeros mediante una cristalización fraccionada, convirtiéndose dicha sal aislada en la base libre, si se desea.

4^o.- Un método para la preparación de tiaxantenos sustituidos en la posición 9.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

9 JUN 1959

P. A.

Alberto de Lizaburu
Ger. Poda