

253916

P.- 19.028

Aminaddition I + II

1911

253916



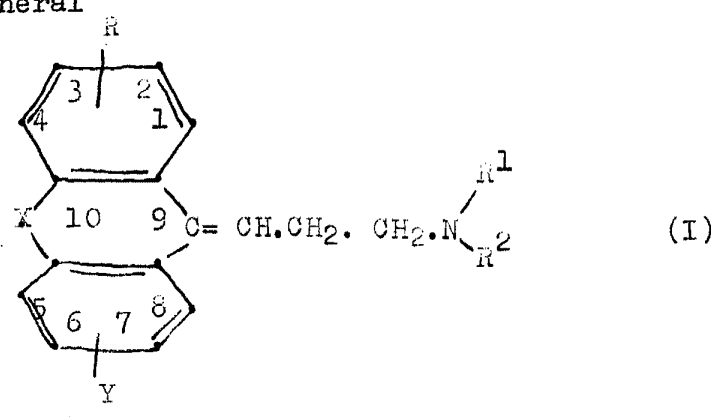
MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

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

" UN METODO PARA LA PREPARACION DE XANTENOS Y TIAXANTENOS "

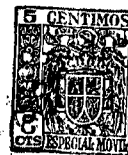
La presente invención se refiere a un método para la preparación de xantenos y tiaxantenos terapéuticamente valioso de fórmula general

5.



10.

25 3916



- en la que X es oxígeno o azufre, R e Y representan cada una, hidrógeno, halógeno, un grupo metoxi o un grupo alquilmecapto, y R¹ y R² representan cada uno hidrógeno o un grupo metilo, designando por lo menos uno de los símbolos R¹ y R² un grupo metilo, o representando R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros, tal como un anillo de pirrolidina, piperidina, morflolina, piperazina, N'-alquilpiperazina, N'-hidroxialquilpiperazina o N'-aciloxialquilpiperazina, o sales de adición ácidas de los mismos. El método se distingue, entre otras cosas, porque, partiendo de materias primas baratas y fácilmente asequibles, se obtienen los xantenos y tiaxantenos en un estado satisfactorio de pureza y con rendimiento satisfactorios.
5. 10.

- Varios de los compuestos de la fórmula (I) eran hasta ahora desconocidos y, si se sustituyen asimétricamente en el sistema de anillo xanteno o tiaxanteno, los compuestos pueden existir en una forma cis y una forma trans, las cuales se han aislado en varios casos. Estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, por ejemplo, ejercen una acción depresora intensa sobre el sistema nervioso central y tienen un efecto antiemético. En experimentos con animales, los mencionados compuestos acusan un fuerte efecto sedante y poseen actividad de depresión motora en un grado pronunciado sin ejercer un efecto hpnótico simultáneo. Además, potencian y prolongan la acción de los barbituratos y los analgésicos y poseen un efecto hpotérmico. A esto hay que añadir que tienen un efecto espasmolítico y depresor de la presión sanguínea y acusan un efecto neto anti-epinefrina.
15. 20. 25.

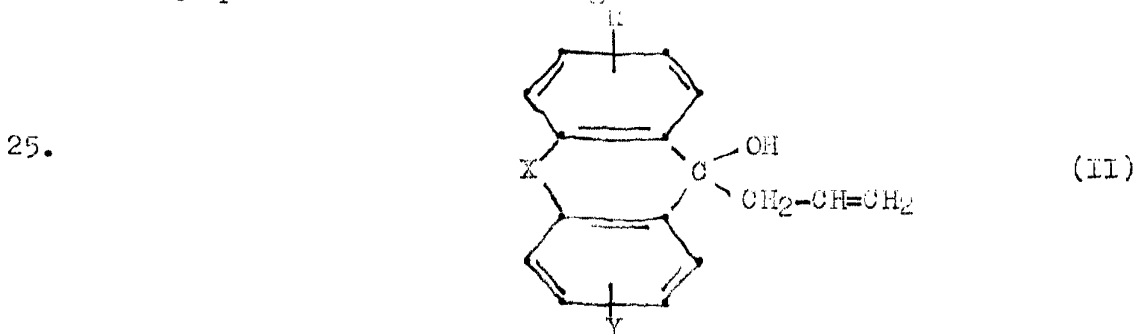
- En experimentos con animales, estos efectos farmacodinámicos, que los compuestos preparados de acuerdo con el método
- 30.



de la invención poseen en común con cloropromacina, han mostrado en algunos casos ser considerablemente más intensos que los producidos por cloropromazina. Así, puede mencionarse a manera de ejemplo que, en experimentos con ratones, el 2-cloro-9-[3'-(N'-2-hidroxietilpiperazina-N)-propilideno]-tiaxanteno en forma del diclorhidrato acusa una facultad más pronunciada de reducir la actividad motora en proporción a su toxicidad aguda que la cloropromazina.

Desde el punto de vista clínico, los compuestos preparados de acuerdo con el método de la invención presentan también efectos análogos a los de la cloropromazina. Esto se aplica particularmente a la forma trans del 2-cloro-9(3'dimetilaminopropilideno)-tiaxanteno que, en el tratamiento médico de psiconeurosis así como en psicosis contrarresta o elimina las manifestaciones de ansiedad y tensión y contrarresta los casos de agitación, es decir, en forma de hiperactividad motora, lo mismo que la cloropromazina.

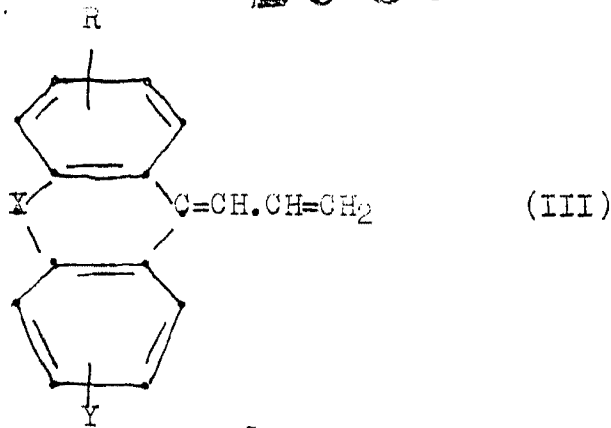
De acuerdo con el método de la invención, se preparan xantenos y tiaxantenos de la fórmula (I), o sales de adición ácidas de los mismos, tratando xantenos o tiaxantenos que están sustituidos con un grupo hidroxilo en la posición 9 y que tienen la fórmula general



30. en la que R, X e Y tienen la misma significación anterior, con agentes deshidratantes de una manera en sí ya conocida, y haciendo reaccionar posteriormente el producto resultante

25 3916

de la fórmula



5.

con una amina de fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$

10.

en la que R^1 y R^2 tienen la significación anterior, después de lo cual se aísla el xanteno o tiaxanteno resultante de fórmula (I), en forma de base libre o de una sal de adición ácida a partir de la mezcla de reacción y, en el caso de que la mencionada sal de adición ácida o la base formen una mezcla de isómeros, se aíslan los isómeros individuales de la misma, si se desea, por métodos conocidos.

15.

20.

De acuerdo con un aspecto particular del método de la invención, se preparan compuestos de la fórmula (I) que tienen un anillo piperazina N'-sustituido, de acuerdo con la invención haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con piperazina después de lo cual se introduce el sustituyente deseado en el átomo de nitrógeno secundario tratando con un agente de alquilación o por interacción con un óxido de alquileo.

25.

Los xantenos y tiaxantenos de fórmula (II) que tienen un grupo hidroxilo en la posición 9, utilizados como materiales de partida, eran hasta ahora desconocidos. Se preparan, convenientemente, haciendo reaccionar la correspondiente xantona o tiaxantona con un halogenuro de alil magnesio en éter después de lo cual se hidroliza el complejo magnésico resultante.

30.

Los productos de reacción de la fórmula (III), que se forman a partir de los mencionados materiales de partida por deshidratación, eran también hasta ahora compuestos desconocido



253916

- De acuerdo con la invención, la citada deshidratación se realiza convenientemente tratando un xanteno o un tixanteno de fórmula (II) que tenga un grupo hidroxilo en la posición 9, con un ácido, o un compuesto que es capaz de formar un ácido en la mezcla de reacción de que se trate, posiblemente con el agua contenida en la misma, y es conveniente usar un ácido fuerte tal como un haluro de hidrógeno y ácido sulfúrico, o un compuesto que se capaz de formar un ácido fuerte en la mezcla de reacción en cuestión, posiblemente con agua contenida en la misma, ya que la deshidratación en estas condiciones transcurre de un modo especialmente fácil y uniforme. Como ejemplos de tales compuestos pueden mencionarse haluros de ácidos inorgánicos, tales como cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo y haluros de ácido fosfórico, por ejemplo oxicloruro de fósforo y tricloruro de fósforo, haluros de ácidos orgánicos, tales como cloruro de acetilo y cloruro de benzoilo, y anhídridos de ácido, tal como trióxido de azufre.
- 5.
- 10.
- 15.

- También el empleo de ácidos más débiles, o de compuestos que pueden formar ácidos más débiles en la mezcla reaccionante en cuestión, posiblemente con el agua contenida en la misma, pueden conducir perfectamente a la deshidratación de acuerdo con la invención. Como ejemplos pueden mencionarse ácidos fosfóricos, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido monocloroacético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido bórico y triacetato de ácido bórico.
- 20.
- 25.

- La mencionada deshidratación puede realizarse en muchos casos incluso con pequeñas cantidades de los citados ácidos o compuestos y, de acuerdo con un aspecto especialmente útil del método de la invención, se utiliza un ácido o un compuesto de la clase mencionada, en la deshidratación, en
- 30.

25 3916

-51-



- proporción sustancialmente menor que la equivalente a la proporción de xanteno o tiaxanteno hidroxisustituido. Por este método se limita la formación de subproductos, que podrían formarse en caso contrario, particularmente a temperaturas más elevadas, por ejemplo, por polimerización del producto de la reacción de la fórmula (III) resultante de la deshidratación, o por adición de un haluro de hidrógeno empleado para efectuar la deshidratación, en un doble enlace de la cadena carbonada alifática en la posición 9. Una adición de esta clase puede tener lugar si se utiliza el haluro de hidrógeno en concentraciones mayores.
- 5.
- 10.

- Se ha encontrado además que la deshidratación transcurre de un modo excepcionalmente fácil y uniforme cuando se lleva a cabo, de acuerdo con la invención, en presencia de un agente tal como anhídrido acético, capaz de fijar el agua liberada por la reacción.
- 15.

- También puede ser conveniente de acuerdo con la invención realizar la deshidratación en presencia de un disolvente. Ejemplos de disolventes adecuados son los hidrocarburos, especialmente los aromáticos tales como benceno y tolueno, los hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, alcoholes, tales como metanol y etanol, éteres y ácido acético.
- 20.

- La deshidratación de acuerdo con la invención transcurre en muchos casos de un modo uniforme, incluso a temperatura ambiente y especialmente en los casos en que se realiza la deshidratación por un ácido fuerte o un compuesto capaz de formar dicho ácido fuerte en la mezcla de reacción en cuestión, posiblemente con el agua contenida en la misma, utilizándose el mencionado ácido o compuesto en una proporción aproximadamente equivalente a la de xanteno o tiaxanteno hidroxisustituido, o en exceso- puede incluso ser conveniente realizar la deshidratación
- 25.
- 30.



25 26

mientras se enfría, con el fin de limitar la formación de subproductos.

Para asegurar un periodo de reacción razonable, puede ser conveniente en otros casos omitir el enfriamiento de la mezcla de reacción o incluso realizar la deshidratación a una temperatura incrementada, por ejemplo, en las proximidades del punto de ebullición de un disolvente utilizado en la deshidratación y es una ventaja técnica esencial del método de la invención el que no se forman cantidades sustanciales de subproductos, incluso a temperaturas tan aumentadas cuando la deshidratación se efectúa por medio de un ácido o un compuesto capaz de formar un ácido en la mezcla reaccionante de que se trate, posiblemente con el agua contenida en la misma, utilizándose dicho ácido o compuesto en una cantidad sustancialmente menor que la equivalente a la del xanteno o tioxanteno hidroxil-sustituído.

Como se ha indicado, puede hacerse que los xantenos y tiaxantenos de la fórmula (II) desprendan agua mediante reacción con ácidos, o compuestos que puedan formar ácidos, en cantidades sustancialmente menores que las equivalentes al xantenol o tiaxantenol, es decir, en cantidades catalíticas, y puede suponerse que los iones hidrógeno contenidos en la mezcla reaccionante activan catalíticamente la deshidratación en esta modificación del método de la invención.

Sin embargo, de acuerdo con la invención, el agente deshidratante puede ser, por ejemplo, un halogenuro de ácido, tal como cloruro de tionilo, en una cantidad equivalente a la del xantenol o tiaxantenol en cuestión, y en presencia de una amina terciaria tal como piridina o trietilamina. Como es natural, teniendo en cuenta la basicidad del medio, está fuera de lugar en este caso una catalisis de ion hidrógeno.



2539

Como los compuestos de fórmula (III) tienden a polimerizarse, suele ser conveniente, de acuerdo con la invención, no aislar estos compuestos, sino realizar la reacción con la amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ directamente en la mezcla de reacción que resulta de la deshidratación.

5.

En el método de la invención, conviene realizar la reacción entre los compuestos de fórmula (III) y las aminas de fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ en presencia de un exceso de la amina en cuestión y análogamente es ventajoso hacer la reacción en el medio reaccionante que sea lo más concentrado posible con respecto a la amina empleada en la reacción, por ejemplo, dimetilamina. En una modificación particularmente conveniente del método de la invención, la mezcla de reacción resultante de la deshidratación se libera, según esto, del disolvente, por ejemplo por evaporación, después

10.

de lo cual el residuo que contiene el producto de reacción de fórmula (III) se trata con un exceso de amina de fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$, por ejemplo dimetilamina líquida pura.

15.

La temperatura de reacción utilizada en la reacción con la amina puede variar dentro de amplios límites, obteniéndose resultados satisfactorios a la temperatura ambiente así como a temperaturas mayores.

20.

Una ventaja de las temperaturas bajas es que los compuestos de la fórmula (I) se obtienen en un grado de pureza particularmente satisfactorio.

25.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se aíslan en forma de sus sales de adición ácidas, se utilizan preferiblemente ácidos cuyos aniones no son tóxicos en dosis terapéuticas. Ejemplos de dichas sales de adición ácidas son los hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, lactados, maleatos, citratos, tartratos, succinatos y oxalatos.

30.

253916



- Cuando los compuestos de la fórmula (I) y (III) están asimétricamente sustituidos en el sistema anular xanteno o tiaxanteno, pueden obtenerse como mezclas de los isómeros cis y trans. De acuerdo con el método de la invención, es conveniente separar estas mezclas en los isómeros individuales, ya que en general sus efectos farmacodinámicos son diferentes. Por ejemplo, las formas isómeras de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno y 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno presentan efectos farmacodinámicos en un grado variable, siendo el isómero que posee el punto de fusión mayor como base libre, capaz en experimentos con animales de restricción de actividad motora, en grado considerablemente mayor, que el correspondiente isómero que posee el punto de fusión menor como base libre. Por razones prácticas, los isómeros que tienen los puntos de fusión mayores de las bases libres se denominan isómeros trans y los que tienen los puntos de fusión menores, isómeros cis. La separación de los isómeros se realiza convenientemente de acuerdo con el método de la invención por una cristalización fraccionada que, en lo que se refiere a los compuestos de la fórmula (I), puede realizarse sobre las bases libres así como sobre las sales de adición ácidas de las mismas, ya que en general es posible encontrar un disolvente en el que las solubilidades de los isómeros se diferencien en grado adecuado.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Así, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) en el que X es azufre, R es un átomo de cloro en la posición 2, Y es un átomo de hidrógeno y R¹ y R² representan cada uno un grupo metilo, puede obtenerse como una mezcla de isómeros que puede separarse, por ejemplo por cristalización de una mezcla de las bases a partir de éter de petróleo, siendo la forma trans más difícilmente soluble en este disolvente que la forma cis.
- 25.
- 30.



- Conviene advertir que, con mucha frecuencia, los tiaxantenos se nombran de acuerdo con la nomenclatura utilizada en "Chemical Abstracts", la cual se diferencia de la que se utiliza aquí porque el átomo de azufre del sistema de anillo tiaxanteno está señalado por el número 5 y el átomo de carbono que une los dos núcleos bencénicos por el número 10.

Los siguientes ejemplos ilustran el método de la invención.

Ejemplo 1

10. Se disuelven 288 gramos de 2-cloro-9-alil-tiaxantenol-(9), que funde a 77-78° C. preparado por adición de 2-cloro-tiaxantona sobre una solución etérea de bromuro de alilmagnesio seguido de hidrólisis, en 2 litros de eter anhidro, después de lo cual se añaden 360 gramos de trietilamina. Mientras se agita y
15. enfría, se añaden gradualmente 150 gramos de cloruro de tionilo disueltos en 500 mililitros de éter a una temperatura que no pase de -10° C. Después de terminada la adición, se agita la solución etérea tres veces con agua de hielo, con 0,3 litros cada vez, después de lo cual se seca por medio de carbonato potásico.
20. Posteriormente, se evapora el éter en vacío y el 2-cloro-9(prope-
no-3ilideno-1)-tiaxanteno se obtiene como jarabe de color amarillo claro. Este jarabe se disuelve en 500 mililitros de dimetilamina anhidra y la solución se calienta durante 6 horas en un autoclave a 100° C. Después de enfriar, se evapora el exceso de
25. dimetilamina y el residuo se disuelve en éter. La solución etérea se agitados veces con agua, después de lo cual el 2-cloro-9
-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno obtenida se extrae con ácido clorhídrico acuoso N. Después de purificación del extracto acuoso ácido por medio de carbón activado y filtración subsiguier
30. te, se separa la base libre añadiendo una solución de hidróxido



- amónico hasta reacción alcalina. La base se separa en forma de aceite que se extrae con éter. Después de secar la solución etérea con carbonato potásico se evapora el éter y se obtienen 236 gramos de base en forma de jarabe incoloro. Disolviendo la
5. base en gasolina y dejando en reposo la solución, cristalizan 80 gramos de la forma trans como sustancia cristalina blanca que funde a 97-98° C. El hidrocioruro correspondiente es una sustancia cristalina blanca que funde a 223-224° C. A partir de las aguas madres de la base trans, puede obtenerse la correspondiente base cis en forma de sustancia cristalina blanca que funde a 47-48° C. después de recrystalizar de metanol acuoso al 90% El hidrocioruro correspondiente funde a 207-208° C. después de recrystalización de etanol. Por recrystalización repetida de etanol, funde a 212-213° C.

15. Ejemplo 2

- Se disuelven 27 gramos de 2-cloro-9-(propeno-3-ilideno-1)-tiaxanteno preparado como en el Ejemplo 1, en 60 gramos de piperidina anhidra, y la mezcla se calienta a 120° C. durante 8 horas. Se separa destilando en vacío el exceso de piperidina
20. el residuo se disuelve en éter, y la solución etérea se lava con agua y se extrae con ácido acético diluido. Neutralizando la solución acética mediante solución diluida de hidroxido sódico, se separa 2-cloro-9-(3'-N-piperidinilpropiliden)-tiaxanteno. Este tiaxanteno se extrae con éter, la solución etérea se seca con
25. carbonato potásico y se evapora y el residuo se disuelve en 100 mililitros de etanol. La solución etanólica se neutraliza con una solución de ácido clorhídrico en etanol con lo cual se separa cristalizado un hidrocioruro que es escasamente soluble en etanol. Este hidrocioruro representa uno de los dos 2-cloro-9-
30. (3'-N-piperidinilpropiliden)-tiaxantenos isómeros y, después de recrystalizar de etanol, funde a 260-270° C. con descomposición. El rendimiento es de 25 gramos.



258916

El hidrosulfato correspondiente cristaliza de etanol funde a 190-192° C.

Las aguas madres de la cristalización del hidrociorur que es escasamente soluble en etanol se evaporan y el residuo se disuelve en agua, después de lo cual la solución acuosa se neutraliza por medio de disolución diluída de hidróxido sódico. La base que se separa se extrae con éter, la fase etérea se seca y se evapora y el residuo se disuelve en 20 mililitros de etanol. La solución etanólica se neutraliza con una solución de ácido sulfúrico concentrado en éter con lo cual precipita un hidrosulfato que, después de repetida cristalización de etanol, funde a 205-208° C. El rendimiento es de 2,4 gramos. Este hidrosulfato representa el otro isómero del 2-cloro-9-(3'-N-piperidinilpropiliden)-tiaxanteno.

15. Ejemplo 3

Se mezclan 27 gramos de 2-cloro-9-(propeno-3-ilideno-1)-tiaxanteno, preparado como en el Ejemplo 1, con 50 gramos de piperazina anhidra y 10 mililitros de etanol absoluto, y la mezcla se calienta a 120° C. a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se trata la mezcla de reacción solidificada con 500 mililitros de agua, se extrae la mezcla con éter y se extrae el 2-cloro-9-(3'-N-piperazino-propiliden)-tiaxanteno de la solución etérea con ácido clorhídrico diluído y se precipita como base a partir de la solución acuosa alcalinizando la solución. Extrayendo con éter, secando la solución etérea con carbonato potásico y evaporando el éter, se obtiene la base en forma de aceite incoloro con un rendimiento de 21 gramos. Añadiendo ácido oxálico sobre una solución de la base en etanol, se obtiene el correspondiente oxalato como sustancia cristalina blanca que funde a 245° C., aproximadamente, con descomposición.

25 3916



5. Se disuelven 35 gramos de la base en 200 mililitros de metanol. Se añaden 5 gramos de óxido de etileno y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se evapora la mezcla de reacción hasta unos 100 mililitros y, después de enfriar, se añade una solución de ácido clorhídrico en metanol. De este modo se separa cristalizado el dihidrocloruro de 2-cloro-9-[3'-(N'-2-hidroxietil-piperazino-N)-propiliden]-tiaxanteno. Después de recristalización de etanol, funde a 250-260° C con descomposición.

10. Se disuelven 26 gramos de la base antes mencionada en una mezcla de 50 mililitros de formaldehído metanólico al 20 % y 5 gramos de ácido fórmico. La mezcla se hierve a reflujo durante 4 horas sobre un baño de vapor, después de lo cual se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 200 mililitros de acetona y se añade gota a gota una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter hasta que no se produce más cristalización. De este modo se obtiene el dihidrocloruro de 2-cloro-9[3'-(N'-metilpiperazino-N)-propiliden]-tiaxanteno.

15. Ejemplo 4

20. Cuando se utilizan 50 gramos de N-metilpiperazina en lugar de piperazina en el Ejemplo 3, se obtiene 2-cloro-9-[3'-(N'-metil-N-piperazino)-propiliden]-tiaxanteno de la misma manera como un jarabe de color amarillo claro, soluble en éter y escasamente soluble en metanol. Añadiendo ácido clorhídrico anhidro sobre una solución de la base en acetona, se obtiene el correspondiente dihidrocloruro en forma de sustancia cristalina blanca, fácilmente soluble en agua. Después de recristalizar de etanol, funde a 250-260° C. con descomposición. El maleato correspondiente es una sustancia cristalina blanca poco soluble en agua, etanol, acetona y éter. A 220° C., aproximadamente acusa un punto de fusión no bien definido, descomponiéndose.

25.
30.



25 3370

Ejemplo 5

5. Cuando se emplean 50 gramos de N-2-hidroxiethylpiperazina en lugar de piperazina en el Ejemplo 3, y se extrae la base con cloroformo en lugar de éter, se obtiene 2-cloro-9-[3'-(N'-2-hidroxiethylpiperazino-N)-propiliden]-tiaxanteno como jarabe incoloro que es poco soluble en éter y fácilmente soluble en metanol. Añadiendo ácido clorhídrico anhídrico a una solución de la base en etanol, se obtiene el correspondiente dihidrocloruro como sustancia cristalina blanca, que es fácilmente soluble en agua. Después de recristalizar de etanol, funde a 250-260° C. con descomposición.

10. Se disuelven 10 gramos de este dihidrocloruro en el menor volumen posible de ácido acético a 60° C., y se añaden 10 mililitros de cloruro de acetilo, después de lo cual se calienta la mezcla durante 10 minutos sobre un baño de vapor. Evaporando en vacío hasta un pequeño volumen y añadiendo 100 mililitros de acetona, cristaliza el dihidrocloruro de 2-cloro-9-[3'-(N'-2-acetoxiethyl-piperazino-N)-propiliden]-tiaxanteno como sustancia blanca que funde a 237-240° C.

20. Ejemplo 6

25. Añadiendo tiaxanteno sobre una solución etérea de bromuro de alil-magnesio seguido de hidrólisis del complejo magnésico obtenido con ácido clorhídrico diluido frío, se prepara 9-alil-tiixantenol-(9) del modo usual y se aísla como sustancia siruposa evaporando la solución etérea. Cristaliza de éter de petróleo después de lo cual funde a 52° C.

30. Se tratan 25 gramos de este compuesto con 15 gramos de cloruro de tionilo disueltos en 50 mililitros de éter según se ha descrito en el Ejemplo 1, añadiendo primero 35 gramos de trietilamina en 300 mililitros de éter anhídrico. El 9-(propeno-3-ilideno-1)-tiixanteno obtenido se aísla como jarabe amarillo y se disuelve en 40 mililitros de dimetilamina anhídrica. La so-

25 3916



lución se deja en reposo durante 48 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se separa por destilación el exceso de dimetil-amina, y el residuo se sigue tratando como se ha descrito en el Ejemplo 1. De este modo se obtienen 18 gramos de 9-

5. (3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno como aceite amarillo. Se forma el hidrocloreto correspondiente añadiendo ácido clorhídrico anhidro sobre una solución de la base en éter anhidro y, después de recristalizar de etanol, se obtiene como sustancia cristalina que funde a 160-161° C.

10. Ejemplo 7

Haciendo reaccionar 23 gramos del 9-(propeno-3-ilideno-1)tiaxanteno, preparado de acuerdo con el ejemplo 6, con 50 gramos de piperazina del modo indicado en el Ejemplo 3, se obtiene 9-(3'piperazino propiliden)-tiaxanteno en forma de aceite.

15. Disolviendo la base libre en etanol y añadiendo ácido oxálico, se obtiene el oxalato como sustancia cristalina blanca que funde a 240° C. con descomposición. El oxalato es casi insoluble en etanol y escasamente soluble en agua.

El N'-metil derivado de la base libre puede prepararse como sigue: se disuelven 22 gramos de la base en una mezcla de 50 mililitros de formaldehído metanólico al 20 % y 5 gramos de ácido fórmico. La mezcla se hierve a reflujo durante 4 horas sobre un baño de vapor y se evapora después en vacío. El residuo se disuelve en acetona. Añadiendo gota a gota una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter, se obtiene 9-(N'-metil-3-piperazino propiliden)-tiaxanteno en forma del dihidrocloreto que funde a 265-275° C. con descomposición.

20.

25.

El correspondiente N'-hidroxietil derivado puede prepararse como se ha indicado en el Ejemplo 3 haciendo reaccionar la base con óxido de etileno y se obtiene como un dihidrocloreto

30.

25 3910



ro que funde a 240°C., aproximadamente, con descomposición. El d
hidrocloruro es fácilmente soluble en agua pero escasamente so-
luble en etanol, cloroformo y acetona. Puede recristalizarse de
etanol de 96 %.

5. Ejemplo 8

- Se disuelven 360 gramos de ácido difenil disulfuro di-
carbónico en 2,5 litros de ácido sulfúrico concentrado y a 50° C
se añaden gota a gota 800 gramos de tioanisol en el plazo de 15
minutos, mientras se agita. La mezcla se calienta, agitando, du-
rante 1 hora a 80-90° C. Después de enfriamiento, se vierte la
mezcla de reacción sobre 15 litros de agua de hielo y la mezcla
de reacción resultante se extrae con éter. La solución etérea se
lava con solución diluida de hidróxido amónico, se seca sobre
carbonato potásico, se trata con carbón activado y se evapora.
10. La 2-metilmercapto-tiaxantona se hace reaccionar con bromuro de
alilmagnesio en éter. Por la hidrólisis siguiente del complejo
magnésico resultante, se obtiene 2-metilmercapto-9-alil-tiaxante
no-(9) en forma de jarable amarillo que no cristaliza al enfriar.
Se hacen reaccionar 30 gramos de esta sustancia con 15 gramos de
15. cloruro de tionilo en solución etérea en presencia de 35 gramos
de trietilamina. Se obtiene así 2-metilmercapto-9-(propeno-3-ili-
deno-1)-tiaxanteno que se hace reaccionar con 50 mililitros de di
20. metilamina anhidra pura durante 24 horas en un autoclave a 50-
60° C. El producto de reacción se trata del mismo modo que se
25. ha descrito en el Ejemplo 1, dando 2-metilmercapto-9-(3'-dimetil-
aminopropiliden)-tiaxanteno como aceite amarillo. El hidroclo-
ruro correspondiente se obtiene añadiendo una solución de ácido
clorhídrico anhidro en éter a una solución de la base en benceno
funde a 167,5° C. después de recristalización de isopropanol. Es
30. una sustancia cristalina blanca bastante poco soluble en agua y



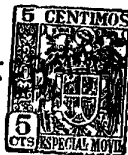
soluble en etanol.

25 3916

Ejemplo 9

- Quando se usa en el Ejemplo 8 un kilogramo de sulfuro de butil (n)-fenilo, en lugar de 800 gramos de tioanisol, se
5. obtiene 2-butil (n)-mercapto-tiaxantona en forma de sustancia cristalina amarilla que funde a 63-66° C. Haciendo reaccionar esta sustancia con bromuro de alil magnesio seguido de hidrólisis del complejo magnésico resultante, se obtiene 2-butil(n)-mercapto-9-alil-tiaxantenol-(9) en forma de jarabe amarillo. Se hacen
10. reaccionar 32 gramos de esta sustancia con 15 gramos de cloruro de tionilo en solución etérea en presencia de 35 gramos de trietilamina. Trabajando como se ha descrito en el Ejemplo 8, se obtiene 2-butil(n)-mercapto -9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno como aceite amarillo claro. El hidrocloreuro correspondiente
15. se obtiene añadiendo una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter sobre una solución de la base en acetona. Dejando en reposo durante un tiempo prolongado, se separa el hidrocloreuro cristalizado. Es una sustancia cristalina blanca, que funde a 130-145° C. El oxalato correspondiente, que se obtiene haciendo reac-
20. cionar la base en acetona con ácido oxálico, funde a 135-142° C. y es bastante poco soluble en agua. Recristalizando el hidrocloreuro que funde a 130-145° C. tres veces de isopropanol, se obtiene un hidrocloreuro que funde a 156,5-158° C. Una nueva recristalización no aumenta el punto de fusión. Partiendo de las aguas
25. madres de la primera recristalización precipita un hidrocloreuro por adición de éter. Recristalizando este hidrocloreuro tres veces de benceno, se obtiene un hidrocloreuro que es isómero con el antes mencionado en este ejemplo. Funde a 152,5-154° C.

- Una mezcla de partes iguales de los dos hidrocloreuros
30. isómeros funde a 129-134° C. Las bases correspondientes a los dos hidrocloreuros isómeros se obtienen como aceites incoloros.



Ejemplo 10

253916

- Se disuelven 100 gramos de 2-cloro-9-alil-tiaxantenol-(9) en 100 mililitros de tolueno y se añade a 35° C. un mililitro de cloruro de acetilo. Después de 5-10 minutos, se inicia una
5. reacción con lo cual la temperatura aumenta aproximadamente en 10° C. y la mezcla reaccionante se pone muy turbia. Después de nuevo reposo durante 10-15 minutos, se traslada la mezcla a un autoclave y, después de enfriar a 0° C., se añaden 150 mililitros de dimetilamina líquida con precaución mientras se agita.
10. Se cierra el autoclave y se calienta a 100° C. durante 16 horas. Se vacía el autoclave, y la mezcla de reacción se libera de dimetilamina calentando a unos 100° C. Se añade ácido acético sobre el residuo hasta reacción ácida y luego se agregan 3-4 volúmenes de éter. Se extrae la mezcla de reacción varias veces con agua,
15. y los extractos acuosos reunidos se neutralizan añadiendo solución de hidróxido sódico hasta reacción básica. Se separa así un aceite que se aísla por extracción con éter, secando y evaporando en vacío la solución etérea. El aceite aislado se disuelve en acetona y, mientras se agita, se añade una solución de ácido clorhídrico en acetona para neutralización. Después de dejar en reposo
20. se filtra una mezcla cristalina de las dos formas isómeras de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno en forma de sus hidroccloruros. El rendimiento total es 69 gramos. La mezcla de los hidroccloruros se disuelve en agua y la solución acuosa se
25. neutraliza con solución de hidróxido sódico. El aceite que se separa se extrae con éter, la solución etérea se seca y el éter se evapora después de lo cual el residuo se disuelve en 200 mililitros de éter de petróleo. Después de enfriar, cristalizan 19 gramos del isómero de alto punto de fusión de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno que funde a 94-96° C.
- 30.



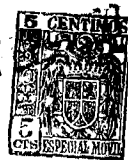
25 3916

Ejemplo 11

- Se disuelven 100 gramos de 2-cloro-9-alil-tiaxantenol-(9) en 100 mililitros de tolueno y se añade, mientras se agita, a 35° C., una mezcla de 1 mililitro de cloruro de acetilo y 40 mililitros de anhídrido acético. Después de dejar en reposo durante 5-30 minutos, se observa una turbidez temporal y la temperatura sube a unos 80° C. Después de 10 minutos más, aproximadamente, se trata la mezcla de reacción con dimetilamina en un autoclave según se ha descrito en el Ejemplo 10. Se obtienen 105 gramos de una mezcla de los hidrocloruros de las dos formas de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno. Esto corresponde a 86 % del rendimiento teórico. Cuando se trata este hidrocloruro según se ha descrito en el Ejemplo 10, se obtienen 50 gramos del isómero de punto de fusión alto de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)tiaxanteno que funde a 94-96° C.

Ejemplo 12

- Se disuelven 33,3 gramos (0,1 moles) de 2-bromo-9-alil-tiaxanteno-(9) (punto de fusión 55-56° C.), preparado por adición de 2-bromo-tiaxantona sobre una solución de bromuro de alilmagnesio en éter seguido de hidrólisis, en 30 mililitros de tolueno y, se añade, a 30° C., una mezcla de 12 mililitros de anhídrido acético y 0,1 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora después de lo cual se trata como se ha descrito en el Ejemplo 10, utilizando 50 mililitros de dimetilamina, en lugar de 150 mililitros. Se evapora el exceso de dimetilamina, y el residuo se disuelve en éter y se extrae con ácido acético diluido. A partir de la solución en ácido acético, se precipita la base mediante solución diluida de hidróxido sódico. Se extrae con éter y la solución etérea se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 50 mililitros



- de éter y de petróleo y se enfría, con lo cual cristalizan 9,2 gramos de una base que funde a 89-92° C. Después de recrystalización de etanol, se obtienen 7,5 gramos de una base que funde a 92-94° C. Esta base representa uno de los dos isómeros posibles
5. de 2-bromo-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxantenos. El hidroclo-
ruro correspondiente cristaliza de etanol y funde a 222-224° C.
con descomposición. Evaporando las aguas madres de la primera cris-
talización de la base hasta un volumen de 15 mililitros seguido de
enfriamiento, cristalizan 6,1 gramos de base que funde a 53-57° C.
10. Después de recrystalización de metanol, se obtienen 5 gramos de
base que funde a 58-60° C.

Esta base representa el otro isómero de 2-bromo-9-(3'-di-
metilaminopropiliden)-tiaxanteno. El hidrocloreuro correspondiente
cristaliza de etanol y funde a 200-201° C.

15. Ejemplo 13

- Se disuelven en 30 mililitros de cloroformo 28,4 gramos
(0,1 moles) de 2-metoxi-9-alil-tiaxantenol-(9), preparado por adi-
ción de 2-metoxi-tiaxantona sobre una solución de bromuro de alil
magnesio en éter seguida de hidrólisis, después de lo cual se
20. añade una solución de 25 gramos de triacetato de ácido bórico en
30 mililitros de cloroformo. La solución toma un color rojo bri-
llante, pero, después de dejada en reposo durante un rato, desapa-
rece el color. Después de dejar la mezcla de reacción en reposo a
la temperatura ambiente durante 1 hora, se evapora en vacío y el
25. residuo se trata con 50 mililitros de dimetilamina como se ha des-
crito en el Ejemplo 12. Se evapora el exceso de dimetilamina, se
disuelve el residuo en éter, y se extrae con ácido acético diluí-
do. Partiendo de la solución en ácido acético, se separa la base
por medio de solución diluída de hidróxido sódico. Se extrae con
30. éter y la solución etérea se seca. Los tartratos se separan de la
solución etérea neutralizando con una solución de ácido tartárico
en etanol. Los tartratos se disuelven en la menor cantidad posible



253910

- de agua hirviente. Al enfriar, cristaliza un tartrato que es poco soluble en agua. Contiene agua de cristalización y, por tanto, muestra un punto de fusión no bien definido a 120-130° C. Este tartrato representa uno de los dos isómeros de 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxantenos. La base se aísla disolviendo el tartrato en agua, precipitando la base por medio de solución diluida de hidróxido sódico, extrayendo con éter y secando y evaporando el éter de la fase etérea. Después de disolver el residuo en 50 mililitros de éter de petróleo y enfriar, cristalizan 14 gramos de base con punto de fusión 76-77° C. El hidrocloreto cristaliza de acetona y funde a 172-173° C.

- Las aguas madres acuosas de la cristalización del tartrato contienen un tartrato que es fácilmente soluble en agua y que se ha recuperado en estado cristalino. La base se precipita por medio de solución diluida de hidróxido sódico, se extrae con éter, la solución etérea se seca y se evapora, y el residuo se disuelve en 25 mililitros de etanol absoluto. La solución etanólica se neutraliza por una solución de ácido clorhídrico en etanol con lo cual cristalizan 12 gramos de un hidrocloreto que funde a 178-180° C. Después de recrystalizar de etanol, se obtienen 10 gramos de hidrocloreto que funde a 180-181° C. Este hidrocloreto representa el otro de los dos isómeros de 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno.

Ejemplo 14

25. Se disuelven 29 gramos (0,1 moles) de 2-cloro-9-alil-tiaxanteno-(9) en 500 mililitros de tolueno. Se añaden 10 gramos de ácido bórico, y la mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas. Después, se destila el tolueno en vacío y el residuo se trata con 50 mililitros de dimetilamina como se ha descrito en el ejemplo 12.
30. Tratando la mezcla de reacción como se ha descrito en el ejemplo

25 3916

- 5 FEB



10, se obtienen 10,2 gramos de una mezcla de los hidroccloruros de los dos isómeros de 2-cloro-9(3'-dimetilamino-propiliden)-tiaxanteno.

Ejemplo 15

5. Se disuelven 30 gramos (0,1 mol) de 2-metilmercapto-9-alil-tiaxantenol- (9) en 30 mililitros de tolueno y se calienta a 105-110° C. Posteriormente, se añaden 0,4 gramos de ácido oxálico, con lo que se produce una reacción enérgica con ebullición del disolvente y formación de una turbidez lechosa. Al cabo de medio minuto, la mezcla de reacción se enfría y se trata con 50 mililitros de dimetilamina como se ha descrito en el Ejemplo 12. La base se aísla según se ha descrito en el Ejemplo 10. Se disuelve en benceno y se neutraliza con una solución de ácido clorhídrico anhidro en éter, con lo cual cristaliza el hidroccloruro de 2-metilmercapto-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno. Después de recristalización de isopropanol, se obtienen 19 gramos de hidroccloruro que funde a 166-167° C.

Ejemplo 16

20. Se disuelven 29 gramos de 2-cloro-9-alil-tiaxantenol- (9) en 30 mililitros de tolueno y se añaden 0,6 mililitros de ácido tricloroacético. La mezcla se calienta a 40° C. con lo cual se produce una turbidez. Después de dejar la mezcla de reacción en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora, se añaden 100 mililitros de pirrolidina y la mezcla se hierve a reflujo sobre baño de vapor durante 15 horas. Se evapora el exceso de pirrolidina en vacío, se disuelve el residuo en éter, y la solución etérea se extrae con ácido acético diluido. La base se precipita de la solución en ácido acético con solución de hidróxido sódico y se extrae con éter, y la fase etérea se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 50 mililitros de etanol, y la solución etanólica se neutraliza con una solución de ácido clorhídrico en etanol resultando así cristalizados 12 gramos de un hidroccloruro que

253916



es escasamente soluble en etanol y funde a 244-246° C. con descomposición. Este hidrocioruro representa uno de los dos isómeros de 2-cloro-9-(3'-N-pirrolidinilpropiliden)-tiaxanteno. La base correspondiente funde a 69-71° C.

5. Las aguas madres se evaporan hasta un volumen de 10 mililitros aproximadamente y, se añaden 20 mililitros de éter, con lo cual cristalizan 4 gramos de un hidrocioruro que, después de recristalización de agua, funde a 180-182° C. Este hidrocioruro representa el otro isómero de 2-cloro-9(3'-N-pirrolidinilpropiliden)-tiaxanteno, y su base correspondiente funde a 85-86° C.

10.

Ejemplo 17

Se disuelven 29 gramos de 2-cloro-9-alil-tiaxantenol-(9) en 30 mililitros de etanol, y se añaden 5 gramos de ácido cítrico anhidro y la mezcla de reacción se calienta sobre un baño de vapor durante 5 minutos. De esta manera se separa en forma de aceite 2-cloro-9(propeno-3-iliden)-tiaxanteno. La mezcla de reacción se enfría y se trata con 50 mililitros de dimetilamina según se ha descrito en el Ejemplo 12. Rendimiento: 3,6 gramos de los hidrocioruros de una mezcla de los dos isómeros de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxantenos.

15.

20.

Ejemplo 18

Se disuelven 100 gramos de 2-cloro-9-alil-tiaxantenol-(9) en 100 mililitros de etanol. La mezcla se calienta a ebullición y se añaden 0,25 mililitros de ácido clorhídrico concentrado con lo cual se produce una reacción con ebullición y separación de un aceite. Al cabo de 15 segundos, la mezcla de reacción se enfría en hielo, después de lo cual se trata en un autoclave con 150 mililitros de metilamina anhidra a 90° C. durante 16 horas. Se evapora el exceso de metilamina, el residuo se disuelve en éter y la solución etérea se extrae con ácido acético diluido. La base

25.

30.

25 3916



- se precipita de la solución en ácido acético por medio de solución diluida de hidróxido sódico y se extrae con éter. La fase etérea se seca sobre carbonato potásico y se evapora, y el residuo se disuelve en 300 mililitros de etanol. La base se neutraliza con una
5. solución de ácido clorhídrico anhidro en éter. Después de dejar en reposo y enfriar, cristaliza un hidrocloreto que se filtra a la trompa. Después de recristalización, una vez de agua y otra de etanol, se obtienen 31 gramos de hidrocloreto que funde a 195-196 C. Este hidrocloreto representan uno de los dos isómeros de 2-cloro-9-(3'-metilaminopropiliden)-tiaxantenos. Evaporando las aguas
10. madres, se obtienen 25 gramos más del hidrocloreto. Este hidrocloreto acusa un punto de fusión menor (175-185° C.) y se cree que está constituido por una mezcla de los dos isómeros.

Ejemplo 19

15. Se disuelven 28,4 gramos (0,1 moles) de 2-metoxi-9-alil tiaxantenol-(9) en 25 mililitros de tolueno y se añade una mezcla de 10 gramos de anhídrido acético y 0,2 gramos de cloruro de acetilo a 35° C. La mezcla se deja en reposo durante algún tiempo, después de lo cual se inicia una reacción como se ha descrito en el
20. Ejemplo 11. Después de terminada la reacción, se añaden 50 gramos de piperazina anhidra y 5 mililitros de etanol, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas a 125° C. El 2-metoxi-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiaxanteno obtenido en forma de la base libre, se aísla como se ha descrito en el Ejemplo 3
25. como aceite amarillo con un rendimiento de 27 gramos. La base se disuelve en 200 mililitros de etanol y se neutraliza con una solución de ácido maleico en etanol. El maleato se aísla como sustancia cristalina blanca con un punto de fusión de 158-160° C.

Ejemplo 20

30. Cuando se utilizan 10 gramos de N-metilpiperazina en lu-



gar de piperazina en el método del Ejemplo 19, se obtiene 2-metoxi-9-[3'-(N-metil)-piperazinilpropiliden]-tiaxanteno en forma de la base libre como jarabe amarillo con un rendimiento de 25

5. gramos. Disolviendo la base en 200 mililitros de etanol y neutralizando a pH 4 con una solución de ácido clorhídrico en etanol, cristaliza el dihidrocloruro como sustancia blanca que funde a 233-236° C.

Ejemplo 21

10. Se disuelven 35 gramos (0,1 moles) de 2-metoxi-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiaxanteno en 250 mililitros de etanol. Luego se añaden 4,8 gramos de óxido de etileno (0,11 moles), y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 5 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora hasta la mitad de su volumen primitivo y se neutraliza la mezcla a pH 4
15. con una solución de ácido clorhídrico en etanol. De este modo, cristaliza en forma de sustancia blanca que funde a 242-245° C. el dihidrocloruro de 2-metoxi-9-[3'-N'-2-hidroxi-etil)-piperazinilpropiliden]-tiaxanteno, ligeramente soluble.

Ejemplo 22

20. Se disuelven en 25 mililitros de tolueno 27 gramos (0,1 moles) de 2-cloro-9-alil-xantenol-(9), que se prepara como aceite amarillo por adición de 2-cloro-xantona sobre una solución de bromuro de alilmagnesio en éter, hidrolizando la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y evaporando
25. la fase etérea, y se añade una mezcla de 10 gramos de anhídrido acético y 0,2 gramos de cloruro de acetilo, según se ha descrito en el Ejemplo 19. Después de completada la reacción, se calienta la mezcla en un autoclave con 50 mililitros de dimetilamina anhidra a 90-95° C. durante 16 horas. La mezcla de reacción se trata
30. como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se obtiene 2-cloro-9-

25 89 18



(3'-dimetilaminopropiliden)-xanteno en forma de la base libre como aceite amarillo claro con un rendimiento de 24 gramos. Disolviendo la base en éter de petróleo y enfriando, se obtiene como sustancia cristalina blanca que funde a 53-54° C. El hidrocioruro correspondiente se obtiene como sustancia cristalina blanca que funde a 198-200° C., neutralizando una solución de la base en etanol con una solución de ácido clorhídrico en etanol

Ejemplo 23

Se obtiene 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-xanteno como aceite amarillo con un rendimiento de 22 gramos, según se ha descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo 27 gramos de 2-metoxi-9-alil-xantenol-(9) en lugar del 2-cloro-9-alil-xantenol-(9) del mencionado ejemplo. Disolviendo la base en 50 mililitros de etanol y neutralizando con una solución de ácido clorhídrico en etanol, se obtiene un hidrocioruro y se separa por filtración con un rendimiento de 16 gramos. La base correspondiente a este hidrocioruro se obtiene disolviendo el hidrocioruro en agua, alcalinizando la solución con hidróxido sódico, extrayendo con éter secando la fase etérea, evaporando el éter, disolviendo el residuo en 50 mililitros de éter de petróleo y dejando la solución en reposo a -30° C. Se obtiene como una sustancia cristalina blanca con un rendimiento de 12 gramos y funde a 37-39° C. Esta base representa uno de los dos isómeros de 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-xanteno. El hidrocioruro correspondiente funde a 197-198° C. después de recristalizar de etanol.

Las aguas madres de la cristalización de los 16 gramos antes mencionados de hidrocioruro se evaporan hasta un volumen de unos 20 mililitros y se enfrían, con lo que se produce la cristalización de un hidrocioruro que funde a 184-190° C. Las aguas madres de este hidrocioruro se evaporan a sequedad, el residuo se

25 3916



- disuelve en agua, y la base se precipita con solución diluida de hidróxido sódico. Se extrae la base con éter, se seca la fase etérea sobre carbonato potásico y se evapora el éter. El residuo se disuelve en 10 mililitros de etanol y se neutraliza con una solución de ácido oxálico en etanol. El oxalato que se separa se filtra y funde, después de recrystalizar de agua, a 155° C. Rendimiento: 3 gramos. El oxalato se convierte en la correspondiente base según se ha descrito arriba para el hidrocloreuro, obteniéndose como aceite incoloro que no cristaliza. La base se disuelve en una mezcla de 5 mililitros de etanol y 5 mililitros de éter y se neutraliza con una solución de ácido clorhídrico en éter. El hidrocloreuro que se separa se filtra, y funde a 150-151° C. El hidrocloreuro que funde a 150-151° C. y el oxalato con punto de fusión 165° C. representa el otro de los 2-metoxi-9(3'-dimetilaminopropiliden)-xantenos isómeros.
5.
10.
15.

Ejemplo 24

- Partiendo de 27 gramos de 2-cloro-9-alil-xantenol-(9), se escinde en agua según se ha descrito en el Ejemplo 19. Sobre la mezcla resultante se añaden 100 gramos de N-(2-hidroxietil)-piperazina, y la mezcla de reacción se calienta a 130° C. durante 16 horas. El 2-cloro-9-[3'-N-(N'-2hidroxietil)-piperazinil-propiliden]-xanteno obtenido se aísla como se ha descrito en el Ejemplo 3 en forma de base libre, como aceite amarillo con rendimiento de 21 gramos. La base se disuelve en 100 mililitros de etanol y, neutralizando la base con una solución de ácido clorhídrico en etanol a pH 4, cristaliza el dihidrocloreuro como sustancia blanca que funde a 240-250° C.
20.
25.

Ejemplo 25

- Se hacen reaccionar con bromuro de alil magnesio 28,1 gramos (0,1 moles) de 2,7-diclorotioxantona, que se prepara por
- 30.



282018

- cloración de 2-cloro-tiaxantona en ácido acético glacial y funde a 250-251° C. después de recristalización de cloroformo. Hidrolizando el complejo magnésico obtenido, resultan 19,5 gramos de 2.7dicloro-9-alil-tiaxantenol-(9) que funde a 115-116° C. después de recristalización de una mezcla de partes iguales de éter y éter de petróleo. Sobre una solución de 19,5 gramos de 2.7-dicloro-9-alil-tiaxantenol-(9) en 25 mililitros de tolueno se añade una mezcla de 10 gramos de anhídrido acético y 0,2 gramos de cloruro de acetilo a 35° C., mientras se agita. La mezcla se deja en reposo durante algún tiempo y se inicia una reacción según se ha descrito en el Ejemplo 11. Después de completada la reacción, se deja enfriar la mezcla de reacción y cristalizan 15,6 gramos de 2.7-dicloro-9- (propeno-3-iliden-1)-tiaxanteno como sustancia blanca que funde a 120-124° C. Se tratan 10 gramos de esta sustancia con 20 gramos de dimetilamina durante 10 horas en un autoclave a 100° C. Después de evaporar la dimetilamina y recristalizar el residuo de éter de petróleo, se obtienen 0,6 gramos de 2.7-dicloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiaxanteno que funde a 100-101° C. El hidrocioruro correspondiente funde a 229-231° C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Dinamarca el 4 de Diciembre de 1.958, bajo el núm 4477/58 y 14 de Agosto de 1.959, bajo el núm 2919/59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25.

253916

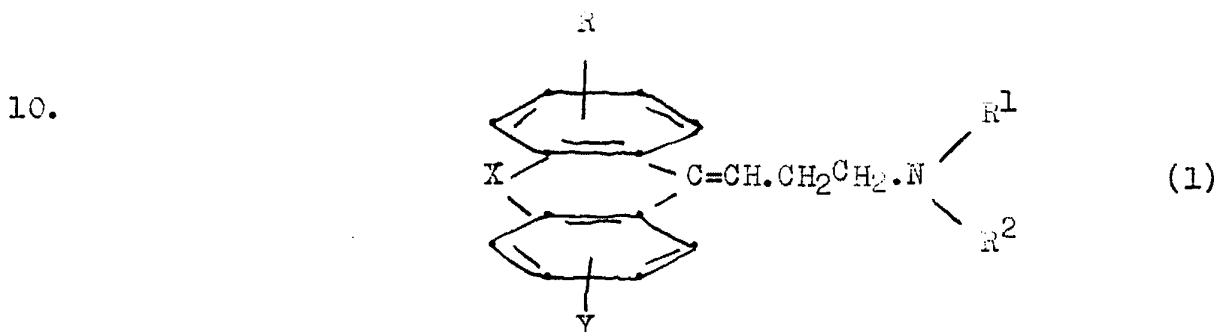
5 FEB 1953



- N O T A -

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

1º.- Un método para la preparación de xantenos y tiaxantenos sustituidos en la posición 9 y que tienen la fórmula



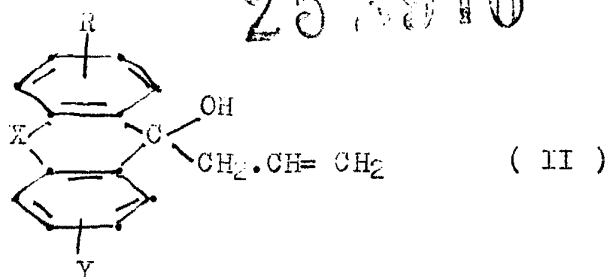
15. donde X es oxígeno o azufre, cada uno de R e Y representa hidrógeno, halógeno, un grupo metoxi o un grupo alcohol mercapto, y cada uno de R¹ y R² representa hidrógeno o un grupo metilo, designando al menos uno de los símbolos R¹ y R² un grupo metilo o representando R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno un anillo

20. heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, tal como un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina piperazina, N'-alcohol-piperazina, N'-hidroxialcohol piperazina o N'-aciloxialcohol piperazina, o sales por adición de ácido de los mismos, caracterizado porque se tratan xantenos o tiaxantenos con un grupo hidróxilo en la posición 9 y que tienen la fórmula

25.



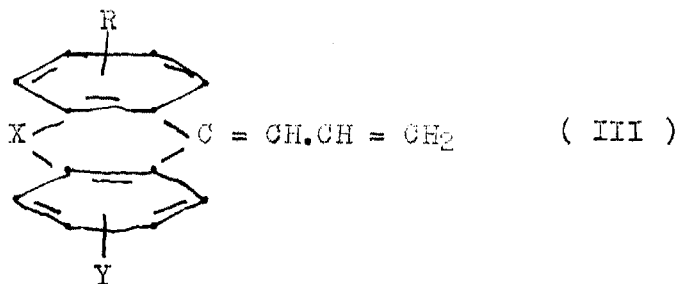
25 3918



5.

donde X, R e Y son como antes se han definido, con agentes deshidratantes en una forma conocida de por sí, haciéndose reaccionar el producto resultante de la fórmula

10.



15.

con una amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ donde R^1 y R^2 son como antes se han definido, después de lo cual el xanteno o tiaxanteno resultante de la fórmula I se aísla como tal o en forma de una sal por adición de ácido desde la mezcla de reacción y, si la base o la sal son una mezcla de isómeros, los isómeros individuales de la misma se aíslan, si se desea, por métodos conocidos.

20.

25.

2^a.— Un método según el punto 1^a, caracterizado porque el producto de la reacción de la fórmula III se hace reaccionar con piperazina y porque se introduce entonces en el anillo de piperazina un sustituyente R por tratamiento con un agente de alcoholación o con un óxido de alcoholeno.

30.

3^a.— Un método según los puntos 1^a o 2^a, caracterizado por usar como agente deshidratante un ácido o un compuesto que puede formar un ácido en la mezcla de reacción, posiblemente con agua contenida en ella.

25 3916



4.^a.- Un método según el punto 1.^a, caracterizado por usar como agente deshidratante un haluro de hidrógeno o un compuesto que puede formar un haluro de hidrógeno en la mezcla de reacción, posiblemente con agua contenida en ella.

5. 5.^a.- Un método según los puntos 1.^a a 4.^a, caracterizado porque la deshidratación se lleva a cabo en presencia de un agente que combina el agua.

10. 6.^a.- Un método según los puntos 1.^a a 5.^a, caracterizado porque la reacción con la amina se lleva a cabo en presencia de un exceso de la amina en cuestión .

7.^a.- Un método para la preparación de xantenos y tioxantenos.

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

15. Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

- 5 FEB 1960

P. A.