

10 NOV. 1960



P.- 19.919

5153

"Aminombytning"

259633

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el día 13 de Julio de 1960, con el n.ºm. 259.633

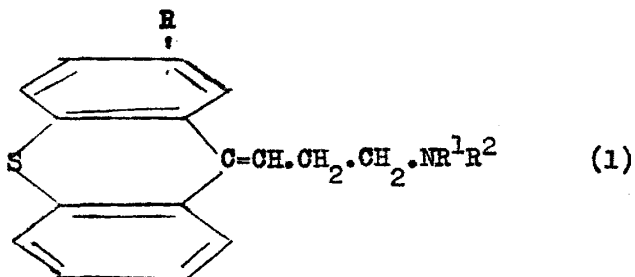
en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de KEFALAS A/S., entidad danesa, establecida en 7, Ottiliavej, Copenhage, Dinamarca, por "UN METODO PARA LA PREPARACION DE TIOXANTENOS".

El presente invento se refiere a tioxantenos de la fórmula estructural general:





259633 10

5 en la que R designa halógeno o un grupo metoxi, y R¹ y R² designan cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo bajo, o donde R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno representan el radical de una amina heterocíclica saturada de cinco o de seis miembros, así como sales de adición de los mismos.

10 El invento se refiere, además, a una reacción de cambio de amina particular para la preparación de compuestos de Fórmula I, en la cual se trata un compuesto que tiene la misma fórmula estructural general I indicada arriba, con una amina de fórmula H.NR¹R², en la que R¹ y R² tienen la significación dada arriba, y pueden o no corresponder a R¹ y R² en el tioxanteno de partida, para efectuar un cambio entre el grupo -NR¹R² del tioxanteno de partida y el grupo -NR¹R² del reaccionante amina, después de lo cual el producto tioxanteno resultante de la fórmula I puede aislarse en forma de base libre o en forma de una sal por adición de ácido y, en el caso de que dicha base tioxanteno o sal por adición de ácido así producidas sea una mezcla de isómeros, los isómeros individuales de la misma pueden aislarse, si se desea, por procedimientos ya conocidos para la separación y aislamiento de tales isómeros.

15 En la fórmula anterior (I) y en el resto de la presente descripción, la denominación alcoholo bajo se refiere a un radical alcoholo que contiene, e incluye, hasta 8 átomos de carbono, y preferiblemente no más de 3 átomos de carbono, que puede tener estructura de cadena normal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo o análogos.

20 Como representativos de radicales de la Fórmula I en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno representan un radical amina heterocíclica saturada de cinco o de seis miembros, pueden mencionarse: - piperidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, N'-alcoholo bajo-piperazina, N'-hidroxi-alcoholo bajo-piperazina, C-metil- derivados de los anteriores y radicales análogos. Los radicales N'-hidrosi-al



259633

cohilo bajo-piperazina pueden representarse por la fórmula parcial:

>N-alquileo bajo-OH, donde el radical alquileo bajo es normal o ramificado, y es un radical alcohilo bajo menos un átomo de hidrógeno y el grupo hidroxil puede ser primario, secundario o terciario.

5

Los compuestos de fórmula I, que, debido a la sustitución asimétrica de los anillos fenilo del núcleo tioxanteno, pueden existir como dos isómeros geométricos del tipo cis-trans, y de los cuales muchos han sido desconocidos antes de nuestro invento o descubrimiento de los mismos, se distinguen en sí por poseer propiedades farmacodinámicas

10

valiosas. Así, por ejemplo, ejercen una pronunciada acción depresora sobre el sistema nervioso central y poseen una acción anti-emética. En experimentos con animales, los compuestos en cuestión muestran un fuerte efecto sedante y son capaces de actividad depresora motora, sin tener a la vez efecto hipnótico. Además, potencian y prolongan la acción de

15

los barbituratos y analgésicos y ejercen un efecto hipotérmico. Por otra parte, presentan un efecto espasmolítico y depresor de la presión sanguínea y muestran un neto efecto anti-adrenalina. En experimentos con animales, los efectos farmacodinámicos, que los compuestos del invento tienen en común con la clorpromazina, han demostrado en algunos casos ser

20

considerablemente más intensos que los producidos por la clorpromazina. Los compuestos del invento muestran también estos efectos análogos a la clorpromazina, clínicamente y en aquellos casos en que los compuestos de fórmula I se han aislado como dos isómeros geométricos separados, se ha demostrado que los isómeros poseen los citados efectos en grado diferente.

25

Así, por ejemplo, puede mencionarse que los dos 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxantenos isómeros muestran efectos notablemente diferentes, ya que uno de los isómeros, que en forma de su base libre tiene un punto de fusión de 97° centígrados, presenta los efectos arriba mencionados en un grado mayor que el otro isómero, el cual, en forma de

30

su base libre, tiene un punto de fusión de 49° centígrados. Lo mismo



259633

es válido en lo que se refiere a los isómeros de 2-metoxi-9-(3'-dimetilamino-propiliden)-tioxanteno.

Hay que recalcar también que ciertos compuestos que se producen convenientemente de acuerdo con el presente invento figuran entre los que han demostrado poseer efectos farmacológicos considerablemente más intensos que los producidos por la cloropromacina. Así, por ejemplo, puede mencionarse que en experimentos en ratón, los 9-[3'-(N'-hidroxi-alcoholo bajo-piperazino-N)-propiliden]-tioxantenos, tal como están representados, por ejemplo por 2-cloro-9-[3'-(N'-β-hidroxiethylpiperazino-N)-propiliden]-tioxanteno, por ejemplo, en forma de su dihidrocloruro, muestran un índice terapéutico mejor y una capacidad más pronunciada para reducir la actividad motora que la cloropromazina.

El método del presente invento se distingue en sí mismo porque, por una parte, permite la preparación de tioxantenos valiosos de fórmula(I), que no son accesibles por los métodos conocidos para la preparación de tioxantenos de estructura análoga y, por otra parte, permite la conversión de un isómero geométrico de compuestos comprendidos dentro del alcance de la fórmula de estructural general I en el otro isómero, por tratamiento con una amina de la fórmula $H-NR^1R^2$, en la que R^1 y R^2 corresponden a R^1 y R^2 en el tioxanteno de partida. Así, por ejemplo, se ha encontrado que, si se trata un compuesto particular que tenga la fórmula de estructura general I, constituido principal o exclusivamente por uno de sus isómeros, del modo que se describe en el presente invento, se obtiene una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto, de la que puede aislarse el otro de los isómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada de la base libre o de una sal de adición ácida del mismo, después del cual, si se desea, el isómero o mezclas de isómeros de tioxanteno restante puede someterse otra vez al procedimiento. De este modo, se puede conseguir una conversión de uno de los isómeros en el otro con rendimientos que llegan hasta noventa por ciento. Esta posibilidad de conversión de uno de los isómeros en el otro tiene gran importancia, ya que los isómeros individuales, como se ha indicado anteriormente, se



259633

diferencian sustancialmente en sus propiedades farmacodinámicas.

La provisión de un procedimiento de cambio de amina para -
lograr los resultados arriba indicados, y los productos obtenidos por
el mismo, son objetos del presente invento. Objetos adicionales del -
5 invento se desprenderán lógicamente de la lectura de la descripción -
que sigue.

Describiendo el procedimiento del invento con mayor detalle,
en caso de que el reaccionante amina $H-NR^1R^2$ empleado en la reacción de
cambio de amina tenga los mismos grupos R^1 y R^2 que el tioxanteno de -
10 partida, el producto de tioxanteno resultante de fórmula I contendrá -
una proporción relativa diferente de isómeros geométricos que el tioxan-
teno de partida. Como es natural, este resultado se manifiesta con la
máxima intensidad e importancia cuando solamente, o sustancialmente so-
lamente, se emplea un isómero geométrico único del tioxanteno de parti-
15 da. En el caso de que la amina reaccionante $H-NR^1R^2$ empleada en la reac-
ción de cambio de amina tenga un grupo $-NR^1R^2$ diferente que el tioxan-
teno de partida, el producto de tioxanteno resultante de fórmula I ten-
drá un grupo $-NR^1R^2$ diferente que el tioxanteno de partida, estando re-
emplazado este grupo del tioxanteno de partida en la reacción de cambio
20 de amina por el grupo $-NR^1R^2$ del reaccionante amina, a condición solamen-
te de que el reaccionante amina, o bien hierva por encima de la amina -
 $H-NR^1R^2$ en la que R^1 y R^2 son los mismos que R^1 y R^2 en el tioxanteno -
de partida, o bien incluso aunque no hierva por encima de la amina $H-NR^1R^2$
en la que R^1 y R^2 corresponden exactamente a R^1 y R^2 en el tioxanteno de
25 partida, si el reaccionante amina no contiene más de un átomo de carbono
menos que dicha amina $H-NR^1R^2$ en la que R^1 y R^2 son iguales que en el -
tioxanteno de partida.

Así, pues, el método del invento consiste esencialmente en -
la obtención de un producto de tioxanteno de Fórmula I, o de una sal de
30 adición ácida del mismo, por un procedimiento que comprende mezclar y ha

259633



cer reaccionar un tioxanteno de partida, que tenga la misma fórmula de estructura general que la Fórmula I anterior, con una amina de fórmula $H-NR^1R^2$, en la que R^1 y R^2 tienen la misma significación que en la fórmula I, seleccionándose dicha amina entre:

5

(a) aminas en las que R^1 y R^2 son iguales que en el tioxanteno de partida,

(b) aminas en las que, por lo menos uno de R^1 y R^2 es diferente que en el tioxanteno de partida y que hierven por encima de la amina $H-NR^1R^2$, en la que R^1 y R^2 son iguales que en el tioxanteno de partida, y

10

(c) aminas en las que, por lo menos uno de R^1 y R^2 es diferente que en el tioxanteno de partida y que contienen a lo sumo solamente un átomo de carbono menos que la amina $H-NR^1R^2$ en la que R^1 y R^2 son iguales que en el tioxanteno de partida, para obtener un producto de tioxanteno que contiene una proporción relativa diferente de isómeros geométricos que el tioxanteno de partida cuando la amina es según se ha definido en (a), y para producir un tioxanteno que tiene un grupo $-NR^1R^2$ diferente que el tioxanteno de partida cuando la amina es como se ha definido en (b) y (c).

15

20

Al poner en práctica el método del invento, se prefiere emplear un exceso considerable del reaccionante amina de la fórmula $H-NR^1R^2$ y, en algunos casos, conviene utilizar este reaccionante amina en una cantidad suficiente para que sirva como disolvente para la reacción. Sin embargo, pueden emplearse con la misma facilidad otros disolventes inertes, tal como etanol, benceno, tolueno, o análogos.

25

Los reaccionantes se mezclan convenientemente entre sí y se ayuda su reacción aplicando calor externo, con el fin de asegurar un tiempo razonable de reacción y conversiones satisfactorias. Ventajosamente, la temperatura es, por lo menos, 100° centígrados y frecuentemente, mayor. Por las mismas razones, y especialmente cuando el reaccionante amina es -

30



259633

muy volátil, la reacción puede realizarse bajo presión, por ejemplo, en un autoclave.

El tiempo tolerado para reacción puede variar considerablemente, pero, lo mismo que la temperatura y otros factores ejercerá un efecto sustancial sobre las conversiones y los rendimientos. Se ha encontrado que dan resultados completamente satisfactorios períodos de reacción desde veinte hasta cuarenta y ocho horas, siendo utilizables períodos más cortos y más largos, respectivamente, que dan por resultado un éxito algo menor en cuanto a las conversiones y rendimientos y sin mejoramiento apreciable con respecto a los que se consiguen usando períodos de reacción más cortos.

Los tioxantenos de partida son preferiblemente compuestos de dimetilamino, o un isómero específico del mismo en los casos en que se deseen transformaciones interisómero, no solamente desde el punto de vista de la importancia y disponibilidad de estos materiales de partida, sino también desde el punto de vista de la facilidad operación y uniformidad de reacción. Cuando el tioxanteno de partida es un compuesto di-alcoholo bajo-amino, se prefieren grupos alcoholo que contengan e incluyan hasta 3 átomos de carbono, aunque pueden emplearse otros. Cuando intervienen reacciones de sustitución, es decir, sustitución del grupo $-NR^1R^2$ del tioxanteno de partida por un grupo $-NR^1R^2$ diferente, es decididamente ventajoso el empleo de una amina de punto de ebullición mayor que $H-NR^1R^2$ en la que R^1 y R^2 corresponden a los del tioxanteno de partida, y se prefiere desde el punto de vista de rendimientos y conversiones mayores, así como facilidad operatoria.

Una reacción de sustitución especialmente preferida abarca la conversión de un grupo $-NR^1R^2$ en un tioxanteno de partida, en un radical piperazinilo, por reacción con una piperazina que tenga por lo menos un átomo de nitrógeno en anillo secundario, es decir por lo menos uno de los átomos de nitrógeno del anillo piperazina esta unido a un átomo de hidrogeno. Estas reacciones tienen lugar con rendimientos y conversiones elevados, tanto si el grupo $-NR^1R^2$ del tioxanteno de partida es un radical dialcoholilami-

259633



no como si es un radical amino cíclico. De los radicales di-alco
hilo bajo de los tioxantenos de partida, los que tienen, e incluyen,
hasta 3 átomos de carbono cada uno, son preferidos, especialmente -
dimetilamino, aunque pueden también reemplazarse con facilidad otros
5 radicales amino, especialmente por una piperazina secundaria de pun-
to de ebullición mayor, tal como la piperazina misma, C-alcoholo bajo-
piperazinas, p. ej. C-metilpiperazinas; N-alcoholo bajo-piperazinas,
p. ejemplo N-metilpiperazina o N-butilpiperazina; N-hidroxi-alcoholo
bajo-piperazinas, p.ej. N-(beta-hidroxietyl)-piperazina, N-(beta-hi-
10 droxipropil)-piperazina, N-(deltahidroxietyl)-piperazina, o análogas,
y especialmente N-(beta-hidroxietyl)-piperazina. Por consiguiente, -
tales reacciones representan un aspecto preferido del procedimiento
del presente invento.

Como los compuestos de fórmula I están asimétricamente -
15 sustituidos en el sistema anular tioxanteno, pueden obtenerse a par-
tir de la reacción, en forma de una mezcla de sus isómeros cis y -
trans. Es conveniente separar tales mezclas en sus isómeros individua-
les, puesto que, como ya se ha dicho, éstos, frecuentemente, se ha en-
contrado que se diferencian en cuanto a sus efectos farmacodinámicos.
20 Por razones prácticas los isómeros que tienen los puntos de fusión -
más altos que las bases libres, se denominan isómeros trans, y los -
que tienen los puntos de fusión más bajos, se denominan isómeros cis.
La separación de los isómeros se realiza convenientemente por una cris-
talización fraccionada que, en lo que se refiere a los compuestos de -
25 fórmula I, puede hacerse sobre las bases libres y sobre sales de adi-
ción ácida de los mismos, con la misma facilidad, siendo posible, usual-
mente, encontrar un disolvente en el que las solubilidades de los isó-
meros se diferencian en un grado conveniente.

Así, por ejemplo, el compuesto de fórmula I, en la que R
30 designa un átomo de cloro y cada uno de los R¹ y R² designa un grupo

259633



de metilo, puede obtenerse en forma de una mezcla de isómeros que pueden separarse entre sí, por ejemplo, por cristalización de una mezcla de las bases de éster de petróleo, siendo la forma trans más escasamente soluble en este disolvente que la forma cis.

5 Se observa que los tioxantenos se nombran frecuentemente de acuerdo con la nomenclatura utilizada en Chemical Abstracts con anterioridad a 1957, cuya nomenclatura se diferencia de la empleada aquí en que el átomo de azufre del sistema anular tioxanteno se designa por el número cinco y el átomo de carbono que une los dos núcleos benceno, por el número 10.

10 Por razones obvias, al aislar cualquiera de los compuestos de fórmula I en forma de una sal de adición ácida, el ácido se selecciona preferiblemente de manera que contenga un anión que no sea tóxico, y sea farmacológicamente aceptable, por lo menos en dosis terapéuticas usuales. Son representativas de las sales de adición ácida: hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, lactatos, maleatos, citratos, tartratos y bitartratos, oxalatos, succinatos, metanosulfonatos y etano-sulfonatos. Otras sales de adición ácidas son igualmente adecuadas, y pueden emplearse, si se desea. Por ejemplo, puede emplearse también como ácidos formadores de sales de adición ácida, los ácidos fumáricos, benzoico, ascórbico, salicílico, bismetilenosalicílico, propiónico, glucónico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, bencenosulfónico y sulfámico. Aunque se prefiere aislar los productos del procedimiento del invento en forma de una sal de adición ácida sólida o cristalina, si, por alguna razón, se desea obtener una de estas aminas en forma de su base libre, se hace esto ordinariamente por el procedimiento corriente, por ejemplo, realizando la reacción de cambio de amina en un disolvente, y evaporando después el disolvente para obtener el producto de reacción como un residuo, generalmente un aceite, o disolviendo el hidroccloruro o

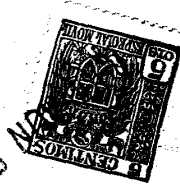
15

20

25

30

259633¹⁰



la otra sal de que se trate, aislada, en agua, tratando con una base, tal como amoníaco, hidróxido amónico, carbonato sódico u otro material alcalino adecuado, extrayendo la base liberada con un disolvente adecuado, por ejemplo, benceno, secando el extracto, y evaporando a sequedad en vacío o destilando fraccionadamente.

5 Los tioxantenos de partida pueden prepararse por varios métodos y, en la forma de sus sales de adición ácida, someterse a cristalización fraccionada para obtener isómeros geométricos individuales, si se desea. Según un método, un 9-(3'aminopropil)tioxantidrol 2-sustituído, tal como se obtiene por reacción del correspondiente tioxantidrol 2-sustituído con acilonitrilo, seguido por una reducción en condiciones suaves, p. ej. por medio de hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, se hace reaccionar con un agente deshidratante, tal como un ácido, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, anhidro, o un cloruro de ácido, para dar un 9-(3'-aminopropilideno)tioxanteno 2-sustituído, que después se hace reaccionar con un agente alcohilante. O bien, dicho 9-(3'-aminopropil)tioxantidrol 2-sustituído se trata con un agente deshidratante y un agente alcohilante, p. ej. una mezcla de formaldehído y ácido fórmico, en una sola operación.

20 Otro método para la preparación de tioxantenos de partida abarca la reacción de un tioxanteno 2-sustituído con un haluro de alil magnesio en éter, hidrólisis del complejo de Grignard resultante para dar un 9-hidroxi-9-alil-tioxanteno 2-sustituído y reacción de esta 9-hidroxi-9-alil-tioxantona 2-sustituída (o 9-aliltioxantanol-9 2-sustituído) con un agente deshidratante tal como un ácido o un haluro de ácido, por un procedimiento conocido, en presencia, si se desea, de un agente fijador de agua, tal como un anhídrido, después de lo cual, el producto de reacción [un 9-(propeno-3-ilideno-1)-tioxanteno] 2-sustituído se hace reaccionar con una amina de fórmula $H-NR^1R^2$, en la que R^1 y R^2 tienen la misma significación dada —

25

30



259633

arriba, después de lo cual el tioxanteno resultante se aísla de la mezcla de reacción en forma de base libre o en forma de una sal de adición ácida del mismo. En el caso de que dicha base o dicha sal de adición ácida sea una mezcla de isómeros, pueden aislarse los -
5 isómeros individuales de la misma, si se desea, por procedimientos ya conocidos para la separación y aislamiento de tales isómeros.

Pueden prepararse tioxantenos de partida que tengan un anillo piperazino N'-sustituido, por reacción de un 9-(propeno-3-ilideno-1)-tioxanteno 2-sustituido, con piperazina, después de lo cual
10 puede introducirse el sustituyente deseado en el átomo de nitrógeno secundario por tratamiento de acuerdo con los procedimientos de alcoholación conocidos, con un agente alcoholante, por ejemplo, formaldehído metanólico en ácido fórmico, según el procedimiento clásico - de Eschweiler-Clarke, o por un éster alcoholo a éster alcoholo sustituido reactivo, especialmente un hidroxialcohol o aciloxialcohol -
15 éster, por ejemplo, haluros de alcoholo o haluros de alcoholo sustituidos, p. ej., bromuros o yoduros, sulfatos de alcoholo o sulfatos de alcoholo sustituidos, o sulfatonatos del sulfato de alcoholo de sodio o potasio, o de tipo sulfonato, o del tipo sulfato de dialcoholo y análogos, o por interacción con un óxido de alquileo bajo, tal como óxido de etileno, propileno o butileno, de acuerdo con el procedimiento corriente para dicha adición de óxido de alquileo. Agentes adecuados de alcoholación pueden tener, por ejemplo, la fórmula Q-alcoholo bajo y Q-alquileo bajo-OH, donde el radical alcoholo bajo o -
20 el alquileo bajo contienen, e incluyen, hasta 8 átomos de carbono, y Q es el resto del éster reactivo, tal como un átomo de halógeno o un radical de ácido sulfónico o sulfúrico.

Los siguientes ejemplos se dan de modo meramente ilustrativo y no limitativo.

30 Ejemplo 1

259633



2-cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiozanteno y su succinato.

Una mezcla de 31'5 gramos (0,1 moles) del isómero de alto punto de fusión (p. de f. 97° centígrados) de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiozanteno, 100 gramos de piperazina anhidra y diez mililitros de etanol absoluto, se calienta a 120-130° centígrados y se mantiene a esta temperatura a reflujo durante 24 horas. Se desprende dimetilamina de la mezcla durante todo el período, pero dicho desprendimiento es prácticamente completo al cabo de veinte horas. La mezcla de reacción se enfría y se agita con éter y agua en un embudo de separación. La capa acuosa se tira, y la fase etérea se lava una vez con agua. Posteriormente, se extrae la fase etérea con ácido acético diluido, y el 2-cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiozanteno se separa de la solución acuosa añadiendo solución diluida de hidróxido sódico hasta reacción alcalina. La base libre se extrae con éter, la fase etérea se seca sobre carbonato potásico, y el succinato precipita por neutralización de la fase etérea con una solución de ácido succínico en etanol absoluto. El succinato se recristaliza de etanol absoluto o agua y se obtiene así en forma de una sustancia blanca, cristalina, que funde a 152-154° Centígrados. El rendimiento es 45-48 gramos (90-95 % del teórico).

Ejemplo 2

2-Cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiozanteno y su succinato.

Cuando se pone en práctica el Ejemplo 1, utilizando el isómero de bajo punto de fusión de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiozanteno (p. de f. 49° centígrados) en lugar del isómero de alto punto de fusión, se obtiene el succinato de 2-cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiozanteno, que funde a 152-154° Centígrados, de la misma manera, con un rendimiento de 80% del teórico. Este succinato es idénti

259033



co al succinato del Ejemplo 1, puesto que una mezcla de los succina-
tos no acusó depresión del punto de fusión, y la espectrografia infra-
roja dió curvas idénticas.

Ejemplo 3

5

9- [3'-N-(N'-β-hidroxietyl)-piperazinilpropiliden] -tio-
xantenos y sus dihidrocloruros.

10

Una mezcla de 31,5 gramos (0,1 moles) de 2-cloro-9-(3'-di-
metilaminopropiliden)-tioxanteno (p. de f. 97° centígrados) y 100 gra-
mos de N-(β-hidroxietyl)-piperazina, se calienta a 130° centígrados
y se hierve a reflujo a esta temperatura durante 48 horas. Después -
de enfriar, se evapora en vacío el exceso de N-(β-hidroxietyl)-pipe-
razina, y el residuo se disuelve en éter. La fase etérea se lava con
agua y se extrae con ácido acético diluido, y el 2-cloro-9- [3'-N-(N'-β-
hidroxietyl)-piperazinilpropiliden] -tioxanteno se separa de la so-
lución acuosa de ácido acético añadiendo solución diluida de hidróxi-
do sódico hasta reacción alcalina. La base libre se extrae con éter,
la fase etérea se seca sobre carbonato potásico, el éter se evapora -
y el residuo se disuelve en etanol absoluto. Por neutralización com-
pleta de la solución etanólica con una solución de cloruro de hidróge-
no seco en etanol absoluto, se produce el dihidrocloruro de 2-cloro-9-
[3'-N-(N'-β-hidroxietyl)-piperazinilpropiliden] -tioxanteno, y crista-
liza en forma de una sustancia blanca que funde aproximadamente a 250-
260° centígrados con descomposición. El rendimiento es 32 gramos.

15

20

25

Se obtiene el mismo resultado cuando se parte de los co-
rrespondientes compuestos 2-no sustituidos, o 2-metoxi, 2-bromo y 2-
fluoro, en lugar del 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno,
y cuando se parte de 2-cloro-9-(3'-dipropilaminopropiliden)-tioxanteno,
es decir, se produce el correspondiente compuesto 9- [3'-N-(N'-β-hidro-
xietyl)piperazinilpropiliden] -tioxanteno.

30

Ejemplo 4



259633

2-Cloro-9- [3'-N(N'-β-hidroxiálcohol)-piperazinilpropiliden] -tioxantenos y sus dihidrocloruros.

Cuando se pone en práctica el Ejemplo 3, usando las mismas cantidades de reaccionantes, pero empleando, en lugar del isómero de alto punto de fusión de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno, el isómero de bajo punto de fusión (p. de f. 49° centígrados), se obtiene el dihidrocloruro de 2-cloro-9- [3'-N-(N'-β-hidroxiétil)-piperazinilpropiliden] -tioxanteno, que, por determinaciones de punto de fusión, incluyendo el punto de fusión mixto, y espectrografía infrarroja, demuestra ser idéntico al dihidrocloruro del Ejemplo 3.

Análogamente, cuando se pone en práctica el Ejemplo 3 empleando N-(β-hidroxi-propil)-piperazina, en lugar de la N-(β-hidroxiétil)-piperazina, se obtiene el correspondiente 2-cloro-9- [3'-N-(N'-β-hidroxi-propil)-piperazinilpropiliden] -tioxanteno.

Ejemplo 5

2-Cloro-9- [3'-N-(N'-metil)-piperazinilpropiliden] -tioxanteno y su dihidrocloruro.

Cuando los Ejemplos 3 ó 4 se ponen en práctica usando 100 gramos de N-metil-piperazina, en lugar de N-β-hidroxiétilpiperazina, se obtiene, en ambos casos, un dihidrocloruro de 2-cloro-9- [3'-N-(N'-metil)-piperazinilpropiliden] -tioxanteno, que funde a 250-260° centígrados con descomposición, que, por las determinaciones de punto de fusión, incluyendo punto de fusión mixto y espectrografía infrarroja, demostraron ser idénticos entre sí,

Ejemplo 6

2-Cloro-9-(3'-N-morfolinilpropiliden)-tioxanteno e hidroháluros del mismo.

Se calientan juntamente a reflujo durante 24 horas 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno (31,5 gramos), en forma de una mezcla de los dos isómeros, y 100 mililitros de morfolina. Posterior-

25-033



mente, se evapora en vacío el exceso de morfina, se disuelve el residuo en éter, y la solución etérea se lava con agua y se extrae con ácido acético diluido. Después de la adición de solución diluida de hidróxido sódico a la solución de ácido acético, se separa 2-cloro-9-(3'-N-morfolinilpropiliden)-tioxanteno y se extrae con éter. La solución etérea se seca sobre carbonato potásico y se evapora, el residuo se disuelve en acetona, y la solución acetónica se neutraliza por una solución de cloruro de hidrógeno seco en acetona. Posteriormente, cristaliza un hidrocloreto de 2-cloro-9-(3'-N-morfolinilpropiliden)-tioxanteno en forma de una sustancia blanca, cristalina, que funde a 209-211° centígrados. Este hidrocloreto representa uno de los isómeros posibles.

Las aguas madres obtenidas de la cristalización de este hidrocloreto se evaporan sobre un baño de vapor, y el residuo se disuelve en agua. Neutralizando la solución acuosa con solución diluida de hidróxido sódico, se separa una base aceitosa y ésta se extrae con éter. La solución etérea se seca sobre carbonato potásico, después de lo cual se precipita el hidrobromuro de 2-cloro-9-(3'-N-morfolinilpropiliden)-tioxanteno por neutralización con una solución de bromuro de hidrógeno en etanol. Después de recristalización de etanol, este hidrobromuro funde a 178-180° centígrados. El rendimiento es 3 gramos. Este hidrobromuro representa el otro de los isómeros posible.

Después de conversión del hidrocloreto que funde a 209-211° centígrados en el correspondiente hidrobromuro, se obtiene un hidrobromuro que funde a 217-218° centígrados y que, según se encuentra, es menos soluble en acetona y etanol que el hidrobromuro del otro isómero.

Ejemplo 7

2-Cloro-9-(3'-N-piperidinilpropiliden)-tioxanteno y sales del mismo.

Se calienta conjuntamente a reflujo durante 24 horas 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno (31'5 gramos), en forma de una mezcla de los dos isómeros, y 100 milímetros de piperidina. Poste-



259633 10

riormente, se evapora en vacío el exceso de piperidina, el residuo se disuelve en éter y la solución etérea se lava con agua y se extrae con ácido acético diluido. Neutralizando la solución en ácido acético con solución diluida de hidróxido sódico, se separa 2-cloro-9-(3'-N-piperidinilpropiliden)-tioxanteno y se extrae con éter. La fase etérea se seca sobre carbonato potásico y se evapora, y el residuo se disuelve en 100 mililitros de etanol. La solución etanólica se neutraliza con una solución de cloruro de hidrógeno en etanol y cristaliza un hidrocloreto solo escasamente soluble en etanol. Este hidrocloreto representa una de los 2-cloro-9-(3'-N-piperidinilpropiliden)-tioxantenos isómeros y funde, después de recristalización de etanol, a 260-270° centígrados con descomposición. El rendimiento es 25 gramos.

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

Las aguas madres de la cristalización del hidrocloreto que es escasamente soluble en etanol, se evaporan y el residuo se disuelve en agua, después de lo cual la solución acuosa se neutraliza con solución diluida 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 veinte mililitros de etanol. La solución etanólica se neutraliza con una solución de ácido sulfúrico concentrado en éter, con lo cual precipita un hidrosulfato. Por cristalización repetida de etanol, este hidrosulfato funde a 205-208° centígrados. El rendimiento es 2,4 gramos. Este hidrosulfato representa el otro isómero de 2-cloro-9-(3'-N-piperidinilpropiliden)-tioxanteno.

Ejemplo 8

Transformaciones inter-isómero de 2-Cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno.

Una mezcla de 31,5 gramos del isómero de bajo punto de fu-

259633



5
sión de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno (p. de f. 49° centígrados) y 100 mililitros de dimetilamina anhidra se calienta en un autoclave a 140° centígrados durante veinte horas. Después, se evapora la dimetilamina y el residuo se disuelve en éter de petróleo hirviente. Después de enfriar, cristalizan 8,5 gramos del isómero de alto punto de fusión que, después de recristalización de etanol, tiene el punto de fusión de 97° centígrados.

10
Por el tratamiento correspondiente de 31,5 gramos del isómero de punto de fusión elevado de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno (p. de f. 97° centígrados), se obtiene 13,5 gramos del isómero de punto de fusión alto por cristalización de éter de petróleo. Evaporando las aguas madres se obtienen 15 gramos del isómero de bajo punto de fusión (p. de f. 49° centígrados).

Ejemplo 9

15
2-Cloro-9-(3'-N-pirrolidinilpropiliden)-tioxanteno y sales del mismo.

20
Una mezcla de 31,5 gramos (0,1 moles) de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno (p. de f. 97° centígrados) y setenta mililitros de pirrolidina se calienta en un autoclave a 140° centígrados durante 24 horas. Posteriormente, se destila en vacío el exceso de pirrolidina, el residuo se disuelve en éter, y la solución etérea se extrae con ácido acético diluido. Añadiendo solución diluida de hidróxido sódico a la solución en ácido acético hasta reacción alcalina, se separa la base y se extrae después con éter. La solución etérea se seca sobre carbonato potásico y el éter se evapora. El residuo se disuelve en 100 mililitros de etanol absoluto, y la solución etanólica se neutraliza con una solución de cloruro de hidrógeno seco en etanol. De este modo cristalizan veinte gramos de un hidrocloreto de 2-cloro-9-(3'-N-pirrolidinilpropiliden)-tioxanteno, que es bastante poco soluble en agua y funde a 244-248° centígrados, con descomposición. La base correspondiente se licúa al secar. El sulfato correspondiente cristaliza de etanol (p. de f. 151-152° centígrados) y, a diferencia del -



250033 10 NOV

hidrocloruro, es fácilmente soluble en agua. Dicha base y el correspondiente hidrocloruro y sulfato representan uno de los isómeros geométricos posibles.

5 Por evaporación de las aguas madre de la cristalización del hidrocloruro hasta aproximadamente treinta mililitros y adición del mismo volumen de éter, se obtienen siete gramos de un hidrocloruro de 2-cloro-9-(3'-N-pirrolidinilpropiliden)-tioxanteno, que es fácilmente soluble en etanol y que, después de recristalización de agua, funde a 180-182° Centígrados. La base correspondiente a este hidrocloruro cristaliza de éter o de éter de petróleo y funde a 85-86° centígrados. El sulfato correspondiente cristaliza de etanol, funde a 176-178° centígrados, y es fácilmente soluble en agua. La mencionada base que funde a 85-86° centígrados y el hidrocloruro y sulfato correspondientes representan el otro de los isómeros posibles de 2-cloro-9-(3'-N-pirrolidinilpropiliden)-tioxanteno.

15 Ejemplo 10

2-Cloro-9-(3'-metilaminopropiliden)-tioxanteno y su hidrocloruro.

20 Cuando se pone en práctica el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando cuarenta gramos de metilamina, en lugar de setenta mililitros de pirrolidina, se obtiene 2-cloro-9-(3'-metilaminopropiliden)-tioxanteno, en forma de un jarabe incoloro. El correspondiente hidrocloruro se obtiene, después de recristalización de etanol o agua y secar a 100° centígrados, en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 185-187° centígrados.

25 Ejemplo 11

2-Metoxi-9-[3'-N-(N'-metil)-piperazinilpropiliden]-tioxanteno y su maleato.

30 Una mezcla de 31 gramos del isómero de alto punto de fusión de 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno (p. de f. 76-77° -



259633 10/11

centígrados) y sesenta gramos de N-metilpiperazina se calienta a refluj
jo a 130° centígrados durante 24 horas. Después de enfriar, se destila
en vacío el exceso de N-metilpiperazina y el residuo se disuelve en é
éter. La fase etérea se lava con agua, se agita con ácido acético di
5 luido y se precipita 2-metoxi-9- [3'-N(N'-metil)-piperazinilpropiliden]
-tioxanteno de la solución en ácido acético acuosa por adición de solu
ción diluida de hidróxido sódico hasta reacción alcalina. La base li
bre se extrae con éter, la fase etérea se seca sobre carbonato potásico,
y el éter se evapora, con lo cual se obtiene la base en forma de un ja
10 rabe incoloro. El correspondiente maleato cristaliza de etanol y funde,
después de recristalización de agua, en la que es escasamente soluble, a
190-200° centígrados con descomposición.

Ejemplo 12.

Transformación inter-isómero de 2-metoxi-9-(3'-dimetilamino
15 propiliden)-tioxanteno.

Una mezcla de 31 gramos (0,1 moles) del isómero cristalino
de 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno (P. de f. 77° cen
tígrados) y 100 mililitros de dimetilamina anhidra se calienta en un au
toclave a 140° centígrados durante 20 horas. Se evapora el exceso de -
20 dimetilamina, y el residuo se disuelve en éter de petróleo caliente. En
friando y sembrando, cristalizan quince gramos del isómero cristalino -
(p. de f. 77°. centígrados). Se evapora el éter de petróleo de las aguas
madres y el residuo se disuelve en cincuenta mililitros de etanol absolu
to. La solución etanólica se neutraliza con una solución de cloruro de
25 hidrógeno en etanol. Posteriormente cristalizan once gramos del hidro
cloruro (p. de f. 180° centígrados) del otro isómero de 2-metoxi-9-(3'-
dimetilaminopropiliden)-tioxanteno. La base libre correspondiente no -
cristaliza.

Cuando, de la misma manera, se tratan 31 gramos del isómero
30 no cristalino de 2-metoxi-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno con

259633



dimetilamina anhidra, se aislan 9,5 gramos del isómero cristalino p. de f. 77° centígrados) del producto de la reacción, cristalizado con éter de petróleo.

Ejemplo 13

Transformaciones inter-isómeros de 2-bromo-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tio^xanteno y otras.

Se calientan cuarenta gramos (0,1 moles) del isómero de bajo punto de fusión de 2-bromo-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tio^xanteno (p. de f. 58-60° centígrados) durante 48 horas en un autoclave a 140° centígrados con 100 mililitros de dimetilamina anhidra. Después de evaporar la dimetilamina, se disuelve el residuo en una mezcla de veinte mililitros de éter y ochenta mililitros de éter de petróleo. Al enfriar, cristalizan 16 gramos del isómero de alto punto de fusión de 2-bromo-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tio^xanteno, que funde a 89-92° centígrados. Después de recrystalizar de etanol dicho isómero que funde a 92-94° centígrados, se obtiene con un rendimiento de trece gramos.

De las aguas madres de la primera cristalización, se evaporan el éter y el éter de petróleo sobre un baño de vapor y el residuo se disuelve en cincuenta mililitros de metanol. Por enfriamiento, cristalizan 21 gramos del isómero de bajo punto de fusión de 2-bromo-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tio^xanteno, que funde a 57-60° centígrados.

De la misma manera, cuando el 2-sustituyente es metoxi, cloro, bromo o fluoro, y el sustituyente $-NR^1R^2$ del tio^xanteno de partida es metilamino, dimetilamino, dipropilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, el calentamiento del compuesto de tio^xanteno de partida, junto con la amina $H-NR^1R^2$, en la que R^1 y R^2 son los mismos que en el tio^xanteno de partida, da como resultado una transformación inter-isómero y la obtención de un producto de tio^xanteno que tiene una proporción relativa diferente de isómeros geométricos que el tio^xanteno de partida, o la conversión al otro isómero cuando el tio^xanteno de partida es solamente uno, o sustancialmente solamente uno, de los isómeros posibles. El -

259633



producto de reacción, en todo caso, puede seguir tratándose como se ha indicado en el Ejemplo 13 anterior y en otros lugares de esta Memoria descriptiva y, la base libre o una sal de adición ácida del isómero deseado o mezcla de isómeros, puede separarse por el procedimiento conocido.

Ejemplo 14

2-Cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiofanteno y sales del mismo.

De la misma manera que se ha indicado en el Ejemplo 1, pero usando 2-cloro-9-(3'-N-piperidínilpropiliden)-tiofanteno, en lugar del 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiofanteno empleado en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto 2-cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiofanteno, y se separa como base libre o, si se desea, como una sal de adición ácida, p. ej. el succinato, del mismo, por neutralización de una solución en disolvente ligeramente básico de la base libre con el ácido escogido, p. ej. ácido succínico.

Ejemplo 15

2-Cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiofanteno y sales del mismo.

De la misma manera que se ha indicado en el Ejemplo 1, pero usando 2-cloro-9-(3'-N-piperidínilpropiliden)-tiofanteno, en lugar del 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tiofanteno empleado en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto 2-cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiofanteno, y se separa como base libre, o, si se desea, como una sal de adición ácida del mismo, p. ej. el succinato, por neutralización de una solución en disolvente ligeramente básico de la base libre con el ácido escogido, p. ej. ácido succínico.

Ejemplo 16

2-Cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tiofanteno y sales del mismo.

259033



De la misma manera que se ha indicado en el Ejemplo 1, pero usando 2-cloro-9-(3'-N-morfolinilpropiliden)-tioxanteno, en lugar de 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno empleado en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto 2-cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tioxanteno y se separa como base libre, o, si se desea, como una sal de adición ácida del mismo, p. ej., el succinato, por neutralización de una solución en disolvente ligeramente básico de la base libre con el ácido escogido p. ej. ácido succínico.

Ejemplo 17

2-Halo-9(3'-N-piperazinilpropiliden)-tioxanteno y sales del mismo.

De la misma manera que se ha indicado en el Ejemplo 1, pero usando 2-cloro-9-(3'-dipropilaminopropiliden)-tioxanteno, en lugar del 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno empleado en el Ejemplo 1, se prepara el compuesto 2-cloro-9-(3'-piperazinilpropiliden)-tioxanteno y se separa como base libre o, si se desea, como una sal de adición ácida del mismo, p. ej. el succinato, por neutralización de una solución en disolvente ligeramente básico de la base libre con el ácido escogido, por ejemplo, ácido succínico.

El mismo resultado se consigue usando el correspondiente 2-bromo o 2-fluoro compuesto, en lugar del 2-cloro-9(3'-dipropilaminopropiliden)-tioxanteno de partida.

Ejemplo 18

2-Cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tioxanteno y sales del mismo.

De la misma manera que se ha indicado en el Ejemplo 1, pero usando 2-cloro-9-(3'-dietilaminopropiliden)-tioxanteno, en lugar del 2-cloro-9-(3'-dimetilaminopropiliden)-tioxanteno, se prepara el compuesto 2-cloro-9-(3'-N-piperazinilpropiliden)-tioxanteno y se separa como base libre o, si se desea, como una sal de adición ácida del mis-



259633 10

mo p. eje., el succinato, por neutralización de una solución en disolvente ligeramente básico de la base libre con el ácido escogido p. —
ejemp. ácido succínico.

Ejemplo 19

5 2-Cloro-9-(3'-etilaminopropiliden)-tioxanteno e hidroclo-
ruros del mismo.

De la misma manera que se ha indicado en los Ejemplos 9-
y 10, pero empleando cuarenta gramos de etilamina, en lugar de los -
setenta mililitros de pirrolidina usados en el Ejemplo 9, se obtiene
10 el compuesto 2-cloro-9-(3'-etilaminopropiliden)-tioxanteno como jara-
be incoloro. El hidrocloruro correspondiente se obtiene como una mez-
cla de isómeros que tiene punto de fusión comprendido entre 190 y 210°
C., aproximadamente, con rendimiento moderado. Los hidrocloruros res-
pectivos se obtienen, después de recristalización de etanol o agua y
15 secando a 100° C., como sustancias cristalinas blancas.

Pueden hacerse varias modificaciones en los productos y -
procedimientos del presente invento sin apartarse del espíritu y al-
cance del mismo y se sobrentenderá que el invento se limita únicamen-
te por el alcance de las reivindicaciones que figuran al final.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Dinamar-
ca, el 14 de Julio de 1.959, bajo el número 2514/59, se acoge a los be-
neficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

25

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan pa-
30 ra que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE

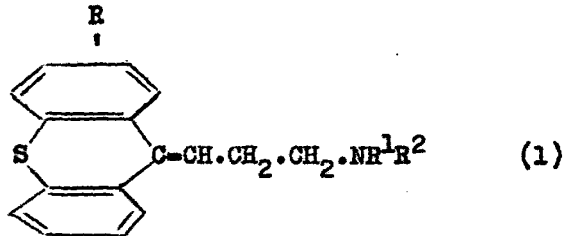


259633

años son los siguientes:

1º.- Un método para la preparación de tioxantenos de la fórmula estructural general

5



10

15

20

25

30

en la cual R se elige del grupo que consiste en alogeno y metoxi, y en la cual R¹ y R² designan, cada una, un radical elegido del grupo que consiste en hidrógeno y alcohol inferior, y tales otros miembros del grupo en que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno, representan el radical de una amina heterocíclica saturada elegida entre aminas heterocíclicas con 5 y 6 miembros, y sales de adición ácida de las mismas, conteniendo dicho producto de tioxanteno de la fórmula Yi, o bien una proporción relativa diferente de isómeros geométricos que el tioxanteno de origen o un grupo -NR¹R² diferente del tioxanteno de origen, que comprende mezclar y hacer reaccionar un tioxanteno de origen que tiene la misma fórmula estructural general que (I) mas arriba, con una amina de la fórmula H-NR¹R², en que R¹ y R² son como se ha dicho mas arriba eligiéndose dicha amina entre (a) aminas en que R¹ y R² son las mismas que en el tioxanteno de origen, (b) aminas en que por lo menos una de R¹ y R² es diferente a la del tioxanteno de origen y que hierve mas alto que la amina H-NR¹R², en que R¹ y R² son las mismas que en el tioxanteno de origen, y (c) aminas en que por lo menos 1 de R¹ y R² es diferente a la del tioxanteno de origen y que contiene a lo sumo solo un átomo de carbono menos que la amina H-NR¹R² en que R¹ y R² son las mismas que en el tioxanteno de origen, para producir un producto de tioxanteno que contiene una pro-

259633



porción relativa diferente de isómeros geométricos que el tioxanteno de partida cuando la amina es como se ha definido en (a) y para producir un producto de tioxanteno que tiene un grupo $-NR^1R^2$ diferente al del tioxanteno de origen, cuando la amina es tal como se ha definido en (b) y (c) y separar el tioxanteno resultante o una sal de adición ácida del mismo, si se desea en forma de los isómeros individuales.

2º.- Un método de acuerdo con el punto 1, en el cual la reacción es llevada a cabo en presencia de un exceso del reactivo de amina de la fórmula $H-NR^1R^2$.

10 3º.- Un método de acuerdo con los puntos 1 o 2, en el cual la reacción es llevada a cabo calentando los reactivos a una temperatura de por lo menos 100º C.

4º.- Un método de acuerdo con los puntos 1 o 2, en el cual la reacción es llevada a cabo calentando los reactivos bajo presión.

15 5º.- Un método de acuerdo con los puntos 1 o 2, en el cual tanto R^1 como R^2 , en el tioxanteno de origen son metilo.

6º.- "Un método para la preparación de tioxantenos".

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

20 Esta Memoria, consta de veinticinco hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

10 NOV. 1961

F.A.