

PATENTE DE INVENCION

Case 1287

23 FEB

265136



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de derivados de
tiaxanteno".

=====

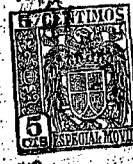
Solicitante:

SANDOZ, A. G., entidad suiza,
domiciliada en Basilea, Suiza.

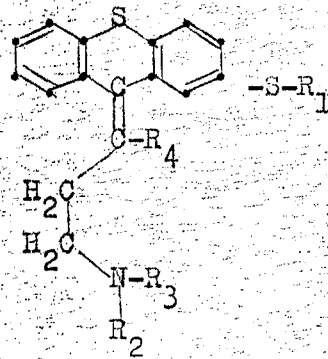
=====

Este invento se refiere a nuevos derivados
de tiaxanteno, a sus sales ácidas de adición y a
procedimientos para su fabricación.

Este invento proporciona derivados de
5. tiaxanteno de la formula general



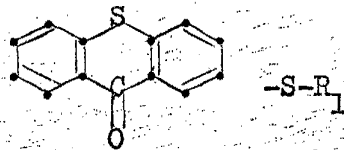
265136



I

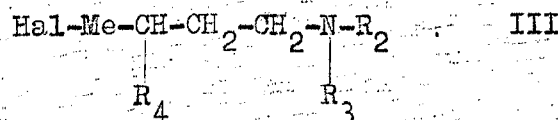
5. en la que cada uno de R_1 , R_2 y R_3 representan un grupo alquilo que contenga, como máximo, cuatro átomos de carbono; R_4 representa un átomo de hidrógeno, o R_3 y R_4 juntos, representan el grupo etileno, con la condición de que R_1 , R_2 y R_3 no necesitan ser distintos y sus sales ácidas de adición.

10. Este invento proporciona también un procedimiento para la obtención de los compuestos I anteriores, caracterizado porque un derivado de tiaxantona de la formula general



II

15. en la que R_1 tiene el significado anterior, se hace reaccionar con un compuesto órgano-metálico de la formula general

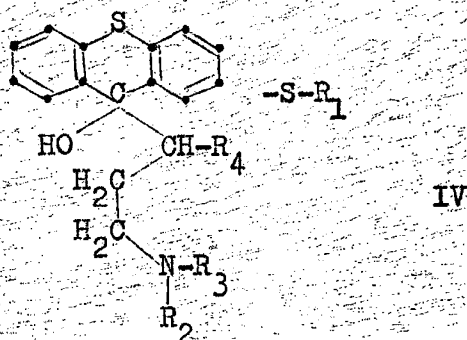


en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados anteriores, Me representa magnesio o una de sus aleaciones, y



205135

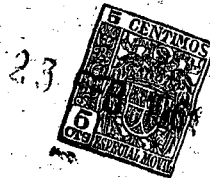
Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo, el producto de reacción se hidroliza para dar un derivado de tiaxantenol de la formula general



5. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado anterior, y se realiza a continuación el tratamiento con un agente para separar el agua; el compuesto resultante, si se desea, puede convertirse en sus sales ácidas de adición, por ejemplo por reacción con un ácido, tal como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidrobenzoico, metanosulfónico o fumárico.
- 10.

El procedimiento a que este invento se refiere, puede realizarse, por ejemplo, de tal modo que una

15. solución de cloruro de dimetilaminopropilo en un eter cíclico anhídrido, por ejemplo tetrahidrofurano, se mezcla con torneaduras de magnesio que se hayan activado con vapor de iodo. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se calienta a ebullición, sometida a reflujo, durante
20. varias horas. En lugar de magnesio activado con iodo, es también posible usar una aleación magnesio-cobre (de acuerdo con Gilman). El derivado de tiaxantona de la formula II se añade luego a la solución Grignard resultante, y la mezcla de reacción se calienta durante



26513

5. varias horas. Luego, se elimina el disolvente en vacío, la mezcla de reacción se trara con solución acuosa de cloruro amónico y después se extrae con un disolvente orgánico que sea inmisible con agua, con preferencia acetato de etilo. Después de secar la solución, se evapora el disolvente, y el producto intermedio resultante, un derivado de tiaxantenol-9 se purifica de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por destilación a presión reducida, por cristalización, o por adsorción cromatográfica.
10. La eliminación del agua, se realiza calentando con un agente de deshidrtación, por ejemplo oxiclорuro o pentacloruro de fósforo, o cloruro de sulfurilo. Con objeto de aislar el producto final, la mezcla de reacción se enfria a la temperatura ambiente, se trata con hielo, se
15. hace alcalina con una solución de hidróxido alcalino y se extrae con un disolvente orgánico, con preferencia cloroformo. Después de eliminar el disolvente, el producto final se purifica por destilación a una presión reducida y, si se desea, se convierte en una sal ácida de adición.
- 20.

Los derivados de tiaxanteno a que este invento se refiere, son oleaginosos o sólidos a la temperatura ambiente; constituyen compuestos básicos que forman sales con los ácidos, la mayoría de las cuales son cristalinas y estables a la temperatura ambiente.

25.

Los derivados de tiaxanteno I anteriores, tienen propiedades farmacodinámicas interesantes. Por ejemplo los compuestos de los ejemplos son potenciadores de las narcosis, y poseen efectos adrenolíticos, sedantes, antihistamínicos, antipiréticos e hipotérmicos.

30.



26513

5. Los derivados de tiaxantona de la formula II utilizados como materiales de partida, se producen al condensarse un ester de ácido tiosalicílico con un S-alkil-p-bromo-tiofenol que contenga por lo menos cuatro átomos de carbono en el grupo alkilo, y el producto de reacción se somete a tratamiento cíclico con oxiclورو de fosforo, o con preferencia, se condensa con ácido tiosalicílico y un carbonato de metal alcalino, y el producto de reacción se trata cíclicamente con cloruro de tionilo/cloruro de aluminio.
- 10.

15. En los ejemplos siguientes, que aclaran este invento, sin limitarlo en modo alguno, todas las temperaturas se indican en grados centígrados y no están corregidas. Debe observarse que en estos ejemplos se utiliza como material de partida 2-metilmercapto-tiaxantona-9 de punto de fusión 124-126° que se produce por condensación de p-bromo-tioanisol con ácido tiosalicílico en presencia de cobre y carbonato potásico, y tratamiento cíclico ulterior del producto de condensación con cloruro de tionilo/ cloruro de aluminio.
- 20.

- Debe observarse también que este invento comprende asimismo preparaciones farmaceuticas que contienen, además de un soporte inerte, un compuesto de la formula I anterior, o una sal ácida de adición del mismo.

25. EJEMPLO 1 2-metilmercapto-9-(N-dimetilamino-propilideno)-tiaxanteno.

30. En un aparato completamente seco se cubren 2,43 g. de torneaduras de magnesio, que se han secado a 120° y se han activado con vapores de iodo, con 30 cc. de tetrahidrofurano absoluto que contenga seis gotas de



265136

5. bromo y se tratan durante 1-1/4 horas con una solución de 12, 16 g. de cloruro de dimetilaminopropil y 30 gotas de bromuro de etilo en 30 cc. de tetrahidrofurano. Después de que la reacción exotérmica inicial se ha reducido, se realiza el caldeo hasta la ebullición con reflujo, durante 3 horas, hasta que todo el magnesio ha entrado en solución. Por medio de un aparato de extracción, se añaden 5,52 g. de 2-metilmercapto-tiaxantona y se realiza a continuación el caldeo a ebullición y con reflujo, durante 15 horas. Después de la filtración, se evapora la solución en vacío, el compuesto organo-magnésico se trata con una solución de cloruro amónico a la temperatura del hielo, y el producto de reacción se extrae con acetato de etilo. Después de secar el extracto, se separa por destilación el disolvente y el aceite restante se agita con eter de petroleo, por cuyo medio cristaliza el 2-metilmercapto-9-(1-dimetilaminopropil)-tiaxantenol-(9). Punto de fusión 118,5-119° después de recristalización en benceno. Se calientan a ebullición con reflujo, durante 5 horas, 4,08 g. del producto resultante, con 19,6 cc. de POCl_3 . Después del enfriamiento, la mezcla se recibe en hielo, se hace alcalina con 150 cc. de solución concentrada de hidróxido sódico, y la suspensión resultante se extrae con cloroformo. Después de secar el extracto cloroformico y separar el disolvente, el aceite amarillo oscuro se destila, por cuyo medio el 2-metilmercapto-9-(1-dimetil-aminopropilideno)-tiaxanteno, destila a 0,03 mm. de mercurio con una temperatura del baño de 165-175°, en forma de aceite de color amarillo limón.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



285136

EJEMPLO 2 2-metilmercapto-9-(N-metil-piperidilideno
-4')-tiaxanteno.

5. En un aparato completamente desecado, se cubren 4,86 g. de torneaduras de magnesio, que se hayan secado a 120° y se hayan activado con vapores de iodo, con 50 cc. de tetrahidrofurano absoluto que contenga seis gotas de bromo, y se tratan durante 1-3/4 horas con una solución de 26,7 g. de 1-metil-4-cloro-piperidina en 50 cc. de tetrahidrofurano absoluto. Después de la adición completa,
10. de este producto, se calienta a ebullición, con reflujo, durante otras 14-1/2 horas, con lo cual se disuelve el magnesio. Por medio de un aparato de extracción, se añaden 11,07 g. de 2-metilmercapto-tiaxantona y a continuación se realiza el caldeo a ebullición, durante 15 horas.
15. Después de la filtración, la solución se reduce de volumen en vacío, el compuesto organo-magnésico se trata con una solución de cloruro amónico a la temperatura del hielo, y el producto de reacción se extrae con cloroformo. El extracto que se ha reducido a pequeño volumen, se
20. cromatografía en óxido de aluminio por cuyo medio se obtiene, por levigación con cloroformo, 2-metilmercapto-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9). El compuesto, después de recristalización en etanol absoluto, funde a 198-198,5°. Se calientan a ebullición, con reflujo,
25. 3,13 g. del producto resultante, con 14,6 g. de POCl₃ durante 5-1/4 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se recibe en hielo, se alcaliniza con 100 cc. de solución concentrada de hidróxido sódico, y la suspensión resultante se extrae con cloroformo. Después de secar
30. el extracto clorofórmico y de eliminar el disolvente,



235136

5. se destila el residuo, por cuyo medio se destila 2-metil-mercapto-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno a una presión de 0,04 mm. de mercurio y una temperatura del baño de 180-190°, en forma de un aceite amarillo claro, Después de recristalizarlo en metanol, el compuesto funde a 99-100°.

10. Con objeto de obtener el acetato, el derivado de tiaxanteno se mezcla con una cantidad equivalente de ácido acético glacial, en éter absoluto. Después de la refrigeración, cristaliza el acetato de 2-metilmercapto-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno, punto de fusión 118-119° (descomposición, imprecisa).

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que los procedimientos anteriormente indicados son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud

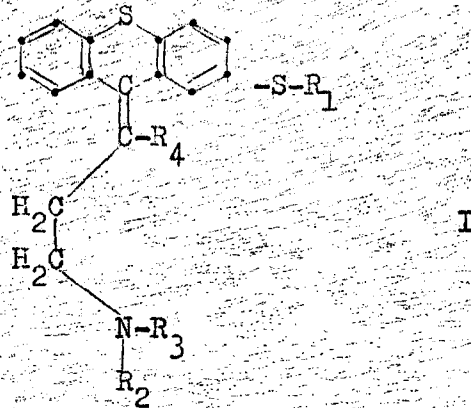
20. de patente presentada en Suiza con fecha 25 de Febrero de 1960 nº 2107/60 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invenión por

25. 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE TIAXANTENO"; caracterizándose por lo siguiente.

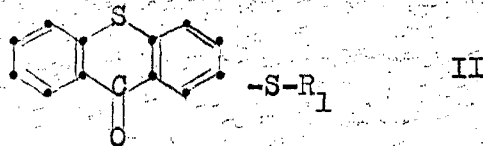
1ª.- Procedimiento de obtención de derivados de tiaxanteno, caracterizado porque dichos productos se ajustan a la fórmula general



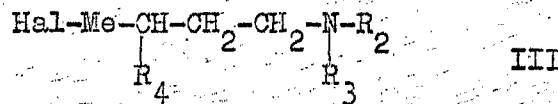
265136



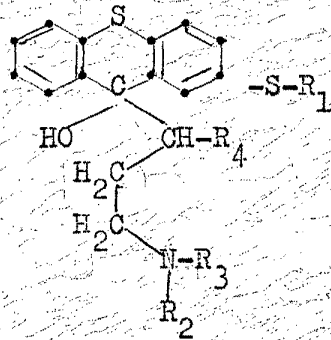
5. en la que cada uno de R_1 , R_2 y R_3 representa un grupo alkilo que contenga, como máximo, 4 átomos de carbono; R_4 representa un átomo de hidrógeno, o R_3 y R_4 , juntos, representan el grupo etileno, con la advertencia de que R_1 , R_2 y R_3 no es preciso que sean distintos, y sus sales de adición ácidas, y además porque un derivado de tiaxantona de la formula general



10. en la que R_1 tiene el significado anterior, se hace reaccionar con un compuesto organo-metálico de la formula general



15. en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado anterior, Me representa magnesio o una de sus aleaciones, y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo, el producto de reacción se hidroliza para dar un derivado de tiaxantenol, de la formula general



265136

IV

5. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado anterior, y a continuación se realiza un tratamiento con un agente para separar el agua, y si se desea, se lleva a cabo la reacción con un ácido para proporcionar una sal ácida de adición.

10. 2ª.- Procedimiento de obtención de derivados de tiaxanteno; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 FEB 1961

SANDOZ A.G.
GÓMEZ ACEBO Y MOJER

