



PATENTE DE INVENCION

Case 1325.

266945

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento de obtención de derivados  
de tiaxanteno".

=====

*Solicitante:*

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

=====

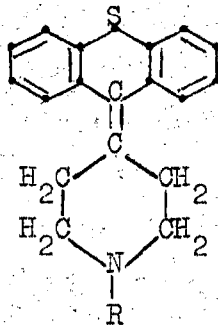
Este invento se refiere a nuevos derivados  
de tiaxanteno y a un procedimiento para su producción.

Este invento proporciona derivados de tia-  
xanteno de la formula general I

27



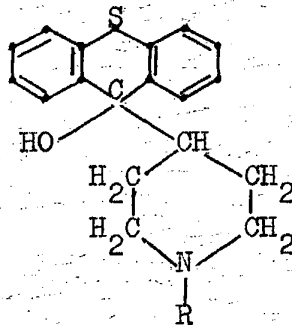
266945



I

5. -en la que R representa un grupo alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive- sus sales ácidas de adición y compuestos que contengan, además de un soporte inerte, un compuesto I y/o una sal ácida de adición del mismo.

10. Este invento proporciona además un procedimiento para la obtención de los compuestos I y de sus sales ácidas de adición, caracterizado porque un derivado de tiaxantenol de la formula general II



II

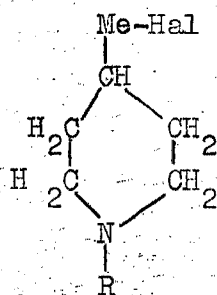
15. -en la que R tiene el significado anterior, se trata con un agente para separar el agua y, cuando se desea obtener una sal ácida de adición, se salifica con un ácido. Como ejemplos de ácidos para realizar la salificación, pueden citarse los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metano-sulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico.



266845

La separación del agua se lleva a cabo calentando con un agente de deshidratación, por ejemplo oxiclорuro de fosforo, pentacloruro de fosforo, cloruro de sulfurilo o solución concentrada de ácido clorhídrico.

5. Este invento proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos II anteriores que constituyen nuevos compuestos, caracterizado porque la tiaxantona se hace reaccionar con un compuesto organometálico de la formula general III



III

10. -en la que R tiene el significado anterior, Me es magnesio o una aleación magnésica, y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo- y el producto de reacción resultante se hidroliza. Dado que los compuestos II son bases, pueden desde luego convertirse en sus sales ácidas de adición.
- 15.

En un método de aplicación del procedimiento de este invento, los compuestos I pueden obtenerse calentando un compuesto II anterior con oxiclорuro de fosforo. El aislamiento del compuesto I resultante después de la separación de cualquier exceso de oxiclорuro de fosforo presente, puede llevarse a cabo haciendo pasar el producto de reacción sobre hielo, alcalinizando con un hidróxido de metal alcalino y extrayendo con un disolvente orgánico inerte inmiscible en agua (por ejemplo cloroformo). Después de eliminar el disolvente, puede

- 20.
- 25.



26945

llevarse a cabo la purificación de un modo conocido en esencia.

5. Cuando para separar el agua de los compuestos II anteriores que utiliza una solución concentrada de ácido clorhídrico, es ventajoso, llevar a cabo esta operación a la temperatura ambiente.

10. Los compuestos I tiene propiedades farmacodinámicas útiles y/o son intermediarios para la producción de productos farmacéuticos. Los compuestos que figuran en los ejemplos tienen uno o más de los efectos siguientes; aumento de la narcosis, inhibición histamínica, y efectos adrenolíticos, sedativos, antipiréticos o hipotérmicos.

15. En la producción de los compuestos II anteriores, se utiliza la técnica conocida de Grignard siendo posible emplear, en lugar del magnesio, una aleación de magnesio-cobre, de acuerdo con Gilman.

20. Los ejemplos siguientes aclaran este invento sin limitarlo desde luego. Los puntos de fusión no están corregidos y las temperaturas se indican siempre en grados centígrados.

EJEMPLO 1 - 9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno

a) 9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9)

25. El material de partida tiaxantona-(9) (punto de fusión 207<sup>o</sup>) se obtiene por condensación de ácido o-clorobenzoico con tiofenol y por tratamiento cíclico del producto de la reacción con cloruro de tionilo y cloruro de aluminio.

30. En un aparato completamente deshidratado se hace pasar tetrahidrofurano a través de 8,77 g. de virutas de magnesio y se activa con un cristal de iodo y unas



6945

- gotas de bromuro de etilo. Luego se añaden 48 g. de N-metil-4-cloropiperidina, gota a gota, para que siga adelante la reacción. Cuando se ha añadido aquella por completo la mezcla se somete a reflujo durante 10 horas
5. en cuyo período reacciona casi todo el magnesio. Montando en el frasco un aparato de extracción, se añaden 16,4 g. de tiaxantona y se somete a reflujo durante otras 20 horas. A continuación se elimina el disolvente en un vacío y el compuesto organomagnésico restante se trata
10. con una solución de cloruro amónico dando lugar a la precipitación del 9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) que se cristaliza en etanol. Punto de fusión 187,5-188,5<sup>o</sup>.
- Maleinato: Se disuelven en 30 c.c. de etanol absoluto
15. 1,19 g. de la base así obtenida y 0,45 g. de ácido maleico. Al enfriarse la solución, precipita el maleinato en forma cristalina y luego se recristaliza en etanol absoluto, punto de fusión 194-195<sup>o</sup>.
- b) 9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno
20. Se someten a reflujo durante 5 horas 4 g. de 9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) (punto de fusión 187,5-188,5<sup>o</sup>) junto con 25 cc. de oxiclорuro de fósforo. El oxiclорuro de fósforo se elimina en un vacío y el residuo se disuelve en 40 c.c. de agua helada. El
25. compuesto se extrae a continuación con cloroformo de la solución acuosa después de alcalinizarse ésta con 20 cc. de una solución concentrada de sosa cáustica. Se separa el disolvente y el 9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno, se cristaliza en ligroina, punto de fusión
30. 120-120,5<sup>o</sup>.



260.45

5. Maleinato: En 30 cc. de etanol absoluto se disuelven 1,10 g. de la base así obtenida y 0,44 g. de ácido maleico. El maleinato del 9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno, precipita en forma cristalina al enfriarse la solución. Después de recristalización en etanol absoluto, el maleinato analíticamente puro funde a 183-184°.

Cloruro: Punto de fusión 162-165° en agua

Tartrato: " " 192-194° en etanol

10. Acetato: " " 103-105° en eter

EJEMPLO 2 - 9-(N-isopropil-piperidilideno-4')-tiaxanteno

a) 9-(N-isopropil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9)

15. En un aparato perfectamente deshidratado, se hacen pasar 10 cc. de tetrahidrofurano a través de 3,2 g. de virutas de magnesio que se han activado con yodo. Después de añadir algunas gotas de bromuro de etileno, se agregan gota a gota en el curso de una hora, 22 g. de N-isopropil-4-cloro-piperidina en 30 cc. de tetrahidrofurano. La mezcla se somete a reflujo durante 3

20. horas en cuyo período se disuelve prácticamente todo el magnesio. La solución de Grignard así preparada, se hace reaccionar con 6 g. de tiaxantona (punto de fusión 207°) introducida a través de un aparato de extracción montado en el frasco, y luego se somete a ebullición

25. durante otras 14 horas.

Después de retirar el disolvente en un vacío, el compuesto organo-magnésico restante se trata con una solución de cloruro amónico y el producto de reacción se extrae con cloroformo.

30. Después de retirar el disolvente, el residuo



266945

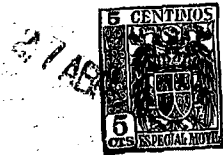
se cromatografía en alúmina y se lava con cloroformo el 9-(N-isopropil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) que presenta la forma de un aceite viscoso amarillo claro.

b) 9-(N-isopropil-piperidilideno-4')-tiaxanteno

5. La solución de 9-(N-isopropil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) en 10 cc. de cloroformo, se agita 3 veces con 30 cc. de ácido clorhídrico concentrado. La solución roja oscura en ácido clorhídrico, se deja reposar durante una hora y luego se diluye, se alcaliniza con una solución de carbonato sódico, y se extrae con cloroformo. Después de haberse dejado reposar ésta durante varios días, se obtiene el 9-(N-isopropil-piperidilideno-4')-tiaxanteno analíticamente puro, punto de fusión 109-110°, por recristalización en metanol.
- 10.
15. Maleinato: Punto de fusión 190-192°.

N O T A

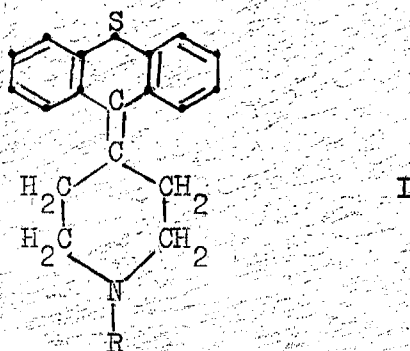
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de Patente Suizas, nº 4.965/60 de fecha 29 de abril de 1.960, nº 4.966/60 de fecha 29 de abril de 1.960, nº 8.345/60 de fecha 21 de julio de 1.960 y nº 8.347/60 de fecha 21 de julio de 1.960, 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 Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE
- 25.
- 30.



266 945

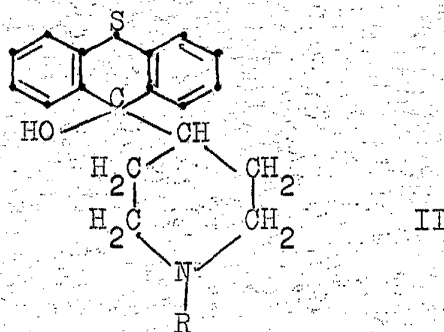
OBTENCION DE DERIVADOS DE TIAXANTENO"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento de obtención de derivados de tiaxanteno, caracterizado por ajustarse a la formula general I



-en la que R representa un grupo alquílico que contenga de 1.á 4 átomos de carbono inclusive y sus sales ácidas de adición, y además porque se trata un derivado de tiaxantenol de la formula general II

10.



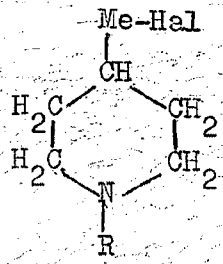
-en la que R tiene el significado anterior con un agente para separar el agua y, cuando se desea obtener una sal ácida de adición, se salifica con un ácido.

15.

- 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto II se obtiene haciendo reaccionar tiaxantona con un compuesto organometálico de la formula general III



266045



III

5. -en la que R tiene el significado anterior, Me es magnesio o una aleación del mismo, y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo e hidrolizando el producto de reacción resultante.

3ª.- Procedimiento de obtención de derivados de tiaxanteno; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 ABR 1961

SANDOZ, A. G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
D. P.