



277057

PATENTE DE INVENCION

Case 1531.

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de producción de nuevos derivados
" del tiaxanteno ".

=====

Solicitante:

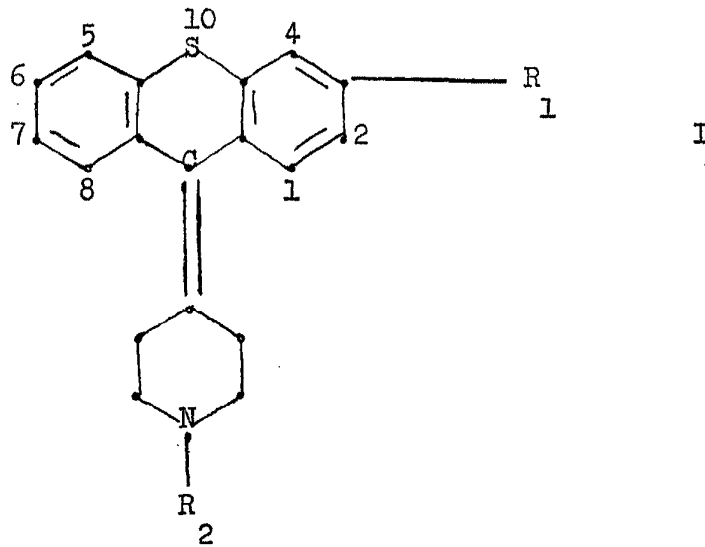
SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en:
Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con
nuevos derivados de tiaxanteno y con un procedimiento
to para su producción.

Esta invención proporciona derivados del
5. tiaxanteno de fórmula general I,

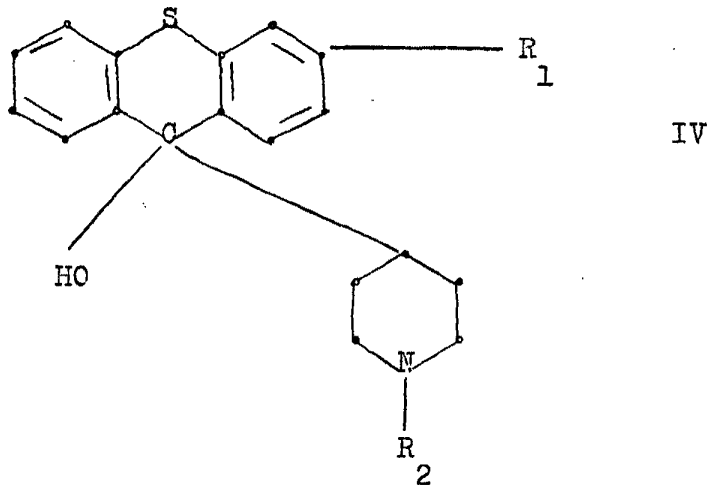
277057



5. en la que R₁ significa un átomo de cloro, un radical alcóxido¹ conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o un radical alquilmercapto conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y R₂ significa un radical alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; sus sales de adición ácida y composiciones farmacéuticas que contienen, además de un vehículo inerte, un compuesto I y/o una sal de adición ácida del mismo.
10. La invención proporciona también un procedimiento para^{la} producción de compuestos I y sus sales de adición ácida, caracterizado porque un compuesto de fórmula general IV,



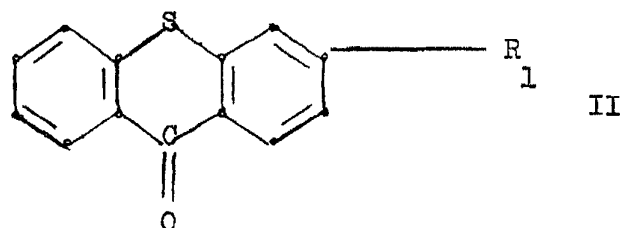
277057



- en la que R_1 y R_2 tienen los respectivos significados anteriores, es deshidratado por un método destinado a separar los elementos acuosos de un tiaxanteno hidróxido para dar una tiaxantona, para
5. formar el deseado compuesto I y, cuando se requiere una sal de adición ácida, se efectúa la salificación de manera conocida. La deshidratación puede efectuarse con un anhídrido de ácido orgánico, un ácido mineral, un haluro u oxihaluro de fósforo o simplemente calentando un compuesto IV a
10. una temperatura inferior a la de su descomposición.

Los compuestos IV pueden producirse reaccionando una tiaxantona de fórmula general

15. II,





277057

en la que R¹ tiene el significado anterior, con un compuesto magnésico orgánico de fórmula general III,



5. en la que R² tiene el anterior significado y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo, e hidrolizando el producto de la reacción para formar el deseado compuesto IV. Los compuestos IV forman sales de adición ácida y pueden salificarse de modo conocido.
10. Un método específico de producción de compuestos I es como sigue : se cubren raspaduras de magnesio activado con una capa de un éter cíclico o de cadena abierta anhidro, por ejemplo, tetrahidrofurano, y una N-alquil (C₁-C₄)-4-halógeno-piperidina, donde halógeno significa un átomo de cloro, bromo o iodo, se añade a gotas. La activación del magnesio se efectúa de manera conocida para preparar soluciones de Grignard, por ejemplo con iodo, bromo o Cl Hg.
15. Puede usarse una aleación de cobre y magnesio (según Gilman) en lugar de metal magnésico puro. Luego se añade una triaxantona II a la resultante solución de Grignard y se calienta la mezcla de la reacción para comple-
- 20.

277057



- tar ésta. Se separa el disolvente a presión reducida y se trata el complejo magnésico orgánico con una solución acuosa de cloruro amónico. Se aísla el compuesto IV y se purifica de acuerdo con métodos conocidos. Luego se separa agua del compuesto IV como antes se menciona, por ejemplo calentando con oxiclорuro de fósforo, anhídrido acético, ácido polifosfórico o ácido sulfúrico. La deshidratación puede efectuarse también a la temperatura ambiente con ácido clorhídrico concentrado. Para aislar el compuesto I, se vierte la solución de la reacción sobre hielo, si es necesario después de la separación en un vacío del agente deshidratante sobrante. Se alcaliniza la mezcla con un hidróxido metálico alcalino en solución y se extracta el derivado del tiaxanteno con un disolvente orgánico inmezclable con agua, preferiblemente cloroformo.

- Después de la separación del disolvente, se aísla el compuesto I de acuerdo con un método conocido, se purifica y, si se desea, se efectúa la salificación con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, exahidrobenczoico, metanosulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico.

- A la temperatura ambiente, los compuestos I son líquidos viscosos o sólidos cristalinos. Son compuestos básicos; en general, sus



277037

sales de adición ácida son estables a la temperatura ambiente.

- Los compuestos I pueden usarse como compuestos intermedios en la producción de productos farmacéuticos o bien ellos mismos pueden poseer propiedades farmacéuticas. Por lo menos algunos de ellos pueden usarse como antihistamínicos o poseer una acción potenciadora de la narcosis, adrenolítica, sedante o antipirética.
- 5.
10. Las tiaxantonas provistas de un átomo de cloro, un radical alcóxido ($\text{C}-\text{C}$) (por ejemplo, un radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o isobutoxi) o un radical alquilmercapto ($\text{C}-\text{C}$) (por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilmercapto) en la posición 3, que se emplean como materiales iniciales III, pueden producirse condensando ácido tiosalicílico con un benceno adecuadamente sustituido y sometiendo a ciclo el producto de la reacción con ácido sulfúrico concentrado o con cloruro de tionilo y cloruro de aluminio.
- 15.
- 20.

- En los siguientes ejemplos no limitativos, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y están corregidas.
- 25.

Ejemplo 1 :

a) 3-clorotiaxantona.

- Se añade un total de 269 g. de potasa por porciones a 200 g. de ácido tiosalicílico,
30. 12,5 g. de bronce de cobre, 17,5 g. de ioduro po-



277057

- tásico y 900 cm³ de éter dietileno glicol monometílico a 100°, mientras se agita, calentándose dicha mezcla a 200°, con lo cual el agua y el disolvente destilan azeotrópicamente. Seguidamente se
5. añaden a gotas 273 g. de m-bromoclorobenceno durante una hora (disueltos en 250 cm³ de éter dietileno glicol monometílico) y se hierve la mezcla a 200° durante 15 horas. Luego se concentra el éter dietileno glicol monometílico en un vacío a 150°, se disuelve el residuo, mientras se encuentra caliente, en 2,0 litros de agua, se filtra la mezcla y se acidifica al indicador rojo Congo con ácido clorhídrico 1 : 1.

- El ácido carboxílico separado (ácido
15. S-(m-clorofenil)-tiosalicílico) se filtra con succión, se seca y recrystaliza a partir de ácido acético glacial. Punto de fusión 192 - 194° C (constante).

- Se añaden 159 g. de ácido S-(m-clorofenil)-tiosalicílico a la temperatura ambiente a 320 cm³ (590 g.) de ácido sulfúrico concentrado, mientras se agita, y luego se calienta a 115° durante 2 horas, enfriándose seguidamente y agitándose en 650 cm³ de agua. Se filtra la mezcla
20. con succión, se lava y se seca. Se recrystaliza a partir de xileno y luego de ácido acético glacial. La resultante 3-clorotiaxantona tiene el punto de fusión constante de 176 - 178°.

25. b) 3-cloro-9-(N-metil-piperidil-4')tiaxantenol-
30. (9).

277057



Se cubren 5,91 g. de raspaduras de magnesio con una capa de tetrahidrofurano en un aparato bien seco y se activa con un cristal de iodo y algunas gotas de bromuro de etileno. Luego se añaden a gotas 32,5 g. de N-metil-4-cloropiperidina, de tal manera que la reacción permanezca continua. Simultáneamente se añade a gotas la cantidad de tetrahidrofurano necesaria para llevar la cantidad hasta un total de 90 cm³. Después de que se ha completado la adición, se agita la mezcla durante otra hora a una temperatura de baño de aceite de 80°, llevándose luego la temperatura de este baño a 45°. Durante una hora se añade por porciones un total de 40,0 g. de 3-clorotiaxantona, subiendo la temperatura interna a 50°. Finalmente, se calienta la mezcla durante una hora a una temperatura de baño de aceite de 65°. La mezcla enfriada es vertida en una mezcla de 32 g. de cloruro amónico, 130 g. de hielo y 130 cm³ de agua, y se filtra la sustancia separada. Después de cristalizar dos veces a partir de acetona, resulta el 3-cloro-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) puro, con un punto de fusión de 192 - 194°.

Fumarato : Se disuelven 3,36 g. de la base libre y 1,18 g. de ácido fumérico en 15 cm³ de etanol absoluto. Después de enfriar, precipita el fumarato cristalino, recristalizándose a partir de etanol absoluto. El resultante 3-cloro-9-(N-metil-piperidil-4') tiaxantenol-(9) -fumarato puro tiene un punto de fusión de 158 - 160°, sinterizando



277057

desde 145°.

Ejemplo 2. 3-cloro-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno.

5. Se calientan 15,27 g. de 3-cloro-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) (punto de fusión 192 - 194°) con 38 cm³ de ácido clorhídrico concentrado durante hora y media en un baño de aceite a 95°. Tras la dilución con 38 cm³ de agua, se añade amoníaco concentrado hasta que la
10. mezcla se torne alcalina al indicador de fenolftaleína y se filtra la resultante base cristalina. Después de cristalizar de acetona, resulta el 3-cloro-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno puro de un punto de fusión de 141 - 143°.

15. Maleato : Se disuelven 8,94 g. de la base libre y 3,32 g. de ácido maleico en 80 cm³ de etanol absoluto. El maleato cristalino, que precipita al enfriarse, es recristalizado a partir de etanol absoluto. El resultante maleato de 3-
20. cloro-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno puro tiene un punto de fusión de 125 - 127°. Se forman burbujas después de sinterizar a 120°.

Ejemplo 3: 3-metoxi-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9).

25. a) 3-metoxitiaxantona.

- Se produce el ácido S-(m-metoxifenil)-tiosalicílico a partir de 200 g. de ácido tiosalicílico y 267 g. de m-bromoanisol en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Punto de fusión 171-
30. 173°.

277037

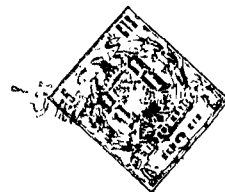


- Se calienta a 60° durante 2 horas, mientras se agita, una mezcla de 47,0 g. de ácido S-(m-metoxifenil)-tiosalicílico, 14,5 cm³ de cloruro de tionilo, 2,0 cm³ de dimetil formamida y 170 cm³ de nitrobenceno. Luego se añade por porciones un total de 25,3 g. de cloruro de aluminio durante un cuarto de hora y seguidamente se calienta la mezcla a 80° durante una hora. Luego se agregan 25 cm³ de ácido clorhídrico concentrado lentamente y a gotas, mientras se enfría. Después de la adición de 150 cm³ de agua, se extracta la mezcla con un total de 300 cm³ de cloroformo, y, después de lavar con 100 cm³ de agua y secar sobre potasa, se destila el cloroformo. Seguidamente se destila el nitrobenceno en un vacío a una temperatura de baño de aceite de 160°. El residuo de la evaporación es cristalizado una vez a partir de xileno y luego de benceno. La 3-metoxi-tiaxantona pura tiene un punto de fusión de 133 - 135°.
20. b) 3-metoxi-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9).

El 3-metoxi-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) analíticamente puro, de un punto de fusión de 172 - 174°, se obtiene de 19,4 g. de N-metil-4-cloro-piperidina y 23,4 g. de 3-metoxi-tiaxantona (punto de fusión 133 - 135°) en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4 : 3-metoxi-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno.

30. Se hierven al reflujo 8,0 g. de 3-me-



277057

- toxi-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9) con 10,0 cm³ de anhídrido acético y 1,0 g. de acetato sódico anhidro durante 5 horas a una temperatura de baño de aceite de 170°. Seguidamente se destila la porción principal del anhídrido acético en un vacío parcial y el residuo de la evaporación se disuelve en 75 cm³ de cloroformo y se vierte en una mezcla de 15 cm³ de hidróxido sódico concentrado y 50 cm³ de agua helada, mientras se agita.
- 5.
10. Después de la separación de la capa de cloroformo, se extracta la mezcla con 25 cm³ de cloroformo, se lava con 25 cm³ de agua, se seca y se evapora. El residuo de la evaporación es cristalizado dos veces a partir de acetona con el fin de una ulterior purificación, resultando el 3-metoxi-9-(N-metil piperidilideno-4') -tiaxanteno analíticamente puro, de un punto de fusión de 172 - 174°.
- 15.

- Clorhidrato : Se disuelven 6,0 g. de la base en 50 cm³ de etanol absoluto y se añade ácido clorhídrico etanólico hasta que la mezcla se acidifica al indicador rojo Congo. Después de enfriar bien, se filtra la mezcla con succión y se cristaliza a partir de 25 cm³ de etanol absoluto. El resultante clorhidrato de 3-metoxi-9-
- 20.
25. (N-metil-piperidilideno-4') -tiaxanteno analíticamente puro tiene un punto de fusión de 174 - 176°.

Ejemplo 5 : 3-metilmercapto-9-(N-metil-piperidil-4')-tiaxantenol-(9).

- a) 3-metilmercapto-tiaxantona.
30. Se produce el ácido S-(m-metilmercapto-



277057

- fenil)-tiosalicílico (punto de fusión 159 - 161º)
con 200 g. de ácido tiosalicílico y 290 g. de m-
bromotioanisol en forma análoga a la descrita en
el Ejemplo 1; análogamente, la 3-metilmercapto-
5. tiaxantona, de un punto de fusión de 149 - 151º,
puede obtenerse de aquél mediante ciclo intramo-
lecular en forma análoga a la descrita en el Ejem-
plo 1.
- b) 3-metilmercapto-9-(N-metil-piperidil-4')-tia-
10. xantenol-(9).

El 3-metilmercapto-9-(N-metil-piperi-
dil-4')-tiaxantenol-(9) analíticamente puro, de
un punto de fusión de 195 - 197º, se obtiene de
13,4 g. de N-metil-4-cloropipedina y 25,0 g. de
15. 3-metilmercapto-tiaxantona en forma análoga a la
descrita en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6 : 3-metilmercapto-9-(N-metil-pipe-
ridilideno-4')-tiaxanteno.

Se prepara este compuesto con 3-metil-
20. mercapto-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxante-
nol-(9) en forma análoga a la descrita en el Ejem-
plo 4.

Clorhidrato : Se disuelven 4,28 g. de
la base en 15 cm³ de etanol absoluto y se añade
25. ácido clorhídrico etanólico hasta acidificarse la
mezcla al indicador rojo Congo. Después de en-
friar bien, se filtra la mezcla con succión y se
recristaliza a partir de 7 cm³ de etanol absolu-
to. El resultante clorhidrato de 3-metilmercap-
30. to-9-(N-metil-piperidilideno-4')-tiaxanteno ana-



277057

líticamente puro tiene un punto de fusión de 176 - 178°.

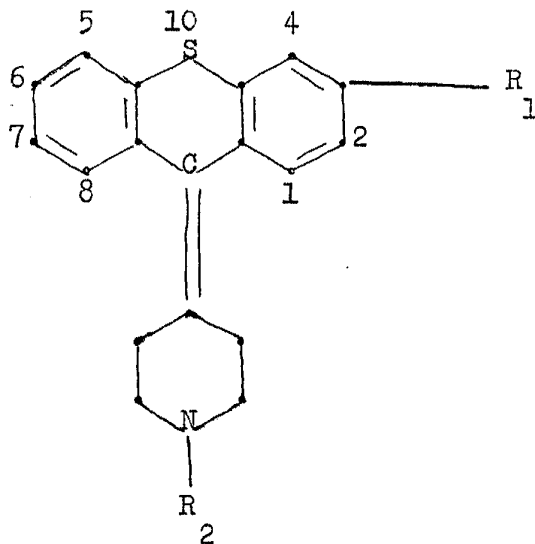
N O T A

- 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 este invento se refiere a dos Solicitudes presentadas en Suiza, una de Patente de Invención número de Serie 5339(61 y otra de Certificado de Adición, número 1873(62 con fechas 6 de mayo de 1.961, y 15 de febrero de 1.962 respectivamente, 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:
5. za 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
10. hace constar que este invento se refiere a dos Solicitudes presentadas en Suiza, una de Patente de Invención número de Serie 5339(61 y otra de Certificado de Adición, número 1873(62 con fechas 6 de mayo de 1.961, y 15 de febrero de 1.962 respectivamente, acogiéndose por lo tanto a los be-
15. neficios 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:
20. " PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL TIAXANTENO "; caracterizándose por lo siguiente:

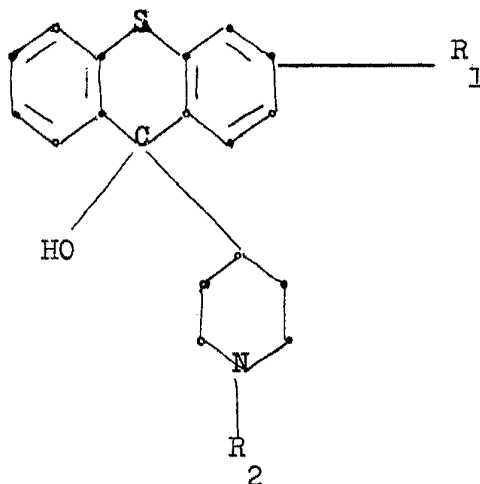
1ª.- Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I,



277357



- en la que R₁ significa un átomo de cloro, un radical alcoxido conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o un radical alquilmercapto conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y R₂ significa un radical alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; y sus sales de adición ácida; que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general IV,
- 5.

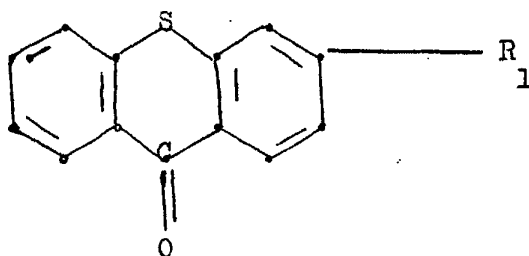




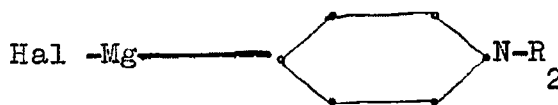
277057

en la que R_1 y R_2 tienen los respectivos significados anteriores, es deshidratado por un método destinado a separar los elementos acuosos de un tiaxanteno hidróxido para dar una tiaxantona, para formar el deseado compuesto I y, cuando se requiere una sal de adición ácida, se efectúa la salificación con un ácido orgánico o inorgánico.

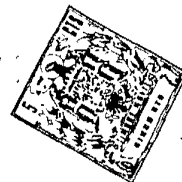
10. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el compuesto IV se produce reaccionando una tiaxantona de fórmula general II,



15. en la que R_1 tiene el significado anterior, con un compuesto magnésico orgánico de fórmula general III,



en la que R_2 tiene la significación expuesta en



277057

La reivindicación 1ª y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo, e hidrolizando el producto de la reacción para formar el deseado compuesto IV.

5. 3ª.- " Procedimiento de producción de nuevos derivados del tiaxanteno"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10. Esta memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1952

SANJUAN, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO