

PATENTE DE INVENCION

SC. 2095/2193

280356



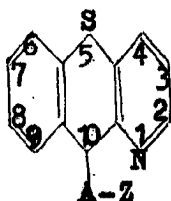
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevos derivados de aza-1 tiazanteno".

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
21, Rue Jean Goujon, PARIS, Francia.

Este invento tiene por objeto nuevos derivados del aza-1 tiazanteno, de fórmula general



(I)

280356



así como sus sales de adición, sus sales de amonio cuaternarias, y sus procedimientos de preparación.

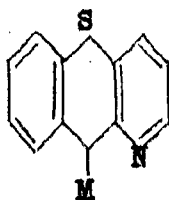
- En la fórmula I, A representa un radical alcohileno, de cadena lineal o ramificada, que contenga
5. de 2 a 6 átomos de carbono y, tal, que el átomo de carbono unido al núcleo azatiazanteno sea secundario o terciario, y Z, un radical dialcoholamino inferior o un heterociclo nitrogenado saturado, acoplado por el átomo de nitrógeno al radical hidrocarburado, tal como
10. pirrolidino, piperidino o morfolino.

De acuerdo con este invento, los nuevos derivados de fórmula I pueden obtenerse por uno de los métodos siguientes:

- a) Acción de un ester reactivo de fórmula general
15. $X-A-Z$

(II)

- en la que X representa un resto de éster reactivo, tal como un átomo de halógeno, o un resto de éster sulfúrico o sulfónico, tal como metanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo, o p.toluenesulfoniloxilo, y A y Z se definen como anteriormente, - sobre un derivado del aza-1 tiazanteno de la fórmula general:
- 20.



(III)

en la que M representa un átomo de metal alcalino.

- Esta reacción se realiza ventajosamente en
25. un disolvente orgánico tal como un hidrocarburo aromático (benceno o tolueno), un éter (éter dietílico o tetrahidrofurano) o su mezcla, a una temperatura compren-



dida entre 0 y 150°.

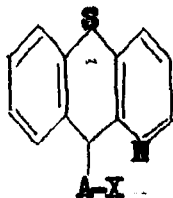
Con preferencia, se utiliza el derivado li-
tiado del aza-1 tiaxanteno (fórmula III, M = átomo de
litio) y se trabaja a una temperatura comprendida entre
10 y 60°.

5.

b) Condensación de una amina de fórmula ge-
neral



sobre un éster reactivo de fórmula general



(V)

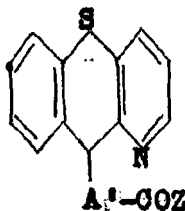
10.

Esta reacción se realiza con preferencia en
un disolvente orgánico inerte del grupo de los hidreca-
ruros aromáticos (benceno) o de los alcoholes (etanol).
Resulta especialmente ventajoso, operar a la temperatura
de ebullición del disolvente, en presencia de un exceso
de amina de fórmula IV que sirve de agente de condensa-
ción.

15.

En las fórmulas IV y V, Z, A y X se definen
como anteriormente.

c) Reducción del grupo carbonilo de una ami-
da de fórmula general:



(VI)



en la que A' representa un radical alquileno de cadena lineal o ramificada que contenga de 1 a 5 átomos de carbene y tal que el radical -A'-CH₂- sea idéntico a A, y Z se define como anteriormente.

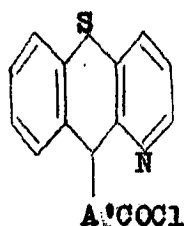
5.

Esta reducción se lleva a cabo, con preferencia, con ayuda de hidruro de litio-aluminio a la temperatura ambiente o con un ligero caldeo, por ejemplo entre 20 y 40°, en presencia o no de un disolvente orgánico tal como hidrocarburo aromático (xileno) •

10.

éter (tetrahidrofurano).

Los derivados de fórmula(VI) pueden obtenerse por métodos en esencia conocidos, por ejemplo por acción de un cloruro de ácido carboxílico de fórmula general



(VII)

15.

sobre una amina de fórmula (IV) indicada a continuación:

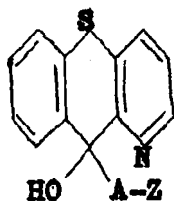


En la fórmula VII, A' se define como anteriormente.

d) Reducción de los alcoholes de fórmula

20.

general:



(VIII)

280356

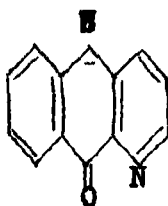


28 AGO

en la que A y Z se definen como anteriormente.

5. Esta reducción se realiza de acuerdo con los métodos clásicos, con preferencia por el ácido iodhídrico o un compuesto iodado que lo produzca in situ, en un disolvente orgánico tal como el ácido acético y en presencia de fósforo.

10. Los alcoholes de fórmula (VIII) para los cuales el radical A contiene por lo menos 3 átomos de carbono en cadena lineal entre el radical Z y el núcleo aza-1 tiazanteno, pueden obtenerse por acción de un derivado organo-metálico en el que el radical orgánico tenga por fórmula -A-Z, siendo A y Z tal como antes se definió, sobre el aza-1 oxo-10 tiazanteno de fórmula

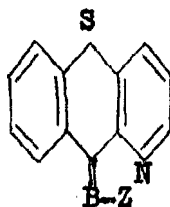


(IX)

15. y luego por hidrólisis del producto obtenido. Resulta especialmente ventajoso utilizar un organo-magnesiado y llevar a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte tal como el éter, el tetrahidrofurano o el benceno. La hidrólisis se realiza, con preferencia, en condiciones prácticamente neutras, especialmente por acción de una solución acuosa de cloruro de amonio.

20.

e) Hidrogenación de los derivados etilénicos de fórmula general:



(X)

280358



en la que B representa un radical alquilileno de cadena lineal o ramificada que contenga de 2 a 6 átomos de carbono, y Z se define como antes.

5. Con preferencia, se opera por reducción catalítica en presencia de níquel Raney o de platino Adams.

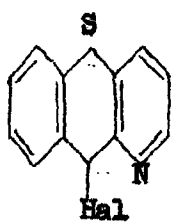
10. Los derivados etilénicos de fórmula general X se obtienen por deshidratación de los alcoholes de fórmula general VIII. Esta reacción puede realizarse por los agentes clásicos de deshidratación, en especial por el cloruro de acetilo en solución en el cloroformo, el cloruro de tionilo, el ácido clorhídrico alcohólico, el ácido sulfúrico, el cloruro de cinc y el bisulfito de potasio.

15. f) Los derivados de fórmula I, para los cuales el radical A contiene como mínimo 3 átomos de carbono en cadena lineal, entre el núcleo aza-1 tiaxanteno y el radical Z, pueden obtenerse por el método suplementario siguiente:

20. Acción de un ergano-magnesiano de fórmula general



25. -en la que Hal representa un átomo de halógeno, B¹ un radical alquileno de cadena lineal o ramificada que contenga de 3 a 6 átomos de carbono, de los cuales 3 por lo menos forman una cadena lineal entre el radical Z y el átomo de magnesio, y Z se define como antes, - sobre un derivado del aza-1 tiaxanteno, de fórmula general:



(XII)



28 A

280356

en la que Hal se define como anteriormente.

Esta reacción se realiza, con preferencia en un disolvente orgánico inerte del grupo de los hidrocarburos aromáticos (benceno) o de los éteres (éster dietílico o tetrahidrofurano), a la temperatura ordinaria o bajo un ligero caldeo.

5.

Los nuevos compuestos de fórmula general I, que poseen un átomo de carbono asimétrico en posición -10 del núcleo aza-1 tiazanteno, se obtienen en forma de mezclas racémicas. Pueden separarse los compuestos ópticamente activos, por los procedimientos conocidos, tales como la preparación de sales con ácido ópticamente activos.

10.

Los nuevos derivados del aza-1 tiazanteno de fórmula general I, pueden purificarse eventualmente, por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización ulterior y descomposición de éstas en medio alcalino). En estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente; la única condición es que la sal sea perfectamente definida y fácilmente cristalizable.

15.

20.

Los nuevos productos preparados de acuerdo con este invento, pueden transformarse en sales de adición con los ácidos, y en sales de amonio cuaternarias.

25.

280356



5. Las sales de adición, pueden obtenerse por acción de los nuevos productos sobre ácidos, en disolventes adecuados. Como disolvente orgánico, se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; como disolvente mineral, se emplea, con ventaja, el agua. La sal formada precipita después de la concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

10. Las sales de amonio cuaternarias pueden obtenerse por acción de los nuevos productos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o, más rápidamente, mediante un ligero calentamiento.

15. Los nuevos compuestos de fórmula general I presentan interesantes propiedades farmacológicas; han demostrado ser, en especial, muy activos como antihistamínicos, espasmolíticos, contra la tos y analgésicos. Los más importantes son aquellos en los que el símbolo Z representa un resto dimetilamino y, en particular, el producto para el que la cadena -AZ representa $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ constituye uno de los productos preferenciales de este invento.

20. Para el uso terapéutico, se emplean los nuevos compuestos, bien en estado de bases bien en estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables, o sea atóxicas a las dosis de empleo.

25. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitra-

30.



tes y fosfatos), u orgánicos (tales como acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinos, metileno bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

5.

Como ejemplos de sales de amonio cuaternarias, farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ácidos minerales u orgánicos, tales como los cloro-, bromo- o iodometilatos, -etilatos, -alilatos o -bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los benceno-sulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

10.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, indican de qué modo puede ponerse en práctica este invento.

15.

EJEMPLO 1 - Se calienta con reflujo, agitando durante 3 horas, una mezcla de 0,9 g de aza-1 hidroxí-10 (dimetilamino-3 propilo)-10 tiazanteno, 2,9 cc de ácido iodhídrico a 57%, 2,9 cc de ácido acético cristalizabile y 0,4 g de fósforo rojo. Se deja reposar la solución rojo oscuro obtenida, durante 15 horas y luego se la filtra para eliminar el fósforo en exceso y se la concentra, sometida a un vacío ligero, hasta la mitad del volumen inicial. El concentrado se recoge en 20 cc de agua y luego se alcaliniza con 5 cc de sosa 10N, en presencia de 25 cc de benceno. La solución obtenida se decanta, y la fase acuosa se extrae con 25 cc de benceno. Los extractos bencénicos reunidos se filtran, se tratan por una solución de 2,5 g de hiposulfito de sodio en 50 cc de agua, para eliminar el

20.

25.

30.



ido, se secan sobre carbonato potásico anhidro, se filtran y se evaporan a sequedad en vacío. El residuo oleaginoso obtenido (0,617 g) se disuelve en una mezcla de 98 cc de ciclohexano y 2 cc de benceno, y la solución obtenida se filtra a través de una columna de 18,5 g de alúmina especial para cromatografía; se eluciona con una mezcla ciclohexano-benceno (98,2) y se evaporan los disolventes: así se obtienen 0,296 g de aza-1 (dimetilamino-3 propil)-10 tiazanteno en forma de un aceite amarillo.

10.

El oxalato, preparado en la acetona y re-cristalizado en el etanol, funde a 189°.

El aza-1 hidroxil-10 (dimetilamino-3 propil)-10 tiazanteno, de partida, se obtiene del modo siguiente.

15.

A 13,5 cc de tetrahidrofurano anhidro, se agregan sucesivamente, 6 g de magnesio en ternaduras y 3,3 cc de éter anhidro; luego, agitando en una corriente de nitrógeno seco, se añaden 0,33 g de cloruro mercurico. A la mezcla obtenida se le agregan a continuación un cristal de iodo y 3 cc de bromuro de etilo y luego, en 90 minutos, manteniendo la temperatura inferior a 45°, 124 cc de una solución de 25,8 g de dimetilamino-1 cloro-3 propano en el tetrahidrofurano anhidro. Se agita

20.

25.

todavía durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se vierte luego, después de la filtración, en una suspensión de 9,7 g de aza-1 oxo-10 tiazanteno (preparado partiendo de la carboxi-2 feniltio-3 piridina, según S. Kruger y F.G. Mann, J. Chem. Soc. p. 3906 (1954)) en 230 cc de tetrahidrofurano anhidro. La temperatura se eleva

30.



- 130350
- a 50° y se forma una solución violeta. Se calienta ésta durante 2 horas a 50° y luego se la deja enfriar durante 15 horas. Se añade a continuación, agitando, una solución enfriada a 0° aproximadamente, de 16,4 g de
5. cloruro de amonio en 250 cc de agua destilada. La solución obtenida se decanta, y la capa acuosa se lava 4 veces con 300 cc de éter. Las soluciones orgánicas se reúnen, se lavan con agua y luego se secan sobre carbonato de potasio anhidro. Los disolventes se evaporan;
10. el aceite obtenido (15 g) se disuelve en 750 cc de ciclohexano y la solución se filtra a través de una columna que contenga 310 g de alúmina especial para cromatografía; se eluciona con ciclohexano y luego una mezcla de benceno-ciclohexano (1:9) y se evaporan los
15. disolventes; de este modo se obtienen 9,4 g de aza-1 hidroxil-10 (dimetilamino-3 propil)-10 tiazanteno, en forma de un aceite amarillo.

El oxalato preparado en la acetona y recristalizado en el etanol, funde a 177-178°.

20. EJEMPLO 2 - Se disuelven 4,1 g de aza-1 (dimetilamino-3 propilideno)-10 tiazanteno en 50 cc de etanol y se hidrogenan a la presión y a la temperatura ordinaria, en presencia de 1,1 g de platino ADAMS y de 50 cc de etanol. La absorción de hidrógeno se realiza
25. en 11 horas. Después de filtración del catalizador, se evapora el etanol. El residuo oleaginoso (4,027 g) se disuelve en 100 cc de acetona y la solución obtenida se filtra y luego se trata por una solución de 1,27 g de ácido oxálico en 23 cc de acetona. Cristaliza un
30. producto. Después de enfriamiento, los cristales se



280353

crean, se lavan con acetona y éter, y se secan. De este modo se obtienen 4,7 g de oxalato de aza-1 (dimetilamino-3 propil)-10 tiaxanteno que, después de recristalización en el etanol, funde a 187-189°.

5. El aza-1 (dimetilamino-3 propilideno)-10 tiaxanteno de partida, se obtiene como sigue:

A una solución de 3,2 g de aza-1 hidróxi-10 (dimetilamino-3 propil)-10 tiaxanteno en 16 cc de cloroformo (exento de alcohol), se agregan, agitando, 3,35

10. g de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se calienta 1 hora sometida a reflujo. El disolvente se evapora

a continuación sometido a un ligero vacío. Se obtiene un residuo marrón oscuro (4,5 g) que se disuelve en 30 cc de agua destilada. La solución obtenida se trata

15. con negro decolorante (carbón animal), se filtra y se alcaliniza con 10 cc de sosa 5N. Aparece un aceite que se extrae con éter; la solución etérea obtenida se seca en sulfato de sodio y se evapora a sequedad en vacío:

se obtienen así 2,107 g de aza-1 (dimetilamino-3 propilideno)-10 tiaxanteno en forma de un aceite marrón. Es-

20. te aceite se disuelve en 20 cc de acetona y se trata

por una solución de 1,715 g de ácido pícrico en 10 cc de acetona. Cristaliza un producto. Después de enfriamiento, los cristales se crean, se lavan con éter y se

25. secan; de este modo se obtienen 3,6 g de picrato de aza-1 (dimetilamino-3 propilideno)-10 tiaxanteno que funde a 192-193°.

El oxalato preparado en la acetona y recristalizado en el etanol, funde a 172°.

30. EJEMPLO 3 - Se calienta a reflujo y con

280356



agitación, durante 3 horas, una mezcla de 9,5 g de aza-1 hidroxil-10 (dimetilamino-3 metil-2 propil)-10 tiaxanteno, de 30 cc de ácido iohídrico al 57%, 30 cc de ácido acético cristalizante y 3,7 g de fósforo rojo.

5. Después de enfriamiento se separa el fósforo por filtración, se diluye la solución con 120 cc de agua, se alcaliniza con 60 cc de lejía de sosa ($d = 1,33$) y se agota con 400 cc de cloruro de metileno; se seca la solución orgánica sobre carbonato de potasio y se la evapora a sequedad sometida a presión reducida (20 mm de mercurio).

10. Se disuelve el residuo obtenido, que pesa 9 g, en 180 cc de ciclohexano, se filtra la solución a través de una columna de 3 cm de diámetro y 40 cm de altura que contenga 180 g de alúmina y se eluciona con 3 litros de ciclohexano.

15. Por evaporación a sequedad de los productos de elución reunidos, se obtienen 6,4 g de aza-1 (dimetilamino-3 metil-2 propil)-10 tiaxanteno, en forma de un aceite amarillo pálido.

20. El oxalato preparado en la acetona es un polvo cristalino blanco, que funde a 188-190°.

25. El aza-1 hidroxil-10 (dimetilamino-3 metil-2 propil)-10 tiaxanteno utilizado como materia prima, se prepara por condensación del cloruro de metil-2 dimetilamino-3 propilmagnesio, sobre el aza-1 oxo-10 tiaxanteno; es un aceite amarillo pálido cuyo oxalato se presenta en forma de un polvo cristalino blanco que funde a 146-148°.

30. EJEMPLO 4 - Se prepara una solución de butil

280356



-litio partiendo de 1,2 g de litio y 9,6 g de bromuro de butilo en 45 cc de éter anhidro.

5. Se vierte la solución, en el espacio de 13 minutos, en una suspensión de 12 g de aza-1 tixanteno en 240 cc de éter anhidro; la reacción es exotérmica y lleva el disolvente a reflujo; se continúa calentando a reflujo durante 90 minutos.

10. Después de enfriamiento a unos 20°, se vierte, en el espacio de 10 minutos, una solución de 7,1 g de dimetilamino-2 cloroetano en 25 cc de éter anhidro y se calienta a reflujo durante 3 horas.

Se lava la solución obtenida con agua, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio).

15. Se disuelve el residuo obtenido, que pesa 15,6 g, en 300 cc de ciclohexano, se filtra la solución a través de una columna de 3,5 cm de diámetro y 30 cm de altura, que contenga 300 g de alúmina, y se eluciona con 2,5 litros de ciclohexano y luego con 2 litros de la mezcla ciclohexano-benceno (9 : 1), 3 litros de la mezcla ciclohexano-benceno (1 : 1) y finalmente con 4 litros de benceno puro.

20. Por evaporación a sequedad de los productos de elución reunidos, se obtienen 9 g de aza-1 (dimetilamino-2 etil)-10 tixanteno, en forma de un aceite amarillo pálido.

25. El oxalato preparado en la acetona, es un polvo cristalino blanco, que funde a 211-213°.

30. El aza-1 tixanteno de partida, que funde a 90-91°, se obtiene reduciendo el aza-1 oxo-10 tixante-



no por el hidrato de hidracina en el trietileno glicol, en presencia de lejía de potasa concentrada.

- EJEMPLO 5.**- Procediendo como en el ejemplo 4, con 1,85 g de litio, 14,8 g de bromuro de butilo, 18,5 g de aza-1 tiaxanteno y 12,4 g de dimetilamino-1 cloro-2 prepano se obtienen 20 g de producto bruto que se disuelven en 400 cc de ciclohexano y se purifican por cromatografía en una columna de 3,5 cm de diámetro y 40 cm de altura que contenga 400 g de alúmina, eluciendo con 10 litros de ciclohexano.

Se obtienen así 4,5 g de aza-1 (dimetilamino-2-propil)-10 tiaxanteno en forma de un aceite amarillo pálido cuyo oxalato, preparado en el isopropanol, es un polvo cristalino blanco-crema, que funde a 167-169°.

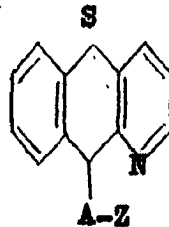
15.

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 las patentes francesas Nos. PV.872.727 de fecha 8 de septiembre de 1961 y PV.900.596 de fecha 13 de junio de 1962, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 preparación de nuevos derivados de aza-1 tiaxanteno"; caracterizándose por lo siguiente:



1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de aza-1 tioxanteno de la fórmula general

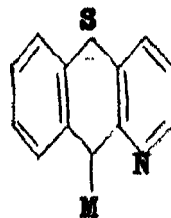


5. de sus sales de adición y de sus sales de amonio cuaternarias, caracterizado porque en aquella A representa un radical alcohilo de cadena lineal o ramificada que contenga de 2 a 6 átomos de carbono, y tal que el átomo de carbono unido al núcleo azatioxanteno sea secundario o terciario, y Z un radical dialcoholamino inferior, o un heterociclo nitrogenado saturado,
10. acoplado por el átomo de nitrógeno al radical hidrocarburado, tal como pirrolidino, piperidino o morfolino, y además por hacerse actuar un éster reactivo de fórmula general

15.

X-A-Z

en la que X representa un resto de éster reactivo y A y Z se definen como anteriormente, sobre un derivado del aza-1 tioxanteno de fórmula general



en la que M representa un átomo de metal alcalino;

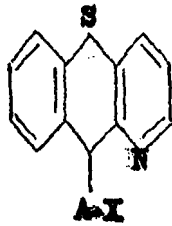
23350



o se condensa una amina de fórmula general



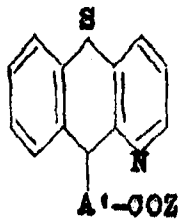
en la que Z está definida como anteriormente, sobre un éster reactivo de fórmula general



5.

en la que A y X se definen como anteriormente;

o se reduce el grupo carboxilo de una amida de fórmula general

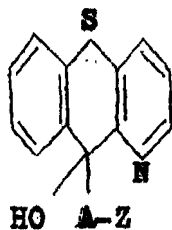


10.

en la que A' representa un radical alcohileno de cadena lineal o ramificada, que contenga de 1 a 5 átomos

de carbono y tal que el radical $-\text{A}'-\text{CH}_2-$ sea idéntico a A y Z está definido como anteriormente;

o se reducen alcoholes de fórmula general

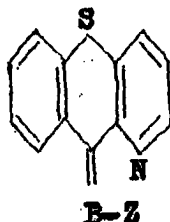


en la que A y Z se definen como anteriormente;

280356



o se hidrogena un derivado etilénico de fórmula general

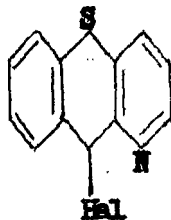


en la que B representa un radical alcanilideno de cadena lineal o ramificada que contenga de 2 a 6 átomos de carbono y Z se define como antes;

5. o en el caso en que el radical A contiene por lo menos 3 átomos de carbono en cadena lineal entre el radical Z y el núcleo aza-1 tiazanteno, se hace actuar un derivado organomagnésiano de la fórmula general



10. en la que Hal representa un átomo de halógeno, B' un radical alcoholeno de cadena lineal o ramificada que contenga de 3 a 6 átomos de carbono tres de ellos por lo menos en cadena lineal entre el radical Z y el átomo de magnesio, y Z se define como antes, sobre un derivado del aza-1 tiazanteno de fórmula general
- 15.



en la que Hal se define como antes;

y eventualmente se transforman las bases en sales de adición o en sales de amonio cuaternarias.

283356



2º.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de aza-1 tiazanteno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid,

28 AGO. 1962

RHONE-POULENC, S. A.

A. GOMEZ ACEBO Y MODER
S. A.