

281419



PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-  
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la obtención de derivados de tiazanteno "

====:OO:====

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a un procedimiento para  
la obtención de nuevos compuestos químicos y en particular,  
para la obtención de nuevos derivados de tiazanteno de la

281419



fórmula general indicada por Fórmula 1 en la adjunta hoja de fórmulas, y sus sales de adición no tóxicas, donde X, X' representan respectivamente hidrógeno, halógeno, en particular flúor, cloro o bromo, un radical levialquilo, por ejemplo, un radical alquilo de cadena recta o ramificada con uno a cuatro átomos de carbono, un radical perfluoroalquilo con uno a cuatro átomos de carbono, y un radical levialquilo, preferiblemente con una cadena alquílica recta o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono; y R es un radical levialquilo o levialquenilo de hasta cuatro átomos de carbono.

Los compuestos obtenidos según este invento han resultado ser valiosos agentes terapéuticos, sobre todo por sus propiedades antihistamínicas y/o antiserotoninas. Para fines médicos, estas sustancias se administran convenientemente como sales, y la identidad del ácido carece de importancia, con tal que no sea tóxico. Por consiguiente, las sales se consideran equivalentes a las bases. Los compuestos pueden administrarse por vía bucal, en cápsulas o tabletas, o en otras formas perorales, en cantidades de 1 a unos 250 mg. por dosis, dos o tres veces diarias, o como soluciones estériles con 0,1 a unos 50 mg. de ingrediente activo por dosis, dos a cuatro veces diarias.

El nuevo procedimiento desarrollado para elaborar los citados compuestos se puede representar en esquema como se indica en las Fórmulas 2 de la hoja de fórmulas.

Según este procedimiento, el reactivo de Grignard se prepara a partir de la 1-levialquil-4-halopiperidina apropiada en tetrahidrofurano. El halógeno, representado por "halo", es con preferencia cloro o bromo. Luego se



añade el derivado de tiaxantona que se quiera a la mezcla de reacción. Estas tiaxantonas, substituídas con X y/o X', son conocidas en el ramo, o se pueden obtener por métodos substancialmente iguales a los descritos en la bibliografía para preparar las tiaxantenas conocidas. Después de hidrolizar el reactivo de Grignard, la 1-alquil-4-(10-hidroxi-10-tiaxantil)-piperidina se aísla y deshidrata para obtener la 1-alquil-4-(10-tiaxantiliden)-piperidina deseada, que puede aislarse como sal ácida de adición.

La deshidratación constituye una característica especial de este invento, pues se ha comprobado que el ácido fórmico es incomparable para lograrla.

Con fines terapéuticos, los productos obtenidos según este invento se administran de modo conveniente como sales, y la dentidad del ácido, inorgánico u orgánico, tiene poca importancia, con tal que no sea tóxico. Las sales se consideran por ello equivalentes a las bases.

Los nuevos compuestos y el procedimiento perfeccionado de elaborarlos se describen con más detalle en los siguientes ejemplos ilustrativos.

#### EJEMPLO 1º

##### 1-Metil-3-(10-tiaxantiliden)-piperidina.

##### Fase A. Preparación de cloruro de 1-metil-4-piperidilmagnesio.

Se ponen limaduras de magnesio (3,65 g. 0,150 atg.) en un frasco de cuatro bocas y 1 litro de capacidad, provisto de dos embudos separadores de 500 ml., condensador y agitador. En el aparato se mantiene un atmósfera de nitró-



5 geno durante toda la reacción. Como iniciador se agrega 1 ml. de una solución etilética de bromuro de etilmagnesio, y luego una solución de 20,1 g. (0,150 mol.) de 1-metil-4-cloropiperidina en 250 ml. de tetrahidrofurano seco exento de peróxido, a gotas, por uno de los embudos, para mantener un reflujo moderado. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta otras dos horas a reflujo.

Fase B. Preparación de 1-metil-4-(10-hidroxi-10-tioxantil)-piperidina.

10 La mezcla de reacción de la fase A se enfría a 5-10°C. y se agita a esta temperatura, mientras se añade una suspensión de 23,5 g. (0,111 mol.) de tioxantona en 300 ml. de tetrahidrofurano en el tiempo de una hora, por el segundo embudo separador. Después de dos horas de agita-  
15 ción, mientras se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se restituye a 10°C., y se añaden despacio 15 ml. de agua, agitando vigorosamente. La mezcla de reacción se deja reposar por la noche a temperatura ambiente.

20 El disolvente tetrafurano se retira en vacío a 50°C, y el sólido resultante se extrae de continuo ocho horas con cloroformo en un aparato de Soxhlet. La eliminación del disolvente cloroformo en vacío da 37,4 g. de sólido blanco, que se purifica convirtiéndolo en el maleato ácido  
25 con ácido maleico.

La recristalización del maleato en una mezcla de disolvente cloroformo-éter etílico da 19,8 g. (41,7%) de maleato, con p.fus. a 196,1-198,6°C. (descomposición). La base libre se obtiene agitando el maleato con 300 ml.  
30 de una solución de hidróxido sódico al 10% durante diez



minutos a 52°C., filtrando y desecando el sólido resultante a 75°C. La recristalización en una mezcla de disolvente cloroformo-hexano da 12,7 g. (36,7%) de un sólido de color canela claro, que funde a 188,6-191,1°C. Recristalizando más se obtiene una muestra analítica, con p.fus. a 192,6-193,4°C;  $\lambda_{\text{metanol}}^{\text{max}}$  214 m $\mu$ ;  $\xi$  24,690; 267 m $\mu$ .  $\xi$  11,536; resalto en 251,4 m $\mu$ ; mínimo a 238-40 m $\mu$ .

**Análisis:**

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NOS: C, 73,26; H, 6,80.

Hallado: C, 73,19; H, 7,10.

**Fase C. Preparación de 1-metil-4-(10-tioxantilidén)-piperidina.**

Una solución de 12,15 g. (0,0391 mol.) de 1-metil-4-(10-hidroxi-10-tioxantil)-piperidina y 150 ml. de ácido fórmico al 98-100% se calienta a reflujo dos horas en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentra hasta unos 30 ml. en vacío a 50°C. y se vierte luego en 200 ml. de una solución de hidróxido sódico al 10% enfriada a 0°C. con hielo. El sólido blanco insoluble se filtra con aspiración, se disuelve en 200 ml. de cloroformo, y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el sulfato sódico por filtración, y la solución se concentra a presión reducida hasta reducirla a un aceite anaranjado claro. Este se convierte en maleato ácido, con p.fus. a 169,8-174,8°C. (dese.), añadiendo una solución de ácido maleico en alcohol etílico, y precipitando luego la sal con éter etílico. Varias recristalizaciones en acetato de etilo o en una mezcla disolvente de alcohol etílico-éter etílico aumentan el p.fus. a 180,3-182,8°C. (dese.). Sin embargo, el punto de fusión no es constante aún, pues nue-



vas rescrystalizaciones lo siguen elevando.

La preparaci3n de maleato con p.fus. a 180,3-182,8°C. (dese.) se convierte en la base libre por agi-  
 taci3n con 100 ml. de una soluci3n de hidr3xido s3dico  
 5 al 10% a 5-10°C., seguida de extracci3n con 3ter. Des-  
 pu3s secar el extracto etilet3reo con sulfato s3dico  
 anhidro, filtrarlo y concentrarlo a presi3n reducida,  
 el s3lido blanco resultante, 5,15 g. (45,0%), con p.fus.  
 a 120,0-122,0°C., se recrystaliza en hexano y da una  
 10 muestra anal3tica con p.fus. a 120,5-122,3°C.;  $\lambda$  etanol  
 m3x.  
 231 mp.  $\xi$  26,531; 266 mp.  $\xi$  14.582; 310 mp.  $\xi$  2,899;  
 $\lambda$  etanol  
 m3n 218-19 mp. 256 mp. 295-6 mp.

An3lisis:

Calculado para  $C_{19}H_{19}NS$ : C, 77,76; H, 6,53; N, 4,77.

15 Hallado: C, 77,76; H, 6,79; N, 4,56.

#### EJEMPLO 2\*

#### 1-Metil-4-(2-cloro-10-tiaxantiliden)-piperidina.

##### Fase A. Preparaci3n de cloruro de 1-metil-4-piperidilmagnesio.

20 Se ponen limaduras de magnesio (2,43 g. 0,1 atg.)  
 en un frasco de tres bocas y 500 ml. de cabida, provisto  
 de agitador, condensador y embudo cuentagotas, y prote-  
 gido con tubos desecadores llenos de cal s3dada. En el apa-  
 rato se mantiene durante todo el experimento una atm3sfe-  
 25 ra de nitr3geno. Se cubre el magnesio con 20 ml. de tetra-  
 hidrofurano seco, y se a3ade un cristal de yodo. Se  
 agrega bromuro de etilo (1,09 g. 0,1 mol.), y la mezcla  
 se agita y se calienta, si hace falta, para iniciar la



5 formación de bromuro de etilmagnesio. Terminada la reacción, se calienta la solución a reflujo, y se agita mientras se añade a gotas una solución de 13,36 g. (0,1 mol.) de 1-metil-4-cloropiperidina en tetrahidrofurano (volumen de la solución, 61 ml.), aplicando el calor necesario para mantener el reflujo. Al final de la adición, se sigue agitando, y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo una hora.

10 Fase B. Preparación de 1-metil-4-(2-cloro-10-hidroxi-10-tioxantil)-piperidina.

15 La solución de reactivo de Grignard obtenida en la fase A se enfría a 5-10°C., y se agita a esta temperatura mientras se añade en porciones 2-clorotioxantona (17,3 g., 0,07 mol.). Se retira luego el baño refrigerante, y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se destila la mayor parte del disolvente a 40-50°C. y a presión reducida, y al residuo se añaden 150 ml. de benceno. Se agita la mezcla, y se enfría en un baño de hielo, mientras se añaden a gotas 20 150 ml. de agua, agitando, para hidrolizar el reactivo de Grignard. Se decanta la capa bencénica, y el residuo se extrae con tres porciones sucesivas de 75 ml. de benceno hirviendo. Se reúnen los extractos bencénicos, se destila el disolvente, y el residuo se deseca en el baño de vapor a presión reducida. El sólido amarillo oleoso 25 pesa 24,2 g., y se recrystaliza en alcohol isopropílico para obtener 9,4 g. de producto, con p.fus. a 221,8-222,8°C. que no cambia al seguir recrystalizando.

791419



**Análisis:**

Calculado para  $C_{19}H_{20}ClNOS$ : C, 65,97; H, 5,83; N, 4,05;  
Cl, 10,25.

Hallado: C, 66,01; H, 5,84; N, 4,00;  
Cl, 10,13.

5

**Fase C. Preparación de maleato ácido de 1-metil-4-(2-cloro-10-tiaxantiliden)-piperidina.**

10

15

20

Se disuelve 1-metil-4-(2-cloro-10-hidroxi-10-tiaxantil)-piperidina (4,0 g. 0,0116 mol.) en 52 ml. de ácido fórmico al 98-100%. La solución se calienta 2 1/2 horas a reflujo. Luego se destila el exceso de ácido fórmico a presión reducida, se disuelve el residuo en agua, y la solución se alcaliniza con hidróxido sódico, con lo que precipita la base. Se extrae la mezcla con benceno; los extractos reunidos se lavan con agua, y se destila el disolvente, que deja 3,8 g. de la base amarga. Esta se convierte en maleato ácido disolviéndola en éter absoluto y agregando la solución a un exceso 10% molar de ácido maleico en alcohol absoluto. Después de diluir más con éter absoluto, se obtiene el maleato ácido del producto en forma de sólido cristalino, con p.fus. a 189,1-190,1°C., en cantidad de 4,46 gramos. Una recrystalización en alcohol absoluto eleva el p.fus. a 193,1-194,1°C., que se mantiene al recrystalizar de nuevo.

**Análisis:**

25

Calculado para  $C_{19}H_{18}ClNS.C_4H_4O_4$ : C, 62,22; H, 4,99; N, 3,16

Hallado: C, 61,92; H, 5,22; N, 3,11

**EJEMPLO 3º**

Siguiendo las técnicas descritas en el ejemplo 2º, pero reemplazando en la fase B la 2-clorotiaxantona por una



cantidad equimolecular de una de las siguientes:

5

- 2-metiltiaxantona
- 2-isopropiltiaxantona
- 2-trifluorometiltiaxantona
- 2-metoxitiaxantona
- 2-isopropoxitiaxantona
- 2-fluortiaxantona
- 3-clortiaxantona
- 4-clortiaxantona
- 2,8-diclorotiaxantona
- 2-bromotiaxantona
- 1-cloro-4-metiltiaxantona,

10

y aplicando en substancia los procedimientos del ejemplo 2º, se obtienen respectivamente:

15

- 1-metil-4-(2-metil-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(2-isopropil-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(2-trifluorometil-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(2-metoxi-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(2-isopropoxi-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(2-fluoro-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(3-cloro-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(4-cloro-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(2,8-dicloro-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(2-bromo-10-tiaxantiliden)-piperidina
- 1-metil-4-(1-cloro-4-metil-10-tiaxantiliden)-piperidina.

20

25

EJEMPLO 4º

Procediendo como en el ejemplo 2º, pero empleando en la fase A, en vez de 1-metil-4-cloropiperidina, una cantidad equimolecular de

30

- 1-alil-4-cloropiperidina
- 1-propil-4-cloropiperidina,

y siguiendo luego en substancia la misma técnica descrita en el citado ejemplo, se obtienen respectivamente:

281419 SE



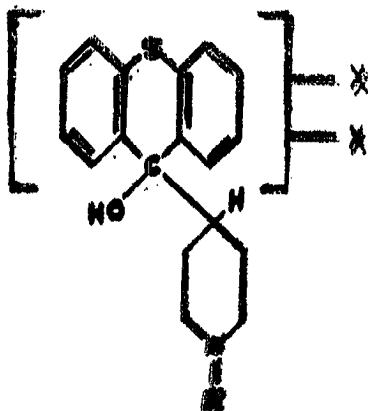
1-alil-4-(10-tioxantiliden)-piperidina

1-propil-4-(10-tioxantiliden)-piperidina.

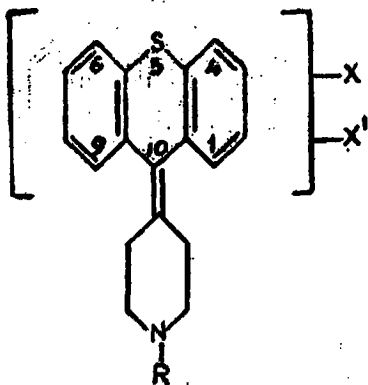
=====; N O T A :=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de tioxanteno, caracterizado porque un compuesto de fórmula



se deshidrata por reacción con ácido fórmico, para obtener un compuesto de la siguiente estructura:



281419



eligiéndose en ambas fórmulas X y X' respectivamente del grupo integrado por hidrógeno, halógenos, levialquilos, perfluorolevialquilos, levialcoxilos y fenilos; y R del grupo compuesto por levialquilos y levialquenilos.

5

2. Procedimiento para la obtención de derivados de tiaxanteno.

Esta memoria consta de once páginas escritas por una sola cara.

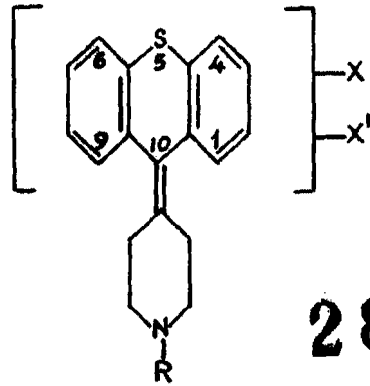
BARCELONA; 25 SEP. 1962

P. A.

25 SEP

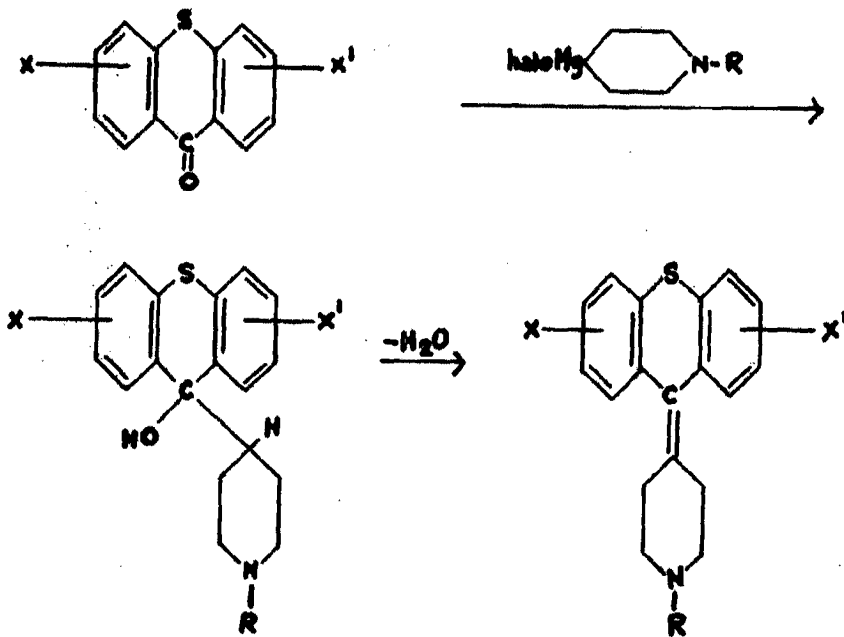


7486



281419

Formula 1



Formula 2

P.A.  
*[Handwritten signature]*